



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών  
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΑΘΗΝΩΝ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΝΕΥΡΩΤΟΛΟΓΙΑ-ΑΚΟΟΛΟΓΙΑ»  
ΠΕΡΙΟΔΟΣ 2019-2021

ΤΙΤΛΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

«ΩΤΟΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΗΝ ΒΑΡΗΚΟΪΑ ΑΠΟ ΘΟΥΡΥΒΟ: ΔΕΛΟΜΕΝΑ  
ΑΠΟ ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΕ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΖΩΑ ΚΑΙ ΑΝΘΡΩΠΙΝΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ. ΜΙΑ  
ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ»

ΕΠΙΒΛΕΠΟΝΤΕΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:

ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΜΠΙΜΠΑΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ, ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ, ΕΚΠΑ  
ΓΑΖΟΥΛΗ ΜΑΡΙΑ, ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ, ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ, ΕΚΠΑ  
ΔΕΒΕΝΤΖΗ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ, ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ, ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ, ΕΚΠΑ

ΙΩΑΝΝΙΔΗΣ ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ  
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟΣ ΦΟΙΤΗΤΗΣ

ΑΜ: 20190977

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

### 1) Περίληψη-Abstract

### 2) Εισαγωγή

1. Βαρηκοΐα από θόρυβο
2. Η οδός του μεταβολικού και οξειδωτικού στρες στο εσωτερικό αυτί
3. Η ανάλυση του μηχανισμού φλεγμονής στη Βαρηκοΐα από θόρυβο
4. Μέτρα πρόληψης για τη βαρηκοΐα από θόρυβο

### 3) Μεθοδολογία

1. Περιγραφική ανασκόπηση άρθρων
2. Στρατηγική αναζήτησης
3. Κριτήρια συμπερίληψης μελετών
4. Κριτήρια αποκλεισμού μελετών
5. Τελική επιλογή μελετών

Πίνακας 1. Κείμενα που συμπεριελήφθησαν

### 4) Αποτελέσματα

1. Αντιοξειδωτικά
2. Βιταμίνες και Ιχνοστοιχεία
3. Αντιδιαβητικά
4. Ανταγωνιστές ασβεστίου
5. Αντι-αποπτωτικοί παράγοντες
6. Διάφορα άλλα φάρμακα

Πίνακας 2. Πίνακας Θεραπευτικών Παρεμβάσεων

### 5) Συζήτηση

1. Η από του στόματος χορήγηση αντιοξειδωτικών N-ακετυλο-κυστεΐνη (NAC), Ginseng, Sylimarin και Ebselen-Μελλοντικές κατευθύνσεις
2. Η από του στόματος χορήγηση με ACEMg - Μελλοντικές κατευθύνσεις
3. Ο ρόλος του αντιδιαβητικού μετφορμίνης στην πρόληψη του οξειδωτικού στρες- Μελλοντικές κατευθύνσεις
4. Η ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C ως αντι-αποπτωτικός παράγοντας στο μηχανισμό απόπτωσης του κοχλίου-Μελλοντικές Κατευθύνσεις
5. Ο ρόλος της Τριφωσφορικής Αδενοσίνης (ATP) ως ανταγωνιστής του  $Ca^{+2}$  στη βαρηκοΐα από θόρυβο – Μελλοντικές κατευθύνσεις
6. Η προστατευτική επίδραση της προποφόλης στη βαρηκοΐα από θόρυβο- Περιορισμοί - Μελλοντικές κατευθύνσεις

### 6) Συμπεράσματα

### 7) Βιβλιογραφία

## 8) Παράρτημα

Πίνακας 3. Πίνακας Ακρωνυμίων

### Ευχαριστίες

Η παρούσα Διπλωματική Εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών της Ιατρικής Σχολής Αθηνών «Νευροτολογία-Ακοολογία» για την περίοδο 2019-2021, υπό την επίβλεψη του καθηγητή κ. Μπίμπα Αθανάσιου. Η διενέργεια μιας διπλωματικής εργασίας είναι μια διαδικασία που απαιτεί συνέπεια, χρόνο, κόπο και σωστή καθοδήγηση. Για την άριστη περάτωση αυτού του σκοπού χρειάστηκε η συνεργασία μιας ομάδας ανθρώπων, τους οποίους θα επιθυμούσα να ευχαριστήσω.

Εκφράζω την ευγνωμοσύνη μου στον Διευθυντή και Καθηγητή κ. Μπίμπα Αθανάσιο, για το χρόνο και τον κόπο του, όσο και για την καθοδήγηση και την έμπνευση που μας προσφέρει απλόχερα.. Η στήριξή του ήταν παρούσα σε όλα τα στάδια της εκπαίδευσής μου και με τις πολύτιμες συμβουλές του υπήρξε αρωγός της προσπάθειάς μου. Ευχαριστώ ακόμη και τον καθηγητή κ. Νικολόπουλο Θωμά, ο οποίος, μαζί με τον καθηγητή Μπίμπα, με τόση θέρμη μας υποδέχτηκε στους κόλπους της Νευροτολογίας-Ακοολογίας και μοιράστηκε μαζί μας τις γνώσεις και τις συμβουλές του. Θα ήθελα να ευχαριστήσω επιπλέον όλο το διδακτικό προσωπικό του Προγράμματος, οι οποίοι με θυσία του ελεύθερου χρόνου τους συνέβαλαν στην εξειδικευμένη εκπαίδευσή μας σε ένα τόσο περίπλοκο επιστημονικό γρίφο, όπως η Νευροτολογία-Ακοολογία. Τέλος να ευχαριστήσω την οικογένεια μου που εώς και σήμερα με στηρίζει με κάθε δυνατό τρόπο σε κάθε μου βήμα.

## 1. Περίληψη

**Θεωρητικό Υπόβαθρο:** Ο θόρυβος αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα στην ποιότητα ζωής των εργαζομένων στις σύγχρονες βιομηχανικές κοινωνίες. Οι εργαζόμενοι στο βιομηχανικό τομέα, οι στρατιωτικοί, οι μουσικοί καθώς και το σύνολο του πληθυσμού που εκτίθεται σε δυνατό θόρυβο το μεγαλύτερο μέρος της ημέρας φαίνεται να εμφανίζουν μεγαλύτερο ποσοστό βαρηκοΐας. Υπάρχουν πολλές μελέτες για μια σειρά φαρμακευτικών ουσιών που φαίνεται να δρουν προστατευτικά στη βαρηκοΐα από θόρυβο.

**Σκοπός:** Σκοπός της εργασίας είναι η περιγραφική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που έχει δημοσιευθεί την τελευταία δεκαετία για το θέμα αυτό με στόχο την αποτύπωση αποτελεσματικών και ωφέλιμων φαρμακευτικών επιλογών για την προστασία της ακοής σε ανθρώπους που εκτίθενται σε θόρυβο.

**Μέθοδος:** Στην παρούσα εργασία διενεργήθηκε μια περιγραφική βιβλιογραφική ανασκόπηση μέσω της χρήσης των βάσεων δεδομένων PubMed, Cochrane Library και Google Scholar. Με βάση την αναζητήσή αυτή και περιορισμό την τελευταία δεκαετία, τα κείμενα σε αγγλική γλώσσα και πλήρη κείμενα προέκυψαν 526 άρθρα. Στη συνέχεια με βάση περαιτέρω φιλτράρισμα βάσει του περιεχομένου, προέκυψαν 17 άρθρα τα οποία χρησιμοποιήθηκαν για τη συγγραφή της εργασίας. Η δομή του κειμένου ελέγχθηκε με βάση τη λίστα ελέγχου για systematic review του PRISMA.

**Αποτελέσματα:** Διενεργήθηκαν αρκετές μελέτες αλλά και ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας την τελευταία δεκαετία όμως ακόμα δεν έχει καθιερωθεί προστατευτικό φαρμακευτικό πρωτόκολλο στην έκθεση στο θόρυβο. Ωστόσο, στους παράγοντες που ελέγχθηκαν και θα μπορούσαν να αποτελέσουν κομμάτι αυτής της προσπάθειας συμπεριλαμβάνονται η ακετυλοκυστεΐνη, το ginseng, το ebselen, το σύμπλεγμα ACEMg, η μετφορμίνη, η νιφεδιπίνη, η ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C και η προποφόλη.

**Συμπεράσματα:** Το ACEMg διαδραματίζει ρόλο στη διατήρηση της ακοής στη βαρηκοΐα από θόρυβο σε πειράματα ζώων. Η N-ακετυλο-κυστεΐνη και πιο πρόσφατα το ebselen ως αντιοξειδωτικά φάρμακα έχουν δείξει πολλά υποσχόμενη προληπτική δράση στη βαρηκοΐα από θόρυβο και απαιτείται περαιτέρω τεκμηρίωση αυτής ώστε να χρησιμοποιηθούν στην καθημερινή πρακτική. Το ginseng δεν έχει επαρκώς αποδεδειγμένη ωτοπροστατευτική δράση και οι έως τώρα μελέτες δεν έχουν καταδείξει σημαντικά αποτελέσματα ενώ η σιλυμαρίνη χρειάζεται περαιτέρω μελέτη για να αποδειχθεί η ωτοπροστατευτική της δράση. Η μετφορμίνη είναι ένα ευρέως διαδεδομένο φάρμακο η ωτοπροστατευτική δράση της οποίας απαιτεί περαιτέρω μελέτη για να εξακριβωθεί. Η ATP εμπλέκεται στην πρόληψη της βαρηκοΐας από θόρυβο. Βάσει αυτής η νιφεδιπίνη μπορεί να έχει προφυλακτική δράση έναντι της βαρηκοΐας από θόρυβο. Η συστηματική χορήγηση προποφόλης αλλά και η ενδοπεριτοναϊκή έγχυση APC έδειξαν ωτοπροστατευτική δράση έναντι της βαρηκοΐας από θόρυβο ωστόσο είναι υπό αμφισβήτηση η δυνατότητα χρήσης τους στην καθημερινή πρακτική.

Λέξεις κλειδιά: Βαρηκοΐα από θόρυβο και φαρμακευτικοί παράγοντες, Προληπτική δράση φαρμακευτικών παραγόντων στη βαρηκοΐα από θόρυβο, Στρατηγικές πρόληψης στη βαρηκοΐα από θόρυβο, Ωτοπροστατευτικοί παράγοντες στη βαρηκοΐα από θόρυβο

## 1. Abstract

**Theoretical Background:** The effect of noise in modern industrial societies is a major problem for people's quality of life. Especially industrial workers, men that work in the military, musicians and in general people exposed in noise seem to have more frequently hearing loss. There are many studies on a range of drugs that seem to protect against noise-induced hearing loss.

**Aim:** The aim of this study is to review a wide range of clinical trials and literature that have been recorded the last ten years on this topic in order to capture effective and beneficial drug options that can protect against noise-induced hearing loss.

**Method:** In the present essay, a narrative review was performed using the PubMed, Cochrane Library and Google Scholar databases. Based on this search and restriction of the articles that are included in the last decade, are available in English and in full text 526 articles emerged. Then, based on further content filtering, exclusion of articles that did not refer to the preventive action of pharmaceutical 17 articles were used to write the paper. The structure of the text was checked based on the checklist for systematic review of PRISMA.

**Results:** Several studies and literature reviews have been conducted in the last decade but no protective pharmaceutical protocol has been established in noise exposure. However, factors that have been tested and could be part of this effort include acetylcysteine, ginseng, ebselen, the ACEMg complex, metformin, nifedipine, activated protein C, and propofol.

**Conclusions:** ACEMg plays a role in maintaining hearing in noise-induced hearing loss according to animal experiments. N-acetyl-cysteine and more recently ebselen as antioxidants have shown promising results in prevention of noise-induced hearing loss and need further documentation to be used in daily practice. Ginseng does not have a sufficiently proven otoprotective effect and studies to date have not shown significant results. Moreover, silymarin requires further study to prove its otoprotective effect. Metformin is a widely used drug whose otoprotective effect requires further study to determine. ATP is involved in the prevention of noise hearing loss. Based on this, nifedipine may have a prophylactic effect against noise-induced hearing loss. The systemic administration of propofol and the intraperitoneal injection of APC have shown otoprotective effect against noise hearing loss, however, their applicability in daily practice is questionable.

**Keywords:** NIHL, Noise-induced hearing loss, Noise exposure, Noise, Otoprotectants, Pharmacological agents, Pharmaceutical prevention, Otoprotection strategy

## 2.Εισαγωγή

Ως θόρυβος μπορεί να οριστεί οποιοσδήποτε ανεπιθύμητος ή και επιθυμητός ήχος που υπερβαίνει ένα δεδομένο επίπεδο ακουστικής πίεσης . Ο θόρυβος έχει τη δυνατότητα να προκαλέσει παροδική ή και μόνιμη απώλεια της ακοής. Ο όρος βαρηκοΐα από θόρυβο αναφέρεται σε πτώση της ακουστικής οξύτητας ως αποτέλεσμα έκθεσης στο θόρυβο[1].

Οι πηγές τέτοιων θορύβων είναι κοινές και ποικίλες. Στους νέους ανθρώπους μια συχνή αιτία είναι η χρήση συσκευών αναπαραγωγής μουσικής και οι συχνές επισκέψεις σε κέντρα διασκέδασης και συναυλίες. Στους ενήλικες ο θόρυβος από πυροβολισμούς, από μηχανήματα και από μηχανές και αεροσκάφη είναι συνήθη αίτια βαρηκοΐας από θόρυβο. [1,2]

Σήμερα είναι δυνατή η ποσοτική μέτρηση του θορύβου μέσω της διαβάθμισης της τάξης του θορύβου και τη χρήση δοσίμετρων θορύβου που εισήχθησαν για πρώτη φορά στις αρχές του 1970 και αντιπροσωπεύουν τον ακρογωνιαίο λίθο στα σύγχρονα προγράμματα διατήρησης της ακοής. Τα δοσίμετρα είναι πολύ χρήσιμα για τον υπολογισμό της έκθεσης σε εργασιακό θόρυβο και λειτουργούν αποτυπώνοντας στιγμιαίες καταγραφές κάθε λίγα λεπτά ή κάθε ώρα. Με αυτές τις μετρήσεις μπορεί να δημιουργηθεί ένας χάρτης θορύβου για τον εργασιακό χώρο για όλη τη διάρκεια του εργασιμου ωραρίου βάση του οποίου μπορεί να καθοριστεί και το πρόγραμμα προστασίας από τον θόρυβο για κάθε εργαζόμενο [3].

### α. Βαρηκοΐα από θόρυβο

Η βαρηκοΐα από θόρυβο μπορεί να είναι παροδική και περιγράφεται ως παροδική αύξηση του ουδού της ακοής (TTS) ή μόνιμη και περιγράφεται ως μόνιμη αύξηση του ουδού της ακοής (PTS) όταν είναι αποτέλεσμα επανειλημμένης έκθεσης σε θόρυβο ενώ αν είναι αποτέλεσμα ενός μοναδικού επεισοδίου έκθεσης σε δυνατό θόρυβο τότε χρησιμοποιείται ο όρος ακουστικό τραύμα. Οι περιπτώσεις αυτές συχνά συνοδεύονται από εμβόες και υπερακουσία. Αν και υπήρχε παλιά η υπόθεση ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των TTS και PTS, πλέον είναι καλά αντιληπτό από ερευνητικές μελέτες ότι διαφορετικός παθογενετικός μηχανισμός είναι υπεύθυνος σε κάθε περίπτωση. Η μόνη αποδεκτή συσχέτιση είναι ότι αν ένας παράγοντας είναι αρκετός για να προκαλέσει TTS τότε μπορεί να είναι αρκετός να προκαλέσει και PTS αν και όχι απαραίτητα ίδιου βαθμού. [1]

Ως εκ τούτου, το PTS μπορεί να οριστεί ως αύξηση του ουδού ακοής που προκαλείται από θόρυβο που επιμένει μετά από μια περίοδο ανάπαυσης μετά την έκθεση. Σε ζωικά μοντέλα, η ανάπαυση έχει παρατηρηθεί ότι μπορεί να διαρκέσει έως και 3 εβδομάδες, επομένως μπορεί να είναι πρόωρο να οριστεί μια αύξηση του ουδού ακοής ως προσωρινή έως ότου παρέλθουν 3 εβδομάδες μετά την έκθεση, οπότε και αρχίζει να εμφανίζεται μια μόνιμη αύξηση του ουδού ακοής.[4] Ωστόσο, το παράθυρο ευκαιρίας για παρέμβαση και διακοπή αυτής της πορείας σε επίπεδο κλινικής σημασίας έχει αποδειχθεί επανειλημμένα ότι λήγει περίπου 72 ώρες μετά την έκθεση στο θόρυβο [5]. Τυπικά η περιοχή συχνοτήτων που επηρεάζεται πιο συχνά είναι μεταξύ 3 και 6 kHz, με συχνότερη τα 4 kHz στους ενήλικες άντρες.[1,6] Όσο αυξάνεται η διάρκεια έκθεσης και η ένταση του θορύβου η βαρηκοΐα επεκτείνεται σε υψηλότερες και χαμηλότερες συχνότητες.[1,7]

Η TTS προκύπτει σαν αποτέλεσμα μιας ποικιλίας αντιστρέψιμων αλλαγών που προκαλούνται στον κοχλία. Οι περισσότερες αλλαγές αντιστρέφονται και ο ουδός της ακοής επιστρέφει στο φυσιολογικό συνήθως μετά την

παρέλευση 8-10 ωρών εφόσον το άτομο παραμείνει σε περιβάλλον με ήχο χαμηλότερο από 76-78 dB και η αύξηση στον ουδό της ακοής δεν είναι παραπάνω από 30 dB. [1,8]

Τέλος το ακουστικό τραύμα παρουσιάζεται ως βαρηκοΐα που προκύπτει μετά από ένα μεμονωμένο περιστατικό έκθεσης σε θόρυβο και παραμένει. Επεισόδια υψηλής ακουστικής ενέργειας, όπως εκρήξεις, μπορεί να οδηγήσουν σε αιφνίδιο, μόνιμο τραυματισμό του κοχλίου και του μέσου ωτός. Ένα ακουστικό τραύμα μπορεί να προκαλέσει βλάβη τόσο στα έσω όσο και στα έξω τριχωτά κύτταρα του κοχλίου, στα στηρικτικά κύτταρα και τον καλυπτήριο υμένα. Οι εμβοές είναι ένα πολύ συχνό επακόλουθο του ακουστικού τραύματος και συχνά είναι πιο ενοχλητικές από τις περιπτώσεις ασθενών με προοδευτική μακροχρόνια βαρηκοΐα από θόρυβο. [1,9,10] Σύμφωνα και με τον Οργανισμό για την Ασφάλεια και την Υγεία στην Εργασία (OSHA) δεν πρέπει να υπάρχει απροστάτευτη έκθεση που να υπερβαίνει τα 140 dB SPL αν και υπάρχουν περιπτώσεις ατόμων που είναι πιο επιρρεπή και μπορεί να παρουσιάσουν ακουστικό τραύμα σε ακουστική πίεση χαμηλότερη από 132 dB SPL [11]. Ήχοι μεταξύ 132-140 dB SPL και 170-180 dB SPL συνήθως προκαλούν μεγαλύτερη βλάβη στον κοχλίο, ενώ ήχοι που υπερβαίνουν τα 170-180 dB SPL οδηγούν σε μεγαλύτερη βλάβη στο μέσο ούς και πιο συγκεκριμένα μπορεί να οδηγήσουν σε ρήξη της τυμπανικής μεμβράνης ή εξάρθρωση της οσταριακής αλύσου [9,12].

## β. Παθοφυσιολογία: Η οδός του μεταβολικού και οξειδωτικού στρες στο έσω ους

Οι μηχανισμοί δράσης πίσω από την απώλεια ακοής που προκαλείται από το θόρυβο είναι ευρέως αποδεκτοί ως δυο ειδών: 1) η μηχανική βλάβη στον κοχλίο που προκαλείται από το τραύμα της δόνησης, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια ροής αίματος και δομική βλάβη στα τριχωτά κύτταρα και στα λοιπά υποστηρικτικά κύτταρα, και 2) οι παράγοντες που πυροδοτούν το μεταβολικό στρες, το οποίο ενεργοποιεί τον κυτταρικό θάνατο, ή ένα αποπτωτικό μονοπάτι που ξεκινά από το σχηματισμό δραστικών μορφών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species, ROS), που προκαλούν πρόσθετες συνέπειες όπως η αγγειοσυστολή, που οδηγεί στην απώλεια τόσο των τριχωτών κυττάρων, όσο και άλλων στηρικτικών κυττάρων εντός του κοχλίου [13].

Υπάρχουν αρκετά πιθανά σημεία παρέμβασης και στα δύο μονοπάτια, ενώ οι περισσότερες πιθανότητες παρέμβασης βρίσκονται στη δεύτερη περίπτωση, όπου η επίδραση της βλάβης των ελεύθερων ριζών μπορεί να προληφθεί, να μετριαστεί ή να αποτραπεί σε πολλά στάδια του κύκλου ζωής, στα οποία περιλαμβάνονται:

- Η μίμηση της ενδογενούς αντιοξειδωτικής άμυνας της γλουταθειόνης (GSH) για την απομάκρυνση ή την πρόληψη του σχηματισμού ROS μέσω εξωγενών αντιοξειδωτικών θεραπευτικών στρατηγικών. [14]
- Η αύξηση της κοχλιακής ροής του αίματος για τη διατήρηση της μεταβολικής ομοιόστασης διακόπτοντας έτσι τον κύκλο παραγωγής ROS (το τραύμα από θόρυβο προκαλεί αγγειοσυστολή, οδηγώντας σε παραγωγή ROS, η οποία με τη σειρά της προκαλεί αγγειοσυστολή, προκαλώντας περαιτέρω παραγωγή ROS, επ' αορίστου ή έως ότου επιτευχθεί ο κυτταρικός θάνατος) μέσω αγγειοδιασταλτικών, συμπεριλαμβανομένων των στεροειδών. [15]
- Ρύθμιση της ενδοκυττάριας ομοιόστασης ασβεστίου (ρύθμιση διαύλων ασβεστίου και κινητοποίηση ασβεστίου) για την προστασία των κυττάρων μέσω
  - ✓ νευροτροφικών παραγόντων (NTF) [16]
  - ✓ μηχανισμών των γλυκοκορτικοειδών [17]

- ✓ προστασίας από την οσμωτική ανισορροπία των κυττάρων που οδηγεί σε είσοδο υγρού στα κύτταρα και ρήξη της μεμβράνης λόγω της αύξησης του εξωκυττάρου γλουταμινικού οξέος [18]
  - ✓ μείωσης των μηχανισμών θανάτου των κυττάρων που προκαλούνται από την καλπαΐνη και την καλσινευρίνη [Αναστολείς αντι-αποπτωτικής πρωτεΐνης Bcl-2 της ανοδικής καλινουρίνης και Αναστολείς της κασπάσης (μεσολαβούμενος από υποδοχείς ή μιτοχόνδρια), συμπεριλαμβανομένης της οδού JNK και της πρόληψης της κασπάσης που προκαλείται από μιτοχόνδρια] [19, 20, 21]
  - ✓ κινασών που ενεργοποιούνται από το άγχος [22]
- Μιτοχονδριακή προστασία μέσω NTF
  - Ακουστική νευρική προστασία πέρα από τα τριχωτά κύτταρα μέσω του NTF [23]
  - Συνεργική δραστηριότητα μεταξύ των παραγόντων.

Η διαδικασία οξειδωτικού στρες και απόπτωσης τριχωτών κυττάρων θεωρείται ότι συμβαίνει οποτεδήποτε, μπορεί να εμφανιστεί από κάποιες ώρες έως και αρκετές εβδομάδες μετά. Αυτή η ίδια μεταβολική οδός μπορεί να ξεκινήσει τόσο από θόρυβο όσο και από ωτοτοξικότητα επομένως πολλές τρέχουσες βιώσιμες φαρμακευτικές παρεμβάσεις για την απώλεια ακοής βρίσκονται υπό διερεύνηση για αυτές τις ενδείξεις. Οι μηχανισμοί δράσης των εμβοών εξακολουθούν να είναι σε μεγάλο βαθμό άγνωστοι, ωστόσο διεξάγονται επίσης έρευνες που επιχειρούν να παρέμβουν σε αυτήν την ίδια μεταβολική οδό για τις εμβοές. [13]

### γ. Η ανάλυση του μηχανισμού φλεγμονής στη Βαρηκοΐα από θόρυβο

Αν και η απώλεια ακοής που σχετίζεται με τον θόρυβο (NRHL) παραμένει συνδεδεμένη με το οξειδωτικό στρες, ισχυρές ενδείξεις υποδηλώνουν ότι η φλεγμονή είναι επίσης ένας σημαντικός παράγοντας αυτής της διαταραχής. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει φλεγμονώδεις αποκρίσεις στον κοχλία μετά από έκθεση σε τραυματικό θόρυβο που συνεπάγεται αύξηση της ρύθμισης των προφλεγμονωδών μεσολαβητών και ταχεία στρατολόγηση φλεγμονωδών κυττάρων από το αγγειακό σύστημα [24]. Μέσα σε λίγες μόνο ώρες μετά την ακουστική υπερδιέγερση, τα λευκοκύτταρα από την αγγειώδη ταινία διεισδύουν στην τυμπανική και αιθουσαία κλίμακα. Είναι σημαντικό ότι δεν υπάρχει η παρουσία φαγοκυττάρων συνήθως στον κοχλιακό πόρο (Scala Media)

Αρκετά γονίδια και πρωτεΐνες που σχετίζονται με τη φλεγμονή έχουν εμπλακεί στην κοχλιακή απόκριση στον θόρυβο ωστόσο, οι ακριβείς μοριακοί μηχανισμοί και ο ρόλος της φλεγμονής στην ανάπτυξη του κοχλιακού τραύματος παραμένουν αδιευκρίνιστοι. [25].

Η χρόνια έκθεση στο περιβαλλοντικό θόρυβο έχει συνδεθεί με φλεγμονώδεις διεργασίες στον κοχλία. Ενδιαφέρον παρουσιάζει ότι ένας αριθμός έξω τριχωτών κυττάρων (OHC) πεθαίνει αμέσως μετά την έκθεση στο θόρυβο, ενώ τα έσω τριχωτά κύτταρα (IHC) αρχικά πεθαίνουν σε πολύ μικρότερους αριθμούς, αλλά ο θάνατός τους συμβαίνει από μερικές ημέρες έως μήνες μετά την έκθεση στο θόρυβο. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο θόρυβος προκαλεί βλάβη στα υποστηρικτικά κύτταρα πριν από τα αισθητηριακά τριχωτά κύτταρα και μπορεί να συνεχίσουν να εκφυλίζονται για μήνες μετά την έκθεση στο θόρυβο [26, 27]. Έχει προταθεί ότι αυτός ο καθυστερημένος θάνατος των τριχωτών κυττάρων σχετίζεται με τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις.

Δεδομένου ότι η βαρηκοΐα από θόρυβο είναι συχνά μια προβλέψιμη μορφή απώλειας της ακοής, η πρόληψη μέσω θεραπευτικής παρέμβασης είναι εφικτή και η μείωση ή η γρήγορη επίλυση της φλεγμονής έχει τη δυνατότητα να είναι αποτελεσματική. Ο TNF-α αναστολέας έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την προκαλούμενη από



θόρυβο παροδική αύξηση του ουδού σε ζώα. Ομοίως, βρέθηκε ότι ένας υποδοχέας του αντι-IL-6-αντισώματος είχε προστατευτική δράση σε ποντίκια που παρουσίαζαν βαρηκοΐα από θόρυβο. Ένα αντιφλεγμονώδες γλυκοκορτικοειδές, η δεξαμεθαζόνη (DEXA), όταν διανέμεται στη μεμβράνη της στρογγυλής θυρίδας, έχει επίσης αποδειχθεί ότι μειώνει την απώλεια ακοής σε ασθενείς μετά από έκθεση τους σε θόρυβο [26, 27].

Η έκθεση στο θόρυβο μπορεί να οδηγήσει ακόμα σε σημαντική βλάβη στις συνάψεις μεταξύ των έσω τριχωτών κυττάρων και των προσαγωγών ακουστικών νευρικών ινών τύπου-I. Αυτή η απώλεια στις συναπτικές σχισμές, που θα μπορούσε να είναι το κύριο αρχικό συμβάν στην εκφυλιστική πτώση που παρατηρείται μετά από την έκθεση στο θόρυβο και δεν ανιχνεύεται στις ακοολογικές εξετάσεις ρουτίνας, έχει ονομαστεί κοχλιακή συναπτοπάθεια. Η επιβεβαίωση της παρουσίας συναπτοπάθειας σε ανθρώπινους πληθυσμούς και της πιθανής συσχέτισης της με φλεγμονώδεις μηχανισμούς, βρίσκεται υπό διερεύνηση [28].

## δ. Μέτρα πρόληψης για τη βαρηκοΐα από θόρυβο

Για την πρόληψη της βαρηκοΐας από θόρυβο υπάρχει μια σειρά μέτρων. Αρχικά έχουν οριστεί από διάφορους οργανισμούς (OSHA, NIOSH, EPA) επιτρεπόμενα όρια έκθεσης αλλά και η νομοθεσία κάθε χώρας όπως και η ελληνική περιλαμβάνει μέτρα για την πρόληψη της έκθεσης σε θόρυβο.

Επιπλέον, σε επαγγέλματα που η έκθεση στο θόρυβο είναι αυξημένη γίνεται χρήση ειδικών ωτοπροστατευτικών συσκευών-ωτοασπίδων. Το 1945 διατέθηκαν στο λιανικό εμπόριο οι πρώτες ωτοασπίδες V-51R ενώ στην πορεία οι ωτοπροστατευτικές συσκευές εξελίχθηκαν και σήμερα υπάρχουν ωτοπροστατευτικά μέσα ανάλογα με την ένταση του θορύβου αλλά και για διαφορετικές συχνότητες.

Ωστόσο επειδή πολλές φορές δεν είναι δυνατή η χρήση ωτοπροστατευτικών συσκευών, όπως για παράδειγμα στους μουσικούς, υπάρχει τέλος ένα ακόμα ωτοπροστατευτικό μέτρο που είναι υπό μελέτη και μπορεί να αποτελέσει ένα σύγχρονο προστατευτικό μέσο. Ο λόγος γίνεται για ωτοπροστατευτικά φάρμακα που φαίνεται να έχουν ωτοπροστατευτική δράση στο έσω ους και να λειτουργούν προληπτικά στη βαρηκοΐα από θόρυβο. Ωστόσο η εφαρμογή τους περιορίζεται σε ερευνητικό επίπεδο και χρειάζονται περαιτέρω κλινικές δοκιμασίες και ανάλυση των ήδη υπάρχοντων δεδομένων ώστε να μπορέσουν αυτά τα φάρμακα να μπουν σε εφαρμογή για εργαζόμενους και επαγγελματίες που το χρειάζονται.[1,29]

### 3.Μεθοδολογία

#### α. Περιγραφική ανασκόπηση άρθρων

Η περιγραφική ανασκόπηση άρθρων (narrative review) είναι ένας τύπος ανασκόπησης της υπάρχουσας γνώσης σε ένα αντικείμενο. Είναι απαραίτητο κομμάτι της ερευνητικής διαδικασίας και συμβάλλει στην καθιέρωση ενός θεωρητικού υπόβαθρου. Συμβάλλει στην αναγνώριση μονοπατιών και αποδοχών στη βιβλιογραφία που θα βοηθήσουν στην αναγνώριση κενών και ανεπαρκειών στο αντικείμενο της γνώσης. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μια εμπειριστατωμένη ερευνητική ερώτηση και κατ' επέκταση σε μια αιτιολογημένη έρευνα. [30]

Η παρούσα ανασκόπηση καλείται να δώσει απάντηση στο ποια είναι τα φάρμακα εκείνα που ελέγχθηκαν και παρουσίασαν προστατευτικά αποτελέσματα στον θόρυβο την τελευταία δεκαετία και θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν τόσο για περαιτέρω διερεύνηση όσο και για εφαρμογή στην καθημερινότητα.

#### β. Στρατηγική αναζήτησης

Στην παρούσα εργασία διενεργήθηκε μια περιγραφική βιβλιογραφική ανασκόπηση μέσω της χρήσης των βάσεων δεδομένων PubMed, Cochrane Library και Google Scholar. Οι όροι αναζήτησης που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: “((noise-induced hearing loss) OR (noise exposure) OR (noise) OR otoprotectants)) AND ((pharmacological agents) OR (otoprotectants) OR (pharmaceutical prevention) OR (otoprotection strategy))

#### γ. Κριτήρια συμπερίληψης μελετών

Στην έρευνα συμπεριλήφθηκαν όλες οι μελέτες που αφορούσαν τη χρήση φαρμακευτικών παραγόντων στην πρόληψη της βαρηκοΐας από θόρυβο . Συμπεριλήφθηκαν έρευνες που ανήκαν στην τελευταία δεκαετία, δηλαδή όσες είχαν δημοσιευθεί από το 2011. Δεν τέθηκαν περιορισμοί σχετικά με την οδό χορήγησης μέσω της οποίας χορηγήθηκε ο φαρμακευτικός παράγοντας και συμπεριλήφθηκαν τόσο in vivo όσο και in vitro πειραματικές μελέτες. Επίσης δεν τέθηκαν περιορισμοί σχετικά με το είδος και τα χαρακτηριστικά των παρεμβάσεων ούτε σχετικά με την ακολουθούμενη μεθοδολογία των ερευνών, δηλαδή συμπεριλήφθηκαν κλινικές δοκιμές, μετα-αναλύσεις, τυχαιοποιημένες μελέτες, ανασκοπίσεις και συστηματικές ανασκοπίσεις.

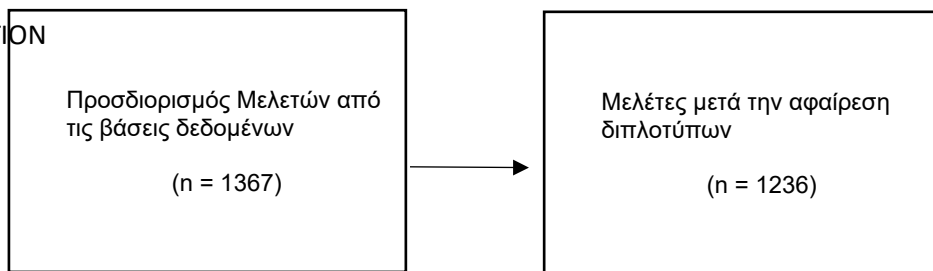
#### δ. Κριτήρια αποκλεισμού μελετών

Αποκλείστηκαν άρθρα τα οποία δεν ήταν διαθέσιμα σε πλήρες κείμενο (full-text) καθώς και έρευνες που δεν ήταν γραμμένες στην Αγγλική γλώσσα. Τέλος, αποκλείστηκαν τα άρθρα τα οποία αναφέρονταν σε βαρηκοΐα επαγόμενη από άλλα αίτια και άρθρα που αναφέρονταν σε θεραπευτική μόνο αγωγή και όχι στην πρόληψη στη βαρηκοΐα από θόρυβο.

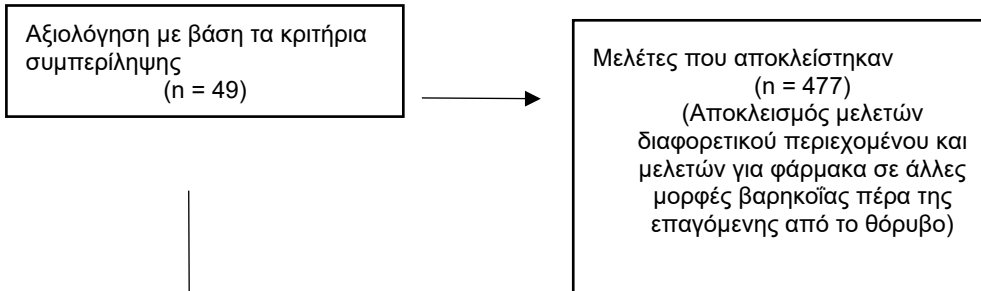
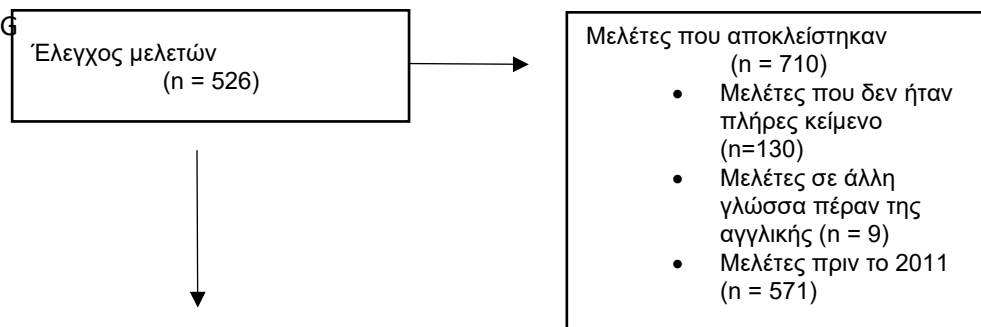
#### ε. Τελική επιλογή μελετών

Με βάση την αναζήτησή αυτή και περιορισμό την τελευταία δεκαετία προέκυψαν 526 άρθρα. Στη συνέχεια με βάση περαιτέρω φιλτράρισμα βάση του περιεχομένου, προέκυψαν 17 άρθρα τα οποία χρησιμοποιήθηκαν για τη συγγραφή της εργασίας και παρατίθενται στον πίνακα 1. Η δομή του κειμένου ελέγχθηκε με βάση τη λίστα ελέγχου του PRISMA. Το διάγραμμα ροής των αποτελεσμάτων αναζήτησης και τελικής επιλογής φαίνεται στο Γράφημα 1.

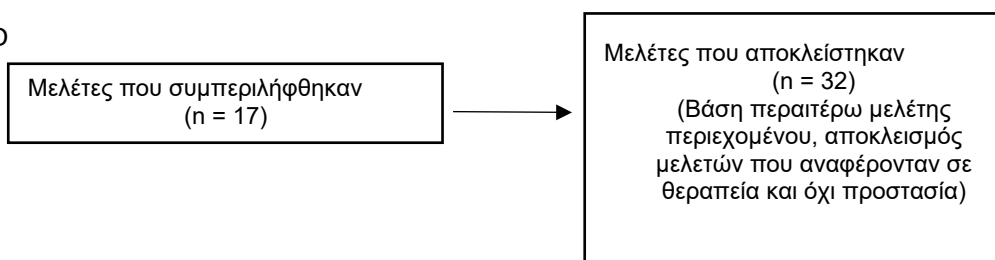
IDENTIFICATION



SCREENING



INCLUDED



Γράφημα 1. Διάγραμμα ροής επιλογής ερευνών σχετικά με τους φαρμακευτικούς παράγοντες που επιδρούν θετικά στην πρόληψη της βαρηκοΐας από θόρυβο.

## Πίνακας 1. Άρθρα που συμπεριελήφθησαν στην παρούσα μελέτη

Συγγραφέας	Έτος δημοσίευσης	Τίτλος	Είδος Μελέτης
1. Xiao et al	2014	Different Effects of Propofol and Isoflurane on Cochlear Blood Flow and Hearing Function in Guinea Pigs	Τυχαιοποιημένη μελέτη σε πειραματόζωα
2. Mohammadkhan i et al	2013	Protective Effect of Silymarin on Noise-Induced Hearing Loss in Guinea Pigs	Τυχαιοποιημένη μελέτη σε πειραματόζωα
3. Kamogashira et al	2014	Reactive Oxygen Species, Apoptosis, and Mitochondrial Dysfunction in Hearing Loss	Ανασκόπηση
4. Gupta et al	2020	Pharmacological Prevention of Noise-induced Hearing Loss: A Systematic Review	Ανασκόπηση
5. Oishi and Schacht	2011	Emerging treatments for noise-induced hearing loss	Ανασκόπηση
6. Biefield et al	2019	Pharmaceutical otoprotection strategies to prevent impulse noise-induced hearing loss	Ανασκόπηση
7. Feng Yu et al	2014	Protection of the cochlear hair cells in adult C57BL/6J mice by T-type calcium channel blockers	Τυχαιοποιημένη μελέτη σε πειραματόζωα
8. Alvarado et al	2015	Synergistic effects of free radical scavengers and cochlear vasodilators: a new otoprotective strategy for age-related hearing loss	Ανασκόπηση
9. Tan, Thorne and Vljakovic	2016	Characterisation of cochlear inflammation in mice following acute and chronic noise exposure	Τυχαιοποιημένη μελέτη σε πειραματόζωα
10. Sakat et al	2016	Pharmacological agents used for treatment and prevention in noise-	Ανασκόπηση

		induced hearing loss	
11. Kil et al	2017	Safety and efficacy of ebselen for the prevention of noise-induced hearing loss: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial	Κλινική Μελέτη
12. Wen et al	2016	Protective effect of propofol on noise-induced hearing loss	Τυχαιοποιημένη μελέτη σε πειραματόζωα
13. Kurioka et al	2014	Activated protein C rescues the cochlea from noise-induced hearing loss	Τυχαιοποιημένη μελέτη σε πειραματόζωα
14. Alvarado et al	2020	Oral Antioxidant Vitamins and Magnesium Limit Noise-Induced Hearing Loss by Promoting Sensory Hair Cell Survival: Role of Antioxidant Enzymes and Apoptosis Genes	Μελέτη σε πειραματόζωα
15. Lotfi et al	2014	Comparison of the effects of N-acetylcysteine and ginseng in prevention of noise induced hearing loss in male textile workers:	Κλινική Μελέτη
16. Yu et al	2016	Adenosine Triphosphate (ATP) Inhibits Voltage-Sensitive Potassium Currents in Isolated Hensen's Cells and Nifedipine Protects Against Noise-Induced Hearing Loss in Guinea Pigs	Πειραματική Μελέτη
17. Kesici et al	2018	The protective effect of metformin against the noise-induced hearing loss	Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη

## 4. Αποτελέσματα

Διάφοροι φαρμακευτικοί παράγοντες έχουν χρησιμοποιηθεί για την προστασία έναντι του θορύβου σε κλινικές μελέτες και δοκιμές. Τέτοιοι είναι αντιοξειδωτικά, βιταμίνες και ιχνοστοιχεία, αντιδιαβητικά φάρμακα, ανταγωνιστές ασβεστίου, αντι-αποπτωτικοί παράγοντες και διάφορα άλλα φάρμακα. Θα εξετάσουμε την κάθε κατηγορία ξεχωριστά. Τα κείμενα που χρησιμοποιήθηκαν στον έλεγχο αποτελεσμάτων παρατίθενται στον πίνακα 2.

### α. Αντιοξειδωτικά

Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι τα αντιοξειδωτικά όπως η γλουταθειόνη (GSH), οι τζινσενοσίδες (που βρίσκονται στο ginseng), η σιλυμαρίνη και το ebselen μπορούν να αποτρέψουν τη βλάβη των τριχωτών κυττάρων και την απώλεια ακοής [31].

Η Ν-ακετυλο-κυστεΐνη (NAC) είναι ένας πρόδρομος της GSH, ο οποίος αποακετυλιώνει την κυστεΐνη στο ήπαρ ή τοπικά στους ιστούς και μπορεί να εξουδετερώσει την επίδραση του θορύβου [32] και να αυξήσει την παραγωγή της GSH που είναι ένα από τα πιο σημαντικά αντιοξειδωτικά του σώματος και έχει κρίσιμο ρόλο στην εξουδετέρωση των ελεύθερων ριζών, ειδικά των δραστικών μορφών οξυγόνου στα όργανα που επηρεάζονται από το οξειδωτικό στρες ή τις εξωγενείς τοξίνες. [33]

Τα εκχυλίσματα του Ginseng έχουν διάφορα φαρμακευτικά συστατικά όπως οι τζινσενοσίδες, τα οποία έχουν αντιοξειδωτικά (αντι-ROS και αντι-αποπτωτικά) χαρακτηριστικά και συνεπώς παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόληψη της βαρηκοΐας από θόρυβο .

Σε μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, διερευνήθηκε η επίδραση της NAC και του Ginseng (Panax ginseng CA Meyer ή του κορεατικού κόκκινου ginseng [KRG]) στην πρόληψη βαρηκοΐας από θόρυβο . Οι δυο αυτές ουσίες επιλέχθηκαν λόγω της ασφάλειας τους, της εύκολης από του στόματος χορήγησης και της διαθεσιμότητας τους.

Σε αυτή τη μελέτη, επιλέχθηκαν εργαζόμενοι κλωστοϋφαντουργίας που εκτίθενται σε συνεχή θόρυβο στην καθημερινή τους εργασία. Οι 48 συμμετέχοντες κατανεμήθηκαν τυχαία σε τρεις ομάδες. Η ομάδα I έλαβε NAC 1200 mg / ημέρα, η ομάδα II έλαβε ginseng 200 mg / ημέρα και η ομάδα III (ομάδα ελέγχου) δεν έλαβε κανένα συμπλήρωμα. Η ακουομετρία καθαρού τόνου και η ακουομετρία υψηλών συχνοτήτων πραγματοποιήθηκαν προκαθορισμένα πριν και μετά από 14 ημέρες (την ημέρα 15). Τα αποτελέσματα ανάλυσης γραμμικής παλινδρόμησης έδειξαν μείωση στην παροδική αύξηση του ουδού της ακοής (TTS) που προκαλείται από θόρυβο για τις ομάδες I και II στα 4, 6 και 16 kHz αμφοτερόπλευρα. Επιπλέον, τα προστατευτικά αποτελέσματα ήταν πιο εμφανή στην ομάδα I από ότι στην ομάδα II. [34].

Ένα ακόμα αντιοξειδωτικό που ελέγχθηκε σε τυχαιοποιημένη μελέτη σε πειραματόζωα είναι η σιλυμαρίνη. Είκοσι ινδικά χοιρίδια τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες. Στην 1<sup>η</sup> ομάδα έγινε ενδοπεριτοναϊκή έγχυση με 100 mg σιλυμαρίνη / kg / ημέρα, διαλυμένη σε προπυλενογλυκόλη για 6 συνεχόμενες ημέρες, ενώ στη 2<sup>η</sup> ομάδα έγινε ενδοπεριτοναϊκή έγχυση με προπυλενογλυκόλη για 6 συνεχόμενες ημέρες (ομάδα ελέγχου). Όλα τα ζώα εκτέθηκαν σε θόρυβο οκτάβας 4 kHz στα 120 dB SPL για 6 ώρες. Τα ακουστικά προκλητά δυναμικά (ABR) σε συχνότητες 2, 4, 6, 8, 12, 16 και 20 kHz καταγράφηκαν πριν από την παρέμβαση και μετά σε διαστήματα 0, 3, 10 και 15 ημερών μετά την έκθεση στο θόρυβο. Η αύξηση του ουδού ακοής σε όλες τις συχνότητες, 3, 10 και 15

ημέρες μετά την έκθεση στο θόρυβο μειώθηκε σημαντικά σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Τα ευρήματα έδειξαν μείωση στην προσωρινή απώλεια της ακοής (TTS) έως και 32 dB στην ομάδα παρέμβασης με σιλυμαρίνη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου και στη μόνιμη απώλεια ακοής (PTS) έως και 19 dB. [35]

Τέλος, μια μονοκεντρική διπλή-τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 2 σε ενήλικες ηλικίας 18-31 με φυσιολογική ακοή έλεγξε την προστατευτική δράση του ebselen, ενός μιμητή της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης. Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε 4 ομάδες όπου έλαβαν 200mg, 400mg, 600 mg ebselen και placebo αντίστοιχα από το στόμα δύο φορές τη μέρα για τέσσερις μέρες με έναρξη δύο μέρες πριν την έκθεση σε θόρυβο σε μια δοκιμασία με προκαθορισμένο ήχο. Ο ουδός της ακοής μετρήθηκε με τονική ακουομετρία πριν την έκθεση, 15 λεπτά μετά την έκθεση, 1 μέρα μετά και 1 εβδομάδα μετά.

Τα αποτελέσματα έδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά και στα τρία γκρουπ που έλαβαν ebselen αλλά κυρίως για την ομάδα που έλαβε 400 mg για τις συχνότητες 4, 6 και 8 kHz. Στα 15 λεπτά μετά την έκθεση μικρότερο ποσοστό εμφάνισε STS (significant threshold shift: TTS >10dB) στις ομάδες που έλαβαν ebselen σε σχέση με την ομάδα που έλαβε placebo. Επιπρόσθετο στοιχείο αποτελεί το γεγονός ότι για τους περισσότερους συμμετέχοντες επανήλθε η ακοή σε φυσιολογικά επίπεδα εντός του πρώτου 24ώρου ενώ την 1<sup>η</sup> εβδομάδα όλοι οι συμμετέχοντες εκτός από έναν επανήλθαν σε φυσιολογικά επίπεδα ακοής. [36]

## β. Βιταμίνες και Ιχνοστοιχεία

Μια έρευνα του 2020 χρησιμοποιώντας προκλητά ακουστικά δυναμικά, ποσοτική PCR και ανοσοκυτταροχημεία, διερεύνησε τα αποτελέσματα της από του στόματος χορήγησης βιταμινών A, C, E και Mg<sup>2+</sup> (ACEMg) στην ακουστική λειτουργία και την επιβίωση των τριχωτών κυττάρων μετά από NIHIL σε αρουραίους [37].

Οι αρουραίοι χωρίστηκαν αρχικά σε δύο ομάδες, η μία ακολούθησε κανονική διατροφή (ND) και η άλλη εμπλουτισμένη (ED) με συνδυασμό βιταμίνης A, βιταμίνης C, βιταμίνης E και Mg<sup>2+</sup> («εμπλουτισμένη» δίαιτα Harlan Teklad) [38,39]. Την ομάδα ελέγχου αποτέλεσαν οι αρουραίοι από τις δυο ομάδες που δεν εκτέθηκαν σε θόρυβο. Το πρωτόκολλο συνίστατο στην έκθεση σε θόρυβο ευρείας ζώνης συχνοτήτων (επίπεδο ηχητικής πίεσης 118 dB), για 4 ώρες την ημέρα για 4 συνεχόμενες ημέρες. Τα προκλητά ακουστικά δυναμικά καταγράφηκαν στα πειραματόζωα που εκτέθηκαν σε θόρυβο και ακολούθησαν τις διαφορετικές διατροφές, την ημέρα πριν από την έκθεση στο θόρυβο και στα εξής χρονικά σημεία: 1<sup>η</sup>, 10<sup>η</sup> και 30<sup>η</sup> μέρα μετά το πέρας της έκθεσης.

Παρατηρήθηκε ότι η από του στόματος χορήγηση με ACEMg μείωσε την μεταβολή στον ουδό ακοής μετά από έκθεση σε θόρυβο. Αυτό εκφράστηκε μέσω των ABR στα 2, 4 και 8 kHz σε κάθε χρονική στιγμή ελέγχου μετά από την έκθεση στο θόρυβο αλλά κυρίως την 30<sup>η</sup> ημέρα. Η βελτιωμένη ακουστική λειτουργία συσχετίστηκε με αυξημένη επιβίωση των έξω τριχωτών κυττάρων. Παράλληλα, η από του στόματος χορήγηση με ACEMg τροποποίησε το χρονοδιάγραμμα έκφρασης των αντιοξειδωτικών ενζύμων στον κοχλία μετά από NIHIL. Υπήρξε αυξημένη έκφραση της γλουταθειόνης υπεροξειδάσης-1 και της καταλάσης την 1<sup>η</sup> και τη 10<sup>η</sup> ημέρα, αντίστοιχα. Επίσης, τα επίπεδα προ-αποπτωτικής κασπάσης-3 και Bax μειώθηκαν σε αρουραίους που έλαβαν ACEMg, τη 10<sup>η</sup> και την 30<sup>η</sup> ημέρα, αντίστοιχα, μετά από υπερδιέγερση θορύβου, ενώ, την 10η ημέρα μετά την έκθεση στο θόρυβο, τα επίπεδα του αντι-αποπτωτικού Bcl-2, αυξήθηκαν σημαντικά. Η ρύθμιση της έκφρασης των αντιοξειδωτικών ενζύμων και των πρωτεϊνών που σχετίζονται με την απόπτωση σε κοχλιακές δομές συσχετίστηκε με αυτόν τον αυτοπροστατευτικό μηχανισμό [37].

## γ. Αντιδιαβητικά

Σε μια μελέτη του 2018 ελέγχθηκε το αντιδιαβητικό φάρμακο μετφορμίνη σε 24 ποντικούς οι οποίοι μοιράστηκαν σε 4 group όπου στο πρώτο γκρουπ εκτέθηκαν σε θόρυβο, στο δεύτερο γκρουπ έλαβαν μετφορμίνη, στο τρίτο γκρουπ εκτέθηκαν σε θόρυβο και έλαβαν μετφορμίνη και στο τέταρτο γκρουπ δεν έγινε κάποια παρέμβαση. Τα ποντίκια που έλαβαν μετφορμίνη σιτίστηκαν με 300mg διαλυμένα σε φυσιολογικό ορό ημερήσια δόση για 10 ημέρες πριν την έκθεση και για συνολικά 31 ημέρες. Αυτά που εκτέθηκαν σε θόρυβο εκτέθηκαν σε λευκό ήχο των 4kHz στα 105 dB για 15 ώρες. Μετρήθηκαν τα ABR και τα DPOAEs την 1<sup>η</sup>, 7<sup>η</sup>, και 21<sup>η</sup> μετά την έκθεση σε θόρυβο ενώ οι κοχλίες των ποντικών μετά το πέρας της μελέτης εστάλησαν για παθολογοανατομική εξέταση και ανοσοϊστοχημεία. .

Από τα αποτελέσματα της μελέτης φάνηκε ότι στο 3<sup>ο</sup> γκρουπ (μετφορμίνη και θόρυβος) αν και ο ουδός αυξήθηκε την πρώτη μέρα, την 7<sup>η</sup> και 21<sup>η</sup> μέρα ο ουδός της ακόης επανήλθε σε φυσιολογικά επίπεδα σε αντίθεση με το 1<sup>ο</sup> γκρουπ, υπονοώντας προστατευτική δράση της μετφορμίνης στο PTS. Συγκεκριμένα φάνηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του 1<sup>ου</sup> και του 3<sup>ου</sup> γκρουπ στα DPOAEs στις τιμές του SNR(signal-to-noise ratio) για όλες τις συχνότητες για την 1<sup>η</sup>, 7<sup>η</sup> και 21<sup>η</sup> μέρα ενώ στατιστικά σημαντική διαφορά αναδείχθηκε και για τα επίπεδα της κασπάσης 3, κασπάσης 8 και κασπάσης 9 μεταξύ των τεσσάρων γκρουπ. [40]

## δ. Ανταγωνιστές ασβεστίου

Υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι η τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP), ένας πολύ γνωστός νευροδιαβιβαστής του κεντρικού νευρικού συστήματος παίζει σημαντικό ρόλο ως εξωκυττάριος χημικός αγγελιοφόρος στον κοχλία.

Σε μια έρευνα του 2016, χρησιμοποιήθηκε μια τεχνική καταγραφής κυττάρων, για να μελετηθούν οι επιδράσεις της ATP στα στηρικτικά κύτταρα Hensen για να προσδιοριστεί εάν εμπλέκονται στη μεταγωγή ιόντων στα τριχωτά κύτταρα. Επίσης, στόχος της μελέτης ήταν ο προσδιορισμός της δράσης της νιφεδιπίνης και αν αυτή έχει ωτοπροστατευτική δράση μέσω της μείωσης της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης  $Ca^{2+}$ .

Χρησιμοποιήθηκαν κύτταρα από το όργανο του Corti ινδικών χοιριδίων καθώς επίσης διάφορα διαλύματα με διαφορετικές συγκεντρώσεις σε ATP. Επιπλέον τα ινδικά χοιρίδια αναισθητοποιήθηκαν, ανοίχθηκε μια μικρή τρύπα στο τοίχωμα της τυμπανικής κλίμακας και στην αιθουσαία κλίμακα στη βασική έλικα του κοχλία. Το παρασκευασμένο διάλυμα διαποτίστηκε στην τυμπανική κλίμακα και απελευθερώθηκε μέσω μιας εξόδου στην αιθουσαία κλίμακα με ταχύτητα 3  $\mu$ l / min για 2 ώρες. Το δεξί αυτί των ζώων εκτέθηκε σε λευκό θόρυβο στα 120 dB. Βραχείς, οξείς ήχοι στα 10-90dB χρησιμοποιήθηκαν ως ακουστικά ερεθίσματα. Ένα ηλεκτρόδιο καταγραφής τοποθετήθηκε στη στρογγυλή θυρίδα. Το ηλεκτρόδιο αναφοράς τοποθετήθηκε στον τράχηλο. Σαράντα υγιή υβριδικά ινδικά χοιρίδια χωρίστηκαν τυχαία σε 4 ομάδες. Τα ινδικά χοιρίδια τυχαιοποιήθηκαν σε 4 ομάδες. Στην 1<sup>η</sup> ομάδα οι περιλημφικοί χώροι των κοχλίων των ινδικών χοιριδίων διαποτίστηκαν με τεχνητό διάλυμα, στη 2<sup>η</sup> ομάδα διαποτίστηκαν με τεχνητό διάλυμα και εκτέθηκαν σε θόρυβο, στην 3<sup>η</sup> ομάδα διαποτίστηκαν με τεχνητό διάλυμα που περιείχε 0,5  $\mu$ mol / L νιφεδιπίνη και δεν εκτέθηκαν σε θόρυβο ενώ, τέλος στην 4<sup>η</sup> διαποτίστηκαν ομοίως με την 3<sup>η</sup> και ακολούθησε έκθεση στον θόρυβο για 2 ώρες. Το δυναμικό ενεργείας καταγράφηκε από τις στρογγυλές θυρίδες των ινδικών χοιριδίων πριν και 120 λεπτά μετά την έγχυση.



Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι, η ATP (0,1-10  $\mu\text{M}$ ) μείωσε το ρεύμα καλίου ( $I_{K^+}$ ) στην πλειονότητα των καταγεγραμμένων κυττάρων Hensen (21 στα 25 κύτταρα). Ένα εσωτερικό ρεύμα προκλήθηκε επίσης από υψηλές συγκεντρώσεις ATP (100  $\mu\text{M}$  έως 10 mM), η οποία αποκλείστηκε αντιστρεπτά από 100  $\mu\text{M}$  σουραμίνης (πουρινεργικός ανταγωνιστής) και μπλοκαρίστηκε από νιφεδιπίνη (ένας αποκλειστής διαύλου ασβεστίου τύπου L). Μετά την έγχυση των κοχλίων περιληφτικά με τεχνητά διαλύματα που περιείχαν νιφεδιπίνη και εκτέθηκαν σε θόρυβο, αυξήθηκε το εύρος του αθροιστικού δυναμικού ενεργείας (CAP) και η μείωση των μικροφωνικών δυναμικών του κοχλίου ήταν χαμηλότερη από ό, τι όταν εκτέθηκαν μόνο σε θόρυβο.

Τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν ότι, η ATP μπορεί να μπλοκάρει τα κανάλια  $I_{K^+}$  σε χαμηλή συγκέντρωση και να προκαλέσει ρεύμα εισόδου  $\text{Ca}^{2+}$  σε υψηλές συγκεντρώσεις, το οποίο αντιστρέφεται από πουρινεργικούς υποδοχείς. Η νιφεδιπίνη μπορεί να έχει μερικώς προστατευτική επίδραση στη βαρηκοΐα από θόρυβο. [41]

## ε. Αντι-αποπτωτικοί παράγοντες

Η ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C (APC) είναι μια πρωτεάση σερίνης / θρεονίνης και ένα φυσιολογικό αντιπηκτικό που ασκεί αντιφλεγμονώδη και αντι-αποπτωτική δράση. Αν και πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η APC έχει τη δυνατότητα να προστατεύει τα ενδοθηλιακά κύτταρα από την απόπτωση, οι μηχανισμοί του κυτταροπροστατευτικού αποτελέσματός της δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Σε μια μελέτη του 2014, εξετάστηκε η δυνατότητα της APC να προστατεύσει από τη βαρηκοΐα που προκαλείται από θόρυβο (NIHL) και διερευνήθηκε η φωσφορυλίωση της κινάσης σερίνης-θρεονίνης (Akt) και η αναστολή της απόπτωσης ως πιθανοί κυτταροπροστατευτικοί μηχανισμοί.

Χορηγήθηκαν ενδοπεριτοναϊκές ενέσεις APC (150, 300 U / kg) στους αρουραίους της ομάδας παρέμβασης και φυσιολογικός ορός στους αρουραίους της ομάδας ελέγχου, 30 λεπτά πριν από την έκθεση σε θόρυβο με επίπεδο ηχητικής πίεσης (SPL) 126 dB και ζώνη οκτάβας 4-kHz για 5 ώρες. Η ακουστική απόκριση του εγκεφάλου (ABR) και οι ωτοακουστικές εκπομπές προϊόντων ακουστικής παραμόρφωσης (DPOAE) μετρήθηκαν πριν και μετά την έκθεση. Οι μετρήσεις ABR και DPOAE αποκάλυψαν μεγαλύτερη βελτίωση στην ομάδα APC από ό, τι στην ομάδα ελέγχου στις 7, 14 και 28 ημέρες μετά την έκθεση σε θόρυβο για τις συχνότητες 8, 12, 16, 20 και 32kHz στα ABR και για τις DPOAEs συχνότητας 8-16kHz. Η εξέταση των έξω τριχωτών κυττάρων (OHCs) 28 ημέρες μετά την έκθεση στο θόρυβο αποκάλυψε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό επιβίωσης των OHC στην ομάδα APC από ό, τι στην ομάδα ελέγχου. Οι ανοσοϊστοχημικές αναλύσεις για τα cleaved-caspase 3, phospho-p38 (p-p38), TUNEL και phospho-Akt (p-Akt), αποκάλυψαν ισχυρή ανοσολογική αντίδραση έναντι των cleaved-caspase 3, phospho-p38 (p-p38) και TUNEL στους ιστούς του έσω ωτός των αρουραίων της ομάδας ελέγχου. Ωστόσο, αυτά τα ευρήματα ήταν μειωμένα στην ομάδα APC. Επιπλέον, η APC προκάλεσε σημαντική ενεργοποίηση του p-Akt στον κοχλία. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η APC έχει προστατευτικό αποτέλεσμα στον κοχλία έναντι του NIHL που μεσολαβείται από το p-Akt και την αντι-αποπτωτική οδό σηματοδότησης [42].

## στ. Προποφύλη

Τα ωτο-προστατευτικά αποτελέσματα πολλών πτητικών αναισθητικών έχουν αναφερθεί από τον Chung et al [43]. Η προποφύλη είναι το ευρύτερα χρησιμοποιούμενο ενδοφλέβιο γενικό αναισθητικό ως αποτέλεσμα της χημικής ομοιότητάς του με το ενδογενές αντιοξειδωτικό  $\alpha$ -τοκοφερόλη (βιταμίνη E). Έχει αναφερθεί ότι έχει

πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα στη βελτίωση της οξειδωτικής βλάβης σε διάφορα όργανα [44]. Μια μελέτη διερεύνησε εάν η προποφόλη θα μπορούσε να μειώσει τη βαρηκοΐα από θόρυβο σε ινδικά χοιρίδια. Εξήντα τέσσερα αρσενικά ινδικά χοιρίδια τυχαιοποιήθηκαν σε 4 ομάδες: Η πρώτη ομάδα αποτέλεσε την ομάδα ελέγχου, η δεύτερη ομάδα εκτέθηκε σε θόρυβο, η τρίτη ομάδα έλαβε προποφόλη και η τέταρτη έλαβε προποφόλη και εκτέθηκε σε θόρυβο. Η προποφόλη εγχύθηκε ενδοφλεβίως για 20 λεπτά πριν από την έκθεση στο θόρυβο με δόση φόρτωσης 5 mg/ kg για 5 λεπτά και έγχυση συντήρησης 20 mg /kg/h για 135 λεπτά. Τα ζώα εκτέθηκαν σε θόρυβο ευρέως φάσματος και σε επίπεδο ηχητικής πίεσης 124 dB (SPL) για 2 ώρες.

Η μέση αρτηριακή πίεση (MAP) και η ροή του αίματος του κοιλία (CoBF) παρακολουθούνταν συνεχώς. Η ακουστική λειτουργία μετρήθηκε με ωτοακουστικές εκπομπές προϊόντων παραμόρφωσης (DPOAE) πριν και μετά την πρώτη ώρα, στις 72 ώρες και στις 240 ώρες μετά την έκθεση στο θόρυβο. Τα κοιλιακά επίπεδα της 8-ισο-προσταγλανδίνης F2a (8-ισο-PGF2a) μετρήθηκαν αμέσως μετά τον τερματισμό της έκθεσης στο θόρυβο. Η κοιλιακή χρώση νιτρικού αργύρου και η μέτρηση των έξω τριχωτών κυττάρων πραγματοποιήθηκαν μετά την τελική λειτουργική δοκιμή.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η έκθεση σε θόρυβο προκάλεσε μειώσεις στο εύρος του CoBF και των DPOAEs, υπερπαραγωγή της 8-iso-PGF2a και απώλεια των έξω τριχωτών κυττάρων. Η προ-θεραπεία με προποφόλη αύξησε σημαντικά τα εύρη των CoBF και DPOAEs (στα 4 ,6 και 8kHz), μείωσε την παραγωγή της 8-ισο-PGF2a και την απώλεια των έξω τριχωτών κυττάρων [45].

## Πίνακας 2. Πίνακας Θεραπευτικών Παρεμβάσεων

Αναφορά	Σχεδιασμός και δείγμα	Είδος παρέμβασης	Βασικά ευρήματα
Alvarado et al	Πειραματική μελέτη σε αρουραίους για τη διερεύνηση της επίδρασης της από του στόματος χορήγησης με ACEMg στη NIHHL	Ομάδα ελέγχου: ακολούθησε κανονική διατροφή (ND)  Ομάδα παρέμβασης: Διατροφή εμπλουτισμένη (ED) με συνδυασμό βιταμίνης Α, βιταμίνης C, βιταμίνης E και Mg <sup>2+</sup>  Έκθεση σε θόρυβο ευρείας ζώνης (επίπεδο ηχητικής πίεσης 118 dB), για 4 ώρες την ημέρα για 4 συνεχόμενες ημέρες.	Μείωση της μεταβολή στον ουδό ακοής στα ABR στα 2, 4 και 8 kHz σε κάθε χρονική στιγμή ελέγχου μετά από την έκθεση στο θόρυβο αλλά κυρίως την 30 <sup>η</sup> ημέρα  Μείωση των επιπέδων προ-αποπτωτικής κασπάσης-3 και Bax
Lotfi et al	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή (n=48 εργαζόμενοι κλωστοϋφαντουργίας που εκτίθενται σε συνεχή θόρυβο στην καθημερινή τους εργασία)  Ομάδα I έλαβε NAC 1200 mg / ημέρα,  Ομάδα II έλαβε ginseng 200 mg / ημέρα  Ομάδα III (ομάδα ελέγχου) δεν έλαβε κανένα συμπλήρωμα	Από του στόματος χορήγηση της NAC και του Ginseng [KRG])  Η ακουομετρία καθαρού τόνου και η ηχομετρία υψηλής συχνότητας πραγματοποιήθηκαν προκαθορισμένα πριν και μετά από 14 ημέρες	Μείωση στην παροδική αύξηση του ουδού της ακοής (TTS)  Τα αποτελέσματα ήταν πιο εμφανή στην ομάδα I από ότι στην ομάδα II.

<p>Kurioka et al</p>	<p>Σε μια μελέτη εξετάστηκε η δυνατότητα της APC να προστατεύσει από τη βαρηκοΐα που προκαλείται από θόρυβο (NIHL).  Η ακουστική απόκριση του εγκεφάλου (ABR) και οι εκροές ωτοακουστικών προϊόντων παραμόρφωσης (DPOAE) μετρήθηκαν πριν και μετά την έκθεση.</p>	<p>Ομάδα παρέμβασης: Χορηγήθηκαν ενδοπεριτοναϊκές εγχύσεις APC (150, 300 U / kg)  Ομάδα ελέγχου: Χορηγήθηκε φυσιολογικός ορός, 30 λεπτά πριν από την έκθεση σε επίπεδο ηχητικής πίεσης (SPL) 126 dB και θορύβου ζώνης οκτάβας 4-kHz για 5 ώρες.</p>	<p>Οι μετρήσεις ABR και DPOAE αποκάλυψαν μεγαλύτερη βελτίωση στην ομάδα APC από ό,τι στην ομάδα ελέγχου 28 ημέρες μετά την έκθεση σε θόρυβο.  Η εξέταση των εξωτερικών τριχωτών κυττάρων (OHCs) 28 ημέρες μετά την έκθεση στο θόρυβο αποκάλυψε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό επιβίωσης των OHC στην ομάδα APC από ό,τι στην ομάδα ελέγχου.  Η APC προκάλεσε σημαντικά ενεργοποίηση του p-Akt στον κοχλία.</p>
----------------------	---	---	---

<p>Wen et al</p>	<p>Μια πειραματική μελέτη διερεύνησε εάν η προποφόλη θα μπορούσε να μειώσει τη βαρηκοΐα από θόρυβο σε ένα μοντέλο ινδικού χοιριδίου. (n = 64 αρσενικά ινδικά χοιρίδια, σεσημασμένα με χρωστική, χωρίστηκαν τυχαία και εξίσου σε 4 ομάδες: Ομάδα I (ομάδα ελέγχου). Ομάδα II εκτέθηκε σε θόρυβο. Ομάδα III έλαβε προποφόλη. Ομάδα IV έλαβε προποφόλη και εκτέθηκε σε θόρυβο.</p>	<p>Η προποφόλη εγχύθηκε ενδοφλεβίως για 20 λεπτά πριν από την έκθεση στο θόρυβο με δόση φόρτωσης 5 mg · kg<sup>-1</sup> για 5 λεπτά και έγχυση συντήρησης 20 mg · kg<sup>-1</sup> / h - 1 για 135 λεπτά. Τα ζώα εκτέθηκαν σε θόρυβο ευρείας ζώνης και σε επίπεδο ηχητικής πίεσης 124 dB (SPL) για 2 ώρες.</p> <p>Η μέση αρτηριακή πίεση (MAP) και η ροή αίματος του κοιλία(CoBF) παρακολουθούνταν συνεχώς. Η ακουστική λειτουργία μετρήθηκε από το επίπεδο εκροής ωτοακουστικών προϊόντων παραμόρφωσης (DPOAE) πριν και την πρώτη ώρα, στις 72 ώρες και στις 24 ώρες μετά την έκθεση στο θόρυβο</p>	<p>Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι στα ινδικά χοιρίδια που δεν έλαβαν προποφόλη η έκθεση σε θόρυβο προκάλεσε:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Μειώσεις στο εύρος του CoBF και των DPOAE</li> <li>• Υπερπαραγωγή της 8-ισο-PGF2a</li> <li>• Απώλεια των έξω τριχωτών κυττάρων.</li> </ul> <p>Όλα αυτά περιορίστηκαν στην ομάδα παρέμβασης με προποφόλη.</p>
<p>Kesici et al</p>	<p>Τυχαιοποιημένη μελέτη με 24 ποντικούς που χωρίστηκαν σε 4 γκρουπ σε σχέση με λήψη μετορμίνης και έκθεση σε θόρυβο. Μελετήθηκαν ABR, DPOAEs την 1<sup>η</sup>, 7<sup>η</sup> και 21<sup>η</sup> μέρα, ιστοπαθολογία-ανοσοιστοχημεία</p>	<p>Το πρώτο γκρουπ εκτέθηκε σε θόρυβο, το δεύτερο γκρουπ έλαβε μετορμίνη, το τρίτο γκρουπ εκτέθηκε σε θόρυβο και έλαβε μετορμίνη και στο τέταρτο γκρουπ δεν έγινε κάποια παρέμβαση. Τα ποντίκια που έλαβαν μετορμίνη σιτίστηκαν με 300mg διαλυμένα σε φυσιολογικό ορό ημερήσια δόση για 10 ημέρες πριν την έκθεση και για συνολικά 31 ημέρες. Αυτά που εκτέθηκαν σε θόρυβο εκτέθηκαν σε λευκό</p>	<p>-Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του 1<sup>ου</sup> και του 3<sup>ου</sup> γκρουπ στα DPOAEs στις τιμές του SNR(signal-to-noise ratio) για όλες τις συχνότητες για την 1<sup>η</sup>, 7<sup>η</sup> και 21<sup>η</sup> μέρα</p> <p>-Στατιστικά σημαντική διαφορά αναδείχθηκε και για τα επίπεδα της κασπάσης 3, κασπάσης 8 και κασπάσης 9 μεταξύ των γκρουπ</p>

		ήχο των 4kHz στα 105 dB για 15 ώρες.	
Xiao et al	<p>Τυχαιοποιημένη μελέτη για τη διερεύνηση των επιδράσεων του ισοφλουρανίου και της προποφόλης στη μέση αρτηριακή πίεση (MAP), στην κοχλιακή ροή του αίματος (CoBF) και τη δομή εξωτερικών τριχωτών κυττάρων τρίχας σε ινδικά χοιρίδια.</p> <p>48 αρσενικά ινδικά χοιρίδια τοποθετήθηκαν τυχαία σε μία από τις έξι ομάδες θεραπείας.</p>	<p>Οι ομάδες 1 έως 3 εγχύθηκαν (i.v.) με δόση φόρτωσης προποφόλης (5 mg / kg) για 5 λεπτά και τρεις δόσεις συντήρησης (10, 20 ή 40 mg kg<sup>-1</sup> x h<sup>-1</sup>, αντίστοιχα) για 115 λεπτά.</p> <p>Οι ομάδες 4 έως 6 εισέπνευσαν ισοφλουράνιο σε συγκεντρώσεις 1,15 vol%, 2,30 vol% ή 3,45 vol% αντίστοιχα για 120 λεπτά.</p> <p>Τα CoBF και MAP καταγράφηκαν πριν και σε διαστήματα 5 λεπτών κατά τη χορήγηση του φαρμάκου.</p>	<p>Η προποφόλη θα μπορούσε να μειώσει το MAP και να αυξήσει τόσο το CoBF όσο και το DPOAE χωρίς να επηρεάσει τη δομή των εξωτερικών τριχωτών κυττάρων.</p> <p>Οι εισπνοές με ισοφλουράνιο σε συγκεντρώσεις 2,30% vol μείωσαν το CoBF και το DPOAE και προκάλεσαν τραυματισμό στα εξωτερικά τριχωτά κύτταρα.</p>
Mohammadkhani et al	<p>Τυχαιοποιημένη Πειραματική Μελέτη</p> <p>Είκοσι ινδικά χοιρίδια τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες.</p>	<p>Ομάδα I: Έγινε ενδοπεριτοναϊκή έγχυση με 100 mg σιλυμαρίνη / kg / ημέρα, διαλυμένη σε προπυλενογλυκόλη για 6 συνεχόμενες ημέρες.</p> <p>Ομάδα II: Έγινε ενδοπεριτοναϊκή έγχυση με προπυλενογλυκόλη για 6 συνεχόμενες ημέρες (ομάδα ελέγχου).</p> <p>Όλα τα ζώα εκτέθηκαν σε θόρυβο οκτάβας 4 kHz στα 120 dB SPL για 6 ώρες.</p> <p>Οι ακουστικές αποκρίσεις</p>	<p>Η αύξηση του ουδού ακοής σε όλες τις συχνότητες, 3, 10 και 15 ημέρες μετά την έκθεση στο θόρυβο μειώθηκε σημαντικά σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.</p> <p>Τα ευρήματα δείχνουν μια προστατευτική επίδραση της σιλυμαρίνης στην προσωρινή και μόνιμη απώλεια ακοής που προκαλείται από τον θόρυβο.</p>

		εγκεφάλου (ABR) σε συχνότητες 2, 4, 6, 8, 12, 16 και 20 kHz καταγράφηκαν με πριν από την παρέμβαση και μετά σε διαστήματα 0, 3, 10 και 15 ημερών μετά την έκθεση στο θόρυβο.	
Kil et al	Τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη	4 ομάδες όπου έλαβαν 200mg, 400mg, 600 mg ebselen και placebo αντίστοιχα από το στόμα δύο φορές τη μέρα για τέσσερεις μέρες με έναρξη δύο μέρες πριν την έκθεση σε θόρυβο σε μια δοκιμασία με προκαθορισμένο ήχο. Ο ουδός της ακοής μετρήθηκε με τονική ακουομετρία πριν την έκθεση, 15 λεπτά μετά την έκθεση, 1 μέρα μετά και 1 εβδομάδα μετά.	σημαντική διαφορά και στα τρία γκρουπ που έλαβαν ebselen αλλά κυρίως για την ομάδα που έλαβε 400 mg για τις συχνότητες 4, 6 και 8 kHz. Στα 15 λεπτά μετά την έκθεση μικρότερο ποσοστό εμφάνισε STS (significant threshold shift: TTS >10dB) στις ομάδες που έλαβαν ebselen σε σχέση με την ομάδα που έλαβε placebo.
Sun et al	Πειραματική μελέτη σε ινδικά χοιρίδια  Το δυναμικό ενεργείας καταγράφηκε από τις στρογγυλές θυρίδες των ινδικών χοιριδίων πριν και 120 λεπτά μετά την έγχυση.	1η ομάδα: ομάδα ελέγχου  2η ομάδα: έκθεση σε θόρυβο  3η ομάδα: κοχλίας διαποτίστηκε με τεχνητό διάλυμα που περιείχε 0,5 μmol / L νιφεδιπίνη  4η ομάδα: διαποτίστηκαν ομοίως με την 3η και ακολούθησε έκθεση σε θόρυβο	Το εύρος του αθροιστικού δυναμικού ενεργείας (CAP) ήταν μεγαλύτερο και η μείωση των μικροφωνικών δυναμικών του κοχλίου ήταν χαμηλότερη στην ομάδα 4 σε σχέση με την ομάδα 2

## 5. Συζήτηση

### α. Η από του στόματος χορήγηση αντιοξειδωτικών N-ακετυλο-κυστεΐνη (NAC), Ginseng, Sylimarin και Ebselen

Με βάση τα αποτελέσματά της παρούσας μελέτης, η από του στόματος χορήγηση είτε NAC (1200 mg / ημέρα) είτε ginseng (200 mg / ημέρα) μείωσε σημαντικά την προκαλούμενη από θόρυβο προσωρινή αύξηση του ουδού ακοής (TTS) σε συχνότητες 4, 6 και 16 kHz μετά από 14 ημέρες. Η μείωση ήταν πιο εμφανής στην ομάδα που έλαβε NAC παρά στην ομάδα που έλαβε ginseng σε μεγαλύτερες συχνότητες. Η προφυλακτική δράση της NAC σε μελέτες σε ζώα κατέδειξε στατιστικά σημαντική μείωση της μόνιμης αύξησης στον ουδό ακοής καθώς και μείωση των βλαβών που προκαλείται από θόρυβο, στα έξω και έσω τριχωτά κύτταρα [34,46]. Ωστόσο στη συγκεκριμένη μελέτη δεν υπήρχε συγκεκριμένο μοτίβο έκθεσης σε θόρυβο για τους συμμετέχοντες αλλά έκθεση σε θορυβώδες περιβάλλον. Επιπλέον δεν χρησιμοποιήθηκαν αντικειμενικές μέθοδοι προσδιορισμού του ουδού της ακοής όπως οι ωτοακουστικές εκπομπές και τα ακουστά προκλητά δυναμικά. Τέλος, δεν διενεργήθηκε έλεγχος για PTS παρά μόνο για TTS καθώς επίσης δεν κατέδειξε η μελέτη προσωρινή αύξηση της ακοής της τάξης των 10dB(STS)

Εκτός από μελέτες σε ζώα, έχουν πραγματοποιηθεί ορισμένες κλινικές δοκιμές για την αξιολόγηση των επιδράσεων της NAC στη μείωση της βαρηκοΐας από θόρυβο. Σε μια μελέτη που διεξήχθη από τους Kramer et al., σε 31 άτομα με φυσιολογικές εξετάσεις ακοής χορηγήθηκαν από το στόμα 900 mg NAC ή εικονικό φάρμακο (placebo) πριν βγουν σε ένα κλαμπ. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην παροδική αύξηση του ουδού ακοής μεταξύ των δύο ομάδων [47]. Υπήρχαν ορισμένες αποκλίσεις μεταξύ αυτής της μελέτης και της μελέτης που αναφέρεται στην παρούσα εργασία και αφορούν τη χαμηλότερη δόση με NAC και τη μικρότερη διάρκεια της χορήγησης της NAC σε μια εφάπαξ δόσης έναντι των 14 ημερών που είχε διάρκεια η μελέτη που εξετάσαμε.

Μια διασταυρωμένη κλινική δοκιμή σε 53 (ελεγχόμενους με εικονικό φάρμακο) εργαζόμενους σε εργοστάσιο επεξεργασίας χάλυβα, που εκτέθηκαν σε 88.4 - 89.4 dB έδειξε ότι η από του στόματος χορήγηση 1200 mg / ημέρα NAC για 14 ημέρες μείωσε την παροδική αύξηση του ουδού ακοής σε υψηλές συχνότητες (3, 4 και 6 kHz) [48].

Το κορεατικό κόκκινο ginseng και το Panax ginseng έχουν αντιοξειδωτικές και αντι-αποπτωτικές ιδιότητες και ως εκ τούτου διερευνώνται για το ρόλο που διαδραματίζουν στην πρόληψη της βαρηκοΐας από θόρυβο. Η προ-θεραπευτική δράση του εκχυλίσματος ginseng μείωσε το οξειδωτικό στρες και την απόπτωση που προκαλείται από το υπεροξειδίο του υδρογόνου σε ανθρώπινα νευρικά κύτταρα [49]. Μέχρι σήμερα, δεν έχουν διεξαχθεί πολλές μελέτες για την πρόβλεψη της επίδρασης του ginseng ως μονοθεραπεία στη βαρηκοΐα από θόρυβο. Σε μια μελέτη δόθηκε το κορεατικό κόκκινο ginseng σε ποντίκια για 3 ημέρες μετά την έκθεση τους σε θόρυβο 110 dB για 3 ώρες με σκοπό την πρόληψη της παροδικής αύξησης του ουδού ακοής. Καταγράφηκε γρήγορη ανάκαμψη σε ποντίκια που έλαβαν το KRG 1 ώρα και 1 ημέρα μετά την έκθεση σε θόρυβο. Η οξογουανίνη-8 (ένας δείκτης οξειδωσης μετά από έκθεση στον θόρυβο) δεν παρατηρήθηκε στα ποντίκια που τράφηκαν με KRG σε αντίθεση με την ομάδα ελέγχου υποδηλώνοντας προστατευτική δράση στην παροδική αύξηση του



ουδού ακοής. [50]. Ωστόσο η μελέτη δεν αποκαλύπτει τον αριθμό των πειραματόζων που χρησιμοποιήθηκαν και λείπει η στατιστική ανάλυση καθιστώντας την ανεπαρκή σε επίπεδο πιστότητας.

Η σιλυμαρίνη έδειξε και αυτή στατιστικά σημαντική διαφορά στο TTS αλλά και στο PTS όπως αναφέρεται στην παρούσα μελέτη καθώς δρα μετριάζοντας το οξειδωτικό στρες. [35] Παρόλα αυτά η τελευταία ακοολογική δοκιμασία στην παρούσα μελέτη διενεργήθηκε τη 15<sup>η</sup> μέρα γεγονός που καθιστά πρόωρο να γίνεται λόγος για επίδραση του φαρμάκου στο PTS. Ακόμα δεν υπάρχουν περαιτέρω μελέτες που να ερευνούν περαιτέρω τη δράση αυτή της σιλυμαρίνης και περιορίζεται η γενίκευση των αποτελέσματα αυτής λόγω του μικρού αριθμού πειραματόζων που συμπεριλήφθηκαν και την έλλειψη αντίστοιχων κλινικών δοκιμών.

Τέλος, το ebselen είναι ένα φάρμακο που έχει διερευνηθεί για τη δράση του στη νευροαισθητήρια βαρηκοΐα και τις εμβοές. [51] Η παρούσα μελέτη φάσης II δείχνει ασφαλή και αποτελεσματική δράση σε δόση 400 mg δύο φορές ημερησίως για την αποφυγή παροδικής αύξησης της ακοής.

## Μελλοντικές Κατευθύνσεις

Έως και σήμερα παραμένει μη εξακριβωμένη η δράση της ακετυλοκουστεΐνης, του ginseng και της σιλυμαρίνης ενώ παράλληλα οι μελέτες που έχουν γίνει ως σήμερα δεν ήταν σχεδιασμένες ώστε να πιστοποιήσουν προστατευτικό αποτέλεσμα έναντι της μόνιμης αύξησης του ουδού της ακοής. Επιπλέον δεν έχουν πραγματοποιηθεί κλινικές δοκιμές παρέμβασης του ginseng και της σιλυμαρίνης στη βαρηκοΐα από θόρυβο. Δεδομένου ότι αποτελούν φάρμακα χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες απαιτείται ο σχεδιασμός κλινικών μελετών ευρείας κλίμακας που θα θέσουν την απόφαση για το αν έχουν θέση με ένδειξη την προστασία από θόρυβο. Επίσης, θα μπορούσε να προταθεί ο έλεγχος τους σε ένα σύμπλεγμα που θα αποφέρει το καλύτερα δυνατό αποτέλεσμα.

Το ebselen είναι ένα φάρμακο με μια πολλά υποσχόμενη δράση ως ωτοπροστατευτικός παράγοντας που χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση για τη δράση του στο PTS, για τη συνιστώμενη δόση και για το χρονικό πλαίσιο που η χορήγηση του μπορεί να εμφανίσει το βέλτιστο αποτέλεσμα. Για αυτό είναι απαραίτητη η διενέργεια μιας ευρείας κλίμακας κλινική μελέτη προς αυτή την κατεύθυνση.

## β. Η από του στόματος χορήγηση με ACEMg

Η αποτελεσματικότητα της από του στόματος χορήγησης αντιοξειδωτικών βιταμινών και Mg<sup>2+</sup> παραμένει αμφιλεγόμενη και οι μηχανισμοί ωτοπροστασίας είναι ασαφείς. Η πρόσληψη αντιοξειδωτικών βιταμινών πιθανώς ενισχύει τη δράση στην εξουδετέρωση των ελεύθερων ριζών στα κύτταρα. Τα βήτα-καροτενοειδή, ως πρόδρομοι της βιταμίνης A, αποτρέπουν την υπεροξειδωση των λιπιδίων και απομακρύνουν τις δραστικές μορφές οξυγόνου [52]. Η βιταμίνη E μειώνει τις υπεροξυλικές ρίζες στις κυτταρικές μεμβράνες, ενώ η βιταμίνη C εξουδετερώνει τις ελεύθερες ρίζες σε υδατινή φάση και συμβάλλει στην αναγέννηση της οξειδωμένης βιταμίνης E [53]. Διαπιστώθηκε ότι το ACEMg επηρεάζει επίσης, άμεσα ή έμμεσα, τις ενζυματικές αντιοξειδωτικές άμυνες ρυθμίζοντας την έκφραση των βασικών αντιοξειδωτικών ενζύμων, της καταλάσης και της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης 1. Υπάρχει ένα χαρακτηριστικό χρονοδιάγραμμα έκφρασης αυτών των ενζυμικών γονιδίων στον κοχλία μετά τη βαρηκοΐα από θόρυβο. Το ACEMg διασπά και εξουδετερώνει τις αλυσίδες των δραστικών μορφών οξυγόνου και σε συνδυασμό με την αγγειοδιαστολή που προκαλείται, συμβάλλουν στην ωτοπροστασία [54]. Επίσης έχει βρεθεί ότι, στον κοχλία τα μοτίβα έκφρασης των βασικών

γονιδίων απόπτωσης αλλάζουν μετά τη βαρηκοΐα από θόρυβο και ότι τέτοιες αλλαγές επηρεάζονται από τη θεραπεία με ACEMg, η οποία προωθεί την επιβίωση των κυττάρων. [54,55]

Αναφορικά με το μαγνήσιο μια υπόθεση του ωτοπροστατευτικού μηχανισμού του είναι ότι ανταγωνίζεται το  $Ca^{2+}$  και αποτρέπει την είσοδο του στα τριχωτά κύτταρα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα μείωση της υπέρμετρης διέγερσης των νευρώνων του σπειροειδούς γαγγλίου μέσω της μείωσης της απελευθέρωσης του γλουταμινικού στις συνάψεις αλλά και το μπλοκάρισμα των NMDA υποδοχέων.[56] Αυτό με τη σειρά του συμβάλλει στο να μετριάσει τη συναυτοπάθεια από το θόρυβο που σχετίζεται με TTS. [57] Μια δεύτερη υπόθεση είναι ότι μέσω του μπλοκαρίσματος της εισόδου του  $Ca^{2+}$  αποτρέπεται η πρόκληση ακραίων συνθηκών στα έξω τριχωτά κύτταρα που μπορούν να οδηγήσουν στον κυτταρικό τους θάνατο, ένας προστατευτικός μηχανισμός που φαίνεται να σχετίζεται περισσότερο με την αποφυγή PTS. [58]

Η συγκεκριμένη μελέτη των Alvarado et al αποκάλυψε μια σημαντική βελτίωση των ουδών της ακοής ακόμα και 30 μέρες μετά την έκθεση των πειραματόζων στο θόρυβο καταδεικνύοντας μια προστατευτική δράση του ACEMg στο PTS.[34] Ωστόσο δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες που να επιβεβαιώνουν αυτή την προστατευτική δράση.

## Μελλοντικές κατευθύνσεις

Αποτελεί ανάγκη ο σχεδιασμός κλινικής μελέτης με επαρκή αριθμό συμμετεχόντων. Ακόμα απαιτείται ο προσδιορισμός της επιτρεπόμενης δοσολογίας που θα έχει το μέγιστο αποτέλεσμα. Τέλος, μένει να αποδειχθεί αν ο χρόνος έκθεσης διαδραματίζει ρόλο στην δοσολογία που απαιτείται για την επίτευξη επαρκούς συγκέντρωσης αντιοξειδωτικών για την αποφυγή μη αναστρέψιμης κυτταρικής βλάβης.

## γ. Ο ρόλος του αντιδιαβητικού μετορμίνης στην πρόληψη του οξειδωτικού στρες

Η μετορμίνη φαίνεται να δρα μειώνοντας το οξειδωτικό στρες [59] ενώ μελέτες έχουν δείξει ότι δρα μειώνοντας τη συγκέντρωση ασβεστίου στα κύτταρα και μειώνοντας τη παραγωγή κασπάσης-3 και των ενεργοποιημένων υποδοχέων πολλαπλασιασμού των υπεροξειδωμάτων (PARP). [60] Η μελέτη δεν έδειξε δράση της μετορμίνης στο TTS αφού δεν αναδείχθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των γκρουπ την 1<sup>η</sup> μέρα μετά την έκθεση. Ανέδειξε όμως προστατευτική δράση μετά την 7<sup>η</sup> μέρα έως και την 21<sup>η</sup> που έγιναν μετρήσεις και έδειξε δράση του φαρμάκου στο PTS. [40] Παρόλα αυτά το δείγμα της μελέτης ήταν περιορισμένο (6 ποντίκια σε κάθε γκρουπ) ενώ δεν υπάρχει αντίστοιχη μελέτη σε ανθρώπινο πληθυσμό.

## Μελλοντικές κατευθύνσεις

Η μετορμίνη αποτελεί ένα από τα συχνότερα αντιδιαβητικά φάρμακα που χρησιμοποιείται ευρέως στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και απαιτείται η διενέργεια μιας ανθρώπινης μελέτης ευρείας κλίμακας που να επιβεβαιώνει την ωτοπροστατευτική της δράση, καθώς επίσης μένει να αποδειχθεί εάν η δράση αυτή είναι δόσοεξαρτώμενη. Επιπλέον αν και είναι ένα ευρέως χορηγούμενο φάρμακο στον πληθυσμό με σακχαρώδη διαβήτη πρέπει να συνυπολογιστούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου για να καθοριστεί η καταλληλότητα και ασφάλεια του στο γενικό πληθυσμό με ένδειξη την έκθεση σε θόρυβο.

## δ. Ο ρόλος της Τριφωσφορικής Αδενοσίνης (ATP) ως ανταγωνιστής του $\text{Ca}^{2+}$ στη βαρηκοΐα από θόρυβο.

Οι υποδοχείς της ATP είναι άφθονοι στο όργανο του Corti των ινδικών χοιριδίων, συμπεριλαμβανομένων των κυττάρων Hensen, των έξω τριχωτών κυττάρων, των κυττάρων Deiter, των στυλοειδών κυττάρων και των έσω τριχωτών κυττάρων [61]. Η εισαγωγή της εξωκυττάριας ATP στο ενδολυμφατικό διαμέρισμα του κοχλίου των ινδικών χοιριδίων έχει σημαντική δόσοεξαρτώμενη κατασταλτική επίδραση στο μικροφωνικό δυναμικό του κοχλίου. Στο πείραμα που έχει συμπεριληφθεί στην παρούσα εργασία, η ATP ανέστειλε την ροή εξόδου του  $\text{K}^+$  από τα κύτταρα Hensen, υπονοώντας ότι η ATP μπορεί να διαμορφώσει το ρεύμα εξόδου του  $\text{K}^+$  των κυττάρων του Hensen για να διατηρήσει την υψηλή συγκέντρωση του  $\text{K}^+$  ενδολεμφικά και να ρυθμίσει την ακοή. [41]

Η ATP είναι η βάση των καναλιών  $\text{Ca}^{2+}$  σε πολλούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένου του κοχλίου [62]. Σε αυτή τη μελέτη, μια υψηλή συγκέντρωση ATP προκάλεσε ένα ρεύμα εισόδου που θα μπορούσε να μπλοκαριστεί από τη νιφεδιπίνη (την απόφραξη των διαύλων ασβεστίου τύπου L), υποδηλώνοντας ότι υπάρχει μεγάλη πιθανότητα το ρεύμα εισόδου να μεταφέρεται από το  $\text{Ca}^{2+}$ .

Μετά την έγχυση του κοχλίου με ένα διάλυμα με APS, το οποίο περιείχε νιφεδιπίνη και την έκθεσή του σε θόρυβο, η αύξηση του δυναμικού ενεργείας και η μείωση του μικροφωνικού δυναμικού του κοχλίου ήταν σε χαμηλότερο επίπεδο από ό, τι στην έκθεση του σε θόρυβο, δείχνοντας ότι η νιφεδιπίνη μπορεί να έχει προστατευτικά αποτελέσματα στη βαρηκοΐα από θόρυβο, το οποίο είναι συνεπές με προηγούμενα πειραματικά αποτελέσματα. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι το ενδολεμφικό  $\text{Ca}^{2+}$  παίζει σημαντικό ρόλο στην ακοή. Η έκθεση στο θόρυβο προκαλεί αυξημένη συγκέντρωση  $\text{Ca}^{2+}$  μαζί με μεταβολές στο κατώφλι των προκλητών ακουστικών δυναμικών. [41,63,64] Ως εκ τούτου οι αποκλειστές διαύλων ασβεστίου όπως η νιφεδιπίνη θα μπορούσαν να δρουν προφυλακτική έναντι της βαρηκοΐας από θόρυβο.

## Μελλοντικές κατευθύνσεις

Ο έλεγχος της νιφεδιπίνης και γενικά των αναστολέων των διαύλων ασβεστίου βρίσκεται ακόμα σε πειραματικό στάδιο. Χρειάζεται ο σχεδιασμός κλινικών μελετών φάσης II για να ελεγχθεί η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου ως ωτοπροστατευτικό.

## ε. Η ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C ως αντι-αποπτωτικός παράγοντας στο μηχανισμό απόπτωσης του κοχλίου

Επί του παρόντος, λίγα είναι γνωστά για τις επιδράσεις της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C (APC) στο έσω ους. Η APC είναι ένα σημαντικό φυσιολογικό αντιπηκτικό που δρα στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Είναι ενδιαφέρον ότι η APC παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση των αντιφλεγμονωδών διεργασιών αναστέλλοντας την παραγωγή κυτοκινών από μονοκύτταρα και έχει αναφερθεί ότι μετριάξει τον τραυματισμό ιστών και οργάνων.

Επιπλέον, ένα πλεονέκτημα της APC ως ιατρική θεραπεία είναι ότι δεν προκαλεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Όσον αφορά τη φαρμακολογική δράση της, οι μετρήσεις της APC στο πλάσμα έδειξαν ότι η χορήγηση της είχε ως αποτέλεσμα παροδική αύξηση των επιπέδων APC με ένα plateau για πάνω από 30 λεπτά [65].

Επιπλέον, η χορήγηση APC είχε ένα δόσοεξαρτώμενο νευροπροστατευτικό αποτέλεσμα [66]. Επομένως, σε αυτή τη μελέτη, τα ζώα έλαβαν διαφορετικές δόσεις APC (150 ή 300 U / kg) στα 30 λεπτά πριν από την έκθεση στο θόρυβο. Τα παρόντα ευρήματα έδειξαν ότι η χορήγηση APC 30 λεπτά πριν από το τραύμα που προκαλείται από την έκθεση σε θόρυβο, βελτίωσε τις αποκρίσεις στα Προκλητά Ακουστικά Δυναμικά και τις Ωτοακουστικές Εκπομπές Προϊόντων Παραμόρφωσης, και αυτές οι βελτιώσεις συνοδεύτηκαν από χαμηλότερο ποσοστό απώλειας τριχωτών κυττάρων. Επιπροσθέτως, αυτές οι αλλαγές συσχετίστηκαν με τη δόση της ATP που χορηγήθηκε.

Επιπλέον, η μέθοδος western blotting αποκάλυψε ότι η APC αύξησε τη φωσφορυλίωση του Akt στο εσω ούς, υποδηλώνοντας ότι η οδός PI3K / Akt συμβάλλει στα προστατευτικά αποτελέσματα που επιτυγχάνονται. Επομένως, η ενεργοποίηση του p-Akt από τη χορήγηση με ATP είναι μια εξήγηση για τα προστατευτικά αποτελέσματα στην απώλεια των τριχωτών κυττάρων που προκαλείται από θόρυβο.

Ένας δεύτερος πιθανός μηχανισμός μέσω του οποίου η APC μπορεί να επηρεάσει τα κύτταρα είναι αναστέλλοντας την ενεργοποίηση των αποπτωτικών σημάτων, συμπεριλαμβανομένων των c-caspase 3 και p-38. Οι κασπάσες είναι μια οικογένεια ειδικών ασπαρτικών πρωτεασών κυστεΐνης που υπάρχουν ως λανθάνοντα ενδοκυτταρικά ζυμογόνα [60].

Η Caspase 3 είναι η κύρια αποπτωτική πρωτεάση που εντοπίζεται στον κοχλία που έχει υποστεί βλάβη από θόρυβο [61]. Σε αυτή τη μελέτη, η c-κασπάση 3 ενεργοποιήθηκε σημαντικά από την έκθεση σε θόρυβο και η APC μπλόκαρε τη δράση της c-κασπάση 3 στα έξω τριχωτά κύτταρα.

## Μελλοντικές Κατευθύνσεις

Ο έλεγχος της ενεργοποιημένης πρωτεΐνης C ως ωτοπροστατευτικό περιορίζεται στην παρούσα πειραματική μελέτη. Απαιτείται η διενέργεια μελετών σε πειραματόζωα για την αποτελεσματικότητα της APC ως ωτοπροστατευτικό αλλά και μελετών φάσης I για την ασφάλεια χορήγησης της. Επίσης πρέπει να προσδιοριστεί η δοσολογία αλλά και ο τρόπος χορήγησης που θα οδηγήσει σε ωτοπροστατευτική δράση καθότι στη μελέτη έγινε έλεγχος μέσω ενδοπεριτοναϊκής έγχυσης της APC.

## στ. Η προστατευτική επίδραση της προποφόλης στη βαρηκοΐα από θόρυβο

Έρευνες σε ινδικά χοιρίδια έδειξαν ότι η προ-θεραπευτική χρήση της προποφόλης μπορεί να ασκήσει ελπιδοφόρα ωτοπροστατευτικά αποτελέσματα έναντι της βαρηκοΐας από θόρυβο. Προτείνεται ότι οι μηχανισμοί με τους οποίους η προποφόλη μπορεί να μειώσει τις παθολογικές συνέπειες των κατεστραμμένων έξω τριχωτών κυττάρων σχετίζονται με μείωση των δραστικών μοφών οξυγόνου στον κοχλία και βελτίωση στη ροή αίματος του κοχλία κατά τη διάρκεια της έκθεσης σε θόρυβο, οι οποίες συμβαίνουν μειώνοντας τον σχηματισμό αγγειοδραστικής υπεροξειδάσης των λιπιδίων 8-ισο- PGF<sub>2α</sub>. Η δόση παρέμβασης που επιλέχθηκε για την προποφόλη και το χρονικό διάστημα για τις δοκιμές προήλθε από μία από τις προηγούμενες σχετικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν από τους συγγραφείς [67]. Ο λόγος για τον οποίο η έκθεση στο θόρυβο ξεκίνησε 20 λεπτά μετά την έγχυση ήταν επειδή τότε οι τιμές της μέσης αρτηριακής πίεσης και της ροής αίματος του κοχλία σταθεροποιήθηκαν.

Η έκθεση σε έντονο ήχο μπορεί να βλάψει το ακουστικό όργανο και να οδηγήσει σε απώλεια ακοής. Τα έξω τριχωτά κύτταρα είναι πιο ευάλωτα στο θόρυβο στον κοχλία των θηλαστικών και η απώλεια τους πυροδοτεί την

έναρξη του παθοφυσιολογικού μηχανισμού που οδηγεί στη βαρηκοΐα από θόρυβο [68]. Στην παρούσα μελέτη σημαντική απώλεια των έξω τριχωτών κυττάρων παρατηρήθηκε 10 ημέρες μετά την έκθεση στο θόρυβο. Η βλάβη εντοπίστηκε κυρίως στη μεσαία και βασική έλικα του κοχλία.

Τα εύρη των ωτοακουστικών εκπομπών προϊόντων παραμόρφωσης παρουσίασαν επίσης σημαντική μείωση στα 4-8 kHz, η οποία αντιστοιχούσε στην κοχλιακή αλλοίωση. Τα αποτελέσματά αυτά έδειξαν τον τυπικό μηχανισμό της βαρηκοΐας από θόρυβο και ήταν συνεπή με μια προηγούμενη μελέτη [67]. Η προ-θεραπευτική χρήση της προποφόλης μείωσε σημαντικά τη βλάβη στα έξω τριχωτά κύτταρα και βελτίωσε τα εύρη των ωτοακουστικών εκπομπών προϊόντων παραμόρφωσης σε συχνότητες 4-8 kHz, χωρίς να παρατηρείται σαφής μείωση 10 ημέρες μετά την έκθεση σε θόρυβο. Δύο πιθανοί μηχανισμοί θα μπορούσαν να στηρίζουν αυτό το φαινόμενο. [69]

Πρώτον, η διατήρηση της ροής του αίματος κατά την έκθεση στον θόρυβο που προκαλείται από την προποφόλη. Δεύτερον, μπορεί να εμπλέκεται η ύπαρξη αντιοξειδωτικής δράσης ως αποτέλεσμα της χημικής ομοιότητας της προποφόλης με την ενδογενή αντιοξειδωτική βιταμίνη E, η οποία προσέφερε άμεση προστασία από τη βλάβη των δραστικών μορφών οξυγόνου στα έξω τριχωτά κύτταρα.

## Μελλοντικές κατευθύνσεις

Υπάρχουν δύο βασικοί περιορισμοί σε αυτήν τη μελέτη. Πρώτον, είναι γνωστό ότι τόσο η απόπτωση όσο και η νέκρωση εμπλέκονται στις οδούς που οδηγούν στο θάνατο των έξω τριχωτών κυττάρων [68]. Στην παρούσα μελέτη δεν προσδιορίστηκε εάν οι προστατευτικοί μηχανισμοί της προποφόλης εμφανίστηκαν μέσω αναστολής της απόπτωσης ή αναστολή της νέκρωσης των έξω τριχωτών κυττάρων. Δεύτερον, δεν διερευνήθηκε ο βαθμός στον οποίο η προποφόλη κατέστειλε την ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος κατά την έκθεση σε θόρυβο. Αυτά τα δύο ερωτήματα πρέπει να αποτελέσουν αντικείμενο έρευνας σε μελλοντικές κλινικές δοκιμές. Τέλος πρέπει να προσδιοριστεί το κατά πόσο ένα βαρβιτουρικό αναισθητικό όπως η προποφόλη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ωτοπροστατευτικό φάρμακο ή λειτουργεί ερευνητικά ο μηχανισμός δράσης της για ανίχνευση άλλων πιθανών προστατευτικών επιλογών.

## 6. Συμπεράσματα

Συνοπτικά υπάρχει μια πληθώρα φαρμάκων που έχουν ελεγχθεί για την ωτοπροστατευτική τους δράση ωστόσο, δεν υπάρχει ακόμα κάποια ενδεδειγμένη αγωγή. Αρκετές μελέτες διενεργήθηκαν την τελευταία δεκαετία και το θέμα αυτό έχει γίνει αντικείμενο μελέτης για αρκετούς επιστήμονες μολαταύτα, δεν διενεργήθηκε κάποια μελέτη φάσης III που θα οδηγούσε στον προσδιορισμό ωτοπροστατευτικής αγωγής στον γενικό πληθυσμό.

Συνοπτικά να αναφέρουμε ότι η από του στόματος χορήγηση με ACEMg ασκεί ένα σημαντικό προστατευτικό ρόλο στη διατήρηση της ακοής στη βαρηκοΐα από θόρυβο σε πειράματα ζώων. Τα ευρήματα συμβάλλουν στη γνώση μας σχετικά με την αντιοξειδωτική ωτοπροστασία, οι οποίες μπορούν μελλοντικά να βοηθήσουν στη βελτιστοποίηση των στρατηγικών σχετικά με την πρόληψη και τη θεραπεία της βαρηκοΐας από θόρυβο.

Η N-ακετυλο-κυστεΐνη και πιο πρόσφατα το ebselen ως αντιοξειδωτικά φάρμακα έχουν δείξει πολλά υποσχόμενη προληπτική δράση στη βαρηκοΐα από θόρυβο και απαιτείται περαιτέρω τεκμηρίωση αυτής ώστε να χρησιμοποιηθούν στην καθημερινή πρακτική. Το ginseng δεν έχει επαρκώς αποδεδειγμένη ωτοπροστατευτική δράση και οι έως τώρα μελέτες δεν έχουν καταδείξει σημαντικά αποτελέσματα, ενώ η σιλυμαρίνη χρειάζεται περαιτέρω μελέτη για να αποδειχθεί η ωτοπροστατευτική της δράση.

Η μετφορμίνη είναι ένα ευρέως διαδεδομένο φάρμακο η ωτοπροστατευτική δράση της οποίας απαιτεί περαιτέρω μελέτη για να εξακριβωθεί.

Σε αυτή την ανασκόπηση, συμπεριλήφθηκαν έρευνες σχετικά με το ρόλο της ATP στην πρόληψη της βαρηκοΐας από θόρυβο. Βάση αυτής η νιφεδιπίνη μπορεί να έχει προφυλακτική δράση έναντι της βαρηκοΐας από θόρυβο.

Η συστηματική χορήγηση προποφύλης αλλά και η ενδοπεριτοναϊκή έγχυση APC έδειξαν ωτοπροστατευτική δράση έναντι της βαρηκοΐας από θόρυβο ωστόσο είναι υπό αμφισβήτηση η δυνατότητα χρήσης τους στην καθημερινή πρακτική.

Όλα αυτά θα συμβάλλουν μελλοντικά ώστε να δημιουργηθεί μια ενιαία και ωφέλιμη στρατηγική σε σχέση με τα ωτοπροστατευτικά φάρμακα σε πληθυσμούς που το χρειάζονται.

## 7. Βιβλιογραφία

1. Brian Fligor, Marshall Chasin, Rick Neitzel Noise exposure. In Katj. Handbook of clinical audiology. 7<sup>th</sup> edition 2015;32, 595-616
2. National Institutes of Health Consensus Statement. Noise induced hearing loss. NIH Consensus Statement 1990.8(1):1-24
3. "OSHA 29 CFR 1910.95 Occupational Noise Exposure Standard". Occupational Health and Safety Administration. 3 March 2011. Retrieved 10 September 2012
4. Allen F. Ryan, Sharon G. Kujawa, Jonathan Kil. Temporary and Permanent Noise-Induced Threshold Shifts: A review of basic and clinical observation
5. Kirchner D, Evenson E, Dobie R, Rabinowitz P, Crawford J, Kopke R et al. Occupational Noise-Induced Hearing Loss. Journal of Occupational & Environmental Medicine. 2012;54(1):106-108.
6. Presbycusis and noise-induced hearing loss, U Rosenhall I, K Pedersen, A Svanborg (1990). Ear Hear 11.
7. D Henderson I, M Subramaniam, F A Boettcher, Individual susceptibility to noise-induced hearing loss: an old topic revisited. Ear Hear 1993.
8. Human temporary threshold shift (TTS) and damage risk William Melnick Department of Otolaryngology, The Ohio State University, Columbus, Ohio 43210
9. Garth, R. J. N. (1995). Blast injury of the ear: an overview and guide to management. Injury, 26(6), 363–366. doi:10.1016/0020-1383(95)00042-8
10. G. Richard Price and Joel T. Kalb, Auditory hazard from airbag noise exposure. The Journal of the Acoustical Society of America 106, 2629 (1999)
11. Oishi N, Schacht J. Emerging treatments for noise-induced hearing loss. Expert Opinion on Emerging Drugs. 2011;16(2):235-245.
12. Fausti SA, Wilmington DJ, Gillum FJ, Myers PJ, Henry JA. Auditory and vestibular dysfunction associated with blast-related traumatic brain injury. January 2009The Journal of Rehabilitation Research and Development 46(6):797-810
13. Le Prell C, Yamashita D, Minami S, Yamasoba T, Miller J. Mechanisms of noise-induced hearing loss indicate multiple methods of prevention. Hearing Research. 2007;226(1-2):22-43.
14. Role of glutathione in protection against noise-induced hearing loss. Yamasoba T, Nuttall AL, Harris C, Raphael Y, Miller JM. Brain Res. 1998 Feb 16; 784(1-2):82-90
15. Miller JM, Ren TY, Dengerink HA, Nuttall AL. Cochlear blood flow changes with short sound stimulation. In: Axelsson A, Borchgrevink HM, Hamernik RP, Hellstrom PA, Henderson D, Salvi RJ, editors. Scientific Basis of Noise-Induced Hearing Loss. Thieme Medical Publishers; New York: 1996. pp. 95–109
16. Differential effects of BDNF, ADNF9, and TNFalpha on levels of NMDA receptor subunits, calcium homeostasis, and neuronal vulnerability to excitotoxicity. Glazner GW, Mattson MP Exp Neurol. 2000 Feb; 161(2):442-52.
17. Acute effects of glucocorticoids on ATP-induced Ca<sup>2+</sup> mobilization and nitric oxide production in cochlear spiral ganglion neurons. Yukawa H, Shen J, Harada N, Cho-Tamaoka H, Yamashita T. Neuroscience. 2005; 130(2):485-96.

18. Le Prell CG, Bledsoe SC, Jr, Bobbin RP, Puel JL. Neurotransmission in the inner ear: Functional and molecular analyses. In: Jahn AF, Santos-Sacchi J, editors. *Physiology of the Ear*. 2. Singular Publishing; New York: 2001. pp. 575–611
19. Calpain inhibitors as therapeutic agents in nerve and muscle degeneration. *Stracher AAnn N Y Acad Sci*. 1999 Nov 28; 884():52-9
20. Calcineurin activation contributes to noise-induced hearing loss. Minami SB, Yamashita D, Schacht J, Miller JM. *J Neurosci Res*. 2004 Nov 1; 78(3):383-92.
21. Bcl-2 genes regulate noise-induced hearing loss. Yamashita D, Minami SB, Kanzaki S, Ogawa K, Miller JM. *J Neurosci Res*. 2008 Mar; 86(4):920-8.
22. Rescue of hearing, auditory hair cells, and neurons by CEP-1347/KT7515, an inhibitor of c-Jun N-terminal kinase activation. Pirvola U, Xing-Qun L, Virkkala J, Saarma M, Murakata C, Camoratto AM, Walton KM, Ylikoski J. *J Neurosci*. 2000 Jan 1; 20(1):43-50.
23. Gillespie L, Clark G, Marzella P. Delayed neurotrophin treatment supports auditory neuron survival in deaf guinea pigs. *NeuroReport*. 2004;15(7):1121-1125.
24. Lamm, K.; Arnold, W. The effect of blood flow promoting drugs on cochlear blood flow, perilymphatic pO<sub>2</sub> and auditory function in the normal and noise-damaged hypoxic and ischemic guinea pig inner ear. *Hear. Res*. 2000, 141, 199–219. [CrossRef]
25. Rao, D.B.; Moore, D.R.; Reinke, L.A.; Fechter, L.D. Free radical generation in the cochlea during combined exposure to noise and carbon monoxide: An electrophysiological and an EPR study. *Hear. Res*. 2001, 161, 113–122. [CrossRef]
26. Winston JT Tan, Peter R Thorne, Srdjan M Vlajkovic. Noise-induced cochlear inflammation. *World Journal of Otorhinolaryngology*. Aug 28, 2013; 3(3): 89-99
27. Kamogashira, T.; Fujimoto, C.; Yamasoba, T. Reactive oxygen species, apoptosis, and mitochondrial dysfunction in hearing loss. *Biomed. Res. Int*. 2015, 2015. [CrossRef] [PubMed]
28. Lijuan Shi, Ying Chang, Xiaowei Li, Steve Aiken, Lijie Liu, Jian Wang. Cochlear Synaptopathy and Noise-Induced Hidden Hearing Loss. *Neural Plast* 2016;2016:6143164.
29. Ohinata, Y.; Miller, J.M.; Altschuler, R.A.; Schacht, J. Intense noise induces formation of vasoactive lipid peroxidation products in the cochlea. *Brain Res*. 2000, 878, 163–173. [CrossRef]
30. Baker J. D. , The purpose, process and methods of writing a literature review: Editorial , *AORN Journal*, 103, 265-269 2016
31. Ohlemiller KK, Wright JS, Dugan LL. Early elevation of cochlear reactive oxygen species following noise exposure. *Audiol Neurootol* 1999;4:229-36
32. Kopke RD, Jackson RL, Coleman JK, Liu J, Bielefeld EC, Balough BJ. NAC for noise: From the bench top to the clinic. *Hear Res* 2007;226:114-25.
33. Meister A. Glutathione deficiency produced by inhibition of its synthesis, and its reversal; applications in research and therapy. *Pharmacol Ther* 1991;51:155-94.
34. Lotfi Y, Moossavi A, Bakhshi E, Talasaz A, Hoorzad A, Doosti A. Comparison of the effects of N-acetylcysteine and ginseng in prevention of noise induced hearing loss in male textile workers. *Noise and Health*. 2014;16(71):223.



35. Protective Effect of Silymarin on Noise-Induced Hearing Loss in Guinea Pigs. Ghassem Mohammadkhani, Akram Pourbakht, Mahnaz Khanavi and Soghrat Faghihzadeh. *Iran Red Crescent Med J.* 2013 Nov; 15(11): e8890.
36. Safety and efficacy of ebselen for the prevention of noise-induced hearing loss: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Jonathan Kil , Edward Lobarinas , Christopher Spankovich, Scott K Griffiths, Patrick J Antonelli, Eric D Lynch, Colleen G Le Prell. *Lancet.* 2017 Sep 2;390(10098):969-979.doi: 10.1016/S0140-6736(17)31791-9.
37. Alvarado J, Fuentes-Santamaría V, Melgar-Rojas P, Gabaldón-Ull M, Cabanes-Sanchis J, Juiz J. Oral Antioxidant Vitamins and Magnesium Limit Noise-Induced Hearing Loss by Promoting Sensory Hair Cell Survival: Role of Antioxidant Enzymes and Apoptosis Genes. *Antioxidants.* 2020;9(12):1177.
38. Le Prell, C.G.; Hughes, L.; Miller, J.M. Free radical scavengers vitamins A, C, and E plus magnesium reduce noise trauma. *Free Radic. Biol. Med.* 2007, 42, 1454–1463. [CrossRef]
39. Green, K.L.; Swiderski, D.L.; Prieskorn, D.M.; DeRemer, S.J.; Beyer, L.A.; Miller, J.M.; Green, G.E.; Raphael, Y. ACEMg Diet supplement modifies progression of hereditary deafness. *Sci. Rep.* 2016, 6, 22690. [CrossRef].
40. Kesici, G. G., Öcal, F. C. A., Gürgen, S. G., Erdem, Ş. R., Ögüş, E., Erbek, H. S., & Özlüoğlu, L. N. (2018). The protective effect of metformin against the noise-induced hearing loss. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* doi:10.1007/s00405-018-5161-7
41. Ye R, Liu J, Jia Z, Wang H, Wang Y, Sun W et al. Adenosine Triphosphate (ATP) Inhibits Voltage-Sensitive Potassium Currents in Isolated Hensen's Cells and Nifedipine Protects Against Noise-Induced Hearing Loss in Guinea Pigs. *Medical Science Monitor.* 2016;22:2006-2012.
42. Kurioka T, Matsunobu T, Niwa K, Tamura A, Satoh Y, Shiotani A. Activated protein C rescues the cochlea from noise-induced hearing loss. *Brain Research.* 2014;1583:201-210.
43. Chung J, Ahn J, Kim J, Lee H, Kang H, Lee Y et al. The Effect of Isoflurane, Halothane and Pentobarbital on Noise-Induced Hearing Loss in Mice. *Anesthesia & Analgesia.* 2007;104(6):1404-1408.
44. Adaramoye O, Akinwonmi O, Akanni O. Effects of Propofol, a Sedative-Hypnotic Drug, on the Lipid Profile, Antioxidant Indices, and Cardiovascular Marker Enzymes in Wistar Rats. *ISRN Pharmacology.* 2013;2013:1-6.
45. Wen J, Duan N, Wang Q, Jing G, Xiao Y. Protective effect of propofol on noise-induced hearing loss. *Brain Research.* 2017;1657:95-100
46. Ohinata Y, Miller JM, Schacht J. Protection from noise-induced lipid peroxidation and hair cell loss in the cochlea. *Brain Res* 2003;966:265-73.Kramer S, Dreisbach L, Lockwood J, Baldwin K, Kopke R, Scranton S, et al. Efficacy of the antioxidant N-acetylcysteine (NAC) in protecting ears exposed to loud music. *J Am Acad Audiol* 2006;17:265-78.
47. Kramer S, Dreisbach L, Lockwood J, Baldwin K, Kopke R, Scranton S, et al. Efficacy of the antioxidant N-acetylcysteine (NAC) in protecting ears exposed to loud music. *J Am Acad Audiol* 2006;17:265-78.Alvarado, J.C.; Fuentes-Santamaría, V.; Melgar-Rojas, P.; Valero, M.L.; Gabaldón-Ull, M.C.; Miller, J.M.; Juiz, J.M. Synergistic effects of free radical scavengers and cochlear vasodilators: A new otoprotective strategy for age-related hearing loss. *Front. Aging Neurosci.* 2015, 7, 86. [CrossRef].
48. Lin CY, Wu JL, Shih TS, Tsai PJ, Sun YM, Ma MC, et al. N-Acetylcysteine against noise-induced temporary threshold shift in male workers. *Hear Res* 2010;269:42-7.Halliwell, B. Reactive Species and Antioxidants: Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant Physiol.* 2006, 141, 312–322. [CrossRef]

49. Cheng Y, Shen LH, Zhang JT. Anti-amnestic and anti-aging effects of ginsenoside Rg1 and Rb1 and its mechanism of action. *Acta Pharmacol Sin* 2005;26:143-9
50. Kang WS, Chung JW. Ingestion of Korean red ginseng after noise exposure can potentiate rapid recovery of hearing in mice. *J Ginseng Res* 2010;34:336-41.
51. Development of ebselen for the treatment of sensorineural hearing loss and tinnitus. Jonathan Kil , E Emily Harruff, Ryan J Longenecker, Lee JY, Lee SH, Chang JW, Song JJ, Jung HH, Im GJ (2014)
52. Nimse, S.B.; Pal, D. Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms. *RSC Adv.* 2015, 5, 27986–28006. [CrossRef]
53. Hajiani, M.; Razi, F.; Golestani, A.; Frouzandeh, M.; Owji, A.A.; Khaghani, S.; Ghannadian, N.; Sharifabrizi, A.; Pasalar, P. Time- and dose-dependent differential regulation of copper-zinc superoxide dismutase and manganese superoxide dismutase enzymatic activity and mRNA level by vitamin E in rat blood cells. *Redox Rep.* 2012, 17, 101–107. [CrossRef] [PubMed]
54. Alvarado, J.C.; Fuentes-Santamaría, V.; Melgar-Rojas, P.; Valero, M.L.; Gabaldón-Ull, M.C.; Miller, J.M.; Juiz, J.M. Synergistic effects of free radical scavengers and cochlear vasodilators: A new otoprotective strategy for age-related hearing loss. *Front. Aging Neurosci.* 2015, 7, 86. [CrossRef].
55. Halliwell, B. Reactive Species and Antioxidants: Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant Physiol.* 2006, 141, 312–322. [CrossRef]
56. Sendowski, I. (2006). “Magnesium therapy in acoustic trauma,” *Magnes. Res.* 19, 244–254.
57. Robertson, D. (1983). “Functional significance of dendritic swelling after loud sounds in the guinea pig cochlea,” *Hear. Res.* 9, 263–278.
58. Eric C. Bielefeld, Ryan T. Harrison, and J. Riley DeBacker. ‘Pharmaceutical otoprotection strategies to prevent impulse noise-induced hearing loss’. *The Journal of the Acoustical Society of America* 146, 3790 (2019)
59. Lee JY, Lee SH, Chang JW, Song JJ, Jung HH, Im GJ Protective effect of metformin on gentamicin-induced vestibulotoxicity in rat primary cell culture. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2014. 7(4):286–294
60. Chang J, Jung HH, Yang JY, Lee S, Choi J, Im GJ, Chae SW (2014) Protective effect of metformin against cisplatin-induced ototoxicity in an auditory cell line. *J Assoc Res Otolaryngol* 15(2):149–158.
61. The Caspase Pathway in Noise-Induced Apoptosis of the Chinchilla Cochlea. Thomas M. Nicotera, Ph.D., Bo Hua Hu, M.D., Ph.D., and Donald Henderson, Ph.D. *J Assoc Res Otolaryngol.* 2003 Dec; 4(4): 466–477.
62. Muñoz D, Thorne P, Housley G. P2X receptor-mediated changes in cochlear potentials arising from exogenous adenosine 5'-triphosphate in endolymph. *Hearing Research.* 1999;138(1-2):56-64
63. Liu J, Niu Y, Li W, Yuan Y, Han W, Yu N et al. Interaction of a calcium channel blocker with noise in cochlear function in guinea pig. *Acta Oto-Laryngologica.* 2012;132(11):1140-1144.
64. YU Y, WU W, XIAO G, LING H, PAN C. Protection of the cochlear hair cells in adult C57BL/6J mice by T-type calcium channel blockers. *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2016;11(3):1039-1044.
65. Kurioka T, Matsunobu T, Niwa K, Tamura A, Satoh Y, Shiotani A. Activated protein C rescues the cochlea from noise-induced hearing loss. *Brain Research.* 2014;1583:201-210.
66. Thiyagarajan M, Fernandez J, Lane S, Griffin J, Zlokovic B. Activated Protein C Promotes Neovascularization and Neurogenesis in Postischemic Brain via Protease-Activated Receptor 1. *Journal of Neuroscience.* 2008;28(48):12788-12797.

67. Xiao Y, Wen J, Bai Y, Duan N, Jing G. Different Effects of Propofol and Isoflurane on Cochlear Blood Flow and Hearing Function in Guinea Pigs. *PLoS ONE*. 2014;9(5):e96861.
68. Ping Yang W, Henderson D, Hua Hu B, Nicotera T. Quantitative analysis of apoptotic and necrotic outer hair cells after exposure to different levels of continuous noise. *Hearing Research*. 2004;196(1-2):69-76.
69. Wen J, Duan N, Wang Q, Jing G, Xiao Y. Protective effect of propofol on noise-induced hearing loss. *Brain Research*. 2017;1657:95-100

## 8. Παράρτημα

### Πίνακας 3. Πίνακας Ακρωνυμίων

<b>Ακρωνύμια (Αγγλικά)</b>		
APC	Activated Protein C	Ενεργοποιημένη Πρωτεΐνη C
ROS	Reactive Oxygen Species	Δραστικές Μορφές Οξυγόνου
NTF	Neurotrophic Growth Factors	Νευροτροφικοί Αυξητικοί Παράγοντες
JNK	c-Jun N-terminal kinase	C-Jun N-Τερματική Κινάση
PTS	Permanent Threshold Shift	Μόνιμη αύξηση του ουδού της ακοής
TTS	Temporary Threshold Shift	Παροδική αύξηση του ουδού της ακοής
PIHL	Pharmaceutical Interventions for Hearing Loss	Φαρμακολογικές Παρεμβάσεις για τη Βαρηκοΐα
STS	Significant Threshold Shift (TTS>10dB)	Αξιοσημείωτη αύξηση του ουδού της ακοής
SPL	Sound Pressure Level	Επίπεδο Ηχητικής Πίεσης
NRHL/ NIHL	Noise-Related Hearing Loss/Noise-Induced Hearing Loss	Βαρηκοΐα από θόρυβο
SV	Scala Vestibuli	Αιθουσαία Κλίμακα
ST	Scala Tympani	Τυμπανική Κλίμακα
SM	Scala Media- Cochlear Duct	Κοχλιακός Πόρος
RW	Round Window	Στρογγυλή θυρίδα
ICH	Inner Hair Cells	Έσω Τριχωτά Κύτταρα
ACEMg	Vitamin A, C, E and Mg	Βιταμίνη A, C, E και Mg
OHC	Outer Hair Cells	Έξω Τριχωτά Κύτταρα
ND	Normal Diet	Κανονική Διατροφή
ED	Enriched Diet	Εμπλουτισμένη Διατροφή
PPARs	Peroxisome Proliferator-activated Receptors	Ενεργοποιημένοι Υποδοχείς Πολλαπλασιασμού των Υπεροξεισωμάτων
DPOAE	Distortion Product	Ωτοακουστικές Εκπομπές

	Otoacoustic Emissions	Προϊόντων Παραμόρφωσης
GSH	Glutathione	Γλουταθειόνη
MAP	Mean Arterial Pressure	Μέση Αρτηριακή Πίεση
CoBF	Cochlear Blood Flow	Ροή αίματος του κοχλίου
ABR	Auditory brainstem response	Ακουστικά προκλητά δυναμικά
IT	Intratympanically	Ενδοτυμπανικά
IP	Intraperitoneally	Ενδοπεριτοναϊκά
ATP	Adenosine Triphosphate	Τριφωσφορική αδενοσίνη
CAP	Compound Action Potential	Αθροιστικό Δυναμικό του κοχλίου
CM	Cochlear Microphonic	Μικροφωνικό Δυναμικό του κοχλίου
KRG	Korean Red Ginseng	Κορεάτικο Κόκκινο Τζίνσενγκ