

DENEYSEL KULAK ÇINLAMASI (TİNNİTUS) MODELLERİ

53 BÖLÜM

Mustafa Can GÜLER

GİRİŞ

İnsanlardaki işitme sisteminin fizyolojisini anlamak ve işitme bozukluğu nedenleri ile tedavilerini belirlemek, işitme ile ilgili araştırmalarda önem teşkil etmektedir. İnsanlarda ve kemirgenlerde yapılan karşılaştırmalı araştırmalar, bazı klinik problemlerin değerlendirilmesinde kullanılabileceği için oldukça değerlidir.

Deney hayvanlarında çeşitli deney modelleri geliştirilip değerlendirilerek klinik problemlere uyarlanabilir. Özellikle fare, sıçan gibi beyin büyüklüğü küçük olan deney hayvanlarının kullanılması ve bu hayvanlardan çeşitli preparatların hazırlanması oldukça değerlidir. Bu bölümde, fare/sıçanlarda işitme sisteminin fonksiyonel ve yapısal organizasyonu ve tinnitus modelinde nasıl uygulanabilir olduğu değerlendirilecektir.

İŞİTME FİZYOLOJİSİ

Ses, farklı bir ortamda yayılan ve titreşim gösteren basınç dalgalarıdır. İnsanda işitme 12-20000 Hz arasındaki frekanslar ile sınırlıdır. Farelerde ise 80 Hz'den 100 kHz'ye kadar olan aralıktaki sesler işitilebilir. İnsanlarda ve kemirgenlerde işitme birbirine çok benzer şekilde gerçekleşir. Auricula ses dalgalarını toplar ve ardından malleus (çekiç), inkus (örs) ve stapez

(üzengi) kemikçikleri ile sesin frekansı ve şiddeti yükseltilerek ses dalgalarının kohleaya ulaşması sağlanır.

Kohlea; mekanik sinyalleri, sıvıda ve membranda dalgalar olarak yayar ve beyne iletilen sinir sinyallerine dönüştürür. Kohlea uzunlamasına 3 bölüme ayrılmıştır; skala vestibüli, skala timpani ve skala media. Skala timpani ile skala media arasında baziller membran bulunur ve üzerinde tüy hücreleri yer alır. Skala media ile skala vestibüli ise reissner membranı ile birbirinden ayrılır. Ses dalgaları, skala vestibüliden geçerek oval pencere ile kohleaya ulaştırılır. Korti organında yer alan ve baziller membran üzerinde bulunan tüy hücreleri (iç ve dış) işitsel reseptör potansiyelin oluşturulmasında rol alırlar.

Baziller membran ses dalgaları ile sarsıldığında, tüy hücreleri tektoriyal zarın altında ileri-geri çekilir ve stereosilyaları bükülmeye zorlar. Hareket duyuşal tüy hücrelerine yerleşmiş olan mekanoreseptif iyon kanalları ile hissedilir. Tüy hücrelerinde oluşan reseptör akımı; hücre içine potasyum ve devamında kalsiyum akışına neden olur. Tüy hücrelerinde oluşan potansiyel, spiral gangliyon ile kohlear sinire iletilir (8. kafa çifti) ve merkezi alanda yer alan ilk durak olan kohlear çekirdeğe iletilir.

(28). SS tarafından uyarılan kulak çınlamasının, kohlear tüy hücrelerine ve spiral ganglion hücrelerine verilen hasarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (29). SS ile indüklenen kulak çınlaması ile ilişkili ek bulgular, uyarıcı ve inhibitör nörotransmitter salınımı ve reseptör modifikasyonu arasındaki dengede değişiklikler içerir (30).

Örneğin, kulak çınlaması, inferior kollikulustaki azalmış gama-aminobutirik asit (GABA) reseptör ekspresyonunun baskılanması ile ilişkilendirilmiştir (31). Alternatif olarak, SS'ye maruz bırakma, araşidonik asit ve N metil-D-aspartik asit (NMDA) reseptör aktivasyonunun geniş bir şekilde birikmesine neden olarak aşırı uyarılabilirlik ile sonuçlanabilir (32). SS uygulaması sırasında en önemli şey uygulanacak dozun hem tinnitusa sebep olması hem de salisilatın yan etkilerinin hayvanın yaşamını tehdit etmesidir. Çalışmalarda farklı dozlarda SS uygulanmaktadır.

Davranışsal kulak çınlamasını değerlendirmek için genellikle 250 mg/kg (33) dozda intraperitoneal SS uygulaması gerçekleştirilir ve 2 saat sonra tinnitus oluşumu beklenir. Başka bir çalışmada 100, 200, 250 ya da 300 mg/kg SS intraperitoneal olarak uygulanmıştır ve 1 saat sonunda tinnitus araştırması için hayvanlar kullanılmıştır (34). Literatürde yaygın şekilde tek doz 250 mg/kg SS uygulaması kullanılmaktadır.

SS uygulaması ile gerçekleştirilen tinnitus araştırmalarında hayvanlar şartlı bir uyarı ile oluşturulan eğitime tabi tutulur. Eğitim sonucu pozitif olan hayvanlar çalışmaya dahil edilerek SS indüklemesi gerçekleştirilir. Günümüzde yaygın olarak kullanılan protokol Jastreboff tarafından üretilen protokolün modifiye edilmiş halidir (33). Kısaca protokol üç adımda gerçekleştirilir.

1. Adım; İlk eğitim gününde deneklere yalnızca 30 dakika boyunca ses-sessizlik eğitimi verilir.
2. Adım; Deneklerin su-ses-elektroşok arasında ilişki kurması sağlanır.
3. Adım; Şartlandırılması tamamlanmış olan

deneklere SS uygulanarak geçici tinnitusun oluşup oluşmadığı test edilir.

Araştırılan Parametreler

1. Elektrofizyolojik kayıtlar; Genellikle patch-clamp (yama-kenetleme) sistemi kullanılarak yapılan analizlerdir (35). Bu sistem aracılığıyla işitme merkezinde bulunan çeşitli nöron gruplarında aktivasyon/inhibisyon çalışmaları ile iyon kanal geçirgenlikleri incelenir.
2. Histopatolojik analizler; İşitme yolağında yer alan hücreler özellikle tüy hücrelerindeki değişimler immünofloresan, konfokal görüntüleme ve immünohistokimyasal çalışmalar kullanılarak araştırılır (36).
3. Moleküler analizler; İşitme yolağında bulunan nöronların gelişimi veya hasarında yer alan moleküller polimeraz zincir reaksiyonu ve western-blot sistemiyle araştırılır (37).
4. Hücre kültürü analizleri; Hem sağlıklı hayvanlardan elde edilen hem de tinnitus modeli oluşturulan hayvanlardan elde edilen primer hücre kültürlerinden elektrofizyolojik, histopatolojik ve moleküler analizler gerçekleştirilir.

KAYNAKLAR

1. Jastreboff PJ. Tinnitus retraining therapy. *Tinnitus: Pathophysiology and Treatment*. 2007; (166): 415-423. Doi: 10.1016/S0079-6123(07)66040-3.
2. Shargorodsky J, Curhan GC, Farwell WR. Prevalence and characteristics of tinnitus among US adults. *Am J Med*. 2010; 8 (123): 711-718. Doi: 10.1016/j.amjmed.2010.02.015.
3. Jastreboff PJ. Phantom Auditory-Perception (Tinnitus) - Mechanisms of Generation and Perception. *Neuroscience Research*. 1990; 4 (8): 221-254. Doi: 10.1016/0168-0102(90)90031-9.
4. Moller AR. Pathology of the Auditory System that Can Cause Tinnitus. *Textbook of Tinnitus*. 2011; 77-93. Doi: 10.1007/978-1-60761-145-5_10.
5. Roberts LE, Eggermont JJ, Caspary DM, et al. Ringing ears: the neuroscience of tinnitus. *J Neurosci*. 2010; 45 (30): 14972-14979. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.4028-10.2010.
6. Milbrandt JC, Holder TM, Wilson MC, et al. GAD levels and muscimol binding in rat inferior colliculus following acoustic trauma. *Hearing Research*. 2000; 1-2 (147): 251-260. Doi: 10.1016/S0378-5955(00)00135-0.
7. Welch D, Dawes PJD. Personality and perception of tinnitus. *Ear and Hearing*. 2008; 5 (29): 684-692. Doi:

- DOI 10.1097/AUD.0b013e318177d9ac.
8. Andersson G, Kaldo V. Internet-based cognitive behavioral therapy for tinnitus. *Journal of Clinical Psychology*. 2004; 2 (60): 171-178. Doi: 10.1002/jclp.10243.
9. Dawes P, Emsley R, Cruickshanks KJ, et al. Hearing Loss and Cognition: The Role of Hearing Aids, Social Isolation and Depression. *Plos One*. 2015; 3 (10): Doi: ARTN e0119616
- 10.1371/journal.pone.0119616.
10. Cooper JC, Jr. Health and Nutrition Examination Survey of 1971-75: Part II. Tinnitus, subjective hearing loss, and well-being. *J Am Acad Audiol*. 1994; 1 (5): 37-43. Doi:
11. Shah A, Ayala M, Capra G, et al. Otologic assessment of blast and nonblast injury in returning Middle East-deployed service members. *Laryngoscope*. 2014; 1 (124): 272-277. Doi: 10.1002/lary.24169.
12. Hong O, Chin DL, Phelps S, et al. Double Jeopardy: Hearing Loss and Tinnitus Among Noise-Exposed Workers. *Workplace Health Saf*. 2016; 6 (64): 235-242. Doi: 10.1177/2165079916629975.
13. Vogel I, van de Looij-Jansen PM, Mieloo CL, et al. Risky music listening, permanent tinnitus and depression, anxiety, thoughts about suicide and adverse general health. *PLoS One*. 2014; 6 (9): e98912. Doi: 10.1371/journal.pone.0098912.
14. Dobie RA. The burdens of age-related and occupational noise-induced hearing loss in the United States. *Ear Hear*. 2008; 4 (29): 565-577. Doi: 10.1097/AUD.0b013e31817349ec.
15. Norena AJ, Farley BJ. Tinnitus-related neural activity: Theories of generation, propagation, and centralization. *Hearing Research*. 2013; (295): 161-171. Doi: 10.1016/j.heares.2012.09.010.
16. Shore SE, Roberts LE, Langguth B. Maladaptive plasticity in tinnitus - triggers, mechanisms and treatment. *Nature Reviews Neurology*. 2016; 3 (12): 150-160. Doi: 10.1038/nrneurol.2016.12.
17. Hebert S, Canlon B, Hasson D. Emotional Exhaustion as a Predictor of Tinnitus. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2012; 5 (81): 324-326. Doi: 10.1159/000335043.
18. Vio MM, Holme RH. Hearing loss and tinnitus: 250 million people and a US\$10 billion potential market. *Drug Discov Today*. 2005; 19 (10): 1263-1265. Doi: 10.1016/S1359-6446(05)03594-4.
19. Eggermont JJ, Roberts LE. The neuroscience of tinnitus. *Trends Neurosci*. 2004; 11 (27): 676-682. Doi: 10.1016/j.tins.2004.08.010.
20. Popelar J, Grecova J, Rybalko N, et al. Comparison of noise-induced changes of auditory brainstem and middle latency response amplitudes in rats. *Hear Res*. 2008; 1-2 (245): 82-91. Doi: 10.1016/j.heares.2008.09.002.
21. Akil O, Oursler AE, Fan K, et al. Mouse Auditory Brainstem Response Testing. *Bio Protoc*. 2016; 6 (6): Doi: 10.21769/BioProtoc.1768.
22. Liu C, Xu T, Liu X, et al. Acoustic Trauma Changes the Parvalbumin-Positive Neurons in Rat Auditory Cortex. *Neural Plast*. 2018; (2018): 9828070. Doi: 10.1155/2018/9828070.
23. Kapolowicz MR, Thompson LT. Acute high-intensity noise induces rapid Arc protein expression but fails to rapidly change GAD expression in amygdala and hippocampus of rats: Effects of treatment with D-cycloserine. *Hear Res*. 2016; (342): 69-79. Doi: 10.1016/j.heares.2016.09.010.
24. van Zwieten G, Jahanshahi A, van Erp ML, et al. Alleviation of Tinnitus With High-Frequency Stimulation of the Dorsal Cochlear Nucleus: A Rodent Study. *Trends Hear*. 2019; (23): 2331216519835080. Doi: 10.1177/2331216519835080.
25. Sonnenberg A. Concordant occurrence of gastric and hypertensive diseases. *Gastroenterology*. 1988; 1 (95): 42-48. Doi: 10.1016/0016-5085(88)90288-0.
26. Behrman SW. Management of complicated peptic ulcer disease. *Arch Surg*. 2005; 2 (140): 201-208. Doi: 10.1001/archsurg.140.2.201.
27. Brune K, Patrignani P. New insights into the use of currently available non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of Pain Research*. 2015; (8): 105-118. Doi: 10.2147/Jpr.S75160.
28. Sun W, Liu J, Zhang C, et al. Potassium channel activator attenuates salicylate-induced cochlear hearing loss potentially ameliorating tinnitus. *Front Neurol*. 2015; (6): 77. Doi: 10.3389/fneur.2015.00077.
29. Norena AJ. Revisiting the cochlear and central mechanisms of tinnitus and therapeutic approaches. *Audiol Neurotol*. 2015; (20 Suppl 1): 53-59. Doi: 10.1159/000380749.
30. Richardson BD, Brozoski TJ, Ling LL, et al. Targeting inhibitory neurotransmission in tinnitus. *Brain Res*. 2012; (1485): 77-87. Doi: 10.1016/j.brainres.2012.02.014.
31. Bauer CA, Brozoski TJ, Holder TM, et al. Effects of chronic salicylate on GABAergic activity in rat inferior colliculus. *Hear Res*. 2000; 1-2 (147): 175-182. Doi: 10.1016/S0378-5955(00)00130-1.
32. Ruel J, Chabbert C, Nouvian R, et al. Salicylate enables cochlear arachidonic-acid-sensitive NMDA receptor responses. *J Neurosci*. 2008; 29 (28): 7313-7323. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.5335-07.2008.
33. Jastreboff PJ, Sasaki CT. An Animal-Model of Tinnitus - a Decade of Development. *American Journal of Otology*. 1994; 1 (15): 19-27. Doi:
34. Jones A, May BJ. Improving the Reliability of Tinnitus Screening in Laboratory Animals. *J Assoc Res Otolaryngol*. 2017; 1 (18): 183-195. Doi: 10.1007/s10162-016-0597-1.
35. Cakir A, Ecevit MC, Bal R, et al. Assessment of Synaptic Plasticity via Long-Term Potentiation in Young Mice on the Day after Acoustic Trauma: Implications for Tinnitus. *J Int Adv Otol*. 2015; 3 (11): 196-201. Doi: 10.5152/iao.2015.1047.
36. Yu N, Zhu ML, Johnson B, et al. Prestin up-regulation in chronic salicylate (aspirin) administration: an implication of functional dependence of prestin expression. *Cell Mol Life Sci*. 2008; 15 (65): 2407-2418. Doi: 10.1007/s00018-008-8195-y.
37. Panford-Walsh R, Singer W, Ruttiger L, et al. Midazolam reverses salicylate-induced changes in brain-derived neurotrophic factor and arg3.1 expression: implications for tinnitus perception and auditory plasticity. *Mol Pharmacol*. 2008; 3 (74): 595-604. Doi: 10.1124/mol.108.046375.