

**T.C.  
İSTANBUL AYDIN ÜNİVERSİTESİ  
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**



**PROPOLİSİN GÜRÜLTÜYE BAĞLI İŞİTME KAYBINA ODYOLOJİK VE  
HİSTOPATOLOJİK ETKİSİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Tuğçe Sıla BAYTOK**

**Odyoloji Anabilim Dalı  
Odyoloji Programı**

**Aralık, 2019**



T.C.  
İSTANBUL AYDIN ÜNİVERSİTESİ  
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ



**PROPOLİSİN GÜRÜLTÜYE BAĞLI İŞİTME KAYBINA ODYOLOJİK VE  
HİSTOPATOLOJİK ETKİSİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Tuğçe Sıla BAYTOK  
(YL1617.070006)**

**Odyoloji Anabilim Dalı  
Odyoloji Programı**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. B. Özlem KONUKSEVEN**

**Aralık, 2019**





T.C.  
İSTANBUL AYDIN ÜNİVERSİTESİ  
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ



YÜKSEK LİSANS TEZ ONAY FORMU

Odyoloji Anabilim Dalı Odyoloji Tezli Yüksek Lisans Programı Y1716.070006 numaralı öğrencisi Tuğçe Sila BAYTOK'un "Propolisin Gürültüye Bağlı İşitme Kaybına Odyolojik ve Histopatolojik Etkisi" adlı tez çalışması Enstitümüz Yönetim Kurulunun 06.12.2019 tarihli ve 2019/02 sayılı kararıyla oluşturulan jüri tarafından oybirliği/oyçokluğu ile Tezli Yüksek Lisans tezi 17.12.2019 tarihinde kabul edilmiştir.

	<u>Unvan</u>	<u>Adı Soyadı</u>	<u>Üniversite</u>	<u>İmza</u>
<b>ASIL ÜYELER</b>				
<b>Danışman</b>	Prof. Dr.	Bahriye Özlem KONUKSEVEN	İstanbul Aydın Üniversitesi	
<b>1. Üye</b>	Prof. Dr.	Seyhan ALKAN	İstanbul Aydın Üniversitesi	
<b>2. Üye</b>	Prof. Dr.	Gül ACAR	İstanbul Medeniyet Üniversitesi	
<b>YEDEK ÜYELER</b>				
<b>1. Üye</b>	Prof. Dr.	Yaşar Meryem Yeşim ÜNLÜÇERÇİ	İstanbul Aydın Üniversitesi	
<b>2. Üye</b>	Prof. Dr.	Ayşe Ayça ÇİPRUT	Marmara Üniversitesi	

ONAY

Prof. Dr. Ragıp Kutay KARACA  
Enstitü Müdürü





## **YEMİN METNİ**

Yüksek Lisans “Propolisin, gürültüye bağlı işitme kaybına odyolojik ve histopatolojik etkisi” adlı tezin bütün süreçlerinde bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurulmaksızın yazıldığını ve yararlandığım eserlerin Bibliyografya“da gösterilenlerden oluştuğunu, bunlara atıf yapılarak yararlanılmış olduğunu belirtir ve onurumla beyan ederim.

**Tuğçe Sıla BAYTOK**



*Hayattaki en büyük şanslarım ve destekçilerim annem, babam, abim,  
canım çekirdek aileme,  
Lisans hayatımda bana güvenip arkamda duran kendimi yeşitmemde emeği yüksek,  
hocam Asuman ALNIAÇIK'a  
Meslek hayatımın dönüm noktasında yol çizmeye ve hayallerimi gerçekleştirmeye  
yardımcı olan Mine TUNA'ya*



## ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimim süresince desteğini gördüğüm, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tez danışmanım Prof. Dr. B. Özlem KONUKSEVEN'e,  
Yetişemediğim her şeye yetişen testlerin her aşamasında benimle birlikte sabahlayan, motivasyonumu yüksek tutmak için seferber olan Sinem CAN ve Umut Can ÇELEBİ'ye  
Tezim boyunca her anımda her sorunumda maddi manevi desteğini esirgemeyen, cihaz desteğinin ve çalışma laboratuvarının sağlanmasında yardımcı olan patronlarım Çağatay Türe'ye ve Leyla TÜRE'ye, İstanbuldaki ailem olan Duyumed'deki çalışma arkadaşlarıma,  
Tez çalışmasının her aşamasında bilimsel bilgileri, değerli fikirleri ve katkıları ile yol gösterici olan Engin DANİŞMEN'e ve 7/ 24 ulaşabildiğim manevi desteğini her an hissettiğim Ahmet EBERLİKÖSE'ye, en zor zamanda cihaz desteği ile seferber olan benden yardımlarını esirgemeyen ERİŞÇİ ailesine,  
Çalışmamda kullanılan hayvanların sağlanmasından bakıma kadar her aşamasında yardımcı olan Vet. Hekim Samed ÖZER ve Ekrem Musa ÖZDEMİR' e,  
Histopatolojik incelemeleri yapan, mesafeleri arkadaşım Müge SARICAOĞLU ve sevgili hocası Selen AKYOL,  
Tezim süresince sonsuz sevgi, özveri, anlayış ve desteğini gördüğüm, yaşamımın, karakterimin, hayallerimin yön bulmasında sonsuz emek ve sabırları için ve her zaman maddi manevi arkamda hissettiğim, dimdik ayakta durmamı sağlayan sevgili aileme sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

**Aralık, 2019**

**Tuğçe Sıla BAYTOK**





## İÇİNDEKİLER

### Sayfa

ÖNSÖZ.....	x
İÇİNDEKİLER .....	xii
KISALTMALAR .....	xiv
ÇİZELGE LİSTESİ.....	xvi
ŞEKİL LİSTESİ.....	xviii
ÖZET .....	xx
ABSTRACT .....	xxii
<b>1. GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
1.1 Tezin Amacı .....	2
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1 İşitme .....	3
2.2 Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı .....	6
2.2.1 Geçici Eşik Kayması/Değişikliği .....	7
2.2.2 Kalıcı eşik kayması/değişikliği .....	7
2.2.3 Eş değer enerji kavramı .....	8
2.3 İç Kulakta Gürültüye Bağlı Hasarın Olası Mekanizmaları .....	9
2.3.1 Gürültüden korunma yöntemleri.....	9
2.4 Sıçanlarda Kulak Anatomisi ve İşitsel Özellikler .....	11
2.5 Propolis .....	12
2.5.1 Propolisin kimyasal bileşimi.....	13
2.5.2 Propolisin antioksidan özellikleri .....	14
2.5.3 Propolisin tıbbi kullanımı .....	15
2.5.4 Propolisin yara iyileştirici etkisi .....	15
2.5.5 Propolisin yan etkisi.....	16
2.6 Dimetilsülfooksit.....	16
2.7 Sıçanlarda Elektrofizyolojik Ölçümler .....	18
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>21</b>
3.1 Araştırmanın Tipi .....	21
3.2 Araştırmanın Yeri ve Zamanı.....	21
3.3 Propolis Ekstratı .....	21
3.4 Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı Modelinin Oluşturulması.....	22
3.5 Anestezi Yöntemi.....	23
3.6 Araştırmanın Evreni ve Örneklemi/Çalışma Grupları .....	23
3.7 Araştırmanın Planı ve Takvimi .....	26
3.8 Veri Toplama Araçları .....	26
3.8.1 İşitme fonksiyonlarının değerlendirilmesi .....	26
3.8.2 Histopatolojik incelemeler .....	28
3.8.2.1 Hematoksilin – Eoksin Boyama.....	28
3.9 İstatiksel İncelemeler .....	29
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>31</b>

4.1 DPOAE Bulguları .....	31
4.2 İşitsel Uyarılmış Beyinsapı Potansiyelleri (İUBP) Değerlendirmesi.....	33
4.2.1 Dalga morfolojisi .....	33
4.2.2 Grupların İUBP Eşik Ortalamaları ve Günler İçerisindeki Değişimi .....	35
4.3 Histopatolojik İnceleme .....	41
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>49</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>55</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>57</b>
<b>EKLER .....</b>	<b>65</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>71</b>

## KISALTMALAR

<b>ARK</b>	: Arkadaşları
<b>BAP</b>	: Birleşik Aksiyon Potansiyeli
<b>dB</b>	: Desibel
<b>CAPE</b>	: Kafeik asit fenetil ester
<b>DKY</b>	: Dış Kulak Yolu
<b>DK</b>	: Dakika
<b>DPOAE</b>	: Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon
<b>DTH</b>	: Dış Tüylü Hücre
<b>EP</b>	: Endolenfatik Potansiyel
<b>GED</b>	: Geçici Eşik Değişikliği
<b>GBİK</b>	: Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı
<b>H&amp;E</b>	: Hematoksilen-Eoksin
<b>Hz</b>	: Hertz
<b>İTH</b>	: İç Tüylü Hücre
<b>İUBP</b>	: İşitsel Uyarılmış Beyinsapı Potansiyelleri
<b>KED</b>	: Kalıcı Eşik Değişikliği
<b>kHz</b>	: Kilo-Hertz
<b>KM</b>	: Koklear Mikrofonu
<b>OAE</b>	: Otoakustik Emisyon
<b>RNT</b>	: Reaktif nitrojen türleri
<b>ROT</b>	: Reaktif oksijen türleri
<b>SF</b>	: Serum Fizyolojik
<b>SPL</b>	: Sound Pressure Level (Ses Basıncı Düzeyi)
<b>SLM</b>	: Sound Level Meter
<b>SM</b>	: Sumasyon Potansiyeli
<b>SNR</b>	: Sinyal Gürültü Oranı
<b>TSAP</b>	: Tüm Sinir Aksiyon Potansiyeli
<b>VD</b>	: Ve diğerleri
<b>Mv</b>	: Mikro volt



## ÇİZELGE LİSTESİ

### Sayfa

<b>Çizelge 2.1:</b> Propolisin bileşen sınıfları, yüzdeleri ve bileşen grupları.....	15
<b>Çizelge 3.1:</b> Kullanılan Deney Hayvanları.....	24
<b>Çizelge 3.2:</b> Gruplara yapılan işlemlerin zamansal çizelgesi .....	25
<b>Çizelge 3.3:</b> Araştırma planı ve takvimi.....	26
<b>Çizelge 3.4:</b> İUBP testlerinde kullanılan parametreler.....	27
<b>Çizelge 3.5:</b> H&E boyama basamakları .....	28
<b>Çizelge 4.1:</b> DPOAE testinde frekanslara göre sağ kulak SNR ve medyanları .....	31
<b>Çizelge 4.2:</b> DPOAE testinde frekanslara göre sol kulak SNR ve medyanları .....	32
<b>Çizelge 4.3:</b> Frekans ölçüm gruplarında ayrı ayrı gruplar içinde ve arasında 8kHz'de 1. gün ve 7.gün eşik değerlerinin değerlendirilmesi .....	36
<b>Çizelge 4.4:</b> Frekans ölçüm gruplarında ayrı ayrı gruplar içinde ve arasında 12kHz'de 1. gün ve 7.gün eşik değerlerinin değerlendirilmesi .....	37
<b>Çizelge 4.5:</b> Frekans ölçüm gruplarında ayrı ayrı gruplar içinde ve arasında 16kHz'de 1. gün ve 7.gün eşik değerlerinin değerlendirilmesi .....	37
<b>Çizelge 4.6:</b> Kontrol grubunda farklı frekanslarda ölçülen İUBP 1.gün, 7.gün ve 1.gün-7.gün eşiklerinin değerlendirilmesi .....	38
<b>Çizelge 4.7:</b> DMSO grubunda farklı frekanslarda ölçülen İUBP 1.gün, 7.gün ve 1.gün-7.gün eşiklerinin değerlendirilmesi .....	39
<b>Çizelge 4.8:</b> Propolis grubunda farklı frekanslarda ölçülen İUBP 1.gün, 7.gün ve 1.gün-7.gün eşiklerinin değerlendirilmesi .....	39
<b>Çizelge 4.9:</b> Gürültü+ DMSO grubunda farklı frekanslarda ölçülen İUBP 1.gün, 7.gün ve 1.gün-7.gün eşiklerinin değerlendirilmesi.....	40
<b>Çizelge 4.10:</b> Gürültü+ Propolis grubunda farklı frekanslarda ölçülen İUBP 1.gün, 7.gün ve 1.gün-7.gün eşiklerinin değerlendirilmesi.....	40



## ŞEKİL LİSTESİ

### Sayfa

Şekil 2.1: Normal tüylü hücreler *Hasar Görmüş tüylü hücreler** .....	8
Şekil 2.2: Laboratuvar hayvanlarının insanlar ile kıyaslamalı işitme frekans aralıkları Kalın çizgiler 10 dB SPL şiddetinde, ince çizgiler 60 dB SPL şiddetinde elde edilen eşik frekanslarını göstermektedir. ....	12
Şekil 2.3: Ham Propolis .....	13
Şekil 2.1: Propolisin kimyasal bileşimi.....	14
Şekil 2.2: Dimetilsülfooksitin kimyasal bileşimi.....	17
Kaynak: Jacob S.W. ve ark., 1986.....	17
Şekil 2.3: Sıçanlarda elektrofizyolojik ölçüm .....	20
Şekil 3.1: Propolis ekstratının hazırlanışı.....	22
Şekil 3.2: Sıçanlarda uygulanan gürültü modeli.....	23
Şekil 3.3: Sıçanlara İP olarak propolis enjeksiyonu .....	26
Şekil 3.4: Örnek elektrofizyolojik ölçüm .....	28
Şekil 4.1:4 Sağ kulak DPOAE SNR ve medyan grafiği .....	32
Şekil 4.2: Sol kulak DPOAE SNR ve medyan grafiği.....	33
Şekil 4.3: Sıçanın sağ ve sol kulağında 8kHz'de elde edilen İUBP ölçümleri.....	34
Şekil 4.4: Sıçanın sağ ve sol kulağında 12kHz'de elde edilen İUBP ölçümleri...	34
Şekil 4.5: Sıçanın sağ ve sol kulağında 16kHz'de elde edilen İUBP ölçümleri...	35
Şekil 4.6: Kontrol SF grubunun koklear kanalın total histolojik görünümü H&E boyaması. Korti organı, skala vestibül, s. Media, s. timpani ve spiral ganglion görünümü normal. Büyütme oranı: 4x.....	41
Şekil 4.7: H&E boyaması. Sarı yıldız: spiral ganglion, beyaz yıldız: stria vaskülare, mavi ok: korti organı, sarı üçgen: tektoryal membran, beyaz ok: reissner membranı göstermektedir. Büyütme oranı: 10x.....	42
Şekil 4.8: H&E boyama. Reissner membranı. Korti organı ve Stria vaskülare gösterilmiştir. Büyütme oranı:40x .....	43
Şekil 4.9: x40 (H&E): Stria vaskülare'nin (beyaz yıldız), normal histolojik görüntüsü. ....	43
Şekil 4.10: Picx40 (H&E): spiral ganglionun çok sayıda nöron gövdesi ile birlikte normal histolojik görüntüsü. ....	44
Şekil 4.11: x20 (H&E): DMSO + Gürültü grubuna ait sıçanın kokleasının histopatolojik görüntü örneği.....	44
Şekil 4.12: x20 (H&E): DMSO + Gürültü grubuna ait sıçanın kokleasının histopatolojik görüntü örneği.....	45
Şekil 4.13: x20 (H&E): DMSO + Gürültü grubuna ait sıçana ait kokleanın histopatolojik görüntü örneği.....	45
Şekil 4.14:5 x10 (H&E): Propolis+ Gürültü grubuna ait sıçanların koklealarından alınan kesit örneği .....	46
Şekil 4.15: x20 (H&E):Propolis+ Gürültü grubuna ait sıçanların koklealarında n alınan kesit örneği .....	47



**Şekil 4.16: x40 (H&E): Propolis+ Gürültü grubuna ait sıçanların koklealarında  
n alınan kesit örneği.....47**

## PROPOLİSİN GÜRÜLTÜYE BAĞLI İŞİTME KAYBINA ODYOLOJİK VE HİSTOPATOLOJİK ETKİSİ

### ÖZET

**Amaç:** Gürültü iç kulakta (kokleada) mekanik ve metabolik hasar bırakır ve gürültüye bağlı işitme kaybına (GBİK) yol açmaktadır. Güncel araştırmalar, gürültüye bağlı kokleada kan akımının azalmasının ve serbest radikallerin artışının işitme kaybının gelişmesinde rolü olduğunu belirtmektedir. Serbest radikal artışı ile korti organındaki hücrelerin nekroz ve apoptoza uğradığını göstermektedir. Farmakolojik uygulamalarda kokleada serbest radikal artışı ve oksidatif stres ile mücadele etmek için özellikle antioksidanlar kullanılmaktadır. Bu bağlamda literatürde henüz verimliliği yüksek veya ortak kabul görmüş bir antioksidana rastlanmamaktadır. Bu araştırmanın amacı, antioksidan özelliği bilinen propolisin GBİK'e karşı odyolojik ve histopatolojik etkisini araştırmaktır.

**Gereç & Yöntem:** Otuz erkek erişkin albino wistar rat n=6 olacak şekilde beş gruba ayrıldı. Tüm sıçanlara işitmeleri hakkında bilgi sahibi olmak için Distortion Product Otoakustik Emisyon (DP-OAE 842- 7996 Hz' de) yapılmıştır. Ölçüm esnasında 2f1-f2 frekansında sinyal/ gürültü oranı (SNR) 3dB üzerinde olan OAE ölçümleri pozitif (normal) kabul edilmiştir. 1. Gruba kontrol grubu olarak sadece serum fizyolojik (SF) verilmiştir. 2 Gruba 1 doz x 7 gün dimetilsülfoksit (DMSO) ve 3 gruba 1doz x7 gün propolis ekstraktı intraperitoneal (İP) verilmiştir. 4. ve 5. Gruba ilk gün 120 dB SPL, 4 kHz 'de 4 saat gürültü verilmiş, GBİK oluşturulmuştur. 4. Gruba DMSO, 5. gruba Propolis ekstraktı 1 doz x 7 gün IP verilmiştir. İşitme eşikleri için 8, 12, 16 kHz'de işitsel uyarılmış beyinsapı potansiyelleri (İUBP) gürültü sonrasında 1 ve 7. Günlerde uygulanmıştır. Son İUBP testi sonrasında, ratların kokleaları çıkartılarak sakrifiye edilmiştir.

**Bulgular:** İUBP testi 1. gün eşik değerlerine göre Propolis+ Gürültü (p1:0.005; p2:0.004; p3:0.004; p<0.05) ve DMSO+ Gürültü grupları, Kontrol, DMSO ve Propolis gruplarından anlamlı düzeyde yüksek elde edilmiştir. (p1:0.030; p2:0.019; p3:0.048; p<0.05). Diğer gruplar arasında 1. gün eşik değerleri ve gruplar arasında 7. gün eşik değerleri açısından anlamlı bir farklılık elde edilmemiştir (p>0.05). Propolis+ Gürültü grubunda 1. Gün ve 7. Gün eşikleri karşılaştırıldığında 8kHz' de anlamlı bir fark gözlenmiştir. 12 ve 16kHz' de anlamlı fark elde edilmemiştir ancak dalga morfolojilerinde ve eşik değerlerinde iyileşme tespit edilmiştir. Histopatolojik bulgulara göre, kontrol, DMSO ve Propolis grupların normal histolojik yapıda izlenmiştir. DMSO+ Gürültü grubunda korti organında harabiyet ve stria vaskülariste ki epitel ve subepitel bağ dokusundaki histopatolojik değişiklikler görülmüştür. DMSO+ Gürültü grubunda spiral ganglionun seçilemediği rapor edilmiştir. Propolis + Gürültü grubunda; histopatolojik yapının DMSO+ Gürültü grubuna göre daha iyi korunduğu, kontrol, DMSO ve Propolis grubunun görüntülerine benzer görüntüler bulunduğu belirtilmiştir.

**Sonuç:** GBİK'de DMSO ile ekstrakt oluşturularak kullanılan propolis; İUBP eşiklerinde iyileşme ve dalga morfolojisinde düzelme sağlamıştır. Ayrıca

histopatolojik incelemelerde propolis ekstraktı ile stria vaskularisin yapısını korunduğu gözlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** *Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı, Propolis, Dimetilsülfooksit, Antioksidan, Rat, İUBP, ABR, DP-OAE*

## **AUDIOLOGICAL AND HISTOPATHOLOGICAL EFFECTS OF PROPOLIS ON NOISE- INDUCED HEARING LOSS**

### **ABSTRACT**

**Introduction:** Noise causes mechanical and metabolic damage to the inner ear (cochlea) and causes noise-induced hearing loss (NIHL). Current research indicates that decreased blood flow to noise-induced coccyctitis and increased free radicals play a role in the development of hearing loss. The increase in free radicals indicates that the cells in the cortical organ are exposed to necrosis and apoptosis. In pharmacological applications, especially antioxidants are used to struggle free radical growth and oxidative stress in the cochlea. In this context, there is no antioxidant in the literature that is highly efficient or commonly accepted. The aim of this research is to investigate the audiological and histopathological effect of propolis, which is known for its antioxidant properties, against NIHL.

**Materials and Methods:** Thirty male adult albino wistar rats were divided into five groups as n = 6. Distortion Product Otoacoustic Emission (DP-OAE at 842-7996 Hz) was performed to all rats to learn about their hearing. OAE measurements with a signal/noise ratio above 3dB at 2f1-f2 frequency were accepted positive (normal) during measurement. Only saline (SF) was given to the first group as control group. 2 groups received 1 dose x 7 days of dimethylsulfoxide (DMSO) and 3 groups received 1 dose x7 days of propolis extract intraperitoneally (IP). The 4th and 5th groups were given 120 dB SPL and 4 hours of noise at 4 kHz on the first day. 4th group received DMSO, group 5 received Propolis extract 1 dose x 7 days in IP. For hearing thresholds, auditory evoked brainstem potentials (AEBP) at 8, 12, 16 kHz were administered on days 1 and 7 after noise. After the last AEBP test, rats' cochleas were removed and sacrificed.

**Results:** As a result of binary comparisons; The threshold values of the Propolis+ Noise (p1:0.005; p2:0.004; p3:0.004; p<0.05) and DMSO+ Noise (p1: 0.030; p2: 0.019; p3: 0.048; p <0.05) groups on the first day were significantly higher than the Control, DMSO and Propolis groups. The first day threshold values of the propolis + Noise group were significantly higher than the Control, DMSO and Propolis groups (p1: 0.005; p2: 0.004; p3: 0.004; p <0.05). There was no statistically significant difference between the other groups on the first day and 7th day (p> 0.05). Propolis+ Noise group 1. Day and 7. A significant difference was observed in 8kHz when compared to day thresholds. No significant difference was found at 12 and 16kHz, but improvements were found in wave morphologies and threshold values. According to histopathological findings, control, DMSO and Propolis groups were normal observed in histological structure. In the DMSO+ Noise group, hertopathological changes in the epithelial and subepithelial connective tissue in the corti organ and stria vascularity were observed. It has been reported that spiral ganglia could not be selected in the DMSO+ Noise group. In the Propolis + Noise group; it has been stated that the histopathological structure is better preserved than

the DMSO+ Noise group and that there are images similar to the control, DMSO and Propolis group.

Conclusion: When propolis is used by creating extracts with DMSO in NIHL, improvement in threshold values and improvement in wave morphology were achieved according to AEBP evaluation. In addition, it was observed that the structure of stria vascularity with propolis extract was preserved in histopathological examinations.

**Keywords:** *Noise-Induced Hearing Loss, Propolis, Dimethylsulooxide, Antioxidant, Rat, AEBP, ABR, DP-OAE*



## 1. GİRİŞ

Gürültü, işitme sistemi başta olmak üzere birçok sisteme zarar vermektedir. Gürültü maruziyet sonrasında direkt mekanik hasar (Aas S. ve ark., 2007; Mukherjea D.,2015), iç kulaktaki hücresel bileşiklerde artan reaktif nitrojen türleri (RNT), reaktif oksijen türleri (ROT) ve diğer serbest radikaller nedeniyle (Fetoni A.R. ve ark., 2013; Hu B.H., 2002) indirekt metabolik hasar oluşturarak gürültüye bağlı işitme kaybı (GBİK) meydana gelebilmektedir. Direk hasar olarak gürültü maruziyeti ile birlikte Corti organında tüylü hücrelerin stereosilyaları kaybolmaya başlamaktadır (Casella V.,2012) ve gürültüye maruziyet devam ettikçe mekanik olarak dejenerasyon meydana gelmektedir. Bu durum işitme kaybına ve gürültü de konuşmayı anlama skorlarında düşümlere neden olmaktadır. (Puel J.I. ve ark., 1998; Shi X. ve ark., 2007) GBİK günümüzde giderek artan, yüksek şiddette sese maruz kalma ile ortaya çıkan ve yüksek prevalansa sahip hastalıktır (Park J.S. ve ark., 2014; Chen L. ve ark.,2014). GBİK önlenebilir bir sorun olmasına rağmen gürültüye maruz kalan kişiler gürültüden korunma konusunda yeterli bilinçli olmayabilir ya da gürültüden korunma konusunu yeteri kadar önemsememiş olabilirler (Kopke R. ve ark., 2015; Ohlemiller K.K. ve ark., 2000) Gürültü maruziyeti öncesi ve sonrası hücrelerin hasardan korunması çok önemlidir. Bu nedenle GBİK'e bağlı hasarı tedavi edici bir protokolün geliştirilmesi önemlidir. Ancak henüz kalıcı niteliğe dönüşmüş, kanıtlanmış, başarılı olduğu kabul edilen bir tedavi tanımlanmamıştır (Beeck K. ve ark., 2011). Birçok araştırma koruyucu olması amacıyla GBİK'de yoğun terapötik ajanlar geliştirmeye çalışmaktadır. Hedef, antioksidanlar kullanılarak hücrede oksidatif stres ile mücadele etmektir. Oluşturulan hayvan modellerinde antioksidanların yararlı etki gösterdiği literatürde yer almaktadır ve klinik deneyler devam etmektedir (Park J.S. ve ark., 2014; Kopke R. ve ark., 2015). Propolis, kavak ve kozalaklı ağaçlardan arılar tarafından toplanan doğal bir üründür. Arılar propolis'i yabancı organizmalara karşı antibiyotik olarak ve kovanlarının çatlaklarını onarmak için

kullanmaktadır (Ghisalberti, 1979; Krell, 1996). Propolisin antibakteriyel, antiviral, antifungal, antioksidan, anti-inflamatuvar, anti tümör, antiprotektif çok yönlü farmakolojik faaliyetleri görülmektedir (Silici, 2003) Propolisin tüm bu özellikleri 1960'lı yıllarda bilim adamlarının dikkatini çekmiş ve pek çok araştırmacı propolisin kimyasal, fiziksel, biyolojik ve farmakolojik yapısı ve tedavi edici özellikleri üzerine çalışmalar yapmıştır (Sforcin J.M., 2007; Bankova V.S., 2000)

## **1.1 Tezin Amacı**

Bu araştırmanın amacı; gürültüye maruz kalan sıçanlarda propolisin işitme kaybı ve hücre hasarı üzerinde etkisinin elektrofizyolojik ölçümler ve histolojik görüntülemelerle değerlendirilmesidir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 İşitme

Atmosferdeki ses dalgalarının dış kulak yolundan beyindeki işitme merkezlerine kadar oluşan işitsel işleme süreci işitme olarak adlandırılır. İşitme, dış, orta ve iç kulak ile başlayan merkezi işitme yolları ile devam eden işitme merkezini de içerisine alan bir sistemdir. İşitmenin birbirini izleyen 4 fazı bulunmaktadır.

1. Conduction (İletim) Fazı: İşitmenin olabilmesi için ilk olarak ses dalgalarının atmosferden Corti organına iletilmesi gerekmektedir. Bu mekanik bir olaydır ve sesin bizzat kendi enerjisi ile sağlanmaktadır. Bu olaya “iletim-conduction” denir.

2. Transduction (Dönüşüm) Fazı: Corti tarafından ses enerjisi biokimyasal olarak sinir enerjisine dönüştürülmektedir. Bu olaya “dönüşüm-transduksiyon” denir.

3. Neural Coding (Sinirsel Kodlama) Fazı: İç ve dış tüylü hücrelerde meydana gelen elektrik akımı sinir liflerini uyarmaktadır. Bu şekilde Corti tarafından dönüştürülen sinir enerjisi frekans ve şiddetine göre değişik sinir liflerine iletilmektedir. Yani ses, şiddet ve frekansına göre Corti organında kodlanmış olur.

4. Association – Cognition (Birleştirme- Algılama) Fazı: Tek tek gelen sinir iletimleri işitme merkezinde birleştirilmektedir ve çözülmektedir. Sesin karakteri ve anlamı anlaşılır hale getirilmektedir. Bu olaya “cognition” veya “association” denir.

İşitmenin başlaması için oluşan ses dalgalarının dış ve orta kulak aracılığıyla Corti organına ulaşması gerekmektedir. Bu mekanik olay sesin bizzat kendi enerjisi ile gerçekleşmektedir. Aurikula tarafından toplanan ses, external auditory kanal yardımı ile timpanik membrana iletilmektedir (Abbas P.J. ve ark., 1998). Timpanik membrana ulaşan ses dalgalarının, ortak kulak yapıları ile iç kulaktaki sıvı ortama geçişi sağlanmaktadır. Ses enerjisinin, orta kulaktaki

direnci düşük olan gaz ortamdan, iç kulaktaki direnci yüksek olan sıvı ortama geçişi sırasında ortalama 30 dB kadar enerji kaybı oluşmaktadır (Abbas P.J. ve ark., 1998; Bluestone C.D. ve ark., 1991; Lonsbury- Martin B.L. ve ark.,1991). Orta kulağın en önemli görevi oluşan enerji kaybını önlemek amacıyla empedans (direnc) adaptasyonu sağlamaktır. Frekansların analizleri iç kulakta yapılmaktadır ve ses enerjisi korti organında biyokimyasal olaylarla elektrik enerjisine dönüşmektedir. 1960 yılında Bekesy ses dalgalarının baziler membranda ortaya çıkardığı değişiklikleri incelemiştir. Ses dalgalarının baziler membranda oluşturduğu değişikliğe traveling wave (gezinen dalga) adını vermiştir (Akyıldız N. ve ark, 1998; Abbas P.J., 1998). Baziler membranın bazal kısımdan apikal kısma doğru katılık azalmaktadır, esneklik artmaktadır. Bazal kısım 0.12 mm iken apikal kısım 0.5 mm'dir. Bazal kısım apikal kısma göre daha dardır. Genellikle yüksek frekanslar baziler membranın bazal turunda yer almaktadır. Alçak frekanslar kokleanın apeks bölgesinde yer almaktadır (Duckert LG ve ark., 1998). Kokleada yaklaşık 12.500-13.000 dış tüy hücresi (DTH) ve 3.500 iç tüy hücresi (İTH) yer almaktadır. Bu hücreler ses (mekanik) enerjinin, elektrik potansiyeline (sinir enerjisine) dönüşmesinde görev almaktadır (Abbas P.J. ve ark., 1998). DTH'lerinin stereosiliaları, tektorial membrana uzanmaktadır. İTH'lerinin stereosiliaları tektorial membranın alt yüzüne bağlı olmadığı düşünülmektedir. Bazal membrandaki yer değişimi, DTH'lerini bükerek hareketledirmektedir (Duckert L.G. ve ark., 1998; Bluestone C.D. ve ark., 1991). Bu hareket, sıvı hareketi ile İTH'leri de hareketlendirmektedir. DTH'ler yer değiştirme, İTH hız algılayıcısı olarak görev almaktadır (Lonsbury- Martin B.L. ve ark., 1991; Bluestone C.D.ve ark., 1991; Brownell W.E. ve ark., 1994; Lee K.J., 1999).

Kokleada 4 tip ekstrasellüler elektrik potansiyeli vardır (Muş N ve ark., 2005):

- Endolenfatik Potansiyel (EP): Kokleadaki stria vaskülaris tarafından oluşturulan, koklea uyarılmadığı zaman da var olan elektrik potansiyelidir. EP dışındaki 3 tip potansiyel akustik uyarana bağlıdır. Oluşumunda Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ve ATPaz rol almaktadır. Endolenfin oluşumundaki bozukluklar EP'yi etkilemektedir ve mekanik presbiakuziye neden olmaktadır.

- Koklear Mikrofonik (KM); koklea içinde veya oval pencere kenarında ölçülen alternatif akımdır. Dış tüylü hücrelere ve bunların meydana getirdiği K<sup>+</sup> iyonu akımına bağlıdır. Baziller membran hareketleri ve ses uyarımları ile direkt ilişkilidir. Dış tüylü hücrelerin stereosilyalarının hareketi ile dış tüylü hücrelerin direnci değişmektedir. Stereosilyaların modiolustan uzaklaşmaları ile direnç düşmektedir; modiolusa yaklaşmaları halinde ise artarmaktadır. Bu hareket K<sup>+</sup> iyon hareketlerini ters yönde etkilemektedir. EP' de bu hareketlerden etkilenmektedir. Dış tüylü hücrelerin tahribinde KM kaybolmaktadır. KM dalga şekli baziller membran hareketine benzemektedir.
- Sumasyon Potansiyeli (SM); SM tüylü hücrelerin içindeki elektrik potansiyelin yönlendirdiği bir akımdır. Dış tüylü hücrelerin hücre içi potansiyeli ile ilgilidir. Ses uyarımına, uyarımın frekansına ve uyarımın şiddetine bağlı olarak değişmektedir.
- Tüm Sinir Aksiyon Potansiyeli (TSAP); TSAP ya da BAP (bileşik aksiyon potansiyeli) işitme siniri liflerinden ölçülmektedir. Yuvarlak pencereye, kafatasına, dış kulak yoluna ya da sinire yerleştirilen elektrodlar ile ölçülmektedir.

Trandüksiyonun oluşumunda tüylü hücrelerin ve stereosilyaların rolü yer almaktadır. DTH hücrelerin stereosilyaları tectorial membran ile doğrudan ilişkilidir. Stereosilyaların iyon kanalları baziller membran hareketi ile açılmakta ve kapanmaktadır. Endolenf içerisinde +80 mv'luk bir EP yer almaktadır. Buna karşılık tüylü hücrelerin içinde İTH'lerde -45 mv, DTH'lerde -70mv'luk negatif elektrik yükü bulunmaktadır. Bu farktan dolayı hücre içine doğru K<sup>+</sup> iyonları girmektedir ve akım ortaya çıkmaktadır. Bu akım kimyasal birtakım transmitterler aracılığıyla bir elektrik polarizasyonu oluşturmaktadır. Sonuç olarak baziller membran hareketi elektrik akıma dönüşmüş olmaktadır ve bu potansiyel akımı kendisi ile ilişkili sinir lifine aktarmaktadır. (Paparella M.M. ve ark., 1991). Tüylü hücrelerde meydana gelen elektrikselsel akım, sinir liflerini uyarılmaktadır. İnsanlarda işitme siniri 30.000 liften oluşmaktadır. Bu liflerin %90-95'i İTH'lerde sonlanan, miyelinli, bipolar tip 1 nöron şeklindedir. Geri kalan %5-10'u DTH'lerde sonlanan miyelinsiz, unipolar tip 2 nöron şeklindedir.

Tüylü hücrelerde olduğu gibi her bir sinir lifinin duyarlı olduğu bir frekans bölgesi bulunmaktadır (Lee K.J., 1999; Abbas P.J. ve ark., 1998)

## 2.2 Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı

Gürültü, ses kirliliği veya istenmeyen ses olarak tanımlandığı gibi, belirgin bir yapısı olmamakla beraber içerdiği öğelerle kişiyi psikolojik, bedensel olarak etkileyebilen ses düzeni olarak da tanımlanmaktadır (Fligor B. ve ark., 2015; Güler Ç. ve ark., 1994). Gürültünün kişide yarattığı etkiler çeşitli olmakla beraber; iletişimin bozulmasına, strese, konsantrasyon bozukluklarına, çalışma gücüne, uyku bozukluklarına, kardiyovasküler hastalıklara, tinnitusa ve geçici veya kalıcı işitme kaybına neden olan tehlike olarak kabul edilmektedir (Groenewold M.R. ve ark., 2014; Ising H. ve ark., 2004). Geçici veya kalıcı işitme kaybına sebep olan yüksek şiddette ve ani oluşan gürültü akustik bir travmadır. Bu tür travmada; timpanik membranda perforasyon, kemik zincirinde kopuklukları, yuvarlak ve oval pencere fistülleri ve korti organında mekanik hasarlar oluşabilmektedir. Genelde tüy hücrelerinin fonksiyonel ünitelerinde biyokimyasal değişimlere ve işitsel sinir fibrillerinde hasara neden olmaktadır (Dinh C.T. ve ark., 2015; Turcot A. ve ark., 2015). Aynı zamanda koklear kan akımında bozulma, serbest oksijen radikalleri hücrelerin ölümüne neden olmaktadır (Henderson D. ve ark., 2006).

GBİK tedavisinde antioksidan moleküller oksidatif stresi azaltarak hücre ölümünü, suprosörler ve anti-inflamatuvar ajanlar ise serbest oksijen radikalleri için işitme kaybında etkilenmeyi azaltabilmektedir (Le Prell ve ark., 2007).

GBİK insanda, 3-6 kHz arasında genellikle 4 kHz'de çentik şeklinde görülür, 2kHz ve altındaki, 8kHz ve üstündeki frekanslarda işitmede düzelme gözlenmektedir. Çevresel gürültüler genelde geniş bant gürültüdür, maksimum uyarının gerçekleştiği frekans 1.5-2 kHz'dir. 4kHz' de çentik görülmesinin nedenlerinden biri gürültünün özelliği olsada en büyük etkinin, dış kulak yolu kanal rezonansı olduğu düşünülmektedir. DKY kanal rezonansı, kanalın uzunluğuna bağlı değişmekle beraber genellikle 2 kHz ile 4 kHz arasında yer almaktadır. Uyarılar rezonans frekansında 15-25 dB kadar şiddetlendirmektedir. Bu nedenle yaklaşık 4 kHz civarında çentik görülmektedir (Guyton A.C., 2011; Li P. ve ark., 2015;). Gürültüye maruziyet arttıkça işitme kaybı öncelikle

yüksek frekanslarda, daha sonra da alçak frekanslarda artmaktadır (Brownell W.E. ve ark., 1985; Busse E. ve ark., 1992).

### **2.2.1 Geçici Eşik Kayması/Değişikliği**

Patogenezinde, stereosilyaların distorsiyonu, gecici şişliği veya füzyonu ve DTH'lerin stereosilyalarının tektoriyal mambrandan ayrılması gösterilmiştir (Le T.N. ve ark., 2017; Sha S-H. ve ark., 2017). Geçici eşik değişikliği (GED) gürültünün şiddetine ve maruz kalma süresine göre değişkenlik gösterebilir 70-80 dB şiddetindeki akustik uyarılara kısa süreli maruziyet sonrasında, genelde 3-6 kHz frekans aralığında yaklaşık 30 dB ilk bir işitme kaybı (işitsel yorgunluk sonucunda) ortaya çıkmaktadır. (Henderson D. ve ark., 2006; Fligor B. ve ark., 2015; Syka J. ve ark., 2002). Bu gecici durum 24-48 saat içerisinde düzelmektedir (Hong B.N. ve ark., 2011). Ancak sinir dejenerasyonuna sebep olduğu için ilerleyen zamanlarda yaşla birlikte yaşa bağlı işitme kaybı riskini arttırdığı kabul edilmektedir (Kujawa S.G. ve ark., 2009).

### **2.2.2 Kalıcı eşik kayması/değişikliği**

Patogenezinde koklear yapılarında doğrudan mekanik hasar ve aşırı uyarılmaya bağlı olarak meydana gelen metabolik değişiklikler yer almaktadır. Gürültü maruziyetinin şiddeti, süresi ve yoğunluğu arttıkça hücrelerin azalması sonucunda GED'i takiben ortaya çıkan iç kulakta kalıcı hasar yaratan eşik değişikliklerine kalıcı eşik kayması (KED) denir (Fligor B. ve ark. 2015; Syka J. ve ark., 2002; Meltser I. ve ark., 2010; Raphael Y., 2002).

KED iki grupta incelenmektedir;

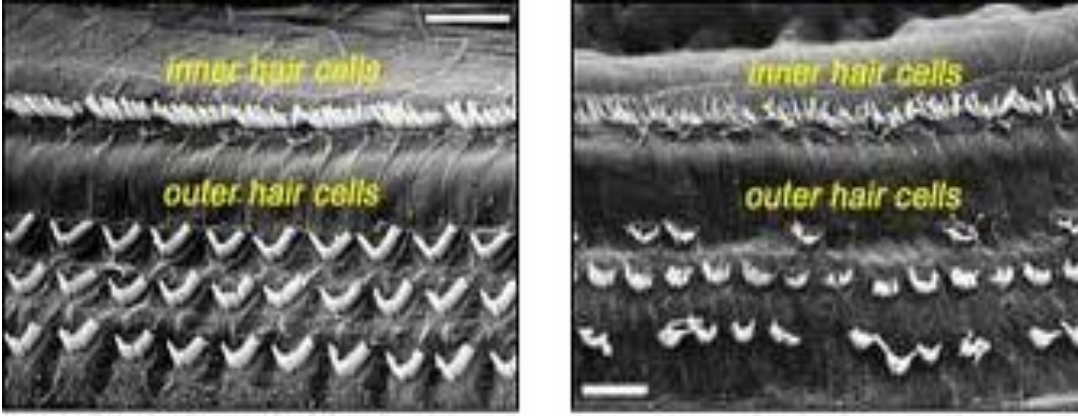
- Yüksek, ani ve kısa süreli sese karşılık oluşan akustik travma olarak adlandırılan tür,
- Diğer kronik olarak ses maruziyeti sonrasında oluşan GBİK olarak adlandırılan türdür.

Akustik travma sonucunda DTH ve İTH hasarı yanında, destek hücreleri, tektorial membranda da etkilenme görülmektedir (Fligor B. ve ark., 2015).

GBİK sonucunda oluşan semptomlar,

- DTH'lerin etkilenmesi sonucunda kalıcı sensörinöral işitme kaybı

- En az 8 saat 85dB ve üzerinde ses maruz kalındığında kronik gürültü öyküsü sonucunda işitme kaybı derecesine ve paternine uygun işitme kaybı
- 5-10 yıl süre ile gürültü ortamda kalma sonucunda giderek artan işitme kaybı
- 3 ila 8 kHz arasındaki yüksek frekansları içeren işitme kaybı
- İşitme kaybı ile uyumlu konuşmayı ayırt etme skorları
- Travmanın sona ermesine rağmen değişmeyen sabitleşen işitme kaybı olarak tanımlanmaktadır (Lie A. ve ark.,2016; Lonsbury Martin B.L. ve ark.,2015).



**Şekil 2.1:** Normal tüylü hücreler \*Hasar Görmüş tüylü hücreler\*\*

### 2.2.3 Eş değer enerji kavramı

Eş değer enerji kavramı, gürültü düzeyinin tahmininde kullanılmaktadır. Eşdeğer enerji düzeyi prensibine göre, maruz kalınan sesin şiddeti ile süresinin çarpımı sabittir. Gürültünün şiddeti arttıkça gürültüye maruz kalma süresi kısalmalıdır. Kişilerin günlük veya haftalık maruz kaldığı ses enerji miktarı “eşdeğer enerji düzeyi (dBA)” olarak ifade edilmektedir. 75- 78 dBA'nın üzerindeki gürültü, işitme hasarına neden olan seviye olarak kabul edilmektedir. Ulusal iş sağlığı ve güvenliği enstitüsü (National Institute for Occupational Safety and Health: NIOSH) ve İş Güvenliği ve Sağlığı Yönetimi (Occupational Safety and Health Administration: OSHA)'nin gürültü düzeyi ile maruz kalınması önerilen süreye ilişkin önerileri bulunmaktadır. Ancak NIOSH ses enerji düzeyi 3 dBA arttığında sürenin yarıya inmesi gerektiğini önermektedir,

OSHA ses düzeyi 5 dBA arttığında maruz kalınma sürenin yarıya inmesini önermektedir (Fligor B. ve ark., 2015).

### **2.3 İç Kulakta Gürültüye Bağlı Hasarın Olası Mekanizmaları**

Yüksek gürültüye maruz kalınması durumunda iç kulakta mekanik etkiye bağlı hasar olduğu bilinmektedir. Ancak yapılan çalışmaları artan ROT, RNT ve diğer serbest radikaller nedeniyle ortaya çıkan hücre içi metabolik hasara da sebep olduğunu göstermektedir (Kurabi A., ve ark., 2017). Mekanik hasar, genelde uzun süreli gürültü sonrasında veya ani, patlama tarzında oluşan kısa süreli akustik travma sonucunda oluşmaktadır. Timpan membran da perforasyon, kemik zincirde kopukluk, korti organında tüylü hücrelerin, sinir liflerinin ve sinir uçlarının dejenerasyonuna, korti organının yırtılıp skala media içerisinde hareket etmesine, baziler ve reissner membran yırtıklarına, retiküler laminada yırtılmalar, bazal membran hasarı sonucunda perilenf ve endolenf karışması neden olarak özetlenebilmektedir (Bohne, B.A., 1978 Spöndlin H., 1976; Bohne B.A. ve ark., 1983) Metabolik hasar ise sürekli gürültüye maruz kalma durumunda oluşmaktadır. (Henderson D. ve ark., 1986). Gürültü sonrasında kokleada reaktif oksijen seviyeleri artmaktadır. Koklear kan akımı bozulmaktadır. (Bielefeld E.C., 2013). Serbest oksijen radikalleri tüy hücrelerinde DNA hasarına, protein ve lipid kırılmalarına, hücre apoptoz ve nekrozuna neden olmaktadır (Henderson D. ve ark., 2006). GBİK tedavisinde oksidatif stresi azaltmak ve hücre ölümünü azaltabilmek için antioksidan moleküller tercih edilmektedir (Le Prell C.G. ve ark., 2007). Ayrıca işitme kaybından etkilenmeye azaltabilmek için serbest oksijen radikalleri için anti-flamatuvar ajanlardan yardım alınmaktadır.

#### **2.3.1 Gürültüden korunma yöntemleri**

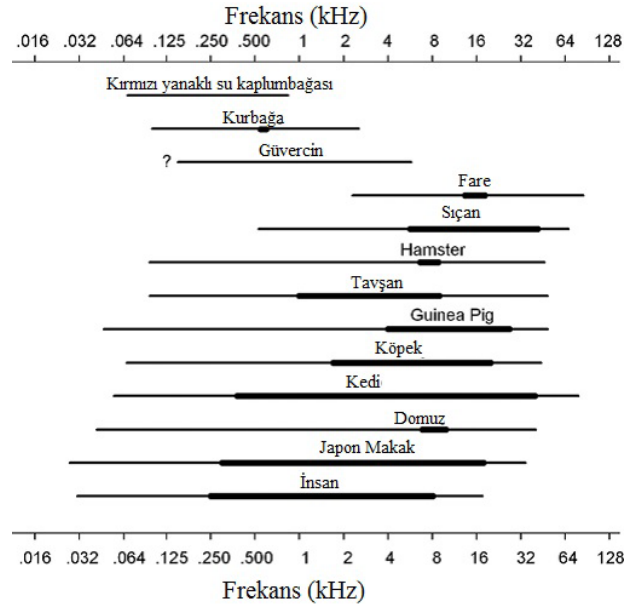
Uluslararası kuruluşlar (WHO, ILO) halk sağlığı ve iş sağlığı sorununu ele almış, gürültünün etkisi ve bu etkiye karşı korunma mekanizmaları üzerinde birçok araştırma yürütülmektedir. Ancak gürültünün insan sağlığı üzerindeki etkisi ve gürültü sonrasında oluşan işitme kaybına karşı standardizasyonu sağlanmış kabul edilen bir koruyucu metod henüz oluşturulamamıştır (Erkan C., 1984). GBİK’de mevcut koruma yöntemlerinden işitmeyi koruyucu araçlar

bulunmaktadır (Park J.S. ve ark.,2014; Lynch E.D. ve ark.,2005). Bunlardan bir tanesi kişisel koruyucu araçlardan olan, kişiye uygun kulak koruyucularıdır. Bu koruyucular gürültüyü belirgin düzeyde azaltır ve GBİK'dan korumaktadır (Murphy W.J. ve ark., 2004; Şentürk U., 2005; Fligor B. ve ark., 2015). Ancak, birçok çalışma çalışanların bu koruyucuları uygun şekilde kullanılmadığını göstermektedir (Lynch E.D. ve ark., 2005). Çünkü çalışanlar koruyucuları, belli oranda ses düşüklüğüne neden olduğu için iletişim bozukluğu veya işe uyum eksikliği yaratmasından dolayı kullanmamayı tercih etmemektedir. Her ne kadar çalışma alanlarında gürültü seviyesi belirli aralıklarla kontrol edilsede, vardiyalı çalışma sağlansada ani ortaya çıkan, zarar verici gürültüde işitmenin korunması mümkün olmamaktadır. Bu nedenle GBİK'de koruyucu farmakolojik ajanların kullanımına yönelik araştırmalar gündemdedir. (Park J.S. ve ark., 2014; Kopke R. ve ark., 2015). Araştırmacılar GBİK'nin patofizyolojik mekanizmasında koruyucu olması amacıyla yoğun terapötik ajanlar geliştirmeye çalışmaktadır. Farmakolojik uygulamalarda hedef özellikle antioksidanlar kullanılarak kokleada serbest radikal artışıdır ve oksidatif stres ile mücadele etmektir (Mukherjea D. ve ark., 2015; Park J.S. ve ark., 2014, Lu J. ve ark., 2014; Le Prell C.G. ve ark.,2007). Antioksidan savunma sistemleri, serbest radikallerin vücutta oluşturduğu hasarları önlemek için görev yapmaktadır. Antioksidanlar, reaktif oksijen türlerinin oluşumunu yani bir diğer deyişle lipid peroksidasyonunu engellemektedir (Sezer K. ve ark., 2014). Antioksidanların gürültü öncesinde veya gürültüden kısa süre sonra verilmesi sonucunda gürültünün neden olduğu hücre ölümü ve oluşturduğu işitme kaybının azalttığı literatürde yer almaktadır (Yuan H. ve ark., 2015). Birçok klinik çalışmada, antioksidan takviyelerinin tüylü hücre hasarını azalttığı, ani, darbeleri yüksek sese bağlı oluşan KED önlediği yer almaktadır (Fechter L.D. ve ark., 2004). Serbest oksijen radikalleri için anti-inflamatuvar ajanlar da işitme kaybından etkilenmeyi azaltabildiği de çalışmalarda yer almaktadır (Choi C-H. ve ark., 2014). Bu yüzden GBİK'de antioksidan, anti inflamatuvar özelliği kanıtlanmış birçok bileşik üzerine çalışmalara ilgi artmaktadır. KED sonucunda oluşan GBİK için henüz başarılı olduğu kanıtlanmış, koruyucu veya tedavi edici bir yöntem tanımlanmamıştır (Hirose Y. ve ark., 2008).



## 2.4 Sıçanlarda Kulak Anatomisi ve İşitsel Özellikler

Sıçanların yani kemirgenlerin; GBİK, ototoksite gibi birçok alanda değerlendirme amaçlı modellemeleri yer almaktadır (Muller M. ve ark., 1991; Spankovic C. ve ark., 2008; Salvi R. ve ark., 2008). GBİK'nın tüylü hücreler üzerindeki fiziksel ve metabolik etkileri, işitme algısındaki değişimleri hayvan deneyleri ile ortaya konulmaktadır (Salvi R. ve ark., 2008). Sıçanlar ile insanlar arasında temel olarak işitme sistemi benzerlik göstermektedir (Ohinata Y. ve ark., 2000). Bundan dolayı sıçan çalışmaları işitme çalışmalarında tercih edilmektedir. Sıçanların timpanik membranları dış kulak yolunu tamamen çevrelememektedir. Dış kulak yolunun en medialinde mastoid hava boşluğu ile benzerlik gösteren bulla yer almaktadır (Kalkavan C.Ş., 2009; Mills J.H. ve ark., 2006). Dış kulak kanalına bakıldığında zarın yarısından daha azı görünmektedir. Kulak zarı pars fleksida kısmını içermemektedir. İnsan orta kulağı ile sıçan orta kulağında benzer yapılar yer almaktadır, ancak sıçanın orta kulağında kemikçiklerin yerine malleoinkudal kompleks ve stapes bulunmaktadır. Orta kulaktaki kemikçiklerin tamamı epitimpaniumda yer almaktadır ve insandaki kemikçikler ile kıyaslandığında dörtte biri büyüklüğündedir (Kayabaşoğlu G., 2009; Arıcı M., 2015). Sıçanlarda östaki tüpü ise kıkırdak yapıdadır (Şentürk Uzer T., 2005). Sıçanlarda koklea 3 tur dönüş yapmaktadır (Solntseva G.N., 2010). Üç semisirküler kanal ve koklea, orta kulak kavitesinde çıkıntı oluşturmaktadır. Koklea insandaki gibi üç kanaldan oluşmaktadır. Oval pencere skala vestibüliye, yuvarlak pencere skala timpaniye açılmaktadır ve apikalde birleşmektedirler. Bu iki yapı perilenf, skala media ise endolenf içermektedir. Skala timpaniyi, skala media ve skala vestibüliden, bazal membran ve osseöz spiral lamina ayırmaktadır. Korti organı skala medianın tabanına yerleşmiştir ve insanda olduğu gibi skala media ve skala vestibüli arasında Reissner membran yer almaktadır. (Kayabaşoğlu G., 2009; Şentürk Uzer T, 2005) Sıçanlarda DTH sayısı yaklaşık 7000, İTH sayısı yaklaşık 2000 kadar, işitsel sinir fibrilleri ise yaklaşık 3000 kadardır (Solntseva G.N., 2010). Memelilerin çoğunda işitmenin üst sınır frekansı farklılık göstermektedir. Bu sınır insanda 18-20 kHz'e, sıçanlarda ise 70 kHz'e kadar çıkmaktadır (Heffner H.E., ve ark.,1985; Coleman M. ve ark., 2012).



**Şekil 2.2:** Laboratuvar hayvanlarının insanlarla kıyaslamalı işitme frekans aralıkları. Kalın çizgiler 10 dB SPL şiddetinde, ince çizgiler 60 dB SPL şiddetinde elde edilen eşik frekanslarını göstermektedir.

**Kaynak:** Heffner H.E., ve ark.,1985.

Sıçanların işitmesi alçak frekanslardan yüksek frekanslara doğru gidildikçe iyileşmektedir. Özellikle 1kHz'den 8kHz'ye doğru işitme seviyesi belirgin bir biçimde iyileşmektedir. Sıçanlarda işitmenin en iyi olduğu iki frekans 8kHz-32kHz'dir. 32kHz'den sonra işitme yeniden kötüleşmektedir (Kelley M.W. ve ark., 2005; Heffner H.E., ve ark.,1985). Sıçan kokleasında da insanda olduğu gibi tonotopik organizasyon bulunmaktadır. Alçak frekanslar apikalde, yüksek frekanslar ise bazal de yerleşim göstermektedir. Ancak bu organizasyon işitme frekanslarının farklı olması nedeniyle insandaki ile benzer değildir (Muller M., 1991).

## 2.5 Propolis

Propolis, bal arılarının tomurcuk ve diğer dokulardan toplayarak balmumu ve tükürükle karıştırdığı, yumuşak, reçineli bir maddedir. "Propolis" kelimesi, Yunancadaki "pro" ve "polis" kelimelerinden oluşmaktadır. Topluluk ya da şehrin savunulması anlamına gelmektedir (Castaldo, S. ve ark., 2002). Propolisi, arılar kovanda oluşan deliklerin ve çatlakların kapatılmasında, kovanın yeniden

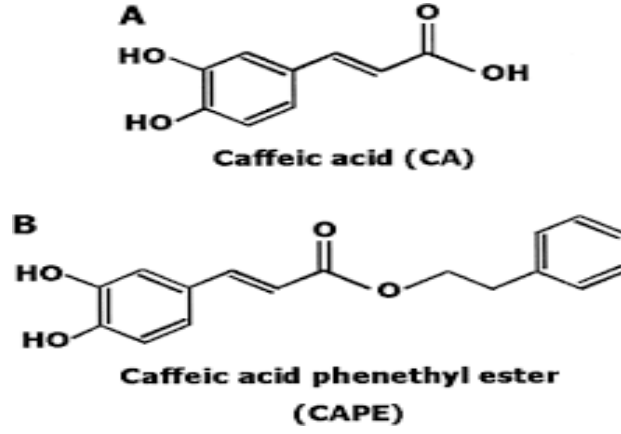
onarılmasında, iç yüzeyini dezenfekte etmektedir ve iç sıcaklığını 35°C 'de stabil tutabilmek için kullanılmaktadırlar.



**Şekil 2.3:** Ham Propolis

### **2.5.1 Propolisin kimyasal bileşimi**

Propolisin kimyasal bileşimi, coğrafi ve bitkisel kökenlerine bağlıdır. Ham propolis esas olarak reçine (%50), balmumu (%30), uçucu yağlar (%10), polen (%5) ve diğer organik bileşiklerden (%5) oluşmaktadır (Woo K.S. ve ark.,1997). Fenolik bileşikler, esterler, flavonoidler, terpenler, beta-steroidler, aromatik aldehydler ve alkoller propoliste bulunan organik bileşiklerdir (Huang, S. ve ark., 2014). Propoliste oniki farklı flavonoid; pinosembrin, asacetin, chrysin, routine, luteolin, kaempferol, apigenin, myricetin, catechin, naringenin, galangin ve quercetin; iki fenolik asit, caffeic acid ve cinnamic acid ve propolis ekstraktlarında elektroforez ile resveratrol adı verilen bir stilben türevi bulunmaktadır (Volpi N., 2004). Propolis ayrıca B1, B2, B6, C ve E gibi önemli vitaminler ve magnezyum (Mg), kalsiyum (Ca), potasyum (K), sodyum (Na), bakır (Cu), çinko (Zn), manganez (Mn) ve demir (Fe) gibi yararlı mineralleri içermektedir. Kafeik asit fenetil ester (CAPE); Avrupa, Asya ve Amerika propolisinde bulunan bileşiktir (Omene C. ve ark., 2013). Diğer propolis ortak bileşenleri arasında organik asitler, ketonlar, aldehydler, hidrokarbonlar ve mineraller bulunmaktadır. (Wagh V.D., 2013).



**Şekil 2.1:** Propolisin kimyasal bileşimi

### 2.5.2 Propolisin antioksidan özellikleri

Oksidanlar, fagosite edilmiş mikroorganizmalar ve yıkılmış önemli biyomoleküller sonucu fagositozla ortaya çıkmaktadır. Doku hasarlarına ve enflamasyona sebep olmaktadır (Orsolio N. ve ark., 2003). Süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz gibi antioksidanlar, oksidanların sebep olduğu hasarı azaltır ve hasara karşı koruyuculuk yapmaktadırlar. Tokoferol (vitamin E) ve askorbik asit (vitamin C) ise non-enzimatik antioksidanlardır. Antioksidan ajanlarının üretimi ve yıkımı sırasında organizmaya yarar veya zarar sağlayabilecek bir denge yer almaktadır (Sforcin J.M., 2007). Propolisin, antioksidan aktiviteye sahip flavonoid ve fenolik bileşimlerden zengin olduğu bilinmektedir. Bu nedenle propolisin, oksidanların yıkıcı etkilerinden bizi koruduğu bildirilmektedir. Propolisin antioksidan aktivitesinin araştırıldığı bir çalışmada, serbest radikallere karşı, vitamin C, vitamin E, kafeik asite göre daha potansiyel bir etkiye sahip olduğu gösterilmektedir (Matsushige K., 1985).

**Çizelge 2.1:** Propolisin bileşen sınıfları, yüzdeleri ve bileşen grupları

Bileşen Sınıfı	Yüzdesi	Bileşen Grubu
Besinler	%45-55	Flavonoidler, fenolik asit ve esterler
Mum ve yağ asitleri	%25-35	Arı mumu, bitki kaynaklı mum, bitki kaynaklı yağ asitleri
Esansiyel yağlar	%10	Uçucu bileşenler
Polen	%5	Polen kaynaklı proteinler, serbest aminoasitler
Diğer organik ve mineral maddeler	%5	Ketonlar; laktonlar, quinonlar, steroidler, benzoik asit ve esterleri, vitaminler

### 2.5.3 Propolisin tıbbi kullanımı

Modern tıp sentetik ilaçların yaygın kullanılması, bilinen doğal ilaçların önemini bildirmektedir. Kullanılan sentetik ilaçların yan etkilerinin ortaya çıkması ve hastalıkların bu ilaçlara karşı direnç göstermesi insanları tekrar doğal ilaçları kullanmaya yönlendirmektedir. Doğal ilaçlardan propolisin kimyasal yapısı ve farmakolojik özellikleri, etkili ve hızlı bir şekilde özelliğini göstermesi kullanımı yaygınlaştırmaktadır. (Arslan ve ark., 2010).

İşlem görmemiş ham propolis doğal olarak ağızda yumuşatılarak çiğnenebilir ya da doğrudan yutulurak kullanılabilir. İnsanların günde 10 gr kadar propolisi ağızdan (oral) alabileceği belirtilmektedir. Bu şekilde ağızdan (oral) alınan ham propolis, sindirim sisteminde yavaşça çözülerek kana geçmektedir, boğaz ve ağız rahatsızlıklarında, halsizlik durumlarında, diş ağrılarında ve sindirim sistemi mukozasının düzenlenmesinde kullanılmaktadır (İsra ve ark., 2001).

### 2.5.4 Propolisin yara iyileştirici etkisi

Hayvan modelleri ve klinik denemeler, propolisin diyabetik ayak ülserleri ve diğer problemleri doku yaralanmaları üzerindeki iyileştirici etkisini göstermektedir (Henshaw F. R. ve ark., 2014). Propolisin yara iyileşme aktiviteleri, immünomodülatör, antioksidan ve antiseptik etkileri ile desteklenmektedir (Martinotti S. ve ark., 2015). Bununla birlikte, moleküler

çalışmalar propolisin yanıklarda fibronektin ekspresyonunu ve kollajen I ve III birikimini modüle ettiğini ortaya koymaktadır (Olczyk P. ve ark., 2013). Eksizyon yaralarına sahip sıçanlara topikal olarak uygulanan flavonoidler, fenolik asitler ve terpenleri içeren bir propolisde, nitrofurazonun ve diğer mekanizmaların bir rolü olduğu görülmektedir (Iyyam Pillai S. ve ark., 2010). Ek olarak, Wistar fareleri üzerinde yapılan bir araştırma, artepilin C bakımından zengin yeşil propolisin, kırmızı propolisi göre üstün yara iyileşme aktivitesi olduğunu göstermektedir (Batista L. L. ve ark., 2012). Ayrıca propolisin antienflamatuvar özelliğinin olduğu (Buscigho J.A. 1988), dermatitlere karşı antibakteriyel krem olarak kullanıldığı (Iwasaki M. 1990) ve doku yenileme özelliğine sahip olduğu (Dubaj J., 1988) bildirilmektedir.

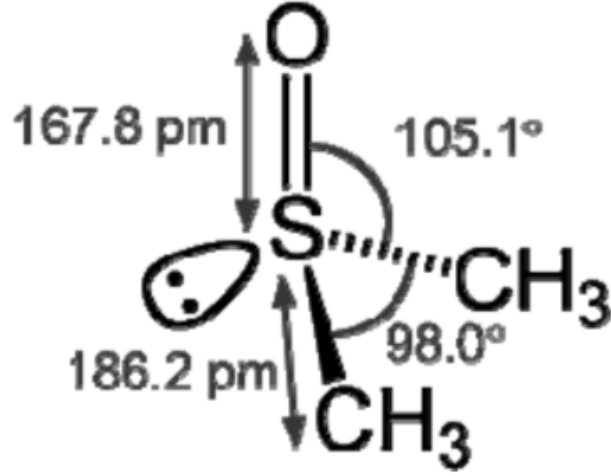
### **2.5.5 Propolisin yan etkisi**

Propolisin bu özelliklerinin yanı sıra toksik ve alerjik özellikleri de araştırılmaktadır (Kubina R. ve ark., 2015). Propolis kullanan kişilerde zehirlenme belirtisine rastlanılmamıştır. Ancak, literatürde bazı alerjik reaksiyonların bildirildiği vaka raporları bulunmaktadır (Motawi T. K. ve ark., 2016). Günümüzde kişilerin propolise mi, onu kontamine eden diğer arı ürünlerine mi reaksiyon verdikleri tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle arı ve ürünlerine alerjisi olanlarda, astım, ekzema ve ürtiker gibi alerjik reaksiyonları olan kişilerde dikkatli olunması gerekmektedir.

### **2.6 Dimetilsülfoksit**

Dimetil sülfoksit (DMSO), Rus kimyager Alexander Saytzeff tarafından ilk kez 1867'de bulunmuştur. DMSO'te ile çalışmalar 1940'lar ve 1950'lerde başlamaktadır. Endüstriyel araştırmacılar DMSO'in herbisid, fungisid, antibiyotik ve bitki hormonu için etki arttırıcı özelliğini fark etmiştir. 1964'te ilk kez farmakolojik ajan olarak hayvanlarda kullanılmıştır. İnsanlarda 1978'de %50'lik solüsyonu intersitisyel sistit tedavisinde kullanılmak üzere ruhsat alınmıştır (Flagg Brayton C.,1986). Saf DMSO, 18.5 °C'de donan, bazen sarıya dönen ancak genelde berrak bir maddedir. İki apolar grup ve yüksek oranda polar bağlantı noktasından oluşan bir moleküldür. Bu kimyasal özelliklerinden dolayı DMSO suda çözünemeyen bileşikler için efektif bir çözücüdür (Hall S.C.

ve ark., 1999). Proteinlerin ve steroidlerin çoğu DMSO içinde çözünebilmektedir. Biyolojik bariyerlerin (lipoprotein membranların) çoğu DMSO'ya karşı geçirgendir ve DMSO'nun geçişi ile zarar görmemektedir (Flagg Brayton C.,1986).



Şekil 2.2: Dimetilsülfooksitin kimyasal bileşimi

Kaynak: Jacob S.W. ve ark., 1986

DMSO'nun histolojik ve farmakolojik özellikleri birbirine benzer biyokimyasal ve biyomekanik mekanizmalar göstermektedir. Bu mekanizmalar temel olarak şöyle sınıflanabilmektedir:

- Enzimlerin inhibisyonu veya aktivasyonu
- Absorbsiyon / penetrasyon
- Serbest radikalleri toplayan çöpçü özelliği
- Translokasyon / penetran taşıyıcı aktivite

Bu dört özellik genelde DMSO'nun hidrojen bağları kurması ile ilgilidir. Bu özelliklerden absorpsiyon ve penetrasyon önemli bir özelliktir. DMSO ciltten kolaylıkla penetre edilmektedir, kan- beyin baryerini, organel membranlarını, yapay lipid sferüllerini, müköz membranları geçebilmektedir. Aynı zamanda diğer penetran solvetlerinin aksine, geri dönüşsüz membran hasarına neden olmamaktadır (Flagg Brayton C.,1986; Wood D.C. ve ark., 1975). Bir diğer özellik olan translokasyon/ penetran taşıyıcı aktivitesi, DMSO'un değişik yapıdaki steroidler ile sinerjistik etki sağlayarak ciltten penetre edebildiği gibi

heparin, insülin, fenilbütazon ve sülfadiazin gibi farmakolojik ajanlarında penetrasyonunu artırmaktadır (Berliner D.L. ve ark., 1967; Potts G.E. ve ark., 1967). Antifungal, antiviral, antibakteriyel ajanlar ve kamoterapötikler için taşıyıcı ya da etki artırıcı olarak kullanımında lütaratürde yer almaktadır (Jacob S.W. ve ark., 1986; Garrido J.C. ve ark., 1975). Serbest radikaller pek çok hastalığın tedavi süresince ve bu tedavilere bağlı komplikasyonların oluşumunda etki göstermektedir. Serbest radikallere bağlı ortaya çıkan hastalıkların tedavi sürecinde antioksidanlar önemli rol oynamaktadır. Serbest radikallerin antioksidanlar ile nötralize edilmediğinde hücre için ne kadar tehlikeli olduğu gösterilmiştir (Warters R.L., 1975) DMSO'in hidroksil kısmı serbest radikalleri yakalamaktadır, yıkım ürünü olan dimetil sülfid de serbest oksijen radikallerini yakalamaktadır. DMSO ve DMS'nin serbest radikaller için çöçülük yapabilmesinin in vivo ortamda topikal veya parenteral olarak kullanıldıklarında antiinflamatuvar, kriyoprezervatif/ kriyoprotektif, radyoprotektif ve antiiskemik özellikleri sayesinde olduğuna inanılmaktadır (Flagg Brayton C., 1986). DMSO'in en çok araştırılan özelliklerinden biride kriyoprotektif ve kriyoprezervan etkileridir. İyi bir kriyoprotektif ajanın suda yüksek oranda çözülebilmesi, toksisitesinin düşük olması, moleküler ağırlığının düşük olması, hücre membranlarına kolayca penetre olabilmesi gerekmektedir (Leake C.D. ve ark., 1967). DMSO bu özelliklerin hepsine yer almaktadır (Flagg Brayton C., 1986).

## **2.7 Sıçanlarda Elektrofizyolojik Ölçümler**

Kemirgenler, işitsel sistemin fonksiyonunun değerlendirilmesinde çok sık kullanılmaktadır. Kemirgenlerin ototoksik etkilenmelerde, gen taramalarında ve gürültüye bağlı işitme kaybının değerlendirilmesinde faydalı bir model olduğu bildirilmiştir (Aas S. ve ark., 2007). Sıçanlar nörolojik açıdan olgunlaşmamış olarak doğmaktadırlar. İşitsel potansiyelleri doğumdan sonra ikinci haftanın sonunda belirgin olarak gözlemlenmektedir. Doğumdan sonra 10. günden itibaren koklear potansiyeller kaydedilebilir ancak dalga morfolojisi erişkin formuna 14 günden sonra ulaşmaktadır. Yaşa bağlı olarak dalga morfolojisi, amplitüdü ve latansı değişiklik göstermektedir (Crowley D.E. ve ark., 1966; Shaw N.A., 1988). Cinsiyet etkisi insanlardaki ile genelde benzerlik



göstermektedir. Dişilerde erkeklere kıyasla latansta kısalma ve amplitüdde artma gözlenmektedir. İlaçların ise dalganın latansında veya amplitüdünde küçük değişiklikler yapabileceği belirtilmektedir. Ketamin sıçanlarda en sık kullanılan anesteziiktir. Ketaminin dalga latansı ve amplitüdde herhangi bir etkisi bulunmamaktadır (Aas S. ve ark., 2007).). Hayvan modellerinde, davranışsal testler ve elektrofizyolojik testler kullanılarak işitme değerlendirmeleri yapılmaktadır. Araştırmalarda davranışsal testler de hayvanlar şartlandırma yöntemi ile kullanılmaktadır. Ancak bu her araştırma için uygun olmamaktadır. Gen ve biyokimyasal bileşik etkisi araştırmalarında genelde koşullama/şartlandırma uygulanabilirliği zor olan bir yöntemdir. Bu nedenle davranıştan bağımsız, objektif olarak işitmenin değerlendirilmesine imkan veren elektrofizyolojik test yöntemlerinden işitsel uyarılmış beyinsapı potansiyelleri (İUBP) testi ve DPOAE testi hayvan çalışmalarında kullanılan değerli testlerdendir. DPOAE testi tüylü hücrenin fonksiyonu hakkında bilgi sağlamaktadır. Ancak iç kulağın tüm fonksiyonlarına ilişkin ayrıntılı bilgi verememektedir (Salvi R. ve ark., 2008). İUBP testleri hayvanlarda, gürültü gibi akustik uyarılara maruziyet, zararlı bileşiklerin etkileri veya genetik değişiklikler sonucu ortaya çıkabilecek işitsel değişikliklerin değerlendirilmesinde, bazı çevresel nedenlere (genetik müdahale, ilaç, zararlı bileşik etkisi vb) bağlı meydana gelen motor defisitlerden etkilenmemesi nedeniyle davranışsal testlere göre daha sık tercih edilmektedir (Spankovic C. ve ark., 2008). İşitsel değerlendirmelerde kullanılan uyarılardan klik uyarı frekansa spesifik bilgi vermemektedir. Bu nedenle değerlendirmede uyarı olarak frekansa spesifik bilgi veren ton burst kullanılması önerilmektedir (Salvi R. ve ark., 2008). Deney hayvanlarının işitme frekanslarının yüksek frekanslara kadar çıktığı düşünülürse işitsel değerlendirmelerin yüksek frekansları da içermesi gerekliliği ön plana çıkmaktadır. Sıçanın işitme frekans aralığı göz önüne alındığında, işitsel değerlendirme yapılırken kullanılacak yüksek frekans İUBP, ototoksisite değerlendirmelerinde, gürültüye bağlı işitme kaybında, iç kulak ve işitme sinirinin fonksiyonu hakkında daha ayrıntılı bilgi vermektedir (Salvi R. ve ark., 2008; Willott J.F., 2007; Fausti S.A. ve ark., 1993). İşitsel değerlendirmeler gerçekleştirilirken insanlarda olduğu gibi sıçanlarda da dalga latansını, morfolojisini ve eşliğini; cinsiyet, yaş, uyku-uyanıklık, ilaçlar, kas aktivitesi gibi faktörler etkilemektedir.



**Şekil 2.3:** Sıçanlarda elektrofizyolojik ölçüm

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu araştırma İstanbul Aydın İstanbul Aydın Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Odyoloji Programı Yüksek Lisans tezi olarak planlanmıştır. Araştırma, Medipol Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (İMÜ-HADYEK) 07.05.2019 tarihli 23 karar numarası ile onaylanmıştır. Medipol Üniversitesi Deneysel Hayvanları Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

#### **3.1 Araştırmanın Tipi**

Araştırma, deneysel çalışma olarak planlanmıştır.

#### **3.2 Araştırmanın Yeri ve Zamanı**

Araştırmanın deneysel kısmı, odyolojik değerlendirmeleri Medipol Üniversitesi Deneysel Hayvanları Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Histopatolojik inceleme İzmir Katib Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında Histoloji ve Embriyoloji Anabilimdalında gerçekleştirildi. İstatistiksel analizleri Varyans İstatistiksel Danışmanlık tarafından yapılmıştır. Eylül 2018 tarihinde literatür tarama ile başlamıştır ve Temmuz 2019'da tarihinde sonlandırılmıştır.

#### **3.3 Propolis Ekstratı**

10g propolis tartılarak v/w 100 mL olacak şekilde DMSO ile tamamlanmıştır. (Kutluca S., 2003) Karışımlar karıştırıcıda maserasyon yöntemiyle özütlenmiştir. Whatman kağıdından (no:1 Sigma Aldrich, Darmstadt Germany) filtre edilerek ekstrakt kullanıma hazır hale getirilmiştir. Oda sıcaklığında 24 saat bekletildikten sonra kullanıma başlanmıştır.



**Şekil 3.1:** Propolis ekstratının hazırlanışı

### **3.4 Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı Modelinin Oluşturulması**

Gürültü sistemi oluşturulurken Interacoustics marka AC40 model odyometrenin serbest alan çıkışına König marka PRO-3608S model amplifikatör ile güçlendirilmiş Spekon CT-51AS tweeter hoparlör bağlanmıştır. AC40 cihazı mono serbest alan girişine sahiptir. Bu girişi stereo amplifikatöre bağlayabilmek için dönüştürücü kullanılmıştır. Amplifikatörün 4 kanalı, 4 girişi ve 4 çıkışı vardır. Pes frekansta yüksek gürültüyü engellemesi için yüksek geçirgen filtreye benzer  $3\mu\text{F}$  J 250 kondansatör kullanılmıştır. Şiddet seviyesine karar vermek için kafesin içerisinde yerden 10 cm yükseklikte sound level meter (PC-430) dB Z ölçümü (lineer olarak) yapılmıştır. AC40 odyometrenin değerleri 4kHz' de 70 dB Narrow band olarak ayarlanmıştır. Amplifikatör sayesinde bu değer 50 dB artırılarak 120 dB' ye çıkarılmış, sound level meter ile kalibre edilmiştir. Kafeslerin boyutları 17cm\*17cm\*17cm; duvarları, tepesi ve tabanı telden oluşan bir kafese yerleştirilmiştir. 4 saat boyunca sıçanların suya ve yeme serbestçe ulaşımı sağlanmıştır. Spekon marka CT-51AS tweeter 15cm\*21cm\*21cm ölçülerinde ayarlanarak Horn aparatına takılmıştır. Horn ile kafes içerisindeki sıçanın mesafesi 25 cm olacak şekilde ayarlanmıştır. Gürültü modeli oluşturulacak gruptaki sıçanlar anestezi verilmeden gürültüye maruz bırakılmıştır. Diğer gruptaki sıçanlar gürültü ve anestezi verilmeden aynı ortamda ve aynı sürede bekletilmiştir. (Durankaya Mungan S., 2015)

Gürültü maruziyeti sonrasında Propolis+ Gürütlü ve Gürültü+ Propolis gruplarında İUBP testleri ile GBİK oluşumu değerlendirilmiştir. GBİK tanısı

için İUBP eşiklerinin kontrol grubuna göre düşük şiddette alınması ve/ veya alınmaması ve dalga morfolojisinin bozuk olma kriterleri kabul edilmiştir.



**Şekil 3.2:** Sıçanlarda uygulanan gürültü modeli

### **3.5 Anestezi Yöntemi**

Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon Testi (DP-OAE) ve İşitsel Uyarılmış Beyin Sapı Potansiyel Testleri 1. ve 7. ölçüm öncesinde anestezi uygulanmıştır. 40mg/kg %10'luk Ketamin ve 10mg/kg Bazilazin intraperitoneal (İP) olarak verilerek anestezi gerçekleştirilmiştir (Evin H., 2015). 1. ve 7. Ölçümler tamamlandıktan 7.gün sonunda yüksek doz eter solutularak sakrifikasyon gerçekleştirilmiştir.

### **3.6 Araştırmanın Evreni ve Örneklemi/Çalışma Grupları**

Medipol Üniversitesi Deney Hayvanları Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda randomize olarak outbred soy olarak üretilen wistar ratlarla deneysel olarak gerçekleştirilmiştir. İnsan kulağı ile anatomik ve histolojik benzerliğinden dolayı ve literatürde model indüksiyonu olarak kullanılmaları nedeniyle Wistar ratlar seçilmiştir.

**Çizelge 3.1:** Kullanılan Deney Hayvanları

Kullanılan Deney Hayvanıyla İlgili Bilgiler				
Türü	Soyu	Cinsiyeti	Yaşı	Sayısı
Sıçan	Wistar Albino	Erkek	10-12 Hafta	30 (5X6)

Araştırmaya 30 erkek sıçan dahil edilmiştir. Tüm sıçanların normal işitmeye sahip olduğunu değerlendirmek için DP-OAE yapıldı. İşitmesi normal olan sıçanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Birinci gün terapötik ajanlar verilmeden önce tüm sıçanlara İUBP yapılmıştır ve 1.gün İUBP eşikleri olarak kabul edilmiştir.

Power analizi ile oluşturulacak 5 grubun örnekleme 6 olarak belirlenmiştir. Deney grupları aşağıdaki şekilde düzenlenmiştir:

Grup 1 (Kontrol grubu, n=6) 200mg/kg/gün serum fizyolojik (SF) verilmiştir.

Grup 2 (Dimetil sülfoksit grubu, n=6): Dimetil sülfoksit grubu, 200 mg/kg/gün dimetilsülfoksit (DMSO) intraperitoneal (İP) 7 gün verilmiştir.

Grup 3 (Propolis grubu, n=6): Propolis grubu, 200 mg/kg/gün propolis 7 gün İP verilmiştir.

Grup 4 (Gürültü+ DMSO, n=6): 4 KHz, 120 dB SPL gürültü, 4 saat süreyle GBİK oluşturmak için verilmiştir. 200 mg/kg/gün İP 7 gün DMSO uygulanmıştır.

Grup 5 (Gürültü+ Propolis, n=6): 4 KHz, 120 dB SPL gürültü, 4 saat süreyle GBİK oluşturmak için verilmiştir. 200 mg/kg/gün 7 gün Propolis uygulanmıştır.

**Çizelge 3.2:** Gruplara yapılan işlemlerin zamansal çizelgesi

	GRUP I	GRUP II	GRUP 3	GRUP 4	GRUP 5
Çalışmanın 0. Günü	DPOAE Ölçümü ve 4 saat gürültü modelinde bekleme	DPOAE Ölçümü ve 4 saat gürültü modelinde bekleme	DPOAE Ölçümü ve 4 saat gürültü modelinde bekleme	DPOAE Ölçü mü ve 4 saat gürültüye maruziyet	DPOAE Ölçümü ve 4 saat gürültüye maruziyet
Çalışmanın 1. Günü	1.Gün İUBP değerlendir mesi ve İP serum fizyolojik enjeksiyon u	1.Gün İUBP değerlendirm esi ve İP DMSO enjeksiyonu	1.Gün İUBP değerlendirm esi ve İP Propolis enjeksiyonu	1.Gün İUBP değerlendirm esi ve İP DMSO enjeksiyonu	1.Gün İUBP değerlendirmes ive İP Propolis enjeksiyonu
Çalışmanın 1-7. Günü	Serum Fizyolojik enjeksiyon u (İP)	DMSO enjeksiyonu (İP)	Propolis enjeksiyonu (İP)	DMSO enjeksiyonu (İP)	Propolis+DMS O enjeksiyonu (İP)
Çalışmanın 7. Günü	7. Gün İUBP değerlendir mesi ve sakrifikasy on	7. Gün İUBP değerlendirm esi ve sakrifikasyon	7. Gün İUBP değerlendirm esi ve sakrifikasyon	7. Gün İUBP değerlendirm esi ve sakrifikasyon	7. Gün İUBP değerlendirmes i ve sakrifikasyon

Terapötik ajanlar 7 gün verildikten sonra 7. Gün İUBP testi yapılmıştır. 1. ve 7.gün İUBP ölçümlerinden sonra, sıçanların eter anestezisi altında uygun şartlarda ve cerrahi setler ile sakrifikasyonu gerçekleştirilmiştir. Sakrifikasyondan sonra sıçanların kokleaları çıkartılmıştır. Hayvanlar ve ortaya çıkan atıklar, tıbbi atık torbalarına alınarak prosedüre uygun şekilde yok edilmiştir.



**Şekil 3.3:** Sıçanlara İP olarak propolis enjeksiyonu

### 3.7 Araştırmanın Planı ve Takvimi

Araştırmaya dair planlama Çizelge3.3'te gösterilmiştir.

#### Çizelge 3.3: Araştırma planı ve takvimi

Literatür Taraması
Eylül 2018- Mayıs 2019
Etik Kurul Onayı
7 Mayıs 2019
DeneySEL Çalışma
Haziran 2019
Verilerin İncelenmesi
Temmuz- Eylül 2019
Yazım Aşaması
Eylül- Aralık 2019

### 3.8 Veri Toplama Araçları

#### 3.8.1 İşitme fonksiyonlarının değerlendirilmesi

İntelligent Hearing System (IHS) marka Smart Ep model cihaz ile 842- 1001- 1184- 1416- 1685- 2002- 2380- 3369- 4004- 4761- 5652- 6726- 7996 Hz'de

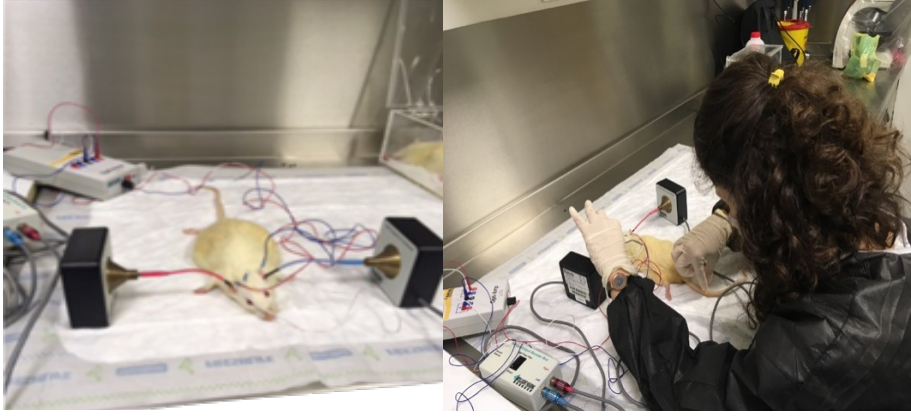


normal işitmeye sahip ratları belirlemek için çalışmaya dahil edilme kriteri olarak otoakustik emisyon testi yapılmıştır. OAE testi, 2f1-f2 frekansında gürültü şiddetinin 3dB üzerinde olan ölçümler OAE'lar pozitif (normal) kabul edilmiştir (Durankaya Mungan S., 2015). İşitsel uyarılmış beyinsapı potansiyelleri ölçümleri için Intelligent Hearing Systems (IHS, Miami, FL) cihazı Smart-EP 10 versiyonu kullanılmıştır. Cihazın kalibrasyonu sound level meter, osiloskop ve Zwislocki coupler kavitesi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kayıt sırasında sub-dermal iğne elektrodlar kullanılmıştır. Aktif elektrod vertekse, referans elektrod test kulağına, toprak elektrod ise karşı kulağın ventrolateraline (kulak altı) yerleştirilmiştir. Elektrod dirençleri 1 kohm'nin altında tutulmuştur. İUBP testinde iniş-çıkış süresi 1000 ms olan tone burst uyarı kullanılmıştır. İUBP 8, 12, 16 kHz' de yapılmıştır ve V. dalganın elde edildiği en düşük şiddet düzeyi ratın o frekanstaki işitme eşiği olarak kabul edilmiştir. Teste 70 dB SPL şiddetinde başlanmış, V. dalga elde edildiğinde eşik üstü seviyelerde uyarı şiddeti 10 dB, eşiğe yaklaştıkça uyarı şiddeti 5 dB azaltılmıştır. V. dalga elde edilmediğinde uyarı şiddeti 5 dB artırılarak her iki kulağın işitme eşikleri belirlenmiştir. İUBP testinde kullanılan kayıt ve uyarı parametreleri Çizelge 3.4' te belirtilmiştir (Evin H., 2015).

**Çizelge 3.4:** İUBP testlerinde kullanılan parametreler

Kayıt – Uyarı Parametreleri	
Polarite	Alterne
Uyarı	8kHz, 12 kHz, 16 kHz Tone Burst uyarı
Rate	19.3 /sn
Zarf	Blackman
Kulaklık	8 kHz ölçümünde Intelligent Hearing System ER3A insert earphone(300Ω), Yüksek frekans (12kHz ve 16kHz) ölçümlerinde Intelligent Hearing System yüksek frekans insert kulaklık
Kayıtlama Filtresi	100 Hz- 3000 Hz bant geçiren filtre

Çalışmamızda tüm gruplarda propolisin iyileştirici etkisini görmek bağlamında İUBP test eşikleri kullanılmıştır. En belirgin ve yüksek amplitüte sahip olan II. dalganın minimum şiddetteki varlığı eşik kriteri olarak kabul edilmiştir. 1.gün İUBP test eşikleri ile 7.gün İUBP test eşikleri ve dalga morfolojileri istatistiksel olarak değerlendirilmiştir (Durankaya Mungan S., 2015)



**Şekil 3.4:** Örnek elektrofizyolojik ölçüm

### 3.8.2 Histopatolojik incelemeler

#### 3.8.2.1 Hematoksilen – Eoksin Boyama

OLYMPUS marka BX41 model kameralı mikroskopta LABSEN programı kullanılarak görüntüler elde edilmiştir. Tüm sıçanların İUBP 1. ve 7. gün ölçümleri tamamlandıktan sonra eter anestezisi altında sol temporal kemikleri bütün olarak diseke edilerek çıkarılmıştır. Hacminin 10 katı miktarda %10 formalin solüsyonu içine konulmuştur. Oda sıcaklığında 48 saat bekletilmiştir. Doku örnekleri, 3 gün %5 glacial asetik asit solüsyonunda dekalsifikasyona bırakılmıştır. Dekalsifikasyon işleminden sonra Çizelge 3.5’de basamakları gösterilmiştir (Durankaya Mungan.S., 2015).

#### Çizelge 3.5: H&E boyama basamakları

---

##### Sırasıyla Basamaklar

---

Deparafinizasyon için, parafin bloktan lama alınmıştır, 5 µm’lik örnek kesitler lam asansörüne yerleştirilmiştir ve 60°C’lik etüvde 1 gece bekletilmiştir.

Kimyasal deparafinizasyon için, kesitler 30’ar dakika 2 değişim ksilende tutulmuştur.

Rehidratasyon işlemi için, %95, %80, %70, %60 etil alkol serilerinde 2’şer dakika tutulmuştur.

Kesitler 5 dakika(dk) boyunca; akar suda yıkanmıştır.

Hematoksilen boya solüsyonunda tutulmuştur ve 5dk boyunca akar suda yıkanmıştır.

---

### **Çizelge 3.5:** (Devamı) H&E boyama basamakları

---

Diferansiyasyon için asit alkol solüsyonuna 1-3 saniye batırılıp çıkarılmıştır.

---

5 dk akar suda yıkanmıştır.

2-3 dk eosin boya solüsyonunda tutulmuştur.

1-5 dk akar suda yıkanmıştır

1 dk %80 alkol içinde tutulmuştur.

1 dk 95 alkol içinde tutulmuştur.

1 saat ksilende tutulmuştur.

Kesitler in üzerine entellan damlatılarak lamel ile kapatılmıştır ve penset yardımıyla hava kabarıkları çıkarılmıştır.

---

Histopatolojik olarak, koklea örneklerinde korti organını oluşturan hücrelerin yapı ve dizilimleri, spiral gangliyon hücreleri, nukleuslarında piknotik değişiklikler ve kromatolizis varlığı ve stria vaskülariste vakuolizasyon varlığı kontrol grubu ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

### **3.9 İstatiksel İncelemeler**

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanılmıştır. Çalışma verileri Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir ve parametrelerin normal dağılım göstermediği saptanmıştır. Niceliksel veri parametrelerinin gruplar arası karşılaştırmalarında ve tanımlayıcı istatistiksel değerlerinin (minimum, maksimum, medyan) belirlenmesinde Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Farklılığa neden olan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanılmıştır. Parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise işaret testi Wilcoxon testi kullanılmıştır. Anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirilmiştir.



## 4. BULGULAR

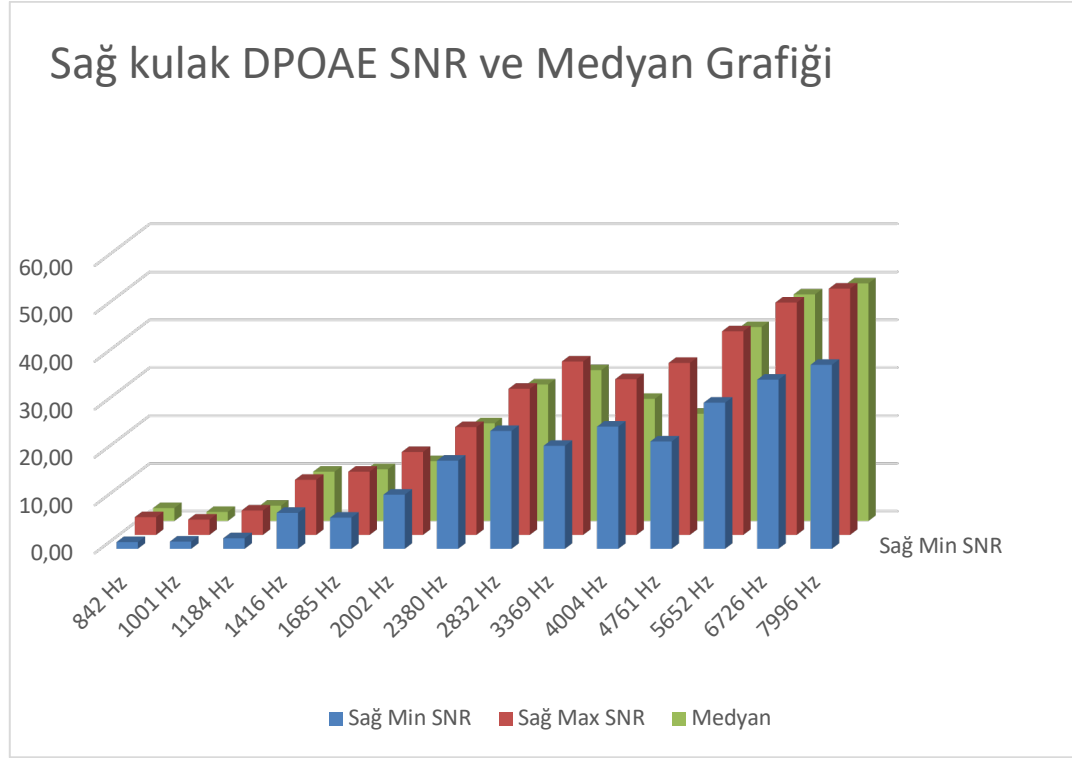
Araştırmada Propolisin GBİK'e etkisi üzerinde çalışılmıştır. Bu etkiyi değerlendirmek amacıyla her biri 6 rattan oluşan 5 grup rastgele olarak DPOAE ve İUBP testleri yapılmıştır. 1. ve 7. günlerde İUBP ölçümlerinden sonra H&E yöntemiyle histopatolojik incelemeler yapılmıştır.

### 4.1 DPOAE Bulguları

DPOAE yanıtları tüm gruplarda 842Hz-7996Hz aralığında giderek artmıştır. En düşük SNR 842Hz değerinde, en yüksek SNR 7996Hz değerinde elde edilmiştir. DPOAE testinde medyan ve SNR' ye ilişkin ortalama değerleri Çizelge 4.1 ve 4.2' de gösterilmiştir.

**Çizelge 4.1:** DPOAE testinde frekanslara göre sağ kulak SNR ve medyanları

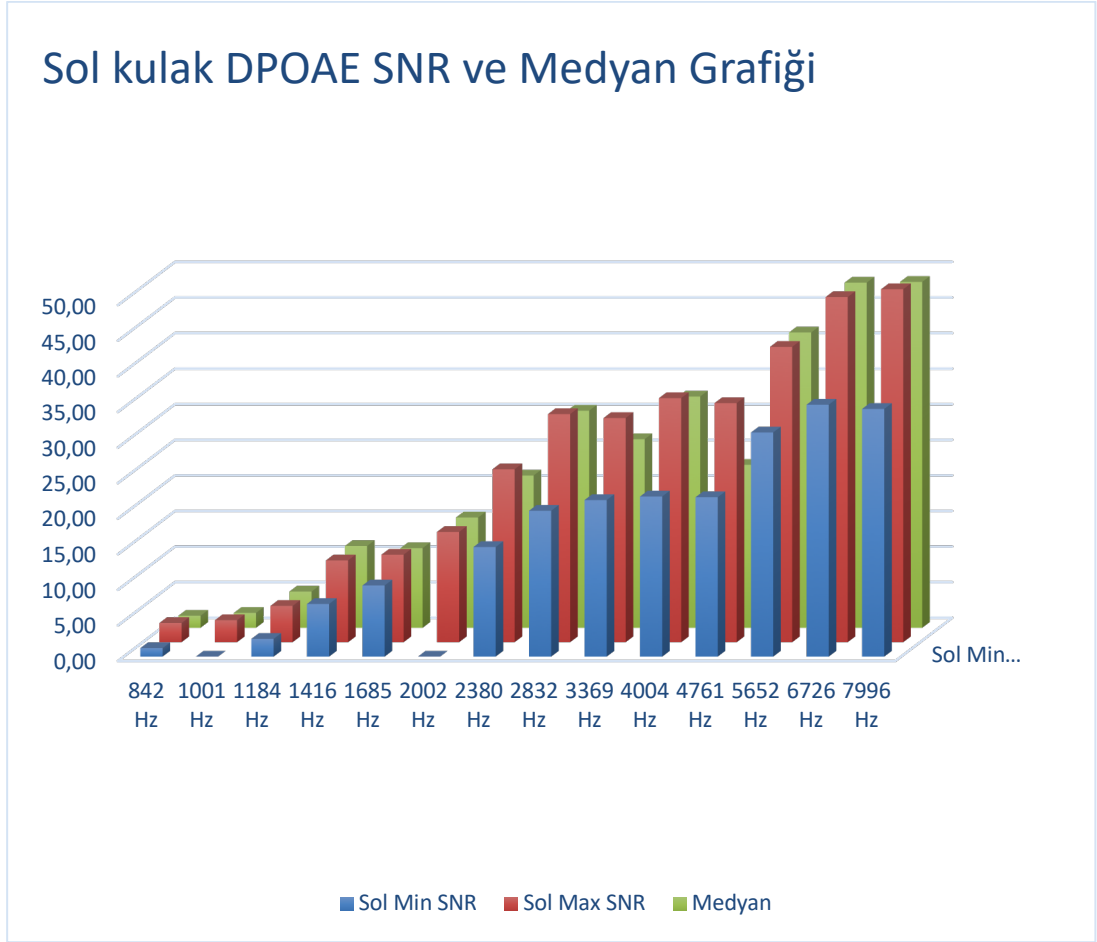
Frekans	Sağ Min SNR	Sağ Max SNR	Sağ Ort+ SS (Medyalar)
842 Hz	1,40	3,70	2,67±0,42 (2,7)
1001 Hz	1,50	3,20	1,97±0,32 (1,9)
1184 Hz	2,20	5,10	3,34±0,56 (3,2)
1416 Hz	7,50	11,50	10,11±0,8 (10,3)
1685 Hz	6,50	13,20	10,81±1,1 (10,8)
2002 Hz	11,30	17,30	12,79±1,22 (12,5)
2380 Hz	18,40	22,50	20,46±0,68 (20,4)
2832 Hz	24,60	30,50	27,93±1,3 (28,5)
3369 Hz	21,50	36,20	30,78±2,87 (31,5)
4004 Hz	25,50	32,50	26,29±1,81 (25,5)
4761 Hz	22,40	35,90	24,24±3,78 (22,4)
5652 Hz	30,50	42,50	38,99±3,53 (40,5)
6726 Hz	35,30	48,50	45,23±4,08 (47,3)
7996 Hz	38,40	51,40	47,61±4,08 (49,6)



**Şekil 4.1:4** Sağ kulak DPOAE SNR ve medyan grafiği

**Çizelge 4.2:** DPOAE testinde frekanslara göre sol kulak SNR ve medyanları

Frekans	Sol Min SNR	Sol Max SNR	Sol Ort+ SS (Medyalar)
842 Hz	1,20	2,70	1,76±0,34 (1,7)
1001 Hz	0,00	3,10	2,15±0,51 (2,1)
1184 Hz	2,50	5,10	4,82±0,61 (5,1)
1416 Hz	7,40	11,50	10,98±1,14 (11,5)
1685 Hz	10,00	12,30	11,13±0,46 (11,2)
2002 Hz	0,00	15,50	14,07±3,94 (15,5)
2380 Hz	15,40	24,30	20,88±1,81 (21,4)
2832 Hz	20,50	32,05	29,74±2,16 (30,5)
3369 Hz	22,00	31,50	26,49±1,56 (26,5)
4004 Hz	22,50	34,30	31,79±2,32 (32,5)
4761 Hz	22,40	33,60	24,44±3,35 (22,9)
5652 Hz	31,50	41,50	40,4±2,7 (41,5)
6726 Hz	35,40	48,50	46,4±4,31 (48,5)
7996 Hz	34,80	49,60	47,61±4,08 (49,6)

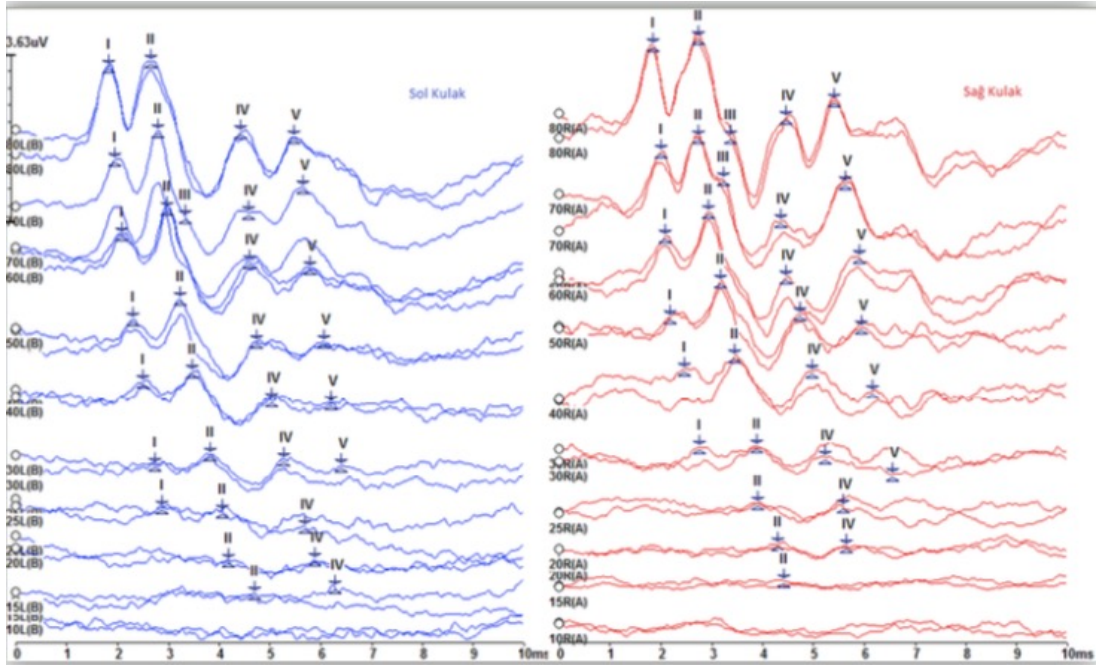


**Şekil 4.2:** Sol kulak DPOAE SNR ve medyan grafiği

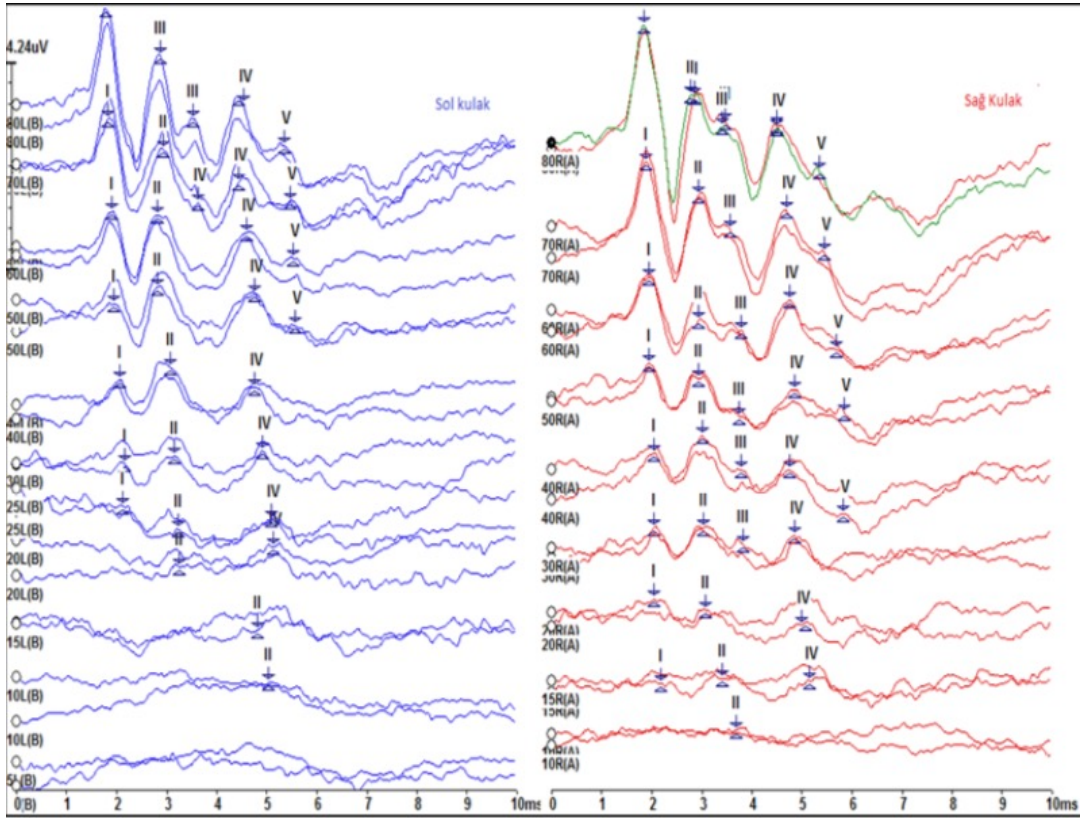
## 4.2 İşitsel Uyarılmış Beyinsapı Potansiyelleri (İUBP) Değerlendirmesi

### 4.2.1 Dalga morfolojisi

Sıçanlarda I-V. dalgaların morfolojileri değerlendirmiştir. Elde edilen dalgalar içerisinde en belirgin dalga II. dalga ve en düşük amplitüdü genelde II. dalga ile bileşik olarak görülen III. Dalgadır. V.dalga her zaman elde edilememiştir. Eşiğin değerlendirilmesinde en belirgin, ilk ortaya çıkan ve son kaybolan dalga olması nedeniyle II. dalga kullanılmıştır (şekil 4.3, 4.4, ve 4.5).

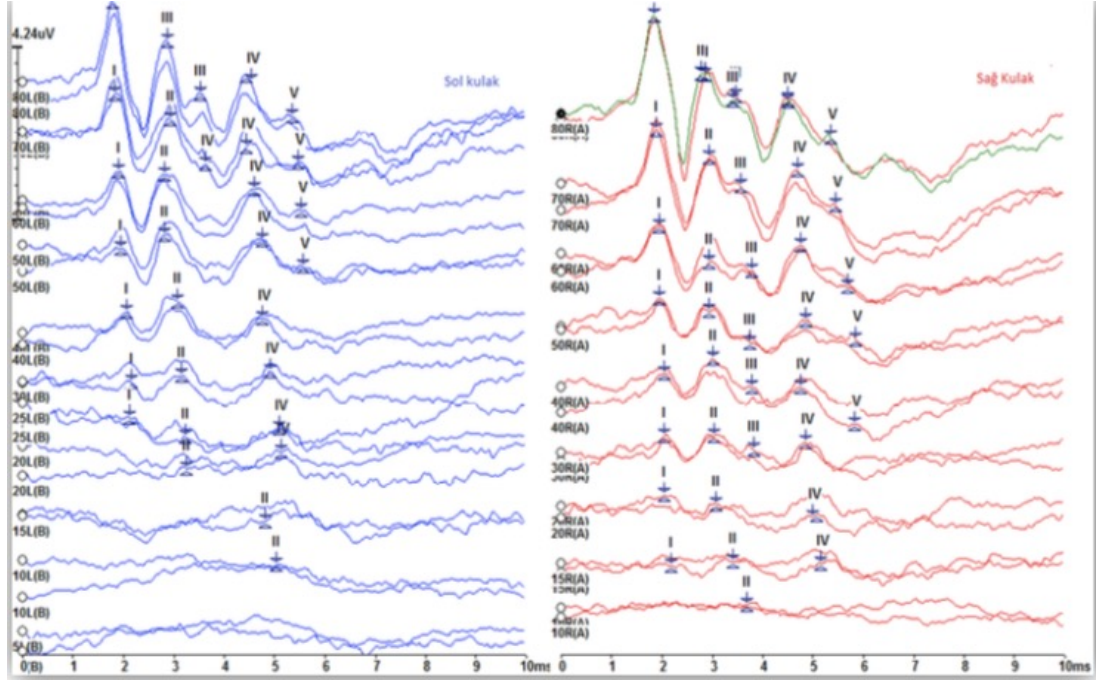


Şekil 4.3: Sığanın sağ ve sol kulağında 8kHz'de elde edilen ÜBP ölçümleri



Şekil 4.4: Sığanın sağ ve sol kulağında 12kHz'de elde edilen ÜBP ölçümleri





Şekil 4.5: Sıçanın sağ ve sol kulağında 16kHz'de elde edilen İUBP ölçümleri

#### 4.2.2 Grupların İUBP Eşik Ortalamaları ve Günler İçerisindeki Değişimi

Tüm grupların işitme değerlendirilmesi her bir frekansta ortalama eşik değerlerine göre 8kHz, 12kHz ve 16kHz'de anlamlı farklılık bulunmuştur ( $p:0.002$ ;  $p<0.05$ ). Eşik değerleri ek2' de gösterilmiştir. 8kHz'de en düşük eşik ortalaması kontrol (SF verilen) grubunda, 12kHz'de en düşük eşik ortalaması DMSO grubunda görülürken, 16kHz'de en düşük eşik ortalaması propolis grubunda görülürken; tüm frekanslarda en yüksek eşik ortalaması propolis+gürültü grubunda görülmüştür

Gruplar arasında tüm frekanslarda 1.gün İUBP eşiklerinde anlamlı farklılık gözlenmiştir. Bu farklılığın tespiti için yapılan ikili karşılaştırmalara göre DMSO+Gürültü ve Propolis+Gürültü gruplarının 1.gün İUBP eşikleri kontrol ( $p1:0.030- 0.005$ ) DMSO ( $p2:0.019- 0.004$ ) ve propolis ( $p3:0.048- 0.004$ ) gruplarından anlamlı düzeyde yüksek elde edilmiştir. Diğer grupların 1.gün İUBP eşiklerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilememiştir ( $p>0.05$ ).

Gruplar arasında 7.gün eşikleri açısından 8kHz( $p>0.05$ ) anlamlı fark görülmemiştir. 12kHz ( $p:0.000$ ;  $p<0.05$ ) ve 16 kHz'de ( $p:0.000$ ;  $p>0.05$ ) anlamlı bir farklılık görülmüştür. 12kHz ve 16kHz' de farklılığın tespitinde yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda 7.gün eşiklerinde DMSO+Gürültü ve

Propolis+Gürültü gruplarının Kontrol, DMSO, Propolis grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Gruplar kendi içerisinde değerlendirildiğinde, kontrol, DMSO, propolis, DMSO+propolis gruplarında 8kHz'de 1.gün İUBP eşiklerine göre 7.günde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ( $p>0.05$ ). *Propolis+Gürültü grubunda*; 1.gün İUBP eşiklerine göre 7.gün eşiklerinde görülen düşüş 8kHz' de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p:0.041$ ;  $p<0.05$ ). 12kHz ve 16kHz'de elde edilen 1.gün İUBP eşiklerinde Propolis+Gürültü grubundaki bazı sıçanların eşikleri belirlenememiştir. 7.gün İUBP eşikleri ile kıyaslama yapıldığında anlamlı farklılık istatistiksel olarak bulunamamıştır ( $p>0.05$ ). Ancak 1. günde elde edilen dalgalar ile 7.günde elde edilen dalgalar kıyaslandığında 7.günde 1.güne göre dalga morfolojisinde düzleşme gözlenmiştir ve 1.günde İUBP eşikleri elde edilemezken 7.günde İUBP eşikleri elde edilmiştir. (Çizelge4.3, Çizelge4.4, Çizelge4.5)

**Çizelge 4.3:** Frekans ölçüm gruplarında ayrı ayrı gruplar içinde ve arasında 8kHz'de 1. gün ve 7.gün eşik değerlerinin değerlendirilmesi

Frekans Ölçümü (kHz)	Grup	Eşik değerleri (dB)		1.gün- 7.gün Eşik değerleri (dB) p <sup>2</sup>
		1.gün Eşik Ort+ SSS (Medyan)	7.gün Eşik Ort+ SSS (Medyan)	
8 kHz	Kontrol (SF)	18,33± 5,16(20)	21± 2,24(20)	0,257
	DMSO	19,17± 2,04(20)	21± 4,18(20)	0,157
	Propolis	20,83± 2,04(20)	19,17±4,92(20)	0,414
	DMSO+ Gürültü	40,83±16,25(50)	21,67±4,08(20)	0,066
	Propolis+ Gürültü	43,12±12,04(50)	20± 0(20)	0,041*
	p <sup>1</sup>	0,002*	0,900	

<sup>1</sup>Kruskal Wallis test

<sup>2</sup> Wilcoxon sign test

\* $p<0.05$

**Çizelge 4.4:** Frekans ölçüm gruplarında ayrı ayrı gruplar içinde ve arasında 12kHz'de 1. gün ve 7.gün eşik değerlerinin değerlendirilmesi

Frekans Ölçümü (kHz)	Grup	Eşik değerleri (dB)		1.gün- 7.gün Eşik değerleri (dB) p <sup>2</sup>
		1.gün Eşik Ort+ SSS (Medyan)	7.gün Eşik Ort+ SSS (Medyan)	
12 kHz	Kontrol (SF)	18,33± 2,58(20)	16,25± 2,5(15)	0,157
	DMSO	15,83± 3,76(15)	16± 2,24(15)	1,000
	Propolis	16,67± 2,58(15)	17,5± 2,74(17,5)	0,564
	DMSO+ Gürültü	56,25± 7,5(55)	21,67± 4,08(30)	0,068
	Propolis+ Gürültü	60,14± 14,14(60)	33± 4,47(30)	0,0018
	p <sup>1</sup>	0,004*	0,000*	

<sup>1</sup>Kruskal Wallis test

<sup>2</sup> Wilcoxon sign test

\*p<0.05

**Çizelge 4.5:** Frekans ölçüm gruplarında ayrı ayrı gruplar içinde ve arasında 16kHz'de 1. gün ve 7.gün eşik değerlerinin değerlendirilmesi

Frekans Ölçümü (kHz)	Grup	Eşik değerleri (dB)		1.gün- 7.gün Eşik değerleri (dB) p <sup>2</sup>
		1.gün Eşik Ort+ SSS (Medyan)	7.gün Eşik Ort+SSS (Medyan)	
16 kHz	Kontrol (SF)	23,33±4,08(22,5)	22,5± 2,89(22,5)	0,317
	DMSO	20,83±2,04(20)	20± 0(20)	0,317
	Propolis	20,0± 0(20)	20,83± 2,04 (20)	0,317
	DMSO+ Gürültü	62,5± 9,57(65)	38,33± 9,83(35)	0,102
	Propolis+ Gürültü	-	43± 6,617(40)	-
	p <sup>1</sup>	0,002*	0,000*	

<sup>1</sup>Kruskal Wallis test

<sup>2</sup> Wilcoxon sign test

\*p<0.05

Tüm gruplar kendi içerisinde frekanslara göre değerlendirildiğinde; Kontrol grubunda, 8kHz, 12 kHz ve 16kHz’de yapılan 1.gün İUBP eşikleri arasında bir fark gözlenmemiştir ( $p>0.05$ ), 7.gün İUBP eşiklerinde farklılık tespit edilmiştir. 12kHz’de 8 kHz ve 16kHz’e göre anlamlı düzeyde eşik ortalamaları daha iyi elde edilmiştir bu durum istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir ( $p_1: 0,028$ ,  $p_2:0,032$ ,  $p<0.05$ ). 1.gün ve 7.gün İUBP eşikleri 8kHz, 12kHz ve 16kHz’ de kendi içerisinde karşılaştırıldığında anlamlı bir değişikliğe rastlanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Çizelge 4.6)

**Çizelge 4.6:** Kontrol grubunda farklı frekanslarda ölçülen İUBP 1.gün, 7.gün ve 1.gün-7.gün eşiklerinin değerlendirilmesi

Grup	Frekans Ölçümü (kHz)	Eşik değerleri (dB)		1.gün-7.gün Eşik değerleri (dB) <sup>p<sup>2</sup></sup>
		1.gün Eşik Ort+ SSS (Medyan)	7.gün Eşik Ort+ SSS (Medyan)	
Kontrol	8 kHz	18,33± 5,16(20)	21± 2,24(20)	0,257
	12 kHz	18,83± 2,58(20)	16,25± 2,5(15)	0,157
	16 kHz	23,33± 4,08(22,5)	22,5± 2,89 (22,5)	0,317
	P <sup>1</sup>	0,082	0,032*	

<sup>1</sup>Kruskal Wallis test

<sup>2</sup> Wilcoxon sign test

\* $p<0.05$

DMSO ve Propolis gruplarında; 12 kHz’ yapılan, 1.gün İUBP testinde eşikler 8 kHz ( $p_1: 0,028$ ,  $p_2: 0,018$ ) ve 16kHz’e ( $p_1:0,032$ ,  $p_2:0,019$ ) göre anlamlı bulunmuştur. DMSO grubunda 12kHz’de 7.gün İUBP eşikleri değerlendirildiğinde 16 kHz’e ( $p_1:0,014$ ) göre anlamlı düzeyde eşik daha iyi elde edilmiştir. ( $p<0.05$ ) Propolis grubunda 7.gün İUBP ölçümlerine göre tüm frekanslarda bir istatistiksel olarak bir değişiklik görülmemiştir ( $p>0.05$ ) (Çizelge4.7, Çizelge 4.8)

**Çizelge 4.7:** DMSO grubunda farklı frekanslarda ölçülen İUBP 1.gün, 7.gün ve 1.gün-7.gün eşiklerinin değerlendirilmesi

Grup	Frekans Ölçümü (kHz)	Eşik değerleri (dB)		1.gün- 7.gün Eşik değerleri (dB) p <sup>2</sup>
		1.gün Eşik Ort+ SSS (Medyan)	7.gün Eşik Ort+ SSS (Medyan)	
DMSO	8 kHz	19,17± 2,04(20)	21± 4,18(20)	0,157
	12 kHz	15,83± 3,76(15)	16± 2,24(15)	1,000
	16 kHz	20,83± 2,04(20)	20± 0 (20)	0,317
	p <sup>1</sup>	0,026*	0,041*	

<sup>1</sup>Kruskal Wallis test

<sup>2</sup> Wilcoxon sign test

\*p<0.05

**Çizelge 4.8:** Propolis grubunda farklı frekanslarda ölçülen İUBP 1.gün, 7.gün ve 1.gün-7.gün eşiklerinin değerlendirilmesi

Grup	Frekans Ölçümü (kHz)	Eşik değerleri (dB)		1.gün- 7.gün Eşik değerleri (dB) p <sup>2</sup>
		1.gün Eşik Ort+ SSS (Medyan)	7.gün Eşik Ort+ SSS (Medyan)	
Propolis	8 kHz	20,83± 2,04(20)	19,17± 4,92(20)	0,414
	12 kHz	16,67± 2,58(15)	17,5± 2,74(17,5)	0,564
	16 kHz	20± 0(20)	20,83± 2,04 (20)	0,317
	p <sup>1</sup>	0,010*	0,150	

<sup>1</sup>Kruskal Wallis test

<sup>2</sup> Wilcoxon sign test

\*p<0.05

Gürültü+ DMSO ve Gürültü+ Propolis gruplarında; 8kHz, 12 kHz ve 16kHz'de yapılan 1.gün İUBP eşiklerinde anlamlı bir farklılık bulunmazken(p>0.,05), 7.gün İUBP eşikleri arasında bir fark gözlemlenmiştir (p>0.05). 7.gün İUBP ölçümlerinde 8kHz eşikleri 12kHz (p<sub>1</sub>:0,006 p<sub>2</sub>:0,005) ve 16kHz'e (p<sub>1</sub>:0,005 p<sub>2</sub>:0,005) göre istatistiksel olarak daha iyi elde edilmiştir (p>0.05) (Çizelge 4.9, Çizelge 4.10)

**Çizelge 4.9:** Gürültü+ DMSO grubunda farklı frekanslarda ölçülen İUBP 1.gün, 7.gün ve 1.gün-7.gün eşiklerinin değerlendirilmesi

Grup	Frekans Ölçümü (kHz)	Eşik değerleri (dB)		1.gün- 7.gün Eşik değerleri (dB) p <sup>2</sup>
		1.gün Eşik Ort+ SSS (Medyan)	7.gün Eşik Ort+ SSS (Medyan)	
DMSO+Gürültü	8 kHz	40,83±16,25(50)	21,67± 4,08(20)	0,066
	12 kHz	56,25± 7,5(55)	30,83± 2,04(30)	0,068
	16 kHz	62,5± 9,57(65)	38,33± 9,83 (35)	0,102
	P <sup>1</sup>	0,059	0,003*	

<sup>1</sup>Kruskal Wallis test

<sup>2</sup> Wilcoxon sign test

\*p<0.05

**Çizelge 4.10:** Gürültü+ Propolis grubunda farklı frekanslarda ölçülen İUBP 1.gün, 7.gün ve 1.gün-7.gün eşiklerinin değerlendirilmesi

Grup	Frekans Ölçümü (kHz)	Eşik değerleri (dB)		1.gün- 7.gün Eşik değerleri (dB) p <sup>2</sup>
		1.gün Eşik Ort+ SSS (Medyan)	7.gün Eşik Ort+ SSS (Medyan)	
Propolis+	8 kHz	43,83±2,58(20)	16,25± 2,5(15)	0,041*
Gürültü	12 kHz	60± 14,14(60)	33± 4,47(30)	0,180
	16 kHz	-	43± 6,71 (40)	-
	P <sup>1</sup>	0,223	0,002*	

<sup>1</sup>Kruskal Wallis test

<sup>2</sup> Wilcoxon sign test

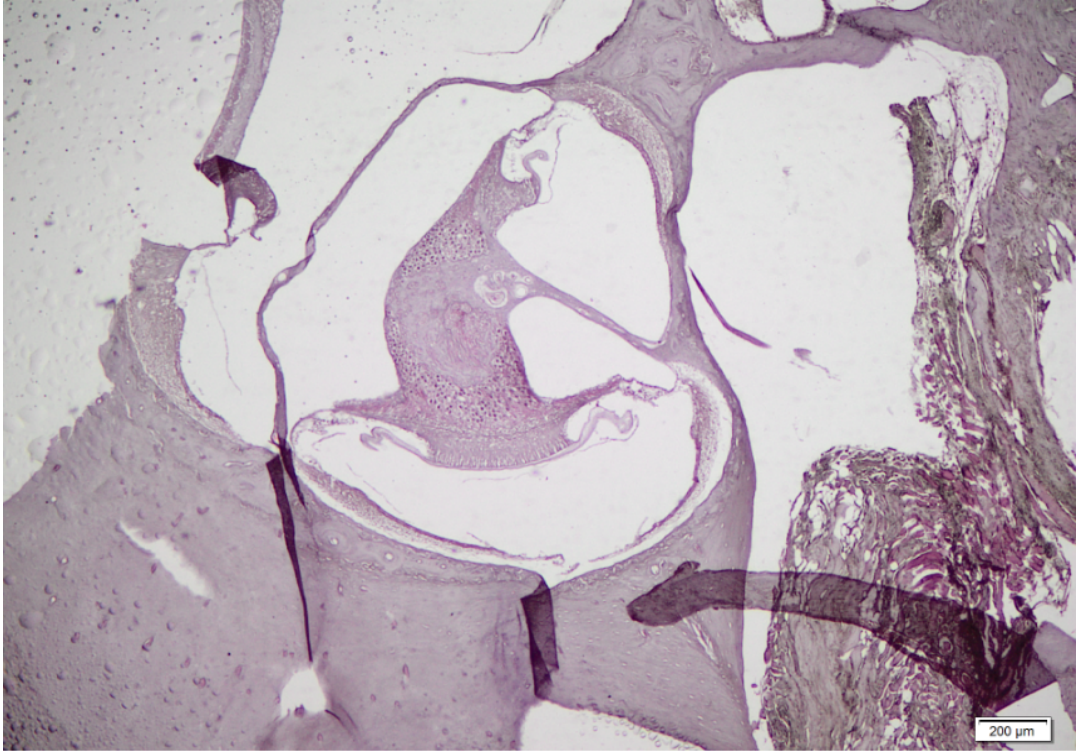
\*p<0.05

Tüm gruplarda 1.gün ve 7.gün İUBP eşikleri 8kHz, 12kHz ve 16kHz' de ayrı ayrı kendi içerisinde karşılaştırıldığında anlamlı bir değişikliğe rastlanmamıştır (p>0.05).

### 4.3 Histopatolojik İnceleme

Kontrol, DMSO ve Propolis gruplarında normal histolojik yapı görülmüştür. DMSO+Gürültü grubunda hem korti organındaki harabiyet hem de stria vakülaedeki Epitel ve subepitelyal bağ dokusundaki histopatolojik değişiklikler görülmektedir. Histolojik kesitlerde bu grupta spiral ganglionun seçilemediği dikkat çekmektedir.

Propolis+ Gürültü grubunda; histopatolojik görüntüler, kontrol, DMSO ve propolis gruplarında gözlemlenen yapıya oldukça benzemektedir. Histopatolojik yapının DMSO+ Gürültü grubuna göre daha iyi korunduğu gösterilmiştir (Şekil 4.6)



**Şekil 4.6:** Kontrol SF grubunun koklear kanalın total histolojik görünümü H&E boyaması. Korti organı, skala vestibül, s. Media, s. timpani ve spiral ganglion görünümü normal. Büyütme oranı: 4x

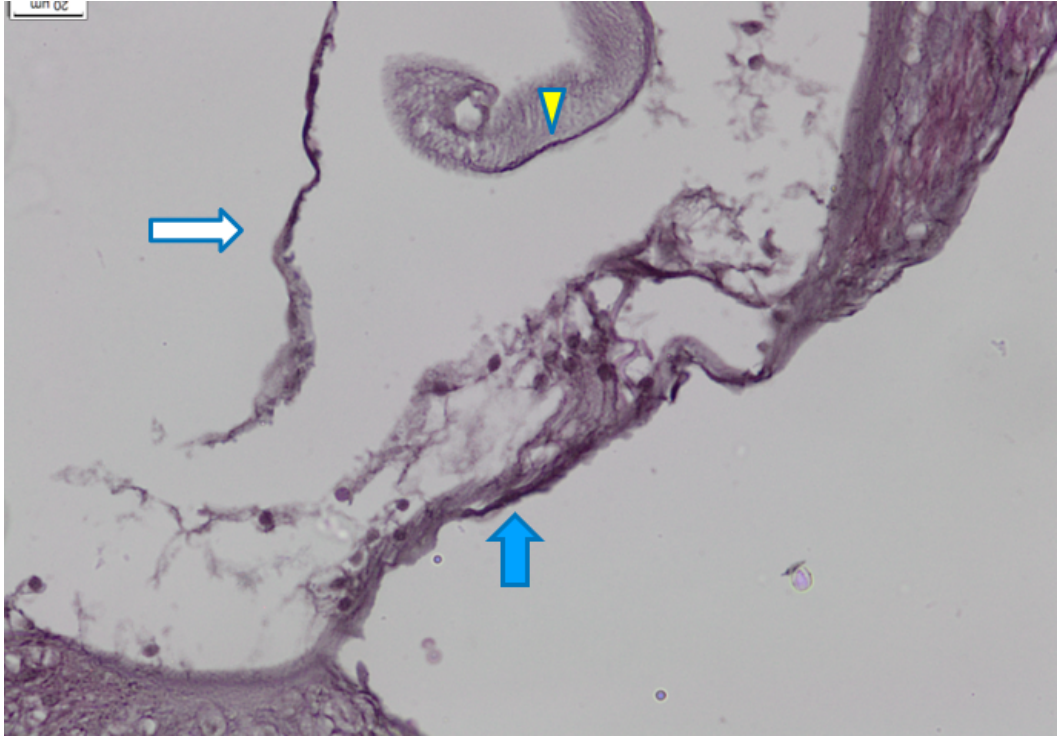




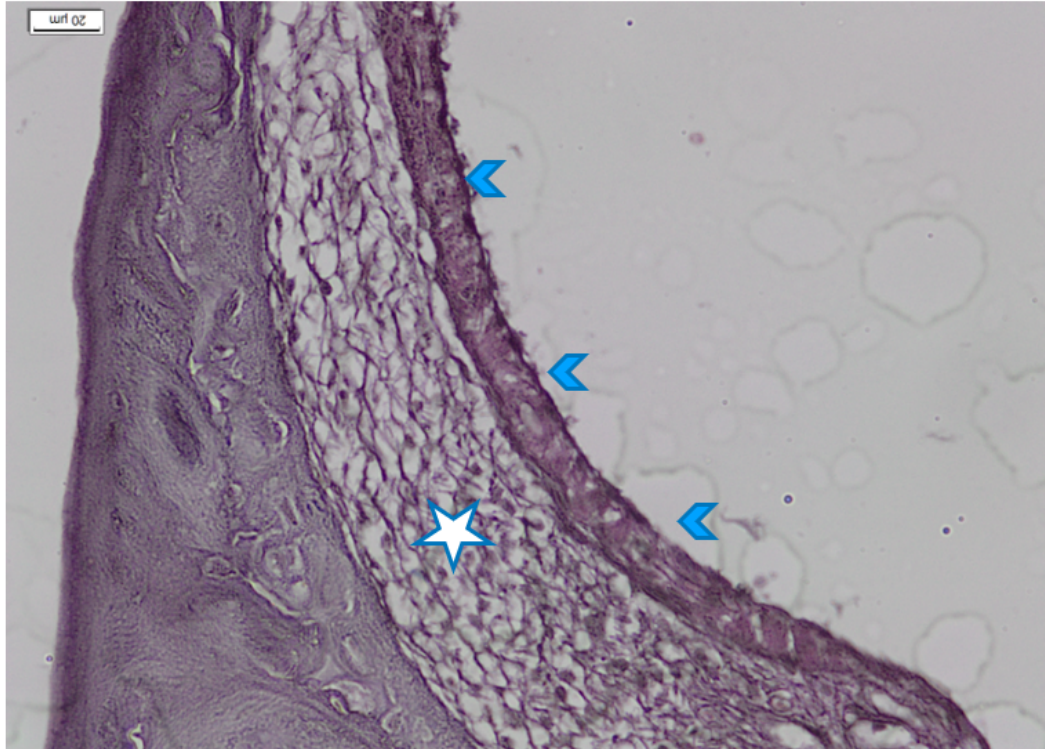
**Şekil 4.7:** H&E boyaması. Sarı yıldız: spiral ganglion, beyaz yıldız: stria vaskülare, mavi ok: korti organı, sarı üçgen: tektoryal membran, beyaz ok: reissner membranı göstermektedir. Büyütme oranı: 10x

Baziller membran üzerinde yerleşik olan Korti organı (mavi ok) görülmektedir. Spiral limbusdan uzanan tektorial membran (sarı üçgen) görülmektedir. Stria vaskülare (beyaz yıldız) membran bütünlüğü korunmuş halde gözlemlenmiştir. Reissner membranının (beyaz ok) histolojik kesit aşamasında ucu kopmuş halde görülmektedir. Spiral ganglion (sarı yıldız) da belirgin bir şekilde görülmektedir (Şekil 4.7).



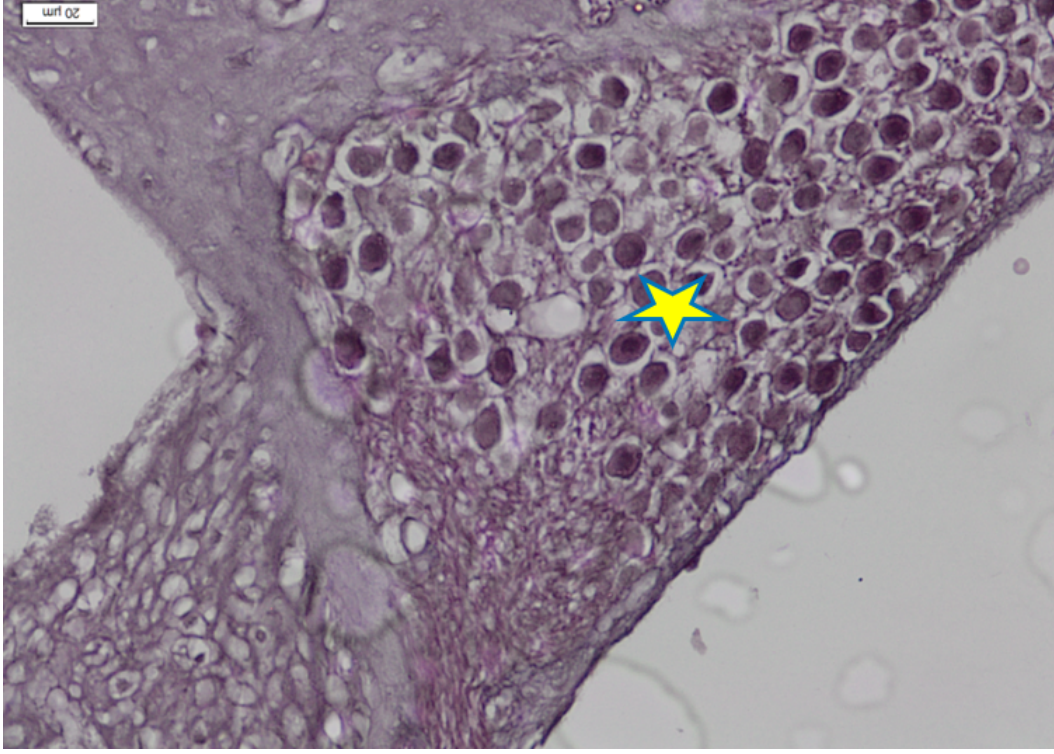


**Şekil 4.8:** H&E boyama. Reissner membranı. Korti organı ve Stria vaskülare gösterilmiştir. Büyütme oranı:40x

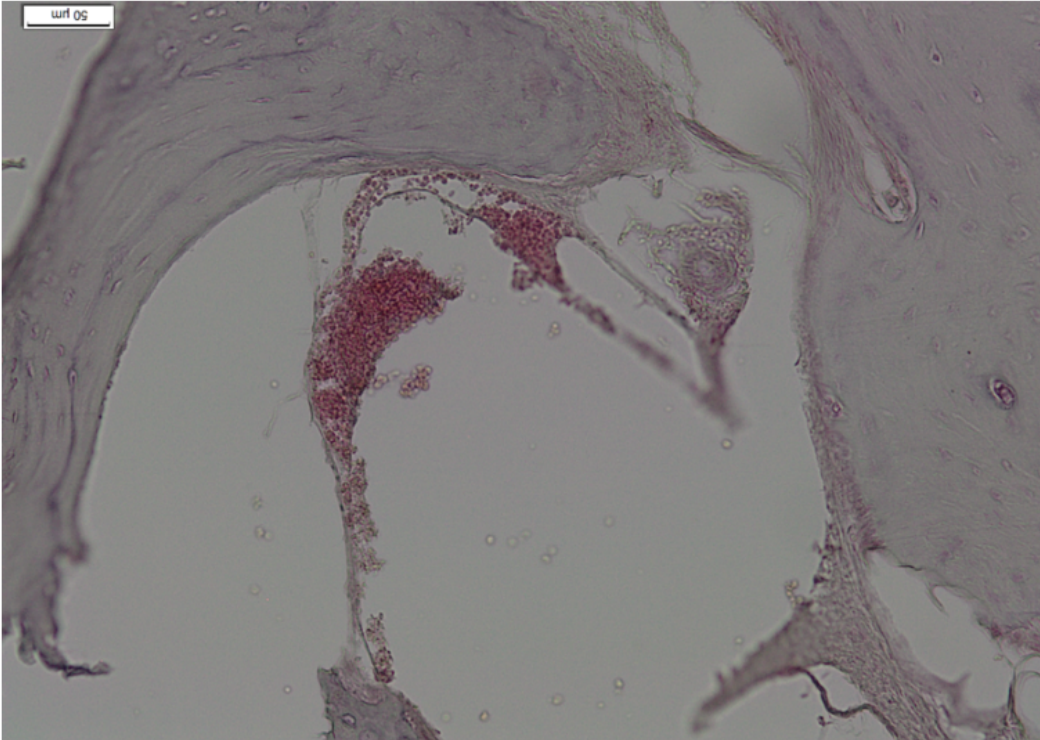


**Şekil 4.9:** x40 (H&E): Stria vaskülare'nin (beyaz yıldız), normal histolojik görüntüsü.

Epitel bütünlüğünün normal histolojik yapısının koruduğu görülmektedir (üç tane mavi ok başı)( Şekil 4.9)



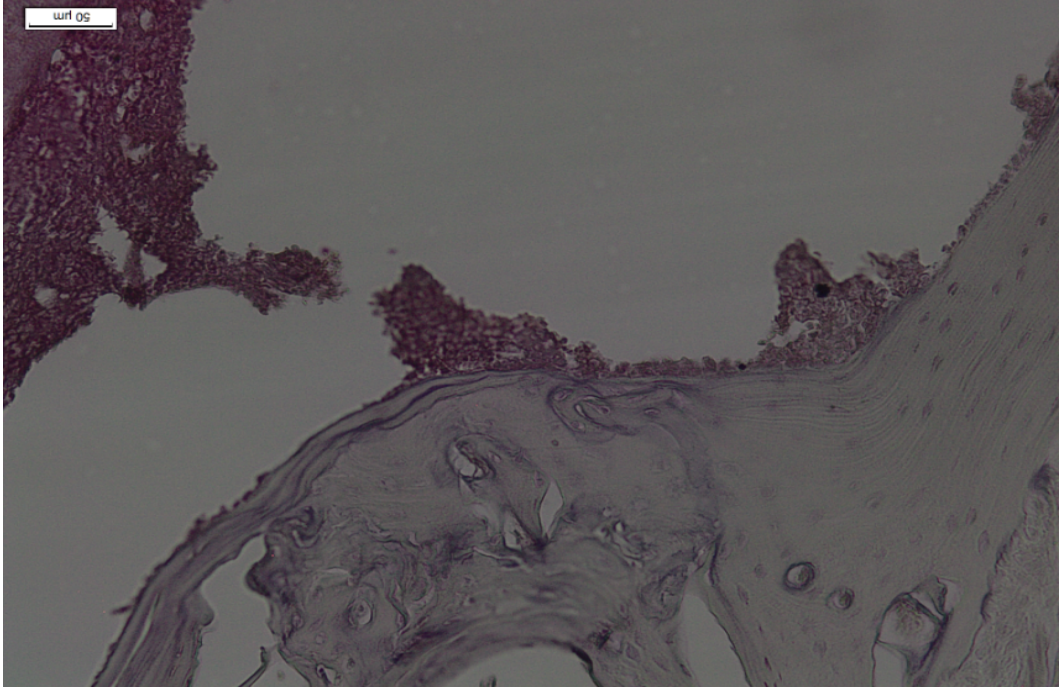
**Şekil 4.10:** Picx40 (H&E): spiral ganglionun çok sayıda nöron gövdesi ile birlikte normal histolojik görüntüsü.



**Şekil 4.11:** x20 (H&E): DMSO + Gürültü grubuna ait sıçanın kokleasının histopatolojik görüntü örneği

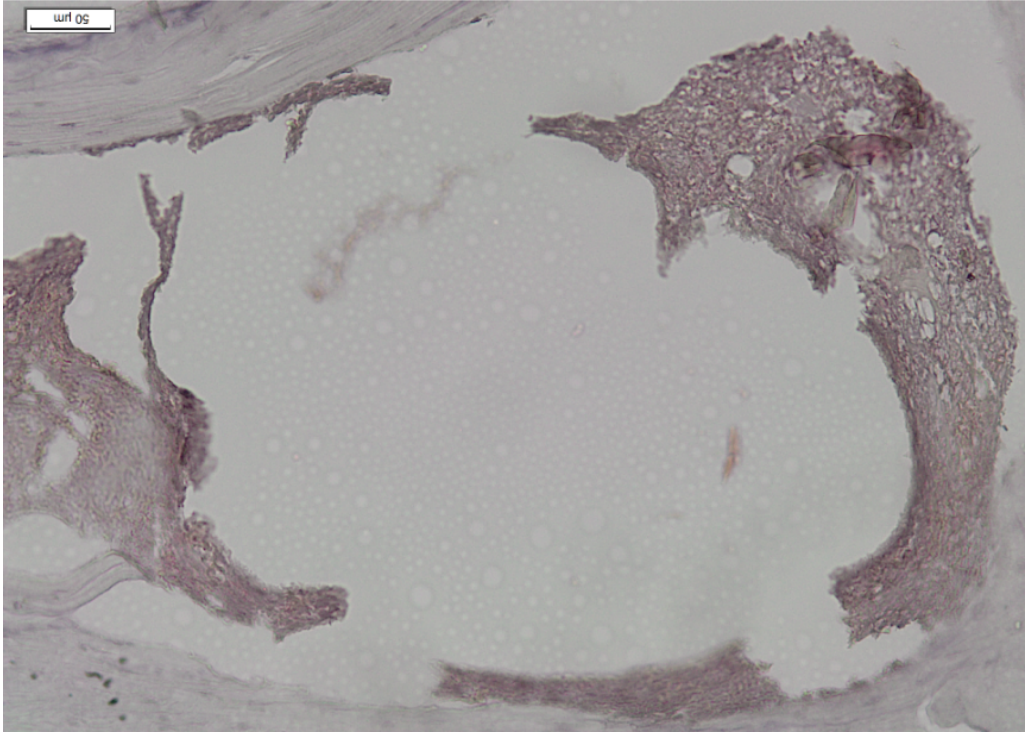
Koklea kanal içerisinde mevcuttur (Şekil 4.11).





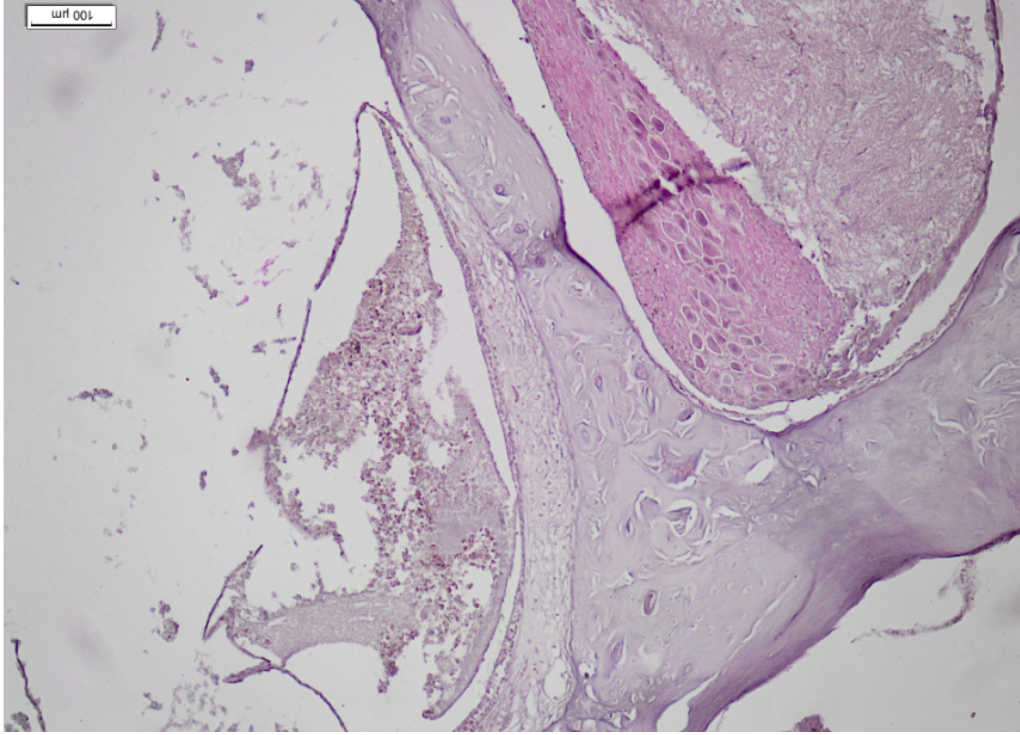
**Şekil 4.12:** x20 (H&E): DMSO + Gürültü grubuna ait sıçanın kokleasının histopatolojik görüntü örneği

Stria vaskülare epitelinde ayrışma ve yine koklear kanal içerisinde hemoraji görülmüştür (şekil 4.12).



**Şekil 4.13:** x20 (H&E): DMSO + Gürültü grubuna ait sıçana ait kokleanın histopatolojik görüntü örneği

Kontrol grubuna kıyasla Stria vaskülare ve Korti organının bütünlüğünün bozulduğu izlenmiştir (şekil4.13).

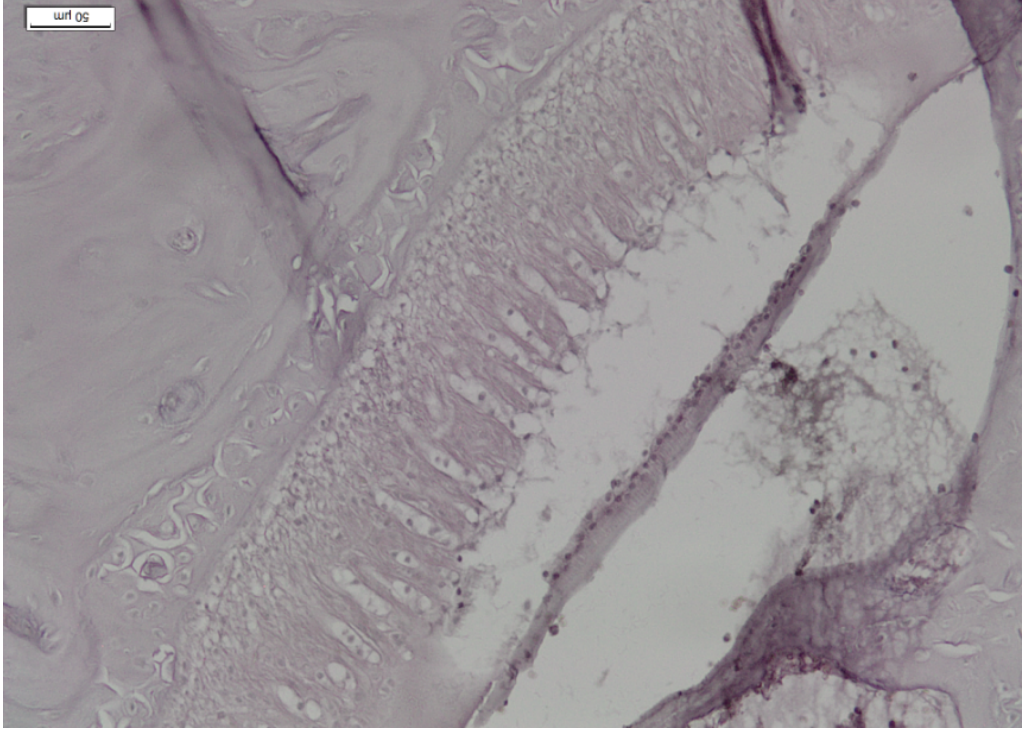


**Şekil 4.14:**5 x10 (H&E): Propolis+ Gürültü grubuna ait sıçanların koklealarından alınan kesit örneği

Koklear kanal içine hemorajii olduğu ve korti organında dejenerasyona rastlanmıştır. Stria vaskülare'nin histolojik yapısı daha iyi korunmuş olduğu görülmüştür (şekil 4.14).

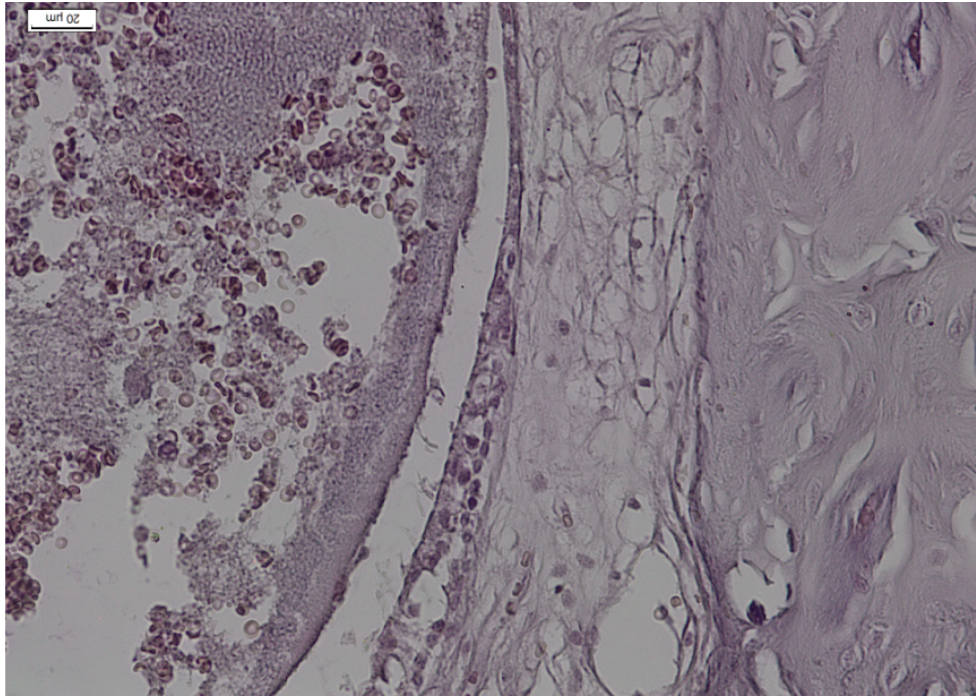
Büyük büyütmede (pg5) epitelde ve subepitelyal bağ doku alanında hücrelerde hidropik dejenerasyon olduğu izlenmiştir. Kontrol grubuna kıyasla bu gruptaki spiral gangliondaki nöronlarda dejenerasyon ve sayıca azalma izlenmiştir.





**Şekil 4.15:** x20 (H&E):Propolis+ Gürültü grubuna ait sıçanların koklealarında n alınan kesit örneği

Epitelde ve subepitelyal bağ doku alanında hücrelerde hidropik dejenarasyon olduğu izlendi (Şekil 4.15).



**Şekil 4.16:** x40 (H&E): Propolis+ Gürültü grubuna ait sıçanların koklealarında n alınan kesit örneği

Epitelde ve subepitelyal bağ doku alanında hücrelerde hidropik dejenarasyon olduğu, koklear kanalda yapının tamamen bozulduğu ve hematoloji görülmektedir (Şekil 4.16).

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda antioksidan ajan olarak kabul edilen propolisin gürültüye bağlı işitme kaybı üzerindeki odyolojik etkisi İUBP testi ile değerlendirilmiş, 8 kHz’de 1.gün ile 7. Gün eşikleri Propolis+Gürültü grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. 12 ve 16 kHz’de 1. Gün’de gürültüye bağlı olarak İUBP eşikleri bazı ratlarda elde edilemediğinden istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmemekle beraber 7. Gün İUBP eşikleri elde edilmiştir ve dalga morfolojisinde düzelmeler gözlemlenmiştir.

Antioksidan özelliği bilinen (Kumazawa S ve ark.,2004) propolis yara iyileşmesi, kanser çalışmaları, otitis media gibi birçok çalışmada yer almıştır ancak GBİK’ de DMSO ile hazırlanan propolis ekstraktın odyolojik ve histopatolojik etkisine yönelik Türkçe ve İngilizce literatür taramasında benzer bir araştırmaya rastlanmamıştır. Araştırmamız bu konuda yapılan ilk çalışma olarak önem taşımaktadır.

Antitoksidan özelliği bilinen birçok ajanın (curcimin, metformin, N-asetilsistein vb.) gürültüye bağlı işitme kaybı üzerine koruyucu etkisinin araştırıldığı çalışmalara rastlanmıştır. Lu J. ve ark. (2014) gürültüye bağlı işitme kaybında koruyucu etki olarak metformin antioksidan ajanı kullanmışlar ve DPOAE test parametreleri ile metformin ve kontrol grubu sonuçlarını kıyaslamışlardır. 21 gün boyunca gürültüye maruz bırakılan ratların kokleaları incelenmiştir. Ayrıca antioksidan tedavisinin etkisini histopatolojik çalışmalarla değerlendirmişler, metformin kullanıldığında kokleanın bazal bölgesindeki tüylü hücrelerde hasarın diğer gruplara göre daha az olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda 7 gün boyunca Propolis verilen Propolis+ Gürültü grubunun diğer gruplar ile 1.gün İUBP eşikleri ve 7.gün İUBP eşikleri karşılaştırıldığında anlamlı bir iyileşme görülmüştür. Ancak gürültü verilmeyen propolis grubunda; 1.gün ve 7.gün İUBP eşikleri arasında ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe rastlanmamıştır. Bu bağlamda propolis ajanının işitme fonksiyonuna negatif etki etmediği, aksine pozitif iyileştirme etkisi

görülmüştür. Histopatolojik bulgularımız, bu sonucu desteklemektedir. Propolis, Kontrol, DMSO grubunda normal korti histolojik görüntüsü korunurken Gürültü+ Propolis grubunda bu gruplara göre histolojik bozulmalar görülsede, Gürültü+ DMSO grubuna göre kortideki bozulma daha azdır. Stria vaskularis Gürültü+ DMSO grubunda tamamen yok olurken Gürültü+ Propolis grubunda korunmuştur.

Harris ve ark., Le Prell ve ark., GBİK'nın altında yatan mekanizmayı çalışmalarında tanımlamışlardır. Antioksidan ajanlar, vazodilatörler, NTF'ler, steroidler, kalsinörin inhibitörleri, kaspaz inhibitörleri, JNK inhibitörleri ve Src protein tirozin kinaz (Src-PTK) inhibitörleri ile yapılan müdahalelerin işitme kaybı ve tüylü hücre ölümünün kısmen inhibe edilmesinde etkili olduğunu göstermişlerdir. Ohinata ve ark.; Duan ve ark., yapmış oldukları çalışmalarda bir glutatyon öncüsü ve ROS süpürücü olan N-asetilsistein (NAC) kullanarak gürültüye maruz kalmış gine piglerde kalıcı eşik değişikliğinin azaltılmasında etkili olduğu ortaya koymuşlardır. Bu çalışmada kullanmış olduğumuz propolis bütün bu moleküler mekanizmaları kapsamaktadır (Banskota A.H., 2001) ve ROS süpürücü olması, antioksidan olması, steroid içermesi, bakır- çinkodan oluşması, süperoksit dismutaz içermesi nedeniyle gürültünün sebep olduğu hasarı azaltmaya yardımcı olduğu düşünülebilir. Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz odyolojik ve histopatolojik bulgular, bu mekanizmayı desteklemektedir. GBİK altında yatan mekanizmalara etki eden tüm maddeleri tek tek kullanmak yerine hepsini içeren propolis ajanın kullanılması öncelikli olabilir.

Ayrıca propolis, steroid ailesinden olan glukokortikoid de içermektedir. Kokleada, glukokortikoid reseptörleri, stria vascularis, spiral ligament, spiral limbus ve spiral ganglion ve daha az oranda Corti organı ile ilişkilidir (Pitovski ve ark.; Zuo ve ark.; Rarey ve Curtis). Glukokortikoid steroid ailesinin bir üyesi olan deksametazonun koklear infüzyonu, tüylü hücrelerin hayatta kalmasını ve işitsel işlevi gürültünün toksik etkilerinden korur (Lamm ve Arnold, 1998; Takemura ve diğerleri, 2004; Himeno ve ark., 2002; Tabuchi ve arkadaşları, 2003). İç kulakta endojen steroid bazlı koruma özelliği ile uyumlu olarak gürültü, glukokortikoid plazma konsantrasyonunu yükseltir (Rarey ve diğerleri, 1995) ve kokleadaki glukokortikoid reseptörlerini düzenler (Terunuma



ve diğeri, 2001). Ek olarak, kısıtlama stresi sırasında ve sonrasında dolaşımdaki kortikosteroid seviyeleri artar (Curtis ve Rarey, 1995; Wang ve Liberman, 2002). Bu kortikosteroid yüksekliği dönemlerinde, ratlar GBİK'na daha az hassastır (Wang ve Liberman, 2002). Son olarak, blokaj glukokortikoid reseptörleri GBİK'i artırır (Mori ve ark. 2004).

Uings I.J.ve ark., araştırmaların çoğunda propolisin etanolik özütü kullanıldığını bildirmiştir. Propolisin alkol ve türevleri ile ekstraksiyonu basit ve efektif bir metot olarak görülse de keskin reçinemi tadı, kozmetik ve farmasötik endüstride kullanımında sınırlamalar bulunmaktadır. Ayrıca oftalmoloji otorinolarinoloji, pediatri, diyabet ve kanser hastaları ile alkol intoleransı olan kişilerde olduğu gibi tıbbi olarak kullanımı uygun görülmemektedir.

Hu ve ark. yaptıkları çalışmada, etanolik (EPE) ve su ile oluşturulan propolis ekstraktının (WSD) oral kullanımının akut enflamasyona etkisini araştırmışlardır. Ratlarda deneysel olarak pati ödemi, artrit ve plörezi oluşturmuşlar, ardından denekleri oral EPE, oral WSD ve oral prednizolon uygulanan gruplara ayırmışlardır. Her iki propolis ekstraktının, prednizolon uygulanan gruba benzer şekilde deneysel olarak oluşturulan pati ödemi azalttığını, deneysel olarak oluşturulan artrit modelinde; eksuda içindeki IL-6 düzeyini azalttığını, EPE' nin ayrıca PGE2 düzeyini azalttığını izlemişlerdir. Ayrıca deneysel olarak plörezi oluşturulan ratlarda; her iki preparatın prednizolon uygulanan gruptakine benzer şekilde eksuda miktarında, eksuda içindeki PGE2 düzeyinde, protein miktarında ve nötrofil sayısında anlamlı olarak azalmaya neden olduğunu gözlemişlerdir. Mevcut sonuçlar dikkate alındığında propolisin steroidlerle benzer şekilde antiinflamatuvar etkisinin olabileceğini belirtmişlerdir. Tüm bu özelliklerin yanı sıra alkol ve türevlerinin toksit etkisi de göz önünde bulundurularak çalışmamızda alkol türevleri değil propolis ekstraktı hazırlanırken toksit etkisi olmadığı bilinen DMSO kullanılmıştır.

Pillai ve ark., ratlarda deneysel olarak oluşturdukları cilt yaralarında, propolisin lokal cilt yaraları bakımında sıkça kullanılan nitrofurazona benzer şekilde yara iyileşmesi üzerinde olumlu etkisi olduğunu bildirmişlerdir.

Martin ve ark., deneysel kornea hasarı oluşturdıkları ratlarda propolisin yara iyileşmesine etkisini değerlendirmişlerdir. Propolis ile hazırlanmış damlanın enflamatuar yanıtı azalttığı, yara iyileşmesine olumlu katkı sağladığı görülmüş, ancak epitelyal yara iyileşme sürecini yeterince hızlandırmadığı belirtilmiştir.

Park ve ark., 2004; Koksel ve ark., 2006; Coban ve ark., 2010, CAPE'in, bal arıları tarafından üretilen propolisin aktif bileşenlerinden biri olduğunu ve antiinflamatuvar, antimikrobiyal, karsinostatik, immünomodülatör, antiproliferatif ve antioksidan özelliklere sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Russo ve ark. çalışmalarında, CAPE'den arındırılmış propolis, CAPE içeren propolis, CAPE ve galanginin antioksidan aktivitesini karşılaştırmışlardır. CAPE ve CAPE içeren propolisin daha fazla olmak üzere, tümünün doz bağımlı olarak süperoksit anyon temizleme kapasitesini ve serbest radikal temizleme aktivitesini artırdıkları, ksantin oksidaz aktivitesini ve linoleik asit peroksidasyonunu ise inhibe ettikleri bildirilmiştir.

Bakır ve ark. yaptıkları çalışmada CAPE'nin Streptomisin'e bağlı ototoksisitede olumlu etkilerini göstermiş olup, bunun CAPE'nin antioksidan özelliğine bağlı olduğuna işaret etmişlerdir.

Bai ve ark. radyasyonla indüklenmiş oksidatif strese Trolox ile birlikte CAPE'yi kullanmış ve antioksidan özelliklerinin sinerjistik etki gösterdiği sonucuna varmışlardır. CAPE'nin yara iyileşmesine olan etkisi, literatürde üzerine çalışma yapılarak etkinliği gösterilmiş bir diğer özelliğidir.

Song ve ark. ratlar üzerinde yaptığı çalışmada, miringotomi uygulayıp CAPE tedavisi verilen hayvanlarda, CAPE'nin miringosklerotik lezyon oluşumunu engellemede etkin olduğunu göstermiştir.

Kıms ve ark. deneysel olarak nazal mukozalarında hasar oluşturdıkları ratlara CAPE verdiklerinde yara iyileşmesine olumlu etkilerinin olduğunu görmüşlerdir.

Dos Santos ve ark. ratlarda deneysel yanık oluşturup CAPE verdiklerinde, tedavisiz izlenen gruba oranla daha iyi iyileşme gösterdiğini, bunun da CAPE nin antioksidan ve yara iyileşmesini arttıran etkisine bağlı olduğuna işaret ettiğini belirtmişlerdir.

Akyol ve ark., bal arısı propolisinin etken maddesi olan CAPE'nin ve anestezi bir madde olan propofolun arka bacak iskemi reperfüzyonu ile oluşturulmuş akciğer hasarını önlemede bir etkisi olup olmadığını araştırmıştır. Deney sonucunda CAPE ve propofolun MDA üretimi ve nötrofil infiltrasyonunu önemli oranda engellediğini bildirmişlerdir.

Park ve ark., ise CAPE'nin immünomodülatör etkisinin olup olmadığını araştırmış ve CAPE ile tedavi edilen farelerde timüs ve dalak sellülaritesinde önemli bir azalış olduğunu belirlemişlerdir. Propolisin en önemli aktif bileşeni CAPE olmakla birlikte, içeriğinde antiinflamatuvar etkisi olan farklı flavonoidler ve diğer fenolik asitler, yara iyileşmesini olumlu yönde etkileyen mineraller ve elementler de bulundurmaktadır.

Yamashita ve ark., yaptıkları araştırmalarında da ROT/RNT üretiminin ve DTH kaybının gürültüden 1 hafta sonra da devam ettiğini bildirmişlerdir. Bu süre boyunca devam eden antioksidan tedavisinin, oluşabilecek koklear hasarı azaltabileceğini belirtmişlerdir.

Oishi ve ark., yaptıkları araştırmada akut gürültü maruziyeti ile beraber ROT'un artması ve hücre ölüm yollarının aktive olmasıyla apoptozun tetiklenmesinin kokleanın bazal bölgesinden apikale doğru 7-10 gün süreyle devam ettiğini bildirmişlerdir. Bu nedenle çalışmamızda tüm bu yapılardan yararlanmak adına, propolisin aktif bileşenlerden herhangi biri yerine, GBİK' da antioksidan özelliği bilinen ham propolisin DMSO çözücüsü ile ekstratı hazırlanarak ratlara 200 mg/kg/gün 7 gün boyunca kullanılması tercih edilmiştir.

Hong ve ark., araştırmasında görüntüleme yöntemi olarak taramalı elektron mikroskopisi (SEM) kullanılmış ve tüylü hücre hasarı yüksek çözünürlüklü olarak gösterilmiştir. SEM tekniği otojik araştırmalarda özellikle tüylü hücre hasarının gösterilmesinde kullanılan bir yöntemdir. Ancak HE veya TUNEL yöntemine göre pahalı, özel koşullar (ortam, kesit, zaman, doku takip prosedürü vb özellikler) gerektiren bir görüntüleme yöntemidir. Bu nedenle araştırmamızda HE boyama yöntemi kullanılmıştır.

Bielefeld ve ark, gürültüye bağlı mekanik ve metabolik hasarın en belirgin etkisinin korti organında olduğunu ve mekanik hasarın hücrelerde fiziksel bozulmalara, hücre-hücre bağlantılarının kopmasına, hücrelerin ekstrasellüler

matriksten ayrılmasına neden olduğunu belirtmiştir. Gürültünün mekanik etkisinin baziler membranın büyük vertikal defleksiyonundan kaynaklandığı, bu defleksiyonun kokleanın veya retiküler laminanın modiulusa tutunmasını engelleyebileceği, DTH ile İTH'nin skala media'yı dolduran endolenf sıvısından ayrılmasına neden olabileceği ifade edilmiştir.

Bu sonuçlara bakıldığında çalışmamızda histopatolojik incelemelerimize göre epitel ve subepitel bölgelerde doku harabiyetinin DMSO+Gürültü grubuna göre Propolis+ Gürültü grubunda daha az görülmüştür. Bu durum propolisin epitel rejenerasyonunu hızlandırmasına bağlı olabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda ham propolisin DMSO ile kullanılarak hazırlanan ekstaraktının gürültüye bağlı ortaya çıkan iç kulak hasarını odyolojik ve histopatolojik olarak pozitif yönde etkilediği gözlenmiştir. İnsanlarda kullanımı güvenli olduğu ve yan etkisinin olmadığı bildirilen Propolisin gürültülü ortamlarda çalışan bireylere ulaşarak günlük kullanımlarına yer vermesi açısından değerlidir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Litaratür araştırmalarımıza göre propolisin, GBİK'e odyolojik ve histopatolojik etkisinin gösterilmesine dair yapılan ilk araştırma dır.
- Çalışmamızda ham propolisin DMSO ile kullanılarak hazırlanan ekstaraktının gürültüye bağlı ortaya çıkan iç kulak hasarını odyolojik ve histopatolojik olarak pozitif yönde etkilediği gözlenmiştir.
- Propolisin işitmeye negatif bir etkisi olmadığı görülmüştür.
- DMSO tek başına kullanıldığında negatif bir etki görülmemiştir. Bu bağlamda methodolojide propolis çözeltisi olarak alkol türevlerinin yerine DMSO kullanılması doğru bir seçim olacaktır.
- Propolisin gürültüye bağlı işitme kaybındaki; etkin mekanizmasının ayrıntılı incelenmesi için, farklı çözücüler ile kıyaslanması, etkin dozunun ortaya konulmasına yönelik araştırmalar yapılabilir.
- GBİK modeli oluşturulurken gürültünün farklı şiddet, seviye ve sürelerinde, farklı gürültülerin etkisinin ortaya konulabilmesi için ek araştırmalara ihtiyaç vardır.
- GBİK 'de çeşitli antioksidanlarla veya ajanlarla yapılan araştırmalarda, işitmeyi koruyucu etkilerinin en fazla 25-30 dB olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden antioksidan ajanın direk iç kulağa uygulanmasına yönelik araştırmalar yapılabilir.
- GBİK oluşturmak için kullanılacak metodolojide kullanılan materyaller, cihazlar, parametreler net ve açık olmalıdır. Standardize edilmiş bu model, gürültüye bağlı işitme kaybında yapılacak çalışmaların sonuçlarının ve etkinliğinin değerlendirilmesini kolaylaştıracaktır.



## KAYNAKLAR

- Aas S.** (2007) Tronstad TV. Diffusion-Based Model for Noise-Induced Hearing Loss. Norwegian University of Science and Technology. Master of Science, 2007; 1-81.
- Arıcı M.** (2015) Sıçanlarda akustik travmaya bağlı işitme kaybı modelinde likopenin etkisinin araştırılması. İzmir, Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2015; 4-62.
- Archambeau JO., Pezner R., Wasserman T.** (1995) Pathophysiology of irradiated skin and breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31:1171-85.
- Abbas PJ., Miller CA.** (1998) Physiology of the auditory system. *Otolaryngology Head & Neck Surgery.*(Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE, editors).3 rd ed. St. Louis, Mosby-Year Book.2831–74,1998.
- Abu-Seida A. M.** (2015) Effect of propolis on experimental cutaneous wound healing in dogs. *Veterinary Medicine International*, 4.
- Akyıldız N.** (1998) Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. 1. Baskı, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 1998: 22-102.
- Arslan S., Perçin D., Silici S., et al.** (2010) The in vitro effects of propolis extracts prepared with different solvents on mutans streptococci. *J Health Sci.* 2010;3:68-73
- Bai H., Liu R., Chen H., Zhang W., Wang X., Zhang X., et al.** (2014) Enhanced antioxidant effect of caffeic acid phenethyl ester and Trolox in combination against radiation induced-oxidative stress. *Chem Biol Interact.* 2014; 207: 7–15.
- Bakır S., Özbay M., Gün R., Yorgancılar E., Kınış V., Keleş A., et al.** (2013) The protective role of caffeic acid phenethyl ester against streptomycin ototoxicity. *Am J Otolaryngol.* 2013;34(1):16–21.
- Berliner D.L., Ruhman A.G.** (1967) The influence of dimethyl sulfoxide on fibroblastic proliferation. *Ann N Y Acad Sci* 1967;141:159-64.
- Bielefeld E.C.**(2015) Protection from noise-induced hearing loss with Src inhibitors. *Drug Discov. Today*, 2015; 00(00): 1-6.
- Bielefeld E.C.** (2013) Reduction in impulse noise-induced permanent threshold shift with intracochlear application of an NADPH oxidase inhibitor. *J Am Acad Audiol* 6: 461- 73, 2013.
- Bluestone C.D.** (1991) Physiology of the Middle Ear and Eustachian Tube. *Otolaryngology.*(Paparella MM, Shamrock A, Gluckman JL, Meyerhpf WL, editors.).3 rd ed.Philadelphia, WB Saunders Company,163-97,1991
- Bohne, B.A.** (1978) Mechanisms of noise damage in the inner ear. In: *The Effects of Noise on Hearing.* Eds.: D Henderson, RP Hamernik, DS Dosanjh, JH Mills. Raven Press, New York. 1978: 41-68.
- Brenda L. Lansbury M., Mart n G.K., Luebke A.E.** ( İşitme ve vestibüler sistemlerin fizyolojisi. *Otolaringoloji Bas Boyun cerrahisi .*(Ballenger JJ,

- Snow JB, ed tors. (Senocak D, çev.ed.).15. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 879-929.
- Brownell W.E., Bader C.R., Bertrand D., Ribaupierre Y.D.** (1985) Evoked mechanical responses of isolated cochlear outer hair cells. *Science*227:194-96,1985.
- Buscigho, J.A.** (1988). Anti-inflamatgory topical compositions containing lidocaine and diphenhydramine [and propolis]. USA Patent No.4 748 002, 5 pp.
- Busse E., Zimmer G., Schopohl B., et al.** (1992) Influence of alphasalicylic acid on intracellular glutathione in vitro and in vivo. *Arznei Forschung* 1992;42: 829-31.
- Cascella V., Giordano P., Hatzopoulos S., Petrucci J., Prosser S., Simoni E., Astolfi L., Fetoni A.R., Skarżyński H., Martini A.** (2012) A new oral otoprotective agent. Part 1: Electrophysiology data from protection against noise-induced hearing loss. *Med Sci Monit*, 2012 Jan;18(1):BR1-8.
- Castaldo, S., Capasso, F.** 2002. Propolis, an old remedy used in modern medicine. *Fitoterapia*, 73:1–6.
- Crowley D.E., Hepp-Reymond M.C.** (1966) Development of cochlear function in the ear of the infant rat. *J Comp Psychol* 1966; 62(3):427-432.
- Curtis L.M., Rarey K.E.** (1995) Effect of stress on cochlear glucocorticoid protein. II. Restraint . *Hear Res.* 1995;92:120–125.
- Dinh C.T, Goncalves S., Bas E., et al.** (2015) Molecular regulation of auditory hair cell death and approaches to protect sensory receptor cells and/or stimulate repair following acoustic trauma. *Front Cell Neurosci* 9: 96, 2015.
- Dos Santos J., Monte-Alto-Costa A.** (2013) Caffeic Acid Phenethyl Ester Improves Burn Healing in Rats Through Anti-Inflammatory and Antioxidant Effects. *J Burn Care Res.* 2013;34(6):682–8.
- Duan M., Qiu J., Laurell G., Olofsson A., Counter S.A., Borg E.** (2004) Dose and time-dependent protection of the antioxidant N-L-acetylcysteine against impulse noise trauma. *Hear Res.* 2004;192:1–9.
- Dubaj, J.**(1988) Agent for the regeneration of damaged tissue containing pantothenic acid zinc, and extract of propolis. Czech Patent No. CS 253 424, 13 pp.
- Duckert L.G.** (1998) Anatomy of the skull base, temporal bone, external ear and middle ear. *Otolaryngology Head & Neck Surgery*(Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE eds). 3rd ed. St Louis, Mosby-year Book.2533- 46,1998.
- Durankaya Mungan S.** (2015) Gürültüye Bağlı İşitme Kaybında Kore Kırmızı Ginseng (KRG)'in Etkisinin Araştırılması, Doktora Tezi, İzmir, 2015.
- Erkan C.** (2014) İş Sağlığı ve Meslek Hastalıkları, Ankara, 1984
- Ersoy A., Koc E.R., Sahin S., Duzgun U., Acar B., Ilhan A.** (2014) Possible effects of rosuvastatin on noise-induced oxidative stress in rat brain. *Noise Health*, 2014;16(68): 18-25.
- Evin H.** (2015) Gürültüye Bağlı İşitme Kaybı Etiyolojisinde Curcuma Longa (Curcumin)'in Etkisinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, İzmir, 2015.
- Fausti S.A, Frey R.H, Henry J.A, Olson D.J, Schaffer H.I.** (1993) High-frequency testing techniques and instrumentation for early detection of ototoxicity. *J Rehabil Res Dev*, 1993; 30 (3):333–41.
- Fechter L.D., Gearhart C., Shirwany N.A.** (2004) Acrylonitrile Potentiates Noise-Induced Hearing Loss in Rat. *JARO*, 2004; 5: 90–8.



- Fetoni A.R., De Bartolo P., Eramo S.I., Rolesi R., Paciello F., Bergamini C., Fato R., Paludetti G., Petrosini L., Troiani D.** (2013) Noise Induced Hearing Loss (NIHL) as a target of oxidative stress mediated damage: cochlear and cortical responses after an increase in antioxidant defense. *J Neurosci*, 2013;33(9):4011-23.
- Flagg Brayton C.** (1986) Dimethyl Sulfoxide: A review. *Cornell Vet* 1986;76:61-90).
- Fligor B., Chasin M., Neitzel R.** (2015) In: Katz J, Editor. Noise exposure. *Handbook of Clinical Audiology*. Seventh edition, China: Wolters Kluwer Health, 2015;595-615.
- Garrido J.C., Lagos E.R.** (1975) Dimethyl sulfoxide therapy as toxicity-reducing agent and potentiator of cyclophosphamide in the treatment of different types of cancer. *Ann N Y Acad Sci* 1975 Jan 27;243:412-20.
- Groenewold M.R., Masterson E.A., Themann C.L., Davis R.R.** (2014) Do hearing protectors protect hearing? *Am J Ind Med*, 2014;57:1001–10.
- Guyton A.C., Hall J.E.** (2011) *Textbook of Medical Physiology*. 12th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 633-9,2011.
- Güler Ç., Çobanoğlu Z.** (1994) *Gürültü*. Birinci Baskı, Ankara: Aydoğdu Ofset, 1994: 1-43.
- Hall S.C., Tan M.M., Leonard J.J.** (1999) Characterization and Comparison of Leuprolide Degradation Profiles in Water and Dimethyl Sulfoxide. *J Peptide Res.* 1999. 53; 432-441
- Harris K.C., Hu B., Hangauer D., Henderson D.** (2005) Prevention of noise-induced hearing loss with Src-PTK inhibitors. *Hear Res.* 2005;208:14–25.
- Heffner H.E., Heffner R.S.** (2007) Hearing ranges of laboratory animals. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science: JAALAS* 46: 20-22,2007.
- Henderson D., Bielefeld E.C., Harris K.C., Hu B.H.** (2006) The role of oxidative stress in noise- induced hearing loss. *Ear Hear*, 2006;27:1–19.
- Henderson D., Bielefeld E.C., Harris K.C., et al.** (2006) The role of oxidative stress in noise-induced hearing loss. *Ear Hear* 1: 1-19, 2006.
- Henderson D., Hamernik R.P.** (1986) Impulse noise: critical review. *J Acoust Soc Am* 1986; 80: 569–84.
- Henshaw, F. R., Bolton, T., Nube, V., Hood, A., Veldhoen, D., Pfrunder, L.** (2014) Topical application of the bee hive protectant propolis is well tolerated and improves human diabetic foot ulcer healing in a prospective feasibility study. *Journal Diabetes Complications*,8:850–857
- Himeno C., Komeda M., Izumikawa M., Takemura K., Yagi M., Weiping Y., Doi T., Kuriyama H., Miller J.M., Yamashita T.** (2002) Intra-cochlear administration of dexamethasone attenuates aminoglycoside ototoxicity in the guinea pig. *Hear Res.* 2002;167:61–70
- Holley M.C., Ashmore J.F.** (1988) A cytoskeletal spring in cochlear outer hair cells. *Nature* 1988; 335: 635-637.
- Hong B.N., Kim S.Y., Yi T.H., Kang T.H.** (2011) Post-exposure treatment with ginsenoside compound K ameliorates auditory functional injury associated with noise-induced hearing loss in mice. *Neurosci Lett*, 2011;487: 217–222.
- Hu B.H., Henderson D., Nicotera T.M.** (2002) Involvement of apoptosis in progression of cochlear lesion following exposure to intense noise. *Hear Res*, 2002;166: 62–71.

- Hu F., Hepburn H.R., Li Y. et al.** (2005) Effects of ethanol and water extracts of propolis (bee glue) on acute inflammatory animal models. *J Ethnopharmacol.* 2005;100:276-83
- Huang, S., Zhang, C.P., Wang, K., Li, G. Q., Hu, F.L.** (2014) Recent advances in the chemical composition of propolis. *Molecules*,19(12):19610–1963
- Ising H., Kruppa B.** (2004) Health Effects caused by Noise: Evidence in the Literature from the Past 25 Years. *Noise Health*, 2004;6(22): 5-13.
- Isla M.I., Moreno M.I., Sampietro A.R.** (2001) Antioxidant activity of Argentine propolis extracts, *J Ethnopharmacol.* 2001;76(2):165-70.
- Iwasaki M.** (1990) Propolis -containing antibiotic ointments for atopic dermatitis treatment. Japanese Patent No. JP 02 142 734 [90 142 734], 2 pp.
- Iyyam Pillai S., Palsamy P., Subramanian S., Kandaswamy M.** (2010) Wound healing properties of Indian propolis studied on excision wound-induced rats. *Pharmacology and Biology*, 48:1198–1206.
- Jacob S.W., Herschler R.** (1986) Pharmacology of DMSO. *Cryobiology* 1986 Feb;23(1):14-27.
- Kalkavan C.Ş.** (2009) Ototoxik ajanların iç kulak üzerine olan etkilerinin otoakustik emisyon ile fonksiyonel olarak değerlendirilmesi. İstanbul, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uzmanlık Tezi. 2009;1-40.
- Kashani M.M., Hamidreza S., Hannani M.** (2013) Prevention of Acoustic Trauma-Induced Hearing Loss by N-acetylcysteine Administration in Rabbit. *Arch.Trauma Res.* 2013;1(4):145-50.DOI:10.5812/at.7839.
- Kınıs V., Ozbay M., Akdag M., Alabalık U., Gul A., Yılmaz B., et al.** (2014) Effects of caffeic acid phenethyl ester on wound healing of nasal mucosa in the rat: an experimental study. *Am J Otolaryngol.* 2014;35(4):482–6.
- Kilicoglu S.S., Kilicoglu B., Erdemli E.** (2008) Ultrastructural view of colon anastomosis under propolis effect by transmission electron microscopy. *World J Gastroenterol* 2008;14(30):4763-70
- Kubina, R., Kabala-Dzik, A., Dziedzic, A., Bielec, B., Wojtyczka, R. D., Buldak, R. J.** (2015) The ethanol extract of polish propolis exhibits anti-proliferative and/or pro-apoptotic effect on HCT 116 colon cancer and Me45 malignant melanoma cells In Vitro conditions. *Advantage Clinical Experimental Medicine*, 24:203–212.
- Kujawa S.G., Liberman M.C.** (2004) Adding Insult to Injury: Cochlear Nerve Degeneration after “Temporary” Noise-Induced Hearing Loss. *J Neurosci*, 2009;29(45):14077–85.
- Kumazawa S., Tamasaka T., Nakayama T.** (2004) Antioxidant activity of propolis of various geographic origins. *Food Chemistry* 2004;84:329–39.
- Kurabi A., Keithley E.M., Housley G.D., Ryan A.F., Wong AC-Y.** (2017) Cellular mechanisms of noise-induced hearing loss. *Hear Res.* 2017 Jun;349:129–37
- Lamm K., Arnold W.** (1999) Successful treatment of noise-induced cochlear ischemia, hypoxia, and hearing loss. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;884:233–248.
- Le Prell C.G., Yamashita D., Shujiro B., Minami S.B., Yamasoba T., Miller J.M.** (2007) Mechanisms of noise-induced hearing loss indicate multiple methods of prevention. *Hearing Research*, 2007;226: 22–43.
- Le T.N., Straatman L.V., Lea J., Westerberg B.** (2017) Current insights in noise-induced hearing loss: a literature review of the underlying mechanism,

- pathophysiology, asymmetry, and management options. *J Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2017 May 23;46:41.
- Leake C.D., Rosenbaum E.E., Jacob S.W.** (1967) Biologic actions of dimethyl sulfoxide. *Ann N Y Acad Sci* 1967 Mar 15; 141(1):670-1.
- Lee K.J.** (1999) *Anatomy of the Ear. Essential Otolaryngology.* Appleton&Lange Company, 1999: 1-24
- Li P., Gao K., Ding D., Salvi R.** (2015) Characteristic anatomical structures of rat temporal bone. *Journal of Otology* : 118-124,2015.
- Lie A., Skogstad M., Johannessen H.A., Tynes T., Mehlum I.S., Nordby K.C., et al.** (2016) Occupational noise exposure and hearing: a systematic review. Vol. 89, *International Archives of Occupational and Environmental Health.* Berlin/Heidelberg; 2016. p. 351–72.
- Lim D.J., Melnick W.** (1971) Acoustic damage of the cochlea. A scanning and transmission electron microscopic observation. (1971) *Arch. Otolaryngol.* 94, 294–305.
- Lonsbury Martin B.L., Martin G.K.** (2015) Noise-Induced Hearing Loss. In: Flint PW, Haughey BH, Lund V, Niparko JK, Robbins KT, Thomas JR, et al., editors. *Cummings Otolaryngology. Sixth Edit.* Canada: Elsevier Inc.; 2015. p. 2345– 2358.e3.
- Lonsbury-Martin B.L., Martin G.K** (1991) Coats AC. Physiology of the Auditory and Vestibular Systems. In Ballenger JJ. *Diseases of the Nose, Throat, Ear, Head&Neck .* Lea&Febiger, 1991; 948-1005
- Lu J., Li W., Xiaoping D., Ewert D.L., West M.B., Stewart C., Floyd R.A., Kopke R.D.** (2014) Antioxidants reduce cellular and functional changes induced by intense noise in the inner ear and cochlear nucleus. *JARO*, 2014;15: 353–72.
- Lynch E.D., Kil J.** (2005) Compounds for the prevention and treatment of noise-induced hearing loss. *DDT*, 2005;10 (19):1291-8.
- Martin F.N., Clark J.G.** (2013) *Introduction to Audiology.* Eleventh edition. New Jersey: Pearson Education Inc, 2012;3-280.
- Martin L.F.T., Rocha E.M., Garcia S.B., Paula J.S.** (2013) Topical Brazilian propolis improves corneal wound healing and inflammation in rats following alkali burns. *BMC Complementary Alternative Medicine.* 2013;13:337-43
- Martinotti, S., Ranzato, E.** (2015) Propolis: a new frontier for wound healing? *Burns Trauma*, 3:9
- Matsushige K.** (1995) Quality evaluation of propolis. 1.A comparative study on radical scavenging effects of propolis and vespaie midus. *J Trad Med* 1995; 12: 45-53.
- Meltser I., Tahera Y., Canlon B.** (2010) Differential activation of mitogen-activated protein kinases and brain –derived neurotrophic factor after temporary or permanent damage to a sensory system. *Neuroscience*, 2010;165: 1439–46.
- Mills J.H., Adkins W.Y.** (1993) *Anatomy and Physiology of Hearing* Ed: Bailey BJ, *Head&Neck Surgery–Otolaryngology.* Lippincott Company, Philadelphia, 1993; 1. Edition, Vol. 2: 1441-1461
- Mills J.H., Khariwala S.S., Weber P.C.** (2006) *Aantomy and Physiology of Hearing.* In: Bailey BJ, Johnson JT, editors. *Head & Neck Surgery–Otolaryngology.* Fourth Edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.p.1883-1900.

- Motawi, T. K., Abdelazim, S. A., Darwish, H. A., Elbaz, E. M., Shouman, S. A.** (2016) Modulation of tamoxifen cytotoxicity by caffeic acid phenethyl ester in MCF-7 breast cancer cells. *Oxidative Medicine Cell Longevity*, 13.
- Muller M.** (1991) Frequency representation in the rat cochlea. *Hear Res*, 1991; 51:247–54.
- Murphy W.J., Franks J.R., Berger E.H., Behar A., Casali J.G., Dixon-Ernst C., et al.** (2004) Development of a new standard laboratory protocol for estimation of the field attenuation of hearing protection devices: Sample size necessary to provide acceptable reproducibility. *J Acoust Soc Am*, 2004;115(1):311-23.
- Natarajgan K., Singh S., Burke T.R., Grunberger D., Aggarwal B.B.** (1996) Caffeic acid phenethyl ester is a potent and specific inhibitor of activation of nuclear transcription factor NR- $\kappa$ B. *Proceedings of National Academy of Science of the United State of America*. 1996;93: 9090–5
- Ohinata Y., Yamasoba T., Schacht J., Miller J.M.** (2000) Glutathione limits noise-induced hearing loss. *Hear Res*. 2000b;146:28–34.
- Oishi N., Schacht J.** (2011) Emerging treatments for noise-induced hearing loss. *Expert OpinEmerg Drugs*. 2011;16(2):235–245.
- Olczyk, P., Wisowski, G., Komosinska-Vassev, K., Stojko, J., Klimek, K., Olczyk, M.** (2013) Propolis modifies collagen types I and III accumulation in the matrix of burnt tissue. *Evidence-Based Complementary Alternative Medicine*, 10.
- Omar, W.A.W., Azhar, N.A., Fadzilah, N.H. and Kamal, N.N.S.N.M.** (2016) “Bee pollen extract of Malaysian stingless bee enhances the effect of cisplatin on breast cancer cell lines”, *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 6(3), 265–269, 2016.
- Omene, C., Kalac, M., Wu, J., Marchi, E., Frenkel, K., O'Connor, O.A.** (2013) Propolis and its Active Component, Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE), Modulate Breast Cancer Therapeutic Targets via an Epigenetically Mediated Mechanism of Action. *Journal Cancer Science Therapy*, 5(10):334-342
- Orsolich N., Basic I.** (2003) Immunomodulation by water-soluble derivative of propolis: a factor of antitumor reactivity. *J of Ethnopharmacol* 2003; 84: 265–273.
- Paparella M.M., Shumrick D.A., Gluckman J.L., Meyerhoff W.L.** (1991) *Dynamic Properties of the fluids*. Otolaryngology. 3rd ed. WB. Philadelphia, Saunders Company, vol 1, 206-217,1991.
- Park J.H., Lee, J.K., Kim, H.S., Chung, S.T., Eom, J.H., Kim, K.A., Chung, S.J., Paik, S.Y. and Oh, H.Y.** (2004) “Immunomodulatory effect of caffeic acid phenethyl ester in Balb/c mice”, *International Immunopharmacology* 4, 429–436, 2004.
- Park Y.K., Alencar S.M., et al.** (2002) Botanical origin and chemical composition of brazilian propolis. *Journal Of Agricultural And Food Chemistry* 2002;50:2502–06.
- Pillai S.I., Palsamy P., Subramanian S., Kandaswamy M.** (2010) Wound healing properties of Indian propolis studied on excision wound-induced rats. *Pharmaceutical Biology*. 2010;48(11):1198-206
- Pitovski D.Z., Drescher M.J., Drescher D.G.** (1994) Glucocorticoid receptors in the mammalian inner ear: RU 28362 binding sites. *Hear Res*. 1994;77:216–220.

- Potts G.E., Rampey J.H., Benjamin F.** (1967) The effect of dimethyl sulfoxide (DMSO) on antibiotic sensitivity of a group of medically important microorganisms: Preliminary report. *Ann N Y Acad Sci* 1967;141:261-72.
- Probst R., Harris F.P.** (1997) Otoacoustic emissions. *Adv Otorhinolaryngol*,1997; 53: 182-204.
- Raphael Y.** (2002) Cochlear pathology, sensory cell death and regeneration. *Br Med Bull.* 2002;63: 25–38.
- Rarey K.E., Gerhardt K.J., Curtis L.M., ten Cate W.J.** (1995) Effect of stress on cochlear glucocorticoid protein: acoustic stress. *Hear Res.* 1995;82:135–138.
- Russo R., Longo A., Vanella.** (2002) Antioxidant activity of propolis: role of caffeic acid phenethyl ester and galangin. *Fitoterapia* 2002; 73(1):21-9.
- Salvi R., Boettcher F.A.** (2008) Animal models of noise-induced hearing loss. In: Conn PM, editör. *Sourcebook of Models for Biomedical Research*. First Edition, Totowa, NJ: Humana Press Inc., 2008.p.289-301.
- Sforcin J.M.** (2017) Propolis and the immune system: a review. *J Ethnopharmacol* 2007; 113: 1- 14.
- Sha S.H., Schacht J.** (2017) Emerging therapeutic interventions against noise-induced hearing loss. *Expert Opin Investig Drugs.* 2017 Jan 2;26(1):85–96.
- Shaw N.A.** (1983) The auditory evoked potential in the rat- a review. *Prog Neurobiol*, 1988;31:19- 45.
- Solntseva G.N.** (2010) Morphology of the inner ear of mammals in ontogeny. *Russian Journal of Developmental Biology*, 2010; 41(2): 94–110.
- Song J.J., Kwon S.K., Cho C.G., Park S.W.** (2007) The effect of caffeic acid phenethyl ester on the prevention of experimentally induced myringosclerosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007;71(71):1287–91.
- Spankovic C., Hood L.J., Grantham D.W., Polley D.B.** (2008) Application of frequency modulated chirp stimuli for rapid and sensitive ABR measurements in the rat. *Hearing Research*, 2008; 92–7.
- Spoendlin, H.** (1976) Anatomical changes following various noise exposures. in: Henderson D, Hamernik RP, Dosanjh DS et al, (Eds.) *Effects of Noise on Hearing*. Raven Press, New York; 1976: 69–89.
- Svere A., Vedul T.** (2007) Diffusion-Based Model for Noise-Induced Hearing Loss. Norwegian University of Science and Technology Department of Electronics and Telecommunications, Master of Science in Electronics, 2007.
- Syka J.** (2002) Plastic changes in the central auditory system after hearing loss, restoration of function, and during learning. *Physiol Rev* 2002;82: 601–36.
- Şentürk Uzer T.** (2005) Akustik travmada pentoksifilin-steroid kombine tedavisinin işitme kaybı üzerine etkisi (hayvan modeli). İstanbul, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uzmanlık Tezi. 2005;1-71.
- Tabuchi K., Oikawa K., Uemaetomari I., Tsuji S., Wada T., Hara A.** (2003) Glucocorticoids and dehydroepiandrosterone sulfate ameliorate ischemia-induced injury of the cochlea. *Hear Res.* 2003;180:51–56.
- Takemura K., Komeda M., Yagi M., Himeno C., Izumikawa M., Doi T., Kuriyama H., Miller J.M., Yamashita T** (2004). Direct inner ear infusion of dexamethasone attenuates noise-induced trauma in guinea pig. *Hear Res.* 2004;196:58–68.

- Terunuma T., Hara A., Senarita M., Motohashi H., Kusakari J.** (2001) Effect of acoustic overstimulation on regulation of glucocorticoid receptor mRNA in the cochlea of the guinea pig. *Hear Res.* 2001;151:121–124.
- Turcot A., Girard S.A., Courteau M., et al.** (2015) Noise-induced hearing loss and combined noise and vibration exposure. *Occup Med (Lond)* 3: 238-44, 2015.
- Uings I.J., Needham D., Matthews J., Haase M., Austin R., Angell D. et al.** (2013) Discovery of GW870086: a potent anti-inflammatory steroid with a unique pharmacological profile. *Br J Pharmacol.* 2013;169:1389-403.
- Volpi N.** (2004) Separation of flavonoids and phenolic acids from propolis by capillary zone electrophoresis. *Electrophoresis*, 25(12):1872–1878
- Wagh V.D.** (2013) Propolis: a wonder bees product and its pharmacological potentials. *Advances Pharmacology Science*,11.
- Wang Y., Liberman M.C.** (2002) Restraint stress and protection from acoustic injury in mice. *Hear Res.* 2002;165:96–102
- Warters R.L.** (1992) Radiation-induced apoptosis in a murine T-cell hybridoma. *Cancer Res* 1992 Feb 15;52(4):883-90.
- Willott J.F.** (2007) Factors affecting hearing in mice, rats, and other laboratory animals. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 2007;46 (1):23-7.
- Woo K.S., Park J.S., Mizrahi A., Lensky Y.** (1997) Eucalyptus propolis beverages with their composition and effects. *Bee Products Properties, Applications and Apitherapy*, 2:125-128.
- Wood D.C., Wood J.** (1975) Pharmacologic and biochemical considerations of dimethyl sulfoxide. *Ann N Y Acad Sci* 1975 Jan 27;243:7-19.
- Yamashita D., Jiang H.Y., Le Prell C.G., Schacht J., and Miller J.M.** (2005) Post-Exposure Treatment Attenuates Noise-Induced Hearing Loss. *Neuroscience*, 2005;134: 633–42
- Yuan H., Wang X., Hill K., Chen J., Lemasters J., Yang S.M., Sha SH.** (2015) Autophagy attenuates noise-induced hearing loss by reducing oxidative stress. *Antioxid Redox Signal.* 2015;22(15):1308-24.
- Zuo J., Curtis L.M., Yao X., ten Cate W.J.** (1995) Bagger-Sjoback D, Hultcrantz M, Rarey KE. Glucocorticoid receptor expression in the postnatal rat cochlea. *Hear Res.* 1995;87:220–227.

## **EKLER**

**Ek A:** Etik Kurul Onayı

**Ek B:** İUBP Eşik Değerleri

Ek A: Etik kurul onayı



T.C.  
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (İmü-Hadyek) Kararı

Toplantı Tarihi	Karar No	İlgi	Proje Yürütücüsü
07/05/2019	23		Prof. Dr. Özlem KONUKSEVEN

"Propolisin, Gürültüye Bağlı İşitme Kaybına Odyolojik ve Histopatolojik Etkisi" başlıklı bilimsel araştırma etik kurulumuzda görüşülmüş olup, çalışmanın etik kurallara uygun olduğuna "Oybirliği" ile karar verilmiştir.

Etik Onay Geçerlilik Süresi: Mayıs-Haziran 2019

GÖREVİ	ADI SOYADI	İMZA
Başkan	Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK	
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Turan DEMİRCAN	
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Sultan Sibel ERDEM	
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Mehmet OZANSOY	
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Taha KELEŞTEMUR	
Üye	Uzm.Vet. Hek. Ekrem Musa ÖZDEMİR	
Üye	Cem GÜNEŞ	
Üye	Burak Sefa DERİBAŞ	



## Ek B: İUBP Eşik Değerleri

FREKANS ÖLÇÜM	GRUPLAR/RATLAR	EŞİK DEĞERLERİ dB	FREKANS ÖLÇÜM2	GRUPLAR/RATLAR3	EŞİK DEĞERLERİ dB
8kHz 1.GÜN	KONTROL 1	25	8kHz 7.GÜN	KONTROL 1	20
8kHz 1.GÜN	KONTROL 2	20	8kHz 7.GÜN	KONTROL 2	20
8kHz 1.GÜN	KONTROL 3	20	8kHz 7.GÜN	KONTROL 3	öldü
8kHz 1.GÜN	KONTROL 4	15	8kHz 7.GÜN	KONTROL 4	20
8kHz 1.GÜN	KONTROL 5	10	8kHz 7.GÜN	KONTROL 5	20
8kHz 1.GÜN	KONTROL 6	20	8kHz 7.GÜN	KONTROL 6	25
12kHz 1.GÜN	KONTROL 1	20	12kHz 7.GÜN	KONTROL 1	20
12kHz 1.GÜN	KONTROL 2	15	12kHz 7.GÜN	KONTROL 2	15
12kHz 1.GÜN	KONTROL 3	20	12kHz 7.GÜN	KONTROL 3	öldü
12kHz 1.GÜN	KONTROL 4	20	12kHz 7.GÜN	KONTROL 4	15
12kHz 1.GÜN	KONTROL 5	20	12kHz 7.GÜN	KONTROL 5	15
12kHz 1.GÜN	KONTROL 6	15	12kHz 7.GÜN	KONTROL 6	
16kHz 1.GÜN	KONTROL 1	20	16kHz 7.GÜN	KONTROL 1	20
16kHz 1.GÜN	KONTROL 2	20	16kHz 7.GÜN	KONTROL 2	20
16kHz 1.GÜN	KONTROL 3	20	16kHz 7.GÜN	KONTROL 3	öldü
16kHz 1.GÜN	KONTROL 4	30	16kHz 7.GÜN	KONTROL 4	25
16kHz 1.GÜN	KONTROL 5	25	16kHz 7.GÜN	KONTROL 5	25
16kHz 1.GÜN	KONTROL 6	25	16kHz 7.GÜN	KONTROL 6	
FREKANS ÖLÇÜM	GRUPLAR/RATLAR	EŞİK DEĞERLERİ dB	FREKANS ÖLÇÜM	GRUPLAR/RATLAR	EŞİK DEĞERLERİ dB
8kHz 1.GÜN	DMSO GRUP2 1	20	8kHz 7.GÜN	DMSO GRUP2 1	20
8kHz 1.GÜN	DMSO GRUP2 2	20	8kHz 7.GÜN	DMSO GRUP2 2	25
8kHz 1.GÜN	DMSO GRUP2 3	20	8kHz 7.GÜN	DMSO GRUP2 3	25
8kHz 1.GÜN	DMSO GRUP2 4	20	8kHz 7.GÜN	DMSO GRUP2 4	20
8kHz 1.GÜN	DMSO GRUP2 5	15	8kHz 7.GÜN	DMSO GRUP2 5	15
8kHz 1.GÜN	DMSO GRUP2 6	20	8kHz 7.GÜN	DMSO GRUP2 6	öldü
12kHz 1.GÜN	DMSO GRUP2 1	15	12kHz 7.GÜN	DMSO GRUP2 1	20
12kHz 1.GÜN	DMSO GRUP2 2	15	12kHz 7.GÜN	DMSO GRUP2 2	15
12kHz 1.GÜN	DMSO GRUP2 3	10	12kHz 7.GÜN	DMSO GRUP2 3	15
12kHz 1.GÜN	DMSO GRUP2 4	20	12kHz 7.GÜN	DMSO GRUP2 4	15
12kHz 1.GÜN	DMSO GRUP2 5	20	12kHz 7.GÜN	DMSO GRUP2 5	15
12kHz 1.GÜN	DMSO GRUP2 6	15	12kHz 7.GÜN	DMSO GRUP2 6	öldü
16kHz 1.GÜN	DMSO GRUP2 1	20	16kHz 7.GÜN	DMSO GRUP2 1	20
16kHz 1.GÜN	DMSO GRUP2 2	20	16kHz 7.GÜN	DMSO GRUP2 2	20
16kHz 1.GÜN	DMSO GRUP2 3	20	16kHz 7.GÜN	DMSO GRUP2 3	20
16kHz 1.GÜN	DMSO GRUP2 4	25	16kHz 7.GÜN	DMSO GRUP2 4	20
16kHz 1.GÜN	DMSO GRUP2 5	20	16kHz 7.GÜN	DMSO GRUP2 5	20
16kHz 1.GÜN	DMSO GRUP2 6	20	16kHz 7.GÜN	DMSO GRUP2 6	öldü
FREKANS	GRUPLAR/	EŞİK	FREKANS	GRUPLAR/	EŞİK

ÖLÇÜM	RATLAR	DEĞERLERİ dB	ÖLÇÜM	RATLAR	DEĞERLERİ dB
8kHz 1.GÜN	Propolis GRUP2 1	20	8kHz 7.GÜN	Propolis GRUP2 1	25
8kHz 1.GÜN	Propolis GRUP2 2	20	8kHz 7.GÜN	Propolis GRUP2 2	10
8kHz 1.GÜN	Propolis GRUP2 3	25	8kHz 7.GÜN	Propolis GRUP2 3	20
8kHz 1.GÜN	Propolis GRUP2 4	20	8kHz 7.GÜN	Propolis GRUP2 4	20
8kHz 1.GÜN	Propolis GRUP2 5	20	8kHz 7.GÜN	Propolis GRUP2 5	20
8kHz 1.GÜN	Propolis GRUP2 6	20	8kHz 7.GÜN	Propolis GRUP2 6	20
12kHz 1.GÜN	Propolis GRUP2 1	20	12kHz 7.GÜN	Propolis GRUP2 1	20
12kHz 1.GÜN	Propolis GRUP2 2	15	12kHz 7.GÜN	Propolis GRUP2 2	20
12kHz 1.GÜN	Propolis GRUP2 3	15	12kHz 7.GÜN	Propolis GRUP2 3	15
12kHz 1.GÜN	Propolis GRUP2 4	20	12kHz 7.GÜN	Propolis GRUP2 4	15
12kHz 1.GÜN	Propolis GRUP2 5	15	12kHz 7.GÜN	Propolis GRUP2 5	15
12kHz 1.GÜN	Propolis GRUP2 6	15	12kHz 7.GÜN	Propolis GRUP2 6	20
16kHz 1.GÜN	Propolis GRUP2 1	20	16kHz 7.GÜN	Propolis GRUP2 1	20
16kHz 1.GÜN	Propolis GRUP2 2	20	16kHz 7.GÜN	Propolis GRUP2 2	25
16kHz 1.GÜN	Propolis GRUP2 3	20	16kHz 7.GÜN	Propolis GRUP2 3	20
16kHz 1.GÜN	Propolis GRUP2 4	20	16kHz 7.GÜN	Propolis GRUP2 4	20
16kHz 1.GÜN	Propolis GRUP2 5	20	16kHz 7.GÜN	Propolis GRUP2 5	20
16kHz 1.GÜN	Propolis GRUP2 6	20	16kHz 7.GÜN	Propolis GRUP2 6	20
FREKANS ÖLÇÜM	GRUPLAR/RATLAR	EŞİK DEĞERLERİ dB	FREKANS ÖLÇÜM	GRUPLAR/RATLAR	EŞİK DEĞERLERİ dB
8kHz 1.GÜN	DMSO+GÜRÜLTÜ GRUP4 1	50	8kHz 7.GÜN	DMSO+GÜRÜLTÜ GRUP4 1	30
8kHz 1.GÜN	DMSO+GÜRÜLTÜ GRUP4 2	20	8kHz 7.GÜN	DMSO+GÜRÜLTÜ GRUP4 2	20
8kHz 1.GÜN	DMSO+GÜRÜLTÜ GRUP4 3	55	8kHz 7.GÜN	DMSO+GÜRÜLTÜ GRUP4 3	20
8kHz 1.GÜN	DMSO+GÜRÜLTÜ GRUP4 4	50	8kHz 7.GÜN	DMSO+GÜRÜLTÜ GRUP4 4	20
8kHz 1.GÜN	DMSO+GÜRÜLTÜ GRUP4 5	20	8kHz 7.GÜN	DMSO+GÜRÜLTÜ GRUP4 5	20
8kHz 1.GÜN	DMSO+GÜRÜLTÜ GRUP4 6	50	8kHz 7.GÜN	DMSO+GÜRÜLTÜ GRUP4 6	20
12kHz 1.GÜN	DMSO+GÜRÜLTÜ GRUP4 1	50	12kHz 7.GÜN	DMSO+GÜRÜLTÜ GRUP4 1	35
12kHz 1.GÜN	DMSO+GÜRÜLTÜ GRUP4 2	65	12kHz 7.GÜN	DMSO+GÜRÜLTÜ GRUP4 2	30
12kHz 1.GÜN	DMSO+GÜRÜLTÜ GRUP4 3	bozuk morfoloji	12kHz 7.GÜN	DMSO+GÜRÜLTÜ GRUP4 3	30
12kHz 1.GÜN	DMSO+GÜRÜLTÜ GRUP4 4	50	12kHz 7.GÜN	DMSO+GÜRÜLTÜ GRUP4 4	30
12kHz 1.GÜN	DMSO+GÜRÜLTÜ GRUP4 5	bozuk morfoloji	12kHz 7.GÜN	DMSO+GÜRÜLTÜ GRUP4 5	30
12kHz 1.GÜN	DMSO+GÜRÜLTÜ GRUP4 6	60	12kHz 7.GÜN	DMSO+GÜRÜLTÜ GRUP4 6	30
16kHz 1.GÜN	DMSO+GÜRÜLTÜ GRUP4 1	70	16kHz 7.GÜN	DMSO+GÜRÜLTÜ GRUP4 1	40
16kHz 1.GÜN	DMSO+GÜRÜLTÜ GRUP4 2	70	16kHz 7.GÜN	DMSO+GÜRÜLTÜ GRUP4 2	50
16kHz 1.GÜN	DMSO+GÜRÜLTÜ GRUP4 3	60	16kHz 7.GÜN	DMSO+GÜRÜLTÜ GRUP4 3	30
16kHz 1.GÜN	DMSO+GÜRÜLTÜ GRUP4 4	50	16kHz 7.GÜN	DMSO+GÜRÜLTÜ GRUP4 4	50
16kHz 1.GÜN	DMSO+GÜRÜLTÜ GRUP4 5	bozuk morfoloji	16kHz 7.GÜN	DMSO+GÜRÜLTÜ GRUP4 5	30
16kHz	DMSO+GÜRÜLTÜ	bozuk	16kHz 7.GÜN	DMSO+GÜRÜLTÜ	30

1.GÜN	GRUP4 6	morfoloji		GRUP4 6	
FREKANS ÖLÇÜM	GRUPLAR/RATLAR	EŞİK DEĞERLERİ dB	FREKANS ÖLÇÜM	GRUPLAR/RATLAR	EŞİK DEĞERLERİ dB
8kHz 1.GÜN	Prop+GÜRÜLTÜ GRUP5 1	50	8kHz 7.GÜN	Prop+GÜRÜLTÜ GRUP5 1	20
8kHz 1.GÜN	Prop+GÜRÜLTÜ GRUP5 2	55	8kHz 7.GÜN	Prop+GÜRÜLTÜ GRUP5 2	20
8kHz 1.GÜN	Prop+GÜRÜLTÜ GRUP5 3	50	8kHz 7.GÜN	Prop+GÜRÜLTÜ GRUP5 3	20
8kHz 1.GÜN	Prop+GÜRÜLTÜ GRUP5 4	30	8kHz 7.GÜN	Prop+GÜRÜLTÜ GRUP5 4	20
8kHz 1.GÜN	Prop+GÜRÜLTÜ GRUP5 5	30	8kHz 7.GÜN	Prop+GÜRÜLTÜ GRUP5 5	20
8kHz 1.GÜN	Prop+GÜRÜLTÜ GRUP5 6	gürültü sonrasında öldü	8kHz 7.GÜN	Prop+GÜRÜLTÜ GRUP5 6	gürültü sonrasında öldü
12kHz 1.GÜN	Prop+GÜRÜLTÜ GRUP5 1	80 bozuk morfoloji	12kHz 7.GÜN	Prop+GÜRÜLTÜ GRUP5 1	35
12kHz 1.GÜN	Prop+GÜRÜLTÜ GRUP5 2	bozuk morfoloji	12kHz 7.GÜN	Prop+GÜRÜLTÜ GRUP5 2	30
12kHz 1.GÜN	Prop+GÜRÜLTÜ GRUP5 3	80 bozuk morfoloji	12kHz 7.GÜN	Prop+GÜRÜLTÜ GRUP5 3	30
12kHz 1.GÜN	Prop+GÜRÜLTÜ GRUP5 4	50	12kHz 7.GÜN	Prop+GÜRÜLTÜ GRUP5 4	40
12kHz 1.GÜN	Prop+GÜRÜLTÜ GRUP5 5	70	12kHz 7.GÜN	Prop+GÜRÜLTÜ GRUP5 5	30
12kHz 1.GÜN	Prop+GÜRÜLTÜ GRUP5 6	gürültü sonrasında öldü	12kHz 7.GÜN	Prop+GÜRÜLTÜ GRUP5 6	gürültü sonrasında öldü
16kHz 1.GÜN	Prop+GÜRÜLTÜ GRUP5 1	90 bozuk morfoloji	16kHz 7.GÜN	Prop+GÜRÜLTÜ GRUP5 1	40
16kHz 1.GÜN	Prop+GÜRÜLTÜ GRUP5 2	50 bozuk morfoloji	16kHz 7.GÜN	Prop+GÜRÜLTÜ GRUP5 2	35
16kHz 1.GÜN	Prop+GÜRÜLTÜ GRUP5 3	90 bozuk morfoloji	16kHz 7.GÜN	Prop+GÜRÜLTÜ GRUP5 3	50
16kHz 1.GÜN	Prop+GÜRÜLTÜ GRUP5 4	70bozuk morfoloji	16kHz 7.GÜN	Prop+GÜRÜLTÜ GRUP5 4	50
16kHz 1.GÜN	Prop+GÜRÜLTÜ GRUP5 5	bozuk morfoloji	16kHz 7.GÜN	Prop+GÜRÜLTÜ GRUP5 5	40
16kHz 1.GÜN	Prop+GÜRÜLTÜ GRUP5 6	gürültü sonrasında öldü	16kHz 7.GÜN	Prop+GÜRÜLTÜ GRUP5 6	gürültü sonrasında öldü



## **ÖZGEÇMİŞ**

### **KİŞİSEL BİLGİLER**

**Ad Soyad** : Tuğçe Sıla Baytok  
**Doğum Tarihi** : 30.08.1994  
**Adres** : Abdi Bey Sk. Eğitim Mah. Kent Plus A Blok No:323  
Ziverbey / Kadıköy  
**Telefon** : 0507 097 4094  
**E-Mail** : Baytoksla@gmail.Com

### **Eğitim Bilgileri**

2017-Halen

Aydın Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Odyoloji Yüksek Lisans

2016-2017

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kulak Burun Boğaz Anabilim  
Dalı Odyoloji Yüksek Lisans Programı (Özel Öğrenci)

2012-2016 Turgut Özal Üniversitesi / Odyoloji

2008 -2012 İmkb Kaman Anadolu Öğretmen Lisesi / Kırşehir

### **Staj Deneyimi**

Duytek İşitme Firması,Gönüllü Çalışmacı, 2013-2015

Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Odyoloji,Konuşma Bozuklukları Ve Denge  
Ünitesi , Zorunlu Yaz Stajı ,2015-2016 ,

### **İş Bilgileri**

2017-Halen

Duyumed İşitme Cihazları Eğitim Sorumlusu

2016-2017

Gelişim Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Odyometri Programı  
Öğretim Görevlisi

## **Verdiğim Dersler**

Klinik Çalışma (Odyoloji 4.Sınıf)

İşitme Cihazlarına Giriş (Odyoloji 2.Sınıf)

Koklear İmplant ve İşitme Cihazları Uygulamaları (Odyoloji 4.Sınıf)

Objektif Test Yöntemleri (Odyometri 1.Sınıf)

Çocuk Test Yöntemleri (Odyometri 2.Sınıf)

## **Düzenlediğim Konferanslar**

- “Kariyer Sohbetleri Bi’ses Duydum Sanki!”
- Konuşmacılar: Farklı Sahalarda Çalışan 6 Odyolog, 1 İşveren, 1 öğrenci ve Okulumuzun Erasmus Kordinatörü
- “Vestibüler Sistem 1”
- Konuşmacılar: Erişçi Akademi’den Mine Tuna
- “İşitme Cihazı Fiting”
- Konuşmacılar: Ear Technic İşitme Cihaz Firmasından Odyolog Erkan Savaş
- “İstanbul Gelişim Üniversitesi İşitme Taraması”

## **Yer Aldığım Seminer ve Kurslar**

Tanıdan Tedaviye Vertigo Kursu,Kurs Sahibi Vhıt, Posturografi, Vemp,2018, İstanbul

Medipol Üniversitesi Odyoloji Kariyer Günleri,Konuşmacı, 2018, İstanbul

Tinnitusta Güncel Uygulamalar Paneli Tinnometer ile Tinnitus Ölçümü ve Çözüm Önerileri Konuşmacı, İşitder- 2. İşitme Cihazları Sempozyumu, 2018, İstanbul

Objektif İşitme Cihazı Uygulama & Doğrulama Yöntemleri Paneli | Konuşma Haritalandı, Konuşmacı,İşitder - 2. İşitme Cihazları Sempozyumu, 2018,İstanbul

Tanıdan Tedaviye Pediatrik İşitme Kayıpları Kongresi, Konuşmacı, Medipol Üniversitesi Öğrenci Kongresi, 2019, İstanbul

Postfiting Dönemde İşitme Cihaz Takibi, İşitder- 3. İşitme Cihazları Sempozyumu, 2019, İstanbul

Kariyer Planlama, İşitder- 3. İşitme Cihazları Sempozyumu, 2019, İstanbul

Vhıt Kursu, İşitder- 3. İşitme Cihazları Sempozyumu, 2019, İstanbul

### **Katıldığım Seminer ve Kurslar**

Tübitak Bideb Proje Yarışması,2011, Kayseri

Çankaya Belediyesi Kişisel Gelişim Eğitimi, 2012, Ankara

Koklear İmplantasyona Güncel Yaklaşım,2013, Konya

6.İşitme Cihazları ve İmplantlar Sempozyumu, 2013, Ankara

4. Uluslararası Tıp Öğrenci Kongresi,2013, Ankara

Yaşlıların Hukuki Sosyal ve Tıbbi Açından Korunmasında Multidisipliner Yaklaşım, 2013, Ankara

7.Ulusal Odyoloji ve Konuşma Bozuklukları Kongresi,2014, Ankara

5.Uluslararası Tıp Öğrenci Kongresi,2014, Ankara

Tamamlayıcı Tıp Semineri, 2014, Ankara

İpab 2016 (İntensive Programme On Audiology Across Borders),2016, Gent,Belgium

Vertigoya İnterdisipliner Yaklaşım, 2016, Ankara

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Ulusal Odyoloji Kongresi, 2016, İstanbul

1.İşitme, Konuşma ve Ses Bozuklukları Semineri, 2016, Ankara

Başkent 3.Otoloji- Odyoloji Semineri, 2016, Ankara

2.İşitme Konuşma ve Ses Bozuklukları Sempozyumu, 2016.İstanbul

8.Ulusal Odyoloji ve Konuşma Bozuklukları Kongresi, 2016, Ankara

Phonak Teknoloji Günleri, 2016, İstanbul

**Özel Olimpiyatlar Türkiye Sağlık Taraması Gönüllü Çalışmacı**, 2016, İstanbul

Tinnitus Sempozyumu ve Notch Terapi Workshop, 2017, Ankara

Ab Re/Habilitatif Akademi Toplantılar 1, 2017, Ankara

**Özel Olimpiyatlar Türkiye Sağlık Taraması Gönüllü Çalışmacı** ,2017, Muğla

Kbb-Bbc Kongresi ,2017, Antalya

### **Sertifikalar**

Motivasyon ve İçsel Liderlik, Fırat Çakır, 2014, Ankara, (Sertifika No: Ykgza#0809)

Beden Dili ve Etkili İletişim Teknikleri, Fatih Portakal,2014, Ankara (Sertifika No: Ykgza#0809)

İş Dünyası İletişim Dili, Burak Törün ,2014, Ankara (Sertifika No: Pcsa#1014244)

Etkili Konuşma Teknikleri,Defne Sarısoy,2014, Ankara (Sertifika No: Pcsa#1014244)

Potansiyelinden Vazgeçme, Yrd. Doç. Dr. Ozanser Uğuru, 2014, Ankara (Sertifika No: Pcsa#1014244)

İnsan İlişkilerinde İkna İletişimi, Özgür Aksuna, 2014, Ankara (Sertifika No: Pcsa#1014244)

Hitabet Ve İnsanları Etkileme Sanatı, Fatih Portkal, 2014, Ankara (Sertifika No: Ykgza#0809)

Yükselt Enerjini, Yrd. Doç. Dr. Ozanser Uğurlu, 2014, Ankara (Sertifika No: Ykgza#0809)

Deney Hayvanları Sertifikası

İngiliz Kültür Yabancı Dil Kursları /B1 Düzeyi (Portfolio No :0610181)

Odyoloji Klübü Yönetim Kadrosu, 2012-2013

Eskişehir İçem Gözlem Etkinliği Yönetimi, 2012-2013

### **Proje ve Çalışmalarım;**

-Süt Sığırlarında, Koyun ve Keçilerde Yaygın Olarak Görülen Mastitis Hastalığının Engellenmesinde ve Sağıtımında Propolisin Kullanılması, 2011, Tübitak Bideb Proje Yarışması, Kayseri

-Propolis, 4.Uluslararası Tıp Öğrenci Kongresi, 2013, Ankara (Sözlü Sunum ve Yönetim)

-Normal İşitmesi Olan Üniversite Gençlerinde Akustik İmmitansmetri Bulguları, 5.Uluslararası Tıp Öğrenci Kongresi, 2014, Ankara

-Hemodiyaliz Hastalarında Akustik İmmitansmetri ve Otoakustik Emisyon Değerlendirmeleri, 5.Uluslararası Tıp Öğrenci Kongresi, 2014, Ankara (Sözlü Sunum ve Yönetim)

- Ratlarda Sisplatinin Ototoksik Etkisinin Odyolojik Değerlendirilmesi ve Propolis Ekstratının Koruyuculuk Etkisinin

- "İşitme Kayıplı Hastalarda İşitme Cihazı Öncesi ve Sonrası Değerlendirme" 34. Dünya Odyoloji Kongresi, 2017, South Africa | Cape Town

- "Tinnituslu Bireylerde Tinnometer ve Odyometre Karşılaştırılması "6. Dubai Otoloji ve Nörootoloji Kongresinde, 2018, Dubai

### **İnnovasyon Projeleri**

- Kulaktan Kulağa Duymayan Kalmasın, Danışmanlık
- Engelsizsiniz, Danışmanlık