



**T.C  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI**

**KONJENİTAL İŞİTME KAYIPLARINDA  
GENETİK TARAMA**

**Dr. Pelin ARICI**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Mete Kıroğlu**

**ADANA - 2010**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca eğitim ve öğrenimime verdikleri değerli katkılarından dolayı değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Can Özşahinoğlu'na, Sayın Prof. Dr. Çağatay Akçalı'ya, Sayın Prof. Dr. Fikret Çetik'e, Sayın Prof. Dr. Levent Soylu'ya, Sayın Prof. Dr. Barlas Aydoğan'a, Sayın Prof. Dr. Ülkü Tuncer'e Őukranlarımı ve saygılarımı sunarım. Asistanlık dönemim boyunca olduğu gibi özellikle tezimin hazırlık aşamasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, katkılarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Mete Kıroğlu'na saygılarımı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Çalışmamın gerçekleşmesinde tüm imkanları ile yardımlarını sunan Sayın Prof. Dr. Osman Demirhan'a, tezimin hazırlanma aşamasında değerli katkılarını esirgemeyen Sayın Uzm. Dr. Özgür Tarkan'a teşekkür ediyorum. Çalışmamın yürütülmesinde emeği geçen uzman odyolog arkadaşlarım Rasim Şahin, Funda Ayçin, Nilay Tezer'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Asistanlık dönemim boyunca dostluklarını, desteklerini daima yanımda hissettiğim asistan arkadaşlarıma, iyi ve kötü her günümde yanımda olan Sayın Nebahat Salman'a teşekkür ederim.

Son olarak çalışmam ve ihtisas sürem boyunca desteğini daima yanımda hissettiğim sevgili eşim Serkan Arıcı'ya, kendisi küçük, sevgisi tarif edilemeyecek kadar büyük oğlum Eren'e, beni bu günlere getiren annem Asuman Sarı ve babam Adnan Sarı'ya teşekkürlerimi sunmayı borç bilirim.

**Dr. Pelin Arıcı**

**Nisan 2010- Adana**

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	III
ŞEKİL LİSTESİ	IV
KISALTMA LİSTESİ	V
ÖZET VE ANAHTAR SÖZCÜKLER	VI
ABSTRACT-KEY WORDS	VII
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. İşitmenin fizyolojisi	3
2.1.1 Dış kulak yolu fizyolojisi	3
2.1.2 Orta kulak fizyolojisi	3
2.1.3 İç kulak fizyolojisi	4
2.2 İşitme kayıpları	6
2.3 Genetik işitme kayıpları	7
2.4 İşitme kayıplarında tanı	16
2.5 İşitme kayıplarında tedavi	17
GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1 Gereçler	19
3.2 Yöntem	20
BULGULAR	22
TARTIŞMA	28
SONUÇ	33
KAYNAKLAR	34
ÖZGEÇMİŞ	41

## TABLO LİSTESİ

<b><u>TABLO NO</u></b>	<b><u>SAYFA NO</u></b>
<b>Tablo 1: İşitme kaybından sorumlu otozomal dominant genler</b>	<b>13</b>
<b>Tablo 2: İşitme kaybından sorumlu otozomal resesif genler</b>	<b>14</b>
<b>Tablo 3 : İşitme kaybından sorumlu X'e bağlı genler</b>	<b>16</b>
<b>Tablo 4: Hastaların demografik özellikleri</b>	<b>22</b>
<b>Tablo 5: Belirlenen mutasyonların olgulara göre sıklığı</b>	<b>23</b>
<b>Tablo 6: Olguların homozigot, heterozigot durumlarına göre yüzde dağılımı</b>	<b>24</b>
<b>Tablo 7: Akraba evliliği ile mutasyon ilişkisi</b>	<b>24</b>
<b>Tablo 8: Mutasyon saptanan olgularda ailede işitme kaybı mevcudiyeti</b>	<b>25</b>
<b>Tablo 9: Çalışmaya alınan hasta grubuna ait bilgiler</b>	<b>25, 26, 27</b>

## ŞEKİL LİSTESİ

### ŞEKİL NO

### SAYFA NO

Şekil 1: Basiler membranda ses dalgalarının seyri

5

Şekil 2: Merkezi işitme yolları

5

Şekil 3: Aralık kavşağı (Gap junction) ve yapısını gösteren diagram

15

## KISALTMA LİSTESİ

<b>SNİK</b>	Sensorinöral işitme kaybı
<b>ELISA</b>	Enzym linked immuno sorbent assay
<b>DVA</b>	Dilate vestibuler aquaduktus
<b>CMV</b>	Sitomegalovirus
<b>Db</b>	Desibel
<b>DFN</b>	X'e bağlı işitme lokusu
<b>DFNA</b>	Otozomal Dominant işitme kaybı lokusu
<b>DFNB</b>	Otozomal resesif işitme kaybı lokusu
<b>DNA</b>	Deoksiribonükleik asit
<b>Hz</b>	Hertz
<b>Kb</b>	Kilo Baz
<b>PCR</b>	Polimeraz zincir reaksiyonu

## ÖZET

### Doğumsal İşitme Kayıplarında Genetik Tarama

Bu çalışma nonsendromik kalıtsal işitme kaybı olan hastalarda işitme kaybına en sık neden olan Cx26 ve Cx30 proteinlerini kodlayan genlerde genetik mutasyon olup olmadığını saptamak amacıyla yapılmıştır.

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda teşhis edilip Halil Avcı İşitme Engelliler Merkezi'nde eğitim alan konjenital, nonsendromik bilateral çok ileri derecede sensörinöral işitme kaybı olan 65 hasta seçildi.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 37'sinin (%56,9) anne ve babası arasında akraba evliliği, 27'sinde (%41,5) ise ailede işitme kaybı bulunan birey olduğu saptandı.

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilen laboratuvar çalışmasında mutasyonların değerlendirmesinde *Pronto*® *Konnexin kiti* kullanılarak ELİSA prosedürü ile genotiplendirme yapıldı.

Çalışma sonucunda toplam 65 hastada yapılan genetik taramada 11 hastada (%16,9) Cx26 geninde en sık rastlanan mutasyon olan 35 delG mutasyonu saptandı. Saptanan mutasyonların 9 tanesinin homozigot (%13,8), 2 tanesinin heterozigot (%3,07) mutasyonlar olduğu tespit edildi.

Çalışmamızda Cx26 geninde görülebilen bir diğer mutasyon olan 167delT ve Cx30 geninde en sık görülen mutasyon olan del(GJB6-D13S1830) mutasyonuna rastlanmadı.

Sonuç olarak konjenital nonsendromik işitme kayıplarında en sık görülen mutasyonun Cx26 geninde görülen 35delG mutasyonu olduğu saptanmıştır. Bu çalışma Çukurova Bölgesi'ne ait mutasyon oranlarını göstermektedir. İşitme kayıplı ailelerde yapılacak genetik değerlendirme ile gelecek nesillere işitme kaybının aktarılma riski konusunda genetik danışmanlık yapılması mümkün olacak, işitme kayıplı bireylerin erken saptanması ile daha başarılı tedavi şansı doğacaktır.

**Anahtar sözcükler:** Konjenital işitme kaybı, konneksin 26, 35 delG

## ABSTRACT

### Genetic Investigation in Congenital Hearing Loss

This study is planned to investigate any genetic mutation on the genes encoding Cx26 and C30 proteins which are frequently responsible of the nonsyndromic congenital hearing loss.

Patients having extreme sensorineural hearing loss identified at Çukurova University Faculty of Medicine ENT department and trained at Halil Avcı Hearing disabled training center were selected.

The parents of 37 patients ( %56.9) were close relatives; and 27 patients ( %41.5) have relatives having similar disabilities in their families.

To identify the mutations, genotyping is done by ELISA method using *PRONTO*® *Connexin* reagents in Çukurova University Faculty of Medicine Department of Medical Biology and Genetics.

Genotyping results show that 11 patients out of 65 (%16.9) have 35delG mutation which is the most frequently found mutation on Cx26 gene. Among these 11 mutations, 9 (%13,8) were homozygote mutations and 2 (%3,07) were heterozygote mutations.

In this study we did not find any evidence for mutations at 167delT seen on Cx26 gene and del(GJB6-D13S1830) seen on Cx30 gene.

Our results show that in congenital nonsyndromic deafness, the most frequently mutation is the 35delG mutation which is seen on Cx26 gene. This study shows the mutation ratio in the Çukurova region. With this findings, it will be possible to consult the families having hearing anomalies about the risk of deafness by testing, evaluating their genetic encoding and getting more successful results by confirming patients with hearing loss earlier.

**Keywords:** Congenital deafness, connexin 26, 35delG



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsanlarda duyuşal bozukluklar içinde işitme kaybı en sık rastlanandır. Kalıcı, orta, ağır derecede sensorinöral işitme kaybının (SNİK) prevalansının 1000 canlı doğumda 1 ile 3 arasında olduğu tahmin edilmektedir.<sup>1</sup>

Kalıtşal işitme kaybı beraberinde başka bir bulgu olmaksızın saptandığında nonsendromik, sistemik bir bulgu ile beraber görülürse sendromik sınıflaması içinde incelenir. Kalıcı işitme kayıplarının üçte ikisi nonsendromik, üçte biri ise sendromik grubuna girmektedir. Konjenital işitme kayıplarının %80'i otozomal resesif, %15-18'i otozomal dominant, %2'lik bölümü de X'e bağımlı ve mitokondriyal geçiş gösterir.<sup>1</sup>

Bugüne kadar sendromik olmayan işitme kaybına neden olan 53 adet otozomal resesif işitme kaybına neden olan gen lokusu (DFNB), 47 adet otozomal dominant işitme kaybı lokusu (DFNA) ve 5 adet X kromozomuna bağlı işitme kaybına neden olan gen lokusu (DFN) bulunmuştur. Bu lokuslardan 22 adet DFNB geni, 20 adet DFNA geni ve 2 adet DFN geni tanımlanmıştır.<sup>33</sup> Mitokondriyal genomda meydana gelen 7 farklı mutasyon sendromik olmayan işitme kaybına neden olduğu açıklanmıştır.<sup>33</sup>

Nonsendromik otozomal resesif işitme kaybının %50'sinden sorumlu olan gen, DFNB1 lokusunda bulunan GJB2 (Gap junction beta 2) genidir.<sup>47</sup> GJB2 geni 13q12 bölgesinde yer almaktadır. Konneksin 26 (Cx26) proteinini kodladığı için Cx26 geni olarak da adlandırılmaktadır.<sup>37</sup> Akdeniz ülkelerinde kalıtşal işitme kaybına neden olan mutasyonların yaklaşık %30-50'sini Cx26 mutasyonları oluşturmaktadır.<sup>42</sup> Cx26 geninde 90'dan fazla mutasyon olduğu bildirilmektedir. Bunlar arasında Cx26 geninde bulunan 35 delG, 167delT ve 235delC mutasyonları yaygın olarak görölmektedir.<sup>38</sup>

Cx 26 geninde gelişen 35 delG mutasyonunun Türkiye'de görülme oranı %20,4 ve taşıyıcılık sıklığı ise %1,8 olarak bulunmuştur.<sup>42</sup>

Cx26 mutasyonlarından olan 167T mutasyonu Aşkenazi Yahudilerinde, 235delC mutasyonu ise Kore ve Japon populasyonlarında yaygın olarak görülmektedir.<sup>38</sup>

Cx26 geninden sonra birçok populasyonda nonsendromik işitme kaybına neden olan gen GJB6 (Gap Junction Beta 6) genidir. GJB6 geni 13. kromozomda, GJB2 geninin yaklaşık 35 kb'lık telomerik bölgesinde yer alır.<sup>37</sup> Konneksin 30 (Cx30) proteinini kodladığı için Cx30 geni olarak da isimlendirilmektedir. Cx30 geni üzerinde meydana gelen 342 kb'lık büyük bir delesyon olan del(GJB6-D13S1830) mutasyonu İspanya ve Küba'da yaygın olarak bulunmaktadır ve otozomal resesif işitme kaybına neden olmaktadır.<sup>48</sup> Cx30 mutasyonlarının otozomal resesif ve otozomal dominant nonsendromik işitme kaybına neden olduğu bildirilmiştir.<sup>44</sup>

Kokleadaki gap junction kanal yapısında yer alan Cx26 ve Cx30 proteinlerini kodlayan genler üzerinde oluşan 35delG, 167delT (Cx26 geninde) ve del(GJB6-D13S1830) (Cx30 geninde) mutasyonlarının proteinlerde meydana getirdiği bozukluğun potasyum iyon döngüsünü engellemesiyle genetik işitme kaybı meydana gelir. Bu veriler ışığında çalışmaya dahil edilen 65 olgunun işitme kaybı oluşumu üzerinde etkisi olduğu düşünülen Cx26 ve Cx30 proteinlerini kodlayan genlerde oluşan 35 delG, 167delT ve del(GJB6-D13S1830) mutasyonları açısından genotiplendirme amaçlanmıştır.

Bu çalışmada Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda 2008-2010 yılları arasında doğumsal, nonsendromik sensorinöral işitme kaybı tanısı konulan, Halil Avcı İşitme Engelliler Merkezi'nde eğitim alan, uygun koşullarda olanlarına koklear implantasyon operasyonu uygulanan 65 hasta çalışmaya alındı.

Hastalardan alınan kan örneklerinde Konneksin 26 ve 30 proteinini kodlayan gen lokuslarında mutasyon olup olmadığı *PRONTO® Konnexin kiti* ile ELİSA prosedürü ile araştırıldı. Elde edilen veriler literatür ışığında tartışıldı.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1 İşitmenin fizyolojisi**

İşitmenin meydana gelebilmesi için ses kaynağı, ses dalgalarını ileten bir ortam ve bunları algılayan reseptör organ olan kulak gereklidir.

Ses bir enerji kaynağından yayılan titreşimlerin etkisi sonucu gaz, sıvı ve katı ortamlarda moleküllerin sıkışıp gevşemesi ile ortaya çıkan enerjidir. Bir saniyedeki titreşim sayısı o sesin frekansını, ses dalgalarının amplitüdü ise sesin şiddetini oluşturur. Frekansın birimi Hertz (Hz) olarak gösterilmekte ve insan kulağı 20-20.000 Hz arası sesleri işitebilmektedir.

Ses şiddetinin birimi ise desibeldir. Normal insan kulağı 0-120 dB arasındaki şiddetteki sesleri duyabilir.

#### **2.1.1 Dış kulak**

Kulak kepçeleri sesin lokalizasyonunu sağlayan elastik kıkırdaktan yapılmış organlardır. Dış kulak kanalı ve dış kulak yolu birinci faringeal yarıktan bir ektodermal kalınlaşma şeklinde gelişir. Erişkinde dış kulak kanalı yaklaşık 2,5 cm uzunluğunda olup sesi kulak zarına ileten bir kanal görevini görür. Kanalin 1/3 dışyan kısmını kulak kepçesinin kıkırdağı oluşturur iken, 2/3 içyan kısmı kemiktir.

Kulak kepçesi ve dış kulak kanalı, rezonans özelliklerinden dolayı, kulak zarı seviyesindeki ses basıncı değerlerini arttırmaya yarar. Kulak yolunun rezonans frekansı olan 3000-4000 Hz' lerde bu amplifikasyon en yüksek düzeye, özellikle 4000 Hz de 12 dB'e ulaşır.<sup>1</sup>

#### **2.1.2 Orta kulak**

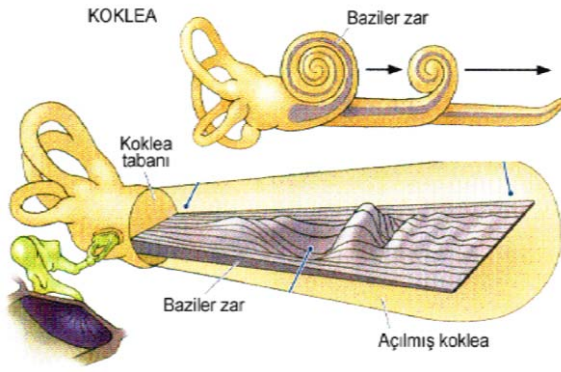
Orta kulağın dış yan sınırını kulak zarı oluşturmaktadır. Orta kulakta bulunan işitme yapılarından en önemlisi kulak kemikcikleridir. Kulak zarı ve kulak kemikciklerinin görevi hava ortamından sıvı ortamına geçişi ve iç kulak sıvılarının akustik direncinden oluşan enerji kaybını karşılamaktır.

- Malleus ile incus arasındaki eklem özelliğinden ötürü malleus kolundaki işitsel enerji incus koluna 1,3 kat daha fazla aktarılmaktadır.
- Kulak zarının titreşen kısmı ile stapes tabanı arasında 1/15 ile 1/20 arasında değişen oranda fark vardır.<sup>31</sup> Böylece kulak zarındaki ses enerjisi, kemikcik zincirin kaldıraç etkisi ve zarın aktif bölgeleri ile stapes tabanı arasındaki farkın oluşturduğu hidrolik etki sonucu iç kulağa yaklaşık olarak 22 kat daha arttırılmış olarak iletilir. Bu değer ses basıncındaki artış oranı olup, desibel olarak hesaplanırsa 24 dB'e karşılık gelir.<sup>1</sup>

### 2.1.3 İç kulak

Stapesin tabanı ile skala vestibuliye dolayısı ile kokleaya iletilen ses enerjisi ilk olarak perilenfayı harekete geçirir. Bu safhadan sonra kokleanın iki önemli görevi vardır. Bunlardan birincisi akustik enerjinin korti organındaki tüy hücrelerine kadar iletimi, ikincisi ise korti organındaki tüy hücrelerine gelen mekanik iletim dalgasının kimyasal veya elektriksel gerilimlere dönüştürülüp, işitme sinirine iletilmesi olayıdır.

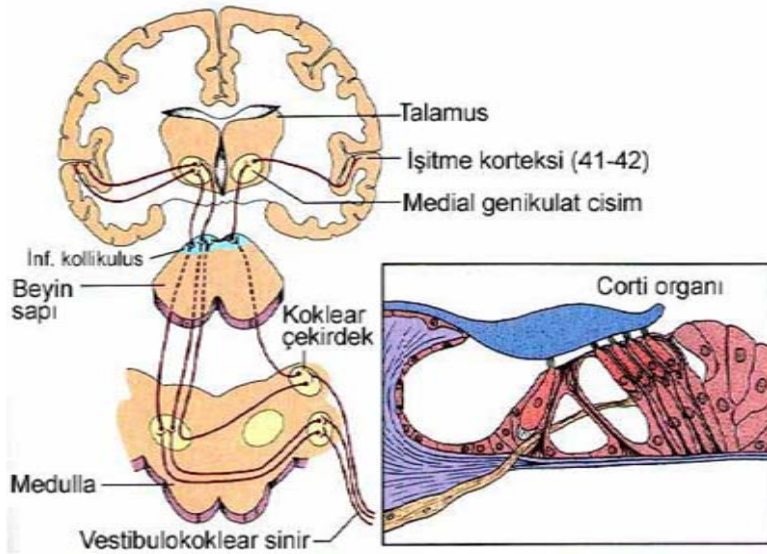
Skalalardan her birine uygulanan işitsel titreşimler basiler membranda yer değişikliğine neden olmaktadır. Bu durum *ilerleyen dalga teorisi* olarak adlandırılır. Yayılma hem enine, hem boyuna olmakla birlikte amplitüd giderek artarak maksimuma ulaşır, devamında ise sönerek faz değiştirir. Dalgaların baziler membran üzerinde en büyük titreşim yaptığı yer her frekans için belirli bir bölgedir. En büyük amplitüdle titreşen bölge, yüksek frekanslarda bazal bölgede, yani oval pencereye yakındır. İşitsel enerjinin frekansı düştükçe basiler membranın en çok titreşen bölgesi kokleanın tepesine yaklaşır.<sup>1</sup>



**Şekil 1: Basiler membranda ses dalgalarının seyri**

Baziler membranının uyarılması ile tektoriyal membran ve tüy hücreleri uyarılmaktadır. Uyarım sırasında tüy hücrelerinin meydana getirdiği enerji yolu ile sinir uçları uyarılmış olur, sinir impulsları ile ses 8.sinir lifleri ile merkeze iletilir.

Primer işitme merkezi Gyri Temporales Transversi veya Heschel gyrusudur. İşitme merkezinde de pes ve tiz seslerin alındığı yerler ayrımlanmıştır. Yüksek tonlar işitme merkezinin derinliklerinde, düşük tonlar ise yüzeyinde sonlanır.<sup>32</sup>



**Şekil 2: Merkezi işitme yolları**

## 2.2 İşitme kayıpları

İnsanlar arasındaki iletişim yolları arasında en önemlisi ve en sık kullanılanı konuşarak anlaşma yoludur. Konuşmanın öğrenilmesinde ise en önemli unsur işitmedir. İşitme kaybının çeşitli şekillerde sınıflamak mümkündür. İşitme kayıpları şiddetine göre (hafif, orta, orta ileri ve çok ileri), ortaya çıkış zamanına göre (prenatal, perinatal, postnatal), konuşmanın edinilmesi ile ilişkisine göre (prelingual, perilingual ve postlingual) ve patolojinin yerleştiği bölgeye göre sınıflandırılabilir.

### İşitme kaybının tipleri ;

- a. İletim tipi işitme kaybı :** Aurikula, dış kulak yolu, timpanik membran ile orta kulak kavitesini, kemikcikleri ve tutan patolojilerde kokleaya ulaşan ses şiddetinin azalmasına bağlı gelişen işitme kayıplarıdır. Sadece iletim tipi patolojisine bağlı işitme kayıplarında saf ses ortalaması 60 dB HL' yi geçmez.<sup>3</sup>
- b. Sensörinöral işitme kaybı:** Koklea ve/veya koklear sinir ve işitme yollarındaki patolojilere bağlı işitme kaybıdır. Prenatal, perinatal ve postnatal patolojiler bu tip işitme kaybına neden olabilir.
- c. Mikst tip işitme kaybı:** İletim ve sensörinöral işitme kaybına neden olan patolojilerin aynı kulakta bir arada bulunması halinde mikst tip işitme kaybından söz edilir.
- d. Santral tip işitme kaybı:** İşitsel sinir sistemini ve özellikle korteks bölümünü tutan patolojilerle birlikte ortaya çıkan konuşmayı anlama zorluğudur.
- e. Fonksiyonel tip işitme kaybı:** İşitme kaybı yakınması olan hastada yapılan subjektif ve objektif işitme ölçüm yöntemleri ile işitme kaybının olmadığı veya yakınmayı açıklayacak düzeyde bir patolojinin bulunmadığı durumlardır.

İşitme kayıpları şiddetine göre ve etyolojik nedenlerine göre şu şekilde sınıflanabilir;

### Şiddetine göre işitme kayıpları <sup>2</sup>;

- 25 dB HL'nin altında: Normal işitme
- 26-40 dB HL : Hafif işitme kaybı
- 41-55 dB HL : Orta derecede işitme kaybı
- 56-70 dB HL : Orta derecede ileri işitme kaybı
- 71-90 dB HL : İleri derecede işitme kaybı
- 90 dB HL' yi aşan : Çok ileri derecede işitme kaybı

## **Etyolojiye göre işitme kayıplarında sınıflama<sup>4</sup> ;**

### **a. Konjenital işitme kayıpları**

Ailesel- Genetik

Gebelik ve doğumla ilgili

Enfeksiyonlar: Rubella, toksoplazma, sitomegalovirus, sfilis, herpes

Teratojenik ilaçlar: Talidomid

Hipoksi

Travma

Sarılık

Prematürite

### **b. Kazanılmış işitme kayıpları**

Menenjit

Kafa travması

Ototoksik ilaçlar: Aminoglikozid grubu antibiyotikler

Otitis media

Labirentit: Viral, kabakulak, kızamık, influenza, bakteriyel menenjit

Metabolik bozukluklar

Cerrahi girişimler

Perilenfatik fistüller

Endolenfatik hidrops

Otoimmün işitme kayıpları

## **2.3 Genetik işitme kayıpları**

İnsanlarda konjenital işitme kayıpları nispeten daha yaygın olmak üzere, insidansı yaklaşık olarak 1000 canlı doğumda 1 dir. Vakaların %50'si genetik olduğu halde çok faktörlüdür. Genetik işitme kayıpları tartışıldığında eşlik eden konjenital anomalilerin varlığı yada yokluğu sendromik ve nonsendromik işitme kayıplarının tanısında yardımcıdır.

Kalıtım formları otozomal dominant, otozomal resesif, X'e bağlı kalıtım ya da mitokondriyal kalıtım olabilir;

- ❖ **Otozomal dominant kalıtım:** Otozomal dominant hastalıklarda heterozigot yani genin her iki varyantını taşıyan bireylerde hastalığın fenotipi görülür. Etkilenmiş birey embriyoya %50 olasılıkla hastalıklı aleli ya da normal aleli geçirir.

Otozomal dominant geçişin 3 temel özelliği bulunmaktadır;

- Hastalık fenotipi için seksüel farklılık yoktur.
- Hastalıklı gen nonpenetran (genin fenotipte hiç ifade bulmamasıdır) olmadıkça hastalık nesil atlamaz. Bu geçişe “**dikey geçiş**” denir.
- Erkekten erkeğe (babadan oğula) geçiş görülmektedir. Bu gözlem mitokondriyal ya da X’e bağlı kalıtım olmadığını kanıtlar.

- ❖ **Otozomal resesif kalıtım:** Otozomal resesif hastalıklarda homozigot yani genin iki aynı allelini taşıyan bireylerde hastalığın fenotipi görülür. Homozigot erişkin tüm embriyolara hastalıklı allelleri geçirir. Ancak embriyo diğer erişkin, aynı genin en az bir mutant kopyasını taşımadıkça hastalık fenotipini göstermeyecektir.

Otozomal resesif geçişin özellikleri;

- Otozomal dominant kalıtımda olduğu gibi seksüel farklılık yoktur.
- Otozomal resesif hastalıklar jenerasyona spesifiktir. Nadir görülen bir hastalık ise akrabalık ihtimali yüksektir.

- ❖ **X’e bağlı kalıtım:** X’e bağlı kalıtım ya resesif ya da dominanttır.

- **X’e bağlı resesif kalıtım:** Kadın yani 46 XX karyotipli bireylerin hasta olabilmeleri için mutant allelleri homozigot durumda taşınmaları gerekir. Erkekler sadece tek bir X kromozomuna sahip oldukları için daima hastalık fenotipini gösterirler.



Bu tip geçişte babadan oğula X kromozom transferi olmadığı için geçiş yoktur. Hasta babalar hastalıklı allelleri, ileride hasta erkeklere sahip olabilecek tüm kadın embriyolara aktarırlar. Buna “*nesil atlama*” denir. Heterozigot kadınlar hastalıklı allelleri tüm erkeklere ve kızların yarısına geçirirler.

- *X'e bağlı dominant kalıtım*: Hasta babalar hastalıklı allelleri tüm kızlara geçirir ve bu kızlarda hastalık fenotipi gösterirler. Babadan oğla geçiş yoktur. Heterozigot kadınların tamamı hastadır ve hastalığı tüm erkeklere ve kızların yarısına aktarırlar.

❖ *Mitokondriyal kalıtım*: Mitokondriyalar insan hücresinde oksidatif fosforilasyon yolu ile adozin trifosfat (ATP) sentezinin yapıldığı enerji santralleridir.

Mitokondria kendi ekstrinsik DNA'sını oluşturur.

Mitokondriyal DNA (mtDNA)'nın tamamı yumurta hücresi sitoplazmasında bulunan çok sayıdaki mitokondrilerce belirlendiği için mitokondriyal kalıtım sadece anne tarafından belirlenir yani maternaldir.

Mitokondriyal DNA moleküllerinin tamamı anormal ise homoplasmi olarak adlandırılır, bu hücrelerden köken alan tüm hücreler anormal mitokondria içerirler. Anormal ve normal mtDNA ların ikisinin de beraber bulunmasına ise heteroplasmi adı verilir. Heteroplasmi yeni kuşak hücrelerin tamamında rastgele dağılım gösterir ve yapısını korur.

Mitokondrial DNA tamir mekanizmasına sahip olmadığı için, mtDNA mutasyonları nukleer DNA'dan daha yüksek oranda artar.

### 2.3.1 Sendromik işitme kayıpları

- *Otozomal dominant sendromik işitme bozuklukları*

**Brakiyo-Oto-Renal sendrom:** Otozomal dominant geçiş göstermekle birlikte penetrans yaklaşık %100,89, prevalans ise 1/40.000 dir. Dış, orta yada iç kulakta anomaliler ile birlikte brankiyal anomaliler, kişilerin %25'in ise renal anomaliler eşlik eder. Neden olan gen EYA1 genidir.

**Nörofibromatozis tip II:** Bilateal vestibuler Schwannoma ve diğer intrakraniyal ve spinal tümörlerin (schwannoma, meningioma, glioma ve ependimoma) gelişimine ek olarak hastalarda posterior subkapsüler lentiküler opasite görülebilir. Neden olan gen 22q12 kromozomu üzerinde bulunan merlin 48 ismi verilen gen'dir. İnsidansı 1:40.000 ile 1:90.000 arasındadır.<sup>9</sup>

**Stickler sendromu:** Hastalığın prevalansı 1:10.000 dir.<sup>10</sup> Hastalığın nedeni tip II proteinlerin ve tip IV kollajenin yapılıması için kodlanan COL2A1, COL11A2 ya da COL11A1 genlerindeki mutasyonlardır.<sup>11</sup> Hastalarda görülebilecek anomaliler konjenital vitreus anomalisi, myopi, retina dekolmanı, eklem hipermobilitesi, sensorinöral işitme kaybı, orta hat yarıklarındır.

**Waardenburg sendromu:** Prevalansı 1:10.000 ile 1:20.000 arasındadır. 4 alt tipi bulunmaktadır.

WS tip I: Sensörinöral işitme kaybı, beyaz perçem, iriste pigmenter bozukluk, distopia kantarum, iç kantusta ve lakrimal punktumda yer değişikliği ile tanınır.<sup>12</sup>

WS tip II: WS tip I'den distopia kantarum'un olmaması ile ayrılır.

WS tip III: Klein-Waardenburg sendromu olarak adlandırılır. WS tip I'in özelliklerine ek olarak üst ekstremitelerde kontraktür ya da hipoplazi ile karakterizedir.

WS tip IV: Waardenburg-shah sendromu olarak adlandırılır. Hirschsprung hastalığı ile beraber WS'nu içerir.

WS tip I, II ve III kalıtsal olarak otozomal dominant bir hastalık olduğu halde WS tip IV otozomal resesiftir.

WSda işitme kaybı genellikle derin, bilateral ve zaman içerisinde sabit seyir gösteren bir işitme kaybıdır.

**Treacher – Collins sendromu:** Maksilla ve mandibulada gelişim geriliği, anormal kantus yerleşimi, oküler koloboma, koanal atrezi ve ossiküler fiksasyona bağlı gelişen iletim tipi işitme kaybını içerir. Neden olan gen TCOF'dur.<sup>13</sup>

- **Otozomal resesif sendromik işitme bozuklukları**

**Pendred sendromu:** Hastalığın prevalansı 100.000 de 7,5 ile 10 kişi arasında değişmektedir. Pendred sendromu herediter sağırılıkların %10'undan sorumlu tutulmaktadır.<sup>1</sup> Neden olan gen pendrin olarak adlandırılan bir proteini kodlayan SLC26A4'tür.<sup>1</sup> Fonksiyonu klor/iod taşıyıcılığıdır ve iç kulak, tiroid ve böbreğe hedeflenmiştir.<sup>14</sup> Etkilenmiş kişilerde genellikle 2. dekatta gelişen guatra ek olarak prelingual, bilateral ve derin işitme kaybı vardır. Radyolojik olarak hemen daima geniş vestibuler kanal ya da Mondini displazisi gibi temporal kemik anomalileri saptanmaktadır.<sup>16</sup>

**Jervell ve Lange- Nielsen sendromu:** Konjenital sağırılık, uzamış QT intervali ve senkop atakları ile karakterizedir. Mutasyona uğramış genler kalpte ve iç kulakta potasyum kanallarını hedeflerler. İşitme kaybı genellikle konjenital, bilateral ve derin karakterdedir.

JLNS in prevalansı konjenital sağırılığı olan çocukların arasında sadece %0.21 olmasına rağmen kardiyak belirtilerinden dolayı teşhisi önemlidir.<sup>17</sup>

**Usher sendromu:** Sensörinöral işitme kaybı, retinitis pigmentosa ve sıklıkla vestibuler disfonksiyonla karakterize bir sendromdur.

US tip I: Çocukluk döneminde ciddi ya da derin konjenital işitme kaybı, vestibuler disfonksiyon, retinitis pigmentosa varlığı ile karakterizedir.

US tip II: Orta ya da ciddi konjenital işitme kaybı, normal vestibuler fonksiyonlar ve üçüncü ya da dördüncü dekadlarda ortaya çıkan retinitis pigmentosa ile karakterizedir.

US tip III: Progresif işitme kaybı, değişken vestibuler fonksiyonlar ve değişken zamanda ortaya çıkabilen retinitis pigmentosa ile karakterizedir.<sup>18</sup>

- ***X'e bağlı sendromik işitme bozuklukları***

***Alport sendromu:*** Hematürik nefritis, işitme bozukluğu ve oküler değişikliklerle karakterize tip IV kollagen hastalığıdır. Tip IV kollagen bazal membranların en büyük komponentidir ve 6 farklı tip IV kollagen geninin değişik kombinasyonlarının trimerizasyonu ile yapılandırılır.5 zincirini kodlayan COL4A5 teki mutasyonlar X'e bağlı AS'nin nedenidir. Bu proteindeki yetersizlik böbrek, koklea ve gözde bazal membrandaki trimerize 3-4-5 kompleksinde parsiyel ya da tam yetmezliğe neden olmaktadır.<sup>19</sup> Bu kompleksin baziler membranda radyal gerginlik için önemli olduğu düşünölmektedir.<sup>20</sup>

Tanısal kriterler dört karakteristik özellikten en az 3 tanesini içermelidir <sup>21</sup>;

- 1) Kronik böbrek yetmezliği ile beraber olan ya da olmayan hematüriye ait pozitif aile hikayesi
- 2) Progresif yüksek ton sensörinöral işitme kaybı
- 3) Anterior lentikonus ve/veya makuler benekler gibi tipik göz bulguları
- 4) Böbreklerde glomeruler bazal membranda histolojik değişiklikler

Hastalık X'e bağlı hastalıklarda beklendiği üzere daha çok erkeklerde görülür. Hematüri hastalığın esas belirtisi olmakla birlikte oküler belirtiler hastaların 1/3'ünde görölmektedir.<sup>19</sup> Işitme kaybı çoğunlukla simetrik, geğ çocukluk döneminde saptanabilen, yüksek frekanslarda başlayıp daha sonra tüm frekansları tutan sensörinöral işitme kaybı şeklinindedir.<sup>19</sup>

- ***Mitokondriyal sendromlar***

Mitokondriyal hastalıklar tipik olarak kas, retina, beyin sapı, pankreas ve koklea gibi yüksek enerji talebi olan dokularda fenotipe neden olur. Sendromik mitokondriyal hastalıklar genellikle multisistemiktir ve hastaların %70'inde işitme kaybı eşlik eder.<sup>22</sup>

***MELAS sendromu:*** Mitokondriyal ensefalopati, laktik asidoz ve epizodik felcin tipik olduğu sendromda işitme kaybı sensörinöral, progresif, bilateral ve yüksek frekanslardadır.

***MERRF sendromu:*** Işitme kaybı, ataksi, demans, optik sinir atrofisi ve kısa boy ile karakterizedir.

**Kearns-Sayre sendromu:** Progresif eksternal oftalmopleji, atipik retinal pigmentasyon ve tipik olarak 20 yaş öncesinde başlayan kalp bloğunu kapsar. Hastaların %50'sinde sensörinöral işitme kaybı ve kokleosakküler dejenerasyon mevcuttur.

### 2.3.2 Nonsendromik işitme bozuklukları

Nonsendromik işitme kayıpları herediter işitme kayıplarının %70'ini izah eder.<sup>23</sup> Kalıtım %18 otozomal dominant, %80 otozomal resesif, %2 X'e bağlı ya da mitokondriyal olabilir.<sup>23</sup>

Nonsendromik işitme kayıplarının terminolojisinde örnek olarak "DFN" temel alınmıştır. DFN'yi takip eden "A" dominant kalıtımı, "B" resesif kalıtımı ve hiçbir harfin konmaması X'e bağlı kalıtımı ifade etmektedir. Son takı keşfedilen lokusu gösterir.

- **Otozomal dominant nonsendromik işitme bozuklukları**

Otozomal dominant nonsendromik işitme bozuklukları için 51 lokus haritalandırılmış ve 17 neden olan gen klonlanmıştır. Genellikle işitme kaybının ortaya çıkışı postlingual, progresif ve orta derecededir.

**Tablo 1: İşitme kaybından sorumlu otozomal dominant genler**

DFNA1	5q31	DIAPH1 ( <i>Diaphonous</i> )
DFNA2	1p34	GJB3 ( <i>Connexin 31</i> )
DFNA2	1p34	KCNQ4
DFNA3	13q12	GJB2 ( <i>Connexin 26</i> )
DFNA3	13q12	GJB6 ( <i>Connexin 30</i> )
DFNA5	19q13	DFNA5 ( <i>ICERE-1</i> )
DFNA8/12	11q22-24	TECTA ( <i>α-tectorin</i> )
DFNA9	14q12-q13	COCH
DFNA10	6q22-q23	EYA4
DFNA11	11q12.3-q21	MYO7A ( <i>Myosin 7A</i> )
DFNA13	6p21	COL11A2
DFNA15	5q31	POU4F3
DFNA17	22q	MYH9

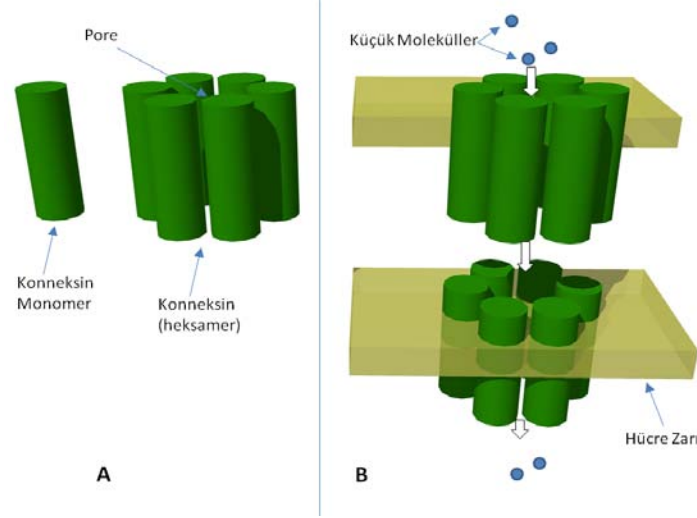
- **Otozomal resesif nonsendromik işitme bozuklukları**

Otozomal resesif nonsendromik işitme bozuklukları için 39 lokus haritalandırılmış ve 17 neden olan gen klonlanmıştır. İşitme kaybı genellikle prelingual olmakla beraber derecesi tüm frekanslarda ciddiye kadardır.

**Tablo 2: İşitme kaybından sorumlu otozomal resesif genler**

DFNB1	13q12	GJB2 ( <i>Connexin26</i> )
DFNB2	11q13.5	MYO7A ( <i>Myosin 7A</i> )
DFNB3	17p11.2	MYO15 ( <i>Myosin 15</i> )
DFNB4	7q31	SLC26A4 ( <i>Pendrin</i> )
DFNB8/10	21q22	TMPRSS3
DFNB9	2p22-p23	OTOF ( <i>Otoferlin</i> )
DFNB12	10q21-q22	CDH23
DFNB21	11q	TECTA ( <i><math>\alpha</math>-tectorin</i> )
DFNB29	21q22	CLDN14 ( <i>Claudin-14</i> )

**DFNB1:** Guilford ve ark. 1994 yılında ilk otozomal resesif nonsendromik sağırılık lokusunu 13q12-13'e haritalandırmışlar ve bunu DFNB1 olarak adlandırmışlardır.<sup>24</sup> Kelsell ve ark. DFNB1 genini, GJB2 olarak adlandırılan bir aralık kavşak (gap junction) geni olarak tanımlamışlardır.<sup>25</sup> Kodlanan protein *konneksin 26 (Cx 26)* bir konneksin formu oluşturmak üzere diğer 5 konneksin proteini ile oligomize olur. İki konneksin birbirine yanaşması ile komşu hücreler bir aralık kavşağı oluşturur.<sup>26</sup>



**Şekil 3: Aralık kavşağı (Gap junction) ve yapısını gösteren diagram. A, Altı konneksin monomerin birleşiminden oluşan konneksin heksamerin üç boyutlu görünümü. B, Yakın hücrelerde yer alan iki konneksin monomeri arasındaki aralık kavşağının üç boyutlu görünümü, küçük moleküller kavşak yolu ile bir hücreden diğerine geçiş yapmaktadır.**

İç kulakta, Cx26 konneksinlerin potasyum iyon döngüsü için esas olduğu bilinmektedir. GJB2 hedeflediği stria vaskularis, nonsensöriyal epitel hücreleri, spiral ligaman ve spiral limbusta bu görev için rol almaktadır.<sup>27</sup> GJB2 genindeki mutasyonların, konneksin 26 aralık kavşağının fonksiyonunda değişikliğe neden olduğu gösterilmiştir.<sup>28</sup>

Dünyada GJB2'deki mutasyonların otozomal resesif nonsendromik işitme kayıplarının %50'sinin nedeni olduğu gösterilmiştir.<sup>29</sup>

DFNB1'nin işitsel fenotipi orta derecede işitme kaybından derin sağırlığa kadar değişkenlik gösterir.<sup>28</sup> İşitme kaybı her iki kulakta simetrik olmakla beraber uzun süre boyunca ilerleme göstermez. Temporal kemik anomalileri DFNB1 fenotipinin bir parçası olmadığı için rutin olarak temporal kemik görüntülemesine gerek yoktur.

GJB2'ye bağlı sağırlığın tespiti için genetik test çalışmaları mevcuttur. Mutasyon taramaları genetik danışmanlık için ve rekürrens şansının gösterilmesi açısından kolaylık sağlamaktadır. Birçok çalışmada GJB2 bağlantılı sağırlığı olan koklear implant

alıcılarının çok iyi oldukları gösterilmiştir. Bu nedenle genetik tarama testleri prognostik bilgi açısından da katkı sağlamaktadır.<sup>30</sup>

- ***X'e bağlı nonsendromik işitme bozuklukları***

X'e bağlı nonsendromik işitme kayıpları, nonsendromik işitme kayıplarının %2'sinden daha azından sorumludur.<sup>23</sup> Beş lokus ve neden olan bir gen tanımlanmıştır. En genel görüleni DFN3'tür ve bu tipte stapes fiksasyonu, internal işitme kanallarında genişleme, vestibulumda dilatasyon eşlik edebilir.

**Tablo 3: İşitme kaybından sorumlu X'e bağlı genler**

DFN1	Xq22	DDP
DFN3	Xq21.1	POU3F4

- ***Mitokondriyal nonsendromik işitme bozukluğu***

Mitokondriyal nonsendromik işitme bozuklukları değişik mtDNA mutasyonlarından kaynaklanmaktadır. Bunların içerisinde en iyi karakterize olan 1555 A-G mtDNA mutasyonudur. Bu mutasyonun aminoglikozid toksisitesi ile de beraberliği vardır.

## **2.4 İşitme kayıplarında tanı**

İşitme kayıplı hastaların değerlendirilmesinde otolaringolog, odyolog, oftalmolog ve klinik genetikçi beraber görev almalıdır.

Otolaringolog ayrıntılı anamnez, fizik muayene ve odyolojik değerlendirme ile tanıya ulaşmakta yol alabilir. Aile hikayesinin spesifik detayları, birinci derece akrabaların işitme durumları, etnik yapı, sendromik ve nonsendromik özelliklerin sorgulanması önem arz eder. Sendromik işitme kaybı düşünülen durumlarda endokrin



anormallikler, pigmenter anomaliler, visüel anomaliler, kraniofasial anomaliler, kardiyak semptomlar, renal anomaliler araştırılmalıdır.

Hastaların değerlendirilmesinde mutlaka geçirilmiş intrauterin enfeksiyonlar, menenjit, hipoksi ve ototoksik ilaçlar gibi nedenler kazanılmış işitme kayıplarını ayırtmada sorgulanmalıdır.

İnfanlarda işitsel beyin sapı cevapları (ABR)ve otoakustik emisyonlar (OAE) işitme bozukluklarının saptanmasında etkilidir. Davranışsal testler 6 ayını doldurmuş infanlardan itibaren uygulanabilir.

Günümüzde genetik tarama testleri uygulanarak konjenital işitme kayıplarının tanısı konabilmektedir. GJB2 mutasyonları için tarama komplet olmalıdır. DFNB1 tanısı yapıldıysa ileri test yapma gereksinimi yoktur.

Eğer bilgisayarlı tomografide DVA ya da Mondini displazisi saptanmışsa SLC26A42ün mutasyonu taranmalıdır.

Kazanılmış konjenital sağırılıkta en sık neden gebelikte CMV enfeksiyonu geçirilmesidir, tanı neonatal dönemde mutlaka yapılmalıdır.

Değerlendirilen hastada Nörofibromatozis tip II şüphesi varsa MRG yapılması gereklidir.

## **2.5 İşitme kayıplarında tedavi**

İşitme kaybının tedavisinde işitme kaybına neden olan hastalık, işitme kaybının derecesi, tipi, hastanın yaşı, kaybın başlangıç yaşı gibi faktörler göz önüne alınarak planlanmalıdır.

Özellikle çocuklarda işitme kaybının tanısının erken konması, tedavinin erken planlanmasına, böylece çocukta duyarak konuşmanın sağlanması, iyi bir konuşma düzeyinin edinilmesine sonuç olarak da çocuğun topluma uyumunun sağlanmasına olanak tanımaktadır.

Otitis media sekelleri, otoskleroz gibi nedenler sonucunda meydana gelen işitme kayıplarında medikal ve cerrahi tedavi seçenekleri kullanılabilir.

Bu tedavi yöntemleri ile düzeltilemeyen işitme kayıplarında işitme cihazları kullanılabilir.

İşitme cihazından fayda görmeyecek derecede ileri işitme kaybı olan hastalarda koklear implantasyon yapılabilir.

Günümüzde de yapılabilen gen tarama protokollerinin gün geçtikçe kapsamalarının artması prenatal tanıdan itibaren erken tanı ve erken tedavinin olanaklarını bizlere sunmaktadır.

## 3. GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1 Gereçler

#### 3.1.1 Kan örneklerinin elde edilmesi

Bu çalışmada Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda 2008-2010 yılları arasında teşhis edilip tedavi edilen konjenital, bilateral sensörinöral işitme kaybı tanısı konmuş 65 olgu çalışmaya alındı. İşitme kaybı dışında başka şikayeti olmayan, herhangi bir sendrom düşündürebilecek ek hastalığı bulunmayan, prelingual olgular çalışmaya dahil edildi.

Hastalardan pıhtılaşmayı önlemek için etilendiamintetraasetik asitli ( EDTA) tüplere kan alındı. Kan örnekleri DNA izolasyonu yapılmaya kadar +4 °C' de saklandı. Örnekler Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'nda mutasyon analizine alındı.

#### 3.1.2 Kullanılan kimyasallar

Çalışmada İsrail'den Pronto Diagnostics Ltd. tarafından üretilen *PRONTO® Konneksin kiti* ile ELİSA prosedürü uygulanarak konneksin 26 için 35delG ve 167delT, konneksin 30 için del(GJB6-D13S1830) mutasyonları analiz edildi.

#### Pronto konneksin kit içeriği:

- Pronto <sup>TM</sup> tampon 2
- Çözelti C
- Çözelti D
- ColoRed<sup>TM</sup> yağı
- Assay çözeltisi
- Yıkama çözeltisi ( konsantrasyon 20X)
- HRP birleştirici

- TMB substrat
- Durdurma çözeltisi (1 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)
- Pronto™ Connexin Screen™ plakalar
- Belirleme (ELISA) plakaları

### 3.2 Yöntem

Bu çalışmada incelemeye alınan 65 olgunun periferik kanından genomik DNA elde edildi. İzole edilen DNA molekülü amplifiye edildi. Amplifiye edilen DNA üzerinde Cx26 geninde 35delG ve 167delT, Cx30 geninde del(GJB6-D13S1830) mutasyonlarının genotipleme çalışması için basit nükleotid primer uzaması ve ELISA (Enzim linked immuno sorbent assay) yöntemi kullanıldı.

Teorik olarak yöntem şu şekilde özetlenebilir;

**1. DNA izolasyonu:** Olguların genomik DNA'sı periferik kan örneklerinden izole edildi.

**2. Hedef DNA Amplifikasyonu:** Test edilen mutasyonların DNA fragmentleri amplifiye edildi. Amplifiye edilen DNA, primer uzama reaksiyonları için substrat olarak kullanıldı.

**3. Amplifikasyon sonrası uygulamalar:** Amplifiye olmuş DNA örneğine katılmamış serbest nükleotidleri inaktive etmek için PCR ürüne uygulandı. Böylece ortamda serbest nükleotidlerin primer uzama reaksiyonuna katılması önlendi.

**4. Primer uzama reaksiyonu:** Basit nükleotid primer uzama assayı 96 kuyucuklu bir termoplatede gerçekleştirildi. Her bir kuyucuk, beklenen mutasyon bölgesine yakın test edilen DNA'ya hibridize olan 5' ucu FITC (Fluoresein İzosiyanat) ile işaretlenmiş bir primeri ve test edilen bölgedeki nükleotidi tamamlayan basit biyotinle işaretli nükleotid türünü (mutant veya yabancı tip ile mukayese edilen) içermektedir. Her bir post

amplifikasyon uygulanmış örnek mutasyon başına iki kuyucukta test edildi. Her bir çiftin ilk kuyucuğu mutant allelin (mut) varlığı için test edilirken ikinci kuyucuk normal allelin (wt) varlığı için test edildi. Biotinle işaretli nükleotid test edilen her bir bireyin genotipine bağlı olarak reaksiyon boyunca primere katıldı veya katılmadı.

**5. ELISA ile belirleme:** Biotinle işaretli primerlerin belirlenmesi ELISA prosedürü ile gerçekleştirildi. Bu aşamada önce biyotinle işaretli primerler streptavidinle kaplanmış ELISA plağına bağlanır ve DNA fragmenlerinin 5' ucunda yer alan FITC'ye HRP (Horse Radish Peroksidase) enzimi bağlanır. Daha sonra ortama konulan TMB substratın varlığında peroksidaz reaksiyonu meydana gelir.

**6. Sonuçların yorumlanması:** Sonuçlar TMB substrat çözeltisinin ilavesini takiben görülebilir hale geldi. Substrat açık renkli kaldı veya maviye dönüştü.

## 4. BULGULAR

Bu çalışmaya 2008-2010 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda konjenital, nonsendromik işitme kaybı tanısı konan, Halil Avcı İşitme Engelliler Merkezi'nde değerlendirilip eğitim verilen ve bir kısmına koklear implantasyon operasyonu uygulanan 65 hasta dahil edildi.

Hastalardan alınan kan örnekleri Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'nda Cx26 geni üzerindeki 35delG ve 167delT mutasyonları ile Cx30 geni üzerinde bulunan del(GJB6-D13S1830) mutasyonunun varlığı açısından değerlendirildi.

Bireylerin 37 tanesi (%56,9) kız, 28 tanesi (%43,07) erkek olup yaş aralığı 16 ay ile 13 yaş arasında değişmekte idi.(ortalama 4,6 yaş)

**Tablo 4: Hastaların demografik özellikleri**

	Hasta sayısı	Yüzde ( %)
<b>Cins</b>	<b>Erkek</b>	28 43,07
	<b>Kadın</b>	37 56,9
<b>Akraba evliliği</b>	37	56,9
<b>Ailede işitme kaybı öyküsü</b>	27	41,5

Olguların 37'sinin (%56,9) anne ve babası arasında akrabalık bulunurken, 28 sinin (%43,07) anne ve babası arasında akrabalık bulunmadığı belirlendi.

Hastaların 27'sinin (%41,5) ailesinde en az bir bireyde farklı derecelerde işitme kaybı olduğu saptandı.

65 hastanın 53'ü (%81,5) koklear implantasyon yapılmış hastalar olup, 9 hasta (%7) koklear implantasyon hazırlık döneminde, 1 hasta(% 1,5) ise cihaz kullanmaktadır.

İncelenen 65 olgudan elde edilen sonuçlara göre 11 hastada (% 16,9) 35delG mutasyonu saptanmıştır.

Bu mutasyonların 9 tanesi (%13,8) homozigot ve 2 tanesi (%3,07) heterozigot mutant olarak belirlenmiştir.

167delT ve del(GJB6-D13S1830) mutasyonlarına ise çalışma grubumuzda hiçbir olguda rastlanmamıştır.

**Tablo 5: Belirlenen mutasyonların olgulara göre sıklığı**

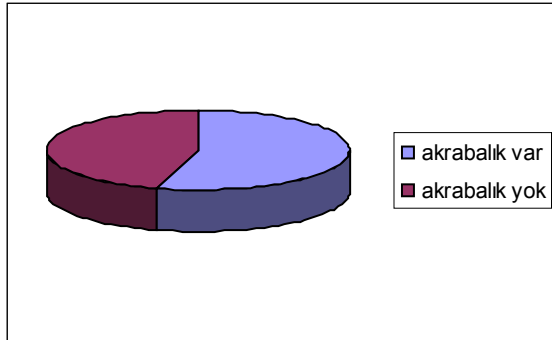
<b>Mutasyonlar</b>	<b>Olgu sayısı</b>	<b>%</b>
<b>35 delG</b>	11	16,9
<b>167delT</b>	0	0
<b>Del (GJB6-D13S1830)</b>	0	0
<b>Mutasyon saptanmayan</b>	54	83,07
<b>TOPLAM</b>	65	100

**Tablo 6 : Olguların homozigot, heterozigot durumlarına göre dağılımı (%)**

<b>Mutasyonların homozigot ve heterozigotluk durumu</b>	<b>Olgu sayısı</b>	<b>%</b>
Homozigot	9	13,8
Heterozigot	2	3,07
Mutasyon saptanmayan	54	83,07
<b>TOPLAM</b>	<b>65</b>	<b>100</b>

Çalışmamızda saptanan 11 mutant olgunun aile hikayesi sorgulandığında 6 hastanın (%54,5) anne ve babası arasında akrabalık olduğu saptandı.

**Tablo 7: Akraba evliliği ile mutasyon ilişkisi**



Çalışma sonucunda genetik mutasyona sahip bireylerin aile fertleri sorgulandığında 7 (%63,6) hastanın ailesinde en az bir bireyde işitme kaybı olduğu tespit edildi.



**Tablo 8: Mutasyon saptanan olgularda ailede işitme kaybı mevcudiyeti**

Ailede işitme kaybı var	7
Ailede işitme kaybı yok	6
<b>Toplam</b>	<b>11</b>

**Tablo 9: Çalışmaya alınan hasta grubuna ait bilgiler**

İsim	Yaş	Akraba evliliği	Predispozan durum	Ailede işitme kaybı	Koklear implant	Mutasyon
<b>M.Y</b>	4	+	-	+	+	<b>35 delG</b>
<b>M.E</b>	3	+	-	-	+	<b>35 delG</b>
<b>E.İ</b>	3	-	Kan uyuşmazlığı (+)	-	+	-
<b>B.D</b>	5	+	-	+	+	<b>35 delG</b>
<b>U.D</b>	6	-	Düşük doğum ağırlığı	-	-	-
<b>S.A</b>	4	+	-	+	+	-
<b>M.D</b>	7	-	Düşük doğum ağırlığı	+	+	-
<b>E.N</b>	5	-	-	-	+	-
<b>E.Y</b>	3	+	-	+	+	-
<b>H.D</b>	4	+	-	-	+	-
<b>Z.T</b>	6	+	-	-	+	-
<b>İ.T</b>	5	-	-	+	+	-
<b>Z.D</b>	5	-	-	+	+	-

<b>S.H</b>	2	-	-	+	+	-
<b>C.Ö</b>	3	+	-	-	+	-
<b>P.Y</b>	6	-	-	+	+	<b>35 delG</b>
<b>A.Ö</b>	6	+	-	+	+	-
<b>F.Y</b>	6	+	-	+	+	<b>35 delG</b>
<b>H.G</b>	6	+	-	-	+	-
<b>M.Y</b>	3	-	-	-	+	-
<b>H.B</b>	3	+	-	+	+	-
<b>M.D.D</b>	4	+	-	-	+	-
<b>O.U</b>	2	+	-	-	+	-
<b>İ.G</b>	5	+	-	-	+	<b>35 delG- heterozigot mut.</b>
<b>E.H.T</b>	6	+	-	-	+	-
<b>G.A</b>	6	-	-	-	+	-
<b>E.K</b>	2	+	Hidrocefali (+)	-	+	-
<b>Y.A</b>	6	-	Havale (+)	-	+	-
<b>M.C.T</b>	9	+	-	-	+	-
<b>C.N.K</b>	3	-	-	+	+	<b>35 delG</b>
<b>K.Y</b>	4	-	-	-	+	-
<b>H.K</b>	3	+	-	-	+	<b>35delG</b>
<b>N.B</b>	4	+	-	-	+	-
<b>D.Ö</b>	7	-	-	-	-	-
<b>T.K</b>	3	-	-	+	+	<b>35 delG</b>
<b>A.Ç</b>	4	-	-	-	-	-
<b>M.B.T</b>	4	+	-	+	+	-
<b>Y.B</b>	3	-	-	-	+	-
<b>İ.C</b>	8	+	-	+	+	-
<b>Y.Y</b>	4	+	-	-	+	-
<b>S.Y</b>	4	+	-	+	-	-

<b>B.A</b>	7	-	Travma (+)	-	-	<b>35delG- heterozigot mut.</b>
<b>K.A</b>	2	-	-	+	+	-
<b>H.T</b>	7	-	Havale (+)	+	+	-
<b>M.A</b>	3	-	-	-	+	-
<b>A.B</b>	2	-	-	+	+	-
<b>E.N.Ö</b>	3	+	-	-	+	-
<b>Y.Y</b>	4	+	-	+	+	-
<b>Ö.D</b>	3	+	-	-	-	-
<b>A.A</b>	3	+	-	+	-	-
<b>M.D.A</b>	6	+	-	-	+	-
<b>D.Ş.Ç</b>	7	-	AİK	-	+	-
<b>Y.Ö</b>	5	+	-	-	-	-
<b>C.T</b>	3	+	-	-	+	-
<b>E.A</b>	2	+	-	+	-	<b>35delG</b>
<b>Y.D</b>	7	-	-	-	+	-
<b>A.A</b>	5	-	Havale (+)	-	-8	-
<b>D.O</b>	4	+	-	-	+	-
<b>N.İ</b>	6	-	-	-	+	-
<b>A.K</b>	4	+	-	-	+	-
<b>H.C.Y</b>	13	+	Havale (+)	+	-	-
<b>H.G</b>	9	-	-	+	+	-
<b>L.G</b>	16 ay	+	-	+	+	-
<b>Ç.E.Ç</b>	4	+	-	-	+	-
<b>S.K</b>	6	-	-	-	+	-

## 5. TARTIŞMA

Konjenital işitme kaybının sıklığı yaklaşık 1000 canlı doğumda 1 olarak saptanmıştır.<sup>34</sup> Bu rakamın yaklaşık yarısı genetik nedenlere, diğer yarısı ise genetik dışı nedenlere bağlı oluşmaktadır. Bu nedenler arasında yenidoğan enfeksiyonları, ototoksik ilaçlar ve travmalar büyük bir çoğunluğu oluşturur. İşitme kayıplarına neden olan genetik faktörlerin yaklaşık %30'u sendromlarla birlikte gözlenirken, %70'ini nonsendromik işitme kayıpları oluşturmaktadır. Nonsendromik prelingual işitme kayıplarının yaklaşık %80'inin otozomal resesif genlerle kalıtıldığı ortaya konmuştur.<sup>1</sup> İşitme kaybı ile ilgili olan dominant ve resesif genler çoğunlukla sensorinöral işitme kayıplarına yol açar.<sup>51</sup>

Nonsendromik otozomal resesif işitme kayıplarının klinik seyri; prelingual başlangıçlı, progresif olmayan, şiddetli-derin işitme kaybı olarak görülürken, otozomal dominant işitme kayıpları; genellikle postlingual başlangıçlı, progresif, orta şiddetli işitme kaybı olarak görülmektedir.<sup>51</sup>

Genetik temeli kesin olarak belirlenmiş olgularda konjenital işitme kaybına neden olan genlerden en önemlisi Cx26 genidir.<sup>35</sup> Konjenital işitme kayıplarının %60-70'inden Cx26 mutasyonlarının sorumlu olduğu bildirilmiştir.<sup>34</sup> Cx26 mutasyonları arasında en sık görüleni 35delG mutasyonudur.<sup>36</sup> İşitme kaybına neden olan 35delG mutasyonunun görülme sıklığı ırklara ve popülasyonlara göre büyük farklılıklar göstermektedir. Dünyada farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda 35delG homozigot mutasyonu farklı oranlarda saptanmıştır. Amerikada yapılan 3 farklı çalışmada 35delG homozigot mutasyonu Kenna MA ve ark. %2, Prasad S ve ark. %14,8 ve Kelley PM ve ark. %24,1 oranında saptamışlardır.<sup>26,56,57</sup> Lui Xz ve ark. Tarafından Çin'de yapılan bir çalışmada 118 olgunun hiç birinde homozigot 35delG mutasyonu saptanmamıştır. Nonsendromik sensorinöral işitme kaybı olan bireylerde Japonya, Gana, Hindistan, Kore, Tayvan ve Tayland da yapılan çalışmalarda homozigot 35delG mutasyonu rapor edilmemiştir.<sup>51</sup>

Homozigot 35delG mutasyon oranları popülasyonlarda %1,8 (Danimarka, Gronskov K ve ark.) ile %40 (Slovakya, Minarik G ve ark.) arasında değişmektedir. Aynı ülkede farklı popülasyonlar arasında yapılan çalışmalarda çok büyük farklar ortaya

çıkabilmektedir. Minarik G ve arkadaşları tarafından 2005 yılında Slovakya'da yapılan bir çalışmada %40 oranında homozigot 35delG mutasyonu saptanırken aynı çalışma grubu tarafından 2003 yılında doğu Slovakya'da roman populasyonunda yapılan bir çalışmada homozigot 35delG mutasyonu nonsendromik sensorinöral işitme kaybı olan bireylerde %1,9 oranında saptanmıştır.<sup>51, 60, 61</sup>

35 delG mutasyonu, her iki ucunda timin (T) bulunan ardışık altı guaninden (G) birinin delesyonu sonucu çerçeve kayması (frame-shift) mutasyonu ile erken stop (premature stop) kodonu oluşturmaktadır. Delesyon sonucunda oluşan erken stop kodonu, fonksiyonel bölgesinden yoksun eksik bir protein oluşumuna yol açmaktadır. Bu eksik proteinin GJB2 gen ürünününün major fonksiyonunda önemli bir kayba neden olarak fenotip üzerinde ciddi etkilere sahip olabileceği öngörülmektedir.<sup>46, 51, 52</sup>

Konjenital işitme kaybına neden olan diğer bir gen ise Cx30 genidir. Cx30 geninde oluşan 342 kb'lık büyük bir delesyon olan del(GJB-D13S1830) mutasyonu bazı toplumlarda özellikle İspanya'da yaygın olarak görülmektedir.<sup>37</sup>

GJB2 geni ile GJB6 genleri DFNB1 lokusunda bulunduğu için GJB2 geninde heterozigot mutasyon saptanması durumunda , diğer allelde GJB6 geninde mutasyon olabileceğini düşündürmüştür ve araştırmalar bu yönde ağırlık kazanmıştır. Castillo ve ark. yapmış oldukları çalışmalarda Avusturalya populasyonunda GJB2 geni için heterozigot mutasyonu olan 29 bireyin iki tanesinde, Fransa'da GJB2 geni için heterozigot mutasyonu olan 63 bireyin 23 tanesinde, İspanya'da GJB2 geni için heterozigot mutasyonu olan 63 bireyin 29 tanesinde GJB6-D13S1830 delesyonu saptanmıştır.

Akdeniz çevresi, Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika kökenli otozomal resesif konjenital işitme kayıplı olguların yaklaşık yarısı, Cx26 genindeki bir mutasyona bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bugüne kadar bu gen içinde doksandan fazla mutasyon bildirilmesine rağmen, yalnızca bir mutasyon (35delG) birçok populasyonda yaklaşık %60-70 oranında saptanmaktadır.<sup>38</sup>

Tekin ve ark.'nın işitme kayıplı olgular üzerinde yaptıkları bir çalışmada, 35 delG mutasyonu için Türkiye'deki bazı illerde saptanan sonuçlar %5 ile %53 arasında değişmektedir.<sup>39</sup> Tekin M ve ark yapmış olduğu bir başka çalışmada Ankara, Amasya, Afyon ve Denizli illerinde işitme engelliler okulunda eğitim gören prelingual başlangıçlı nonsendromik sensorinöral işitme kaybı olan 371 birey GJB2 geninin ikinci ekzonunda

bulunan mutasyonlar açısından araştırılmıştır. Toplam 371 olgunun 56'sında (%15) homozigot 35delG mutasyonu, 29 tanesinde (%7,81) heterozigot 35delG mutasyonu saptanmıştır.<sup>53</sup> Kalay ve ark. yaptıkları bir çalışmada, 93 prelingual işitme kayıplı olgunun 20'sinde (%21,5) homozigot, 4'ünde heterozigot (%4,3) 35delG mutasyonu saptamıştır.<sup>40</sup> Baris İ ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada nonsendromik sensorinöral işitme kaybı olan 235 olgu 35delG mutasyonu açısından araştırılmıştır. Homozigot 35delG mutasyonu 48 olguda (%20,4) saptanırken, 5 olguda (%2,1) heterozigot olarak saptanmıştır.<sup>54</sup> Bizim çalışmamızda yapılan genotipleme sonucunda 65 işitme kayıplı olgunun toplam 11'inde (%16,9) 35delG mutasyonu saptanmıştır. Bu olgulardan 9'unda homozigot (%13,8) , 2'sinde heterozigot (%3,07) 35delG mutasyonu bulunmuştur.

Aşkenazi Yahudilerinde Cx26 mutasyonlarından olan 167delT mutasyonunun %84 oranında görüldüğü açıklanmıştır.<sup>41</sup> Bu mutasyonun Aşkenazi Yahudilerindeki taşıyıcılık sıklığı ise %2 ile 4 olduğu bildirilmiştir.<sup>41</sup>

Tekin ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptıkları başka bir çalışmada 167delT mutasyonu, Türk toplumundan alınan geniş bir örnek grubunda hiç bulunmazken<sup>42</sup>, 2003 yılında yine Türk toplumunda yaptıkları diğer bir çalışmada 1 allelde ( % 0,3) bu mutasyon görülmüştür.<sup>36</sup> Nitekim bizim çalışmamızda da bu mutasyona hiç rastlanmamıştır.

Otozomal resesif işitme kaybına neden olan ve birçok popülasyonda Cx26 mutasyonlarından sonra en sık görülen mutasyon, Cx30 geninde oluşan del(GJB6-D13S1830) mutasyonudur.<sup>43</sup> 342 kb'lık büyük bir delesyon olan bu mutasyon özellikle İspanya'da yoğun olarak görülmektedir. İspanya dışında Fransa ve İsrail'de Cx26 mutasyonları ile birlikte heterozigot mutant olarak %16 ile 20,9 oranında görüldüğü ve sendromik olmayan işitme kaybına neden olduğu açıklanmıştır.<sup>44</sup>

İspanya'da yapılan bir çalışmada 33 işitme kayıplı olgunun 22'sinde Cx26 geni mutasyonlarıyla birlikte del(GJB6-D13S1830) mutasyonu heterozigot mutant olarak görülürken, sadece 1 olguda del (GJB&-D13S1830) mutasyonuna rastlanmıştır.<sup>44</sup> Bizim çalışmamızda ise Cx30 geninde oluşan del(GJB6-D13S1830) mutasyonuna hiç rastlanmamıştır. Türkiye'de Kalay ve ark. 93 prelingual işitme kayıplı olguda, Uyguner ve ark. 60 işitme kayıplı olguda ve Tekin ve ark. ise 256 işitme kayıplı olguda yaptıkları çalışmalarda del(GJB6-D13S1830) mutasyonuna bizim çalışmamızda olduğu gibi rastlanmamıştır.<sup>40, 45, 46</sup> Frei ve ark. (2004) Doğu Avusturya'da ve Gazzaz ve ark.

(2005) Morocco’da yaptıkları çalışmalarda del(GJB6-D13S1830) mutasyonuna bizim çalışmamızda olduğu gibi rastlamamıştır.<sup>44</sup> Ülkemiz populasyonunda yapılan önceki çalışmalarda da bu mutasyonun saptanmamış olması 35delG mutasyonu gibi del(GJB6-D13S1830) mutasyonunun da belli populasyonlara özgü olduğunu düşündürmektedir.

Erbe ve ark. (2004) Amerika’da işitme engelliler okulunda bulunan 68 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada, %39,8 oranında Cx26 mutasyonları bulunmuştur. Bunların içinde 35delG mutasyonunun allel frekansını %6,3 oranında saptamışlardır. 68 olgunun 2’sinde del(GJB6-D13S1830) heterozigot mutant olarak bulunmuştur.<sup>37</sup>

Sajjad ve ark.(2008) Pakistan’da işitme engelliler okulunda eğitim alan 140 olgu ile yaptıkları çalışmada anne ve baba arasında akrabalık oranı % 86,4 olarak bulunmuştur. Silva EJ ve ark. Brezilya’da 232 işitme kayıplı hasta ile yaptıkları çalışmada akrabalık oranı %7,6, ailede işitme kaybı bulunan birey oranı %19 olarak saptanmıştır.<sup>59</sup> Yapılan bir çalışmada Türk populasyonunda akraba evliliği oranı %20-25 olarak saptanmıştır.<sup>58</sup> Çalışma grubumuzu oluşturan işitme engelli ailelerde ise bu oran %56,9 olarak tespit edilmiştir. Çalışma grubumuza dahil olan hastaların aile öyküleri sorgulandığında ailede en az bir işitme kaybı bulunan birey saptanan hasta sayısı 27 (%41,5) olarak tespit edilmiştir. Bu durum diğer otozomal resesif hastalıklarda olduğu gibi nonsendromik işitme kayıplarında da akraba evliliğinin hastalık insidansını arttırdığını göstermektedir.

Santoro ve ark. (2003) yaptıkları çalışmada 4819 amnion sıvı örneği incelemiş, en sık 35delG mutasyonu olmak üzere 5 farklı heterozigot mutasyon saptanmış ve amnion sıvı örneğinde konjenital sağırlık tespit oranları %1.78 olarak bildirilmiştir.<sup>50</sup>

Çalışmamızda literatürde tanımlanmış mutasyonlardan bazı toplumlarda en sık görülen 3 mutasyonun genotipleme çalışması yapılmış olup, literatürle uyumlu olarak en sık görülen Cx26 mutasyonunun 35delG olduğu belirlenmiştir. Diğer 2 mutasyona (167delT ve del (GJB6-D13S1830)) hiç rastlanmamıştır.

Yenidoğan döneminde bebeğin normal işitmeye sahip olması, konuşma ve lisan gelişiminin yanı sıra sosyal, duygusal ve zihinsel gelişim açısından da son derecede önem taşır. Bu nedenle konjenital anomaliler arasında sık görülen işitme kaybının erken dönemde fark edilememesi işitme engelli çocuğun konuşma ve lisan becerisinde gerilik, kişisel ve sosyal uyumsuzluk, duygusal sıkıntılar gibi problemlerin ileri yaşlarda da devam etmesine yol açar. Özellikle dil gelişim döneminde bu tür durumla karşılaşan

çocuklarda gelişimsel IQ önemli derecede etkilenmektedir. Tedavi ve terapi yaklaşımlarına bir an önce başlanabilmesi ancak işitme kaybının erken tanısı ile mümkündür.

Cx26 gen mutasyonu taşıyan sağlıklı kişilere muhtemel gebeliklerdeki riskler, gebelik öncesi ve sonrasında yapılması gerekenler, hastalığın seyri, tedavi yöntemleri ve bunların sonuçları konusunda genetik danışma verilmelidir. Cx26 gen mutasyonları için taşıyıcı olduğu bilinen ebeveynlerin tüm gebeliklerinde prenatal ya da erken postnatal incelemeler yapılmalıdır. Böylelikle etkilenmiş bireylerin erken tespiti ile zamanında cihaz kullanılması hem işitme bozukluğunu hafifletecek hem de zeka gelişimini olumlu yönde etkileyecektir. Bu şekilde toplumdaki işitme engelli birey sayısını en aza indirmek ve var olan işitme engelli bireylerin de en iyi şekilde yetiştirilerek yüksek kalitede bir hayat yaşamasını sağlamak mümkün olabilir. İşitme engellilerde moleküler genetik araştırmaların yoğunlaştığı nonsendromik genetik hasta grubunun doğru olarak seçilmesi, olası sendromik etyolojinin araştırılması, ailelere doğru genetik danışma verilebilmesi açısından çok önemlidir.

Sonuç olarak bu çalışmanın bölgemizde nonsendromik otozomal resesif işitme kayıplarının genetiğinde etkili olan GJB2 mutasyonlarının taranması konusunda yapılmış ilk çalışma olması dolayısıyla literatüre önemli bir katkı sağlayacağını öngörmekteyiz. Daha sağlıklı nesiller için bu konuda yapılan çalışmaların kapsamlı hale getirilmesi ile genlerin sayısının artırılması ve çalışmaların rutine dönüştürülmesi oldukça önemlidir. Bu sayede elde edilecek sonuçların, işitme kayıplarının erken dönemde teşhis edilmesi, konjenital itme kaybı öyküsü bulunan ailelere prenatal tanının yapılabilmesi ve erken dönemde tedavinin başlatılması açısından büyük önem taşıyacağını düşünmekteyiz.



## 6. SONUÇLAR

1. Konjenital işitme kayıplı 65 olguda, Cx26 geni üzerindeki 35delG ve 167delT, Cx30 geni üzerindeki ise del(GJB6-D131830) mutasyonlarının genotipleme çalışması yapıldı. Konjenital, nonsendromik, ileri derecede işitme kayıplı 65 olgunun 11'inde (%16,9) 35delG mutasyonu görüldü.
2. 65 hastalık seride saptanan 11 mutasyonun 9 tanesinin (%13,8) homozigot, 2 tanesinin (%3,07) heterozigot mutasyon olduğu tespit edildi.
3. Çalışmaya dahil edilen işitme kayıplı 65 olgunun 37'sinde (%56,9) ailede akraba evliliği olduğu saptandı.
4. 65 hastanın 27'sinde (%41,5) ailede işitme kaybı olan en az bir birey olduğu tespit edildi.
5. Mutasyon saptanan 11 olgunun aile hikayesi sorgulandığında 6'sında (%54,5) akraba evliliği olduğu saptandı.
6. Sonuç olarak, 35delG mutasyonu çalışma grubumuzdaki konjenital işitme kayıplı bireylerde en sık görülen mutasyon olarak belirlendi.

## 7. KAYNAKLAR

1. **Koç,C**, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi.1. baskı, Ankara, Öncü Basımevi, **2004**: 63-71
2. **Çelik, O**, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi 1. baskı, İstanbul, Turgut Yayıncılık, **2002**: 57-70
3. **Sataloff RT, Sataloff J**. Hearing Loss New York: Marcel Dekker, Inc, **1992**;122
4. **Tuncer Ü**. İşitme kayıpları ve tedavisi. Doktor, **2005**; 28:86-88.
5. **Cummings C.W**, Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. 4. baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitapevi, **2007**: 4469-4485
6. **Morton N**: Genetic epidemiology of hearing impairment, Ann NY Acad Sci **1991**;630:16
7. **Grundfast KM, Sparsky NF**: Hearing loss. In Bluestone CD and others, editors: Pediatric otolaryngology, ed 4, Philadelphia, Saunders ,**2003**:306
8. **Rouleau G and others**: Alteration in a new gene encoding a putative membrane- organizing protein causes neurofibromatosis type 2, Nature,**1993**;363:495
9. **Kang BS and others**: The structure of the FERM domain of Merlin, the neurofibromatosis type 2 gene product, Acat Crystallogr D Biol Crystallogr, **2002**, 58: 381
10. **Admiral RJ and others** :Hearing impairment in Stickler syndrome, Adv Otorhinolaryngol **2002**, 61: 216
11. **Richards A and others**: Variation in the vitreous phenotype of Stickler syndrome can be caused by different amino acid substitutions in the X position of the type II collagen Gly-x-y triple helix, Am J Hum Genet ,**2000**, 67:1083
12. **Read AP**:Waardenburg syndrome, J Med Genet., **1997**, 34:656
13. **Marszalek B and others**: Clinical features, treatment and genetic background of Treacher Collins syndrome J Appl Genet **2002**,43:223
14. **Kopp P**: Pendred's syndrome and genetic defects in thyroid hormone synthesis Rev Endocr Metab Disord, **2000**, 1:109

- 15. Everett L and others:** Pendred syndrome is caused by mutations in a putative sulphate transporter gene ( PDS), *Nat Genet* **1997**, 17:411
- 16. Stinckens C and others:** Pendred syndrome redefined, *Adv otorhinolaryngol* **2002**, 61:131
- 17. Ocal B and others:** Prevalance of idiopathic long QT syndrome in children with congenital deafness, *Pediatr Cardiol* **1997**, 18:401
- 18. Petit C:**Usher syndrome: from genetics to pathogenesis, *Annu Rev Genomics Hum Genet* **2001**, 2:271
- 19. Kashtan C:** Familial hematuric syndromes Alport syndrome, thin glomerular basement membrane disease and Fechtner – Epstein syndromes, *Contib Nephrol* **2001**, 136:79
- 20. Harvey S and others:** The inner ear of dogs with X linked nephritis provides clues to the pathogenesis of hearing loss in X linked Alport syndrome, *Am J Pathol* **2001**, 159:1097
- 21. Plant K and others:** Detection of mutations in COL4A5 in patients with Alport syndrome, *Hum Mutat* **1999**, 13:124
- 22. Ensink RJ, Camp GV, Cremers CW:** Mitochondrial inherited hearing loss, *Clin Otolaryngol* **1998**, 23:3
- 23. Li X, Friedman R:** Nonsyndromic hereditary hearing loss, *Otolaryngol Clin North Am* **2002**, 35:275
- 24. Guilford P and others:** A non-syndrome form of neurosensory, recessive deafness maps to the pericentromeric region of chromosome 13 q, *Nat Genet* **1994**, 6:24
- 25. Kessel D and others:**Connexin 26 mutations in hereditary non-syndromic sensorineural deafness, *Nature* **1997**; 387: 80
- 26. Prasad S and others:** Genetic testing for hereditary hearing loss: connexin 26 (GJB2) allele variants and two novel deafness- causing mutations ( R32C and 645-648 del TAGA), *Hum Mutat* **2000**; 16:502
- 27. Jun A and others:** Temporal bone histopathology in connexin 26 related hearing loss, *Laryngoscope* **2000**; 110-269
- 28. Choung Y, Moon S, Park H:** Functional study of GJB2 in hereditary hearing loss, *Laryngoscope* **2002**;112:1667
- 29. Smith RJ, Robin NH:** Genetic testing for deafness GJB2 and SLC26A4 as causes of deafness, *J Commun Disord* **2002**; 35:367

- 30. Green GE and others:** Performance of cochlear implant recipients with GJB2- related deafness, *Am J Med Genet* **2002**;109:167
- 31. Wever E.G , Lawrence M, Smith K.R :** The middle ear in sound conduction. *Arch otolaryngol*, **2003**;48:19-35
- 32. Esmer N., Akıner MN, Karasalihoğlu AR, Saatçi MR:** Klinik odyoloji Özlük matbaacılık, **1995**; 17-43
- 33. <http://webhost.ua.ac.be/hhh>,** Hereditary hearing loss homepage (**2006**)
- 34. Frei K., Szuhai K., Lucas T., Weipoltshammer K., Schofer C., Rabsebnner R., Baumgartner W., Raap A. K., Bittner R., Wachtler F. J., Kirchofer K., :** Connexin 26 mutations in cases of sensorineural deafness in eastern Austria. *European Journal of Human Genetics*, **2002**; 427-432
- 35. Beyazıt Y.A, Cable B.B, Çataloluk O.O, Kara C., Chamberlin P., Smith R.J, Kanlıkama M., Ozer E., Çakmak E.A, Mumbuc S., Arslan A. :** GJB2 gene mutations causing familial hereditary deafness in Turkey. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, **2003**; **67** (12): 1331-1335
- 36. Aksoy S., Dinçer P., Sennaroğlu L.,** Nonsendromik işitme kayıplarında odyolojik ve impedansmetrik bulgular. 25. Ulusal Türk Otorinolarenoloji ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, İzmir, **1999**; Cilt 2, 669-672
- 37. Erbe B. C., Haris C. K., Runge- Samuelson L. C., Flanary A. V., Wackym A. P.,** Connexin 26 and connexin 30 mutations in children with nonsyndromic hearing loss. *Laryngoscope*, **2004**; **114**: 607-611
- 38. Kalay E., Caylan R., Karagüzel A.,** Non sendromik işitme kayıpları genetiğindeki gelişmeler. *Otoscope*, **2004**; **4**, 130-138
- 39. Tekin M., Duman T., Boğoçoğlu G., İncesulu A., Çomak E., İlhan İ., Akar N.** Spectrum of GJB2 mutations in Turkey comprises both Caucasian and oriental variants: roles of parental consanguinity and assortive mating. *Human Mutation* **2003**; **608**: 1-7
- 40. Kalay E., Çaylan R., Kremer H., Brouwer A.P.M., Karagüzel A.,** GJB2 mutations in Turkish patients with ARNSHL: prevalence and two novel mutations. *Hearing research*, **2005**; **203**, 88-93
- 41. Snoeckx R.L., Huygen P. L. M., Feldman D., Marlin S., et al** GJB2 mutations and degree of hearing loss: A multicenter study. *Am. J. Hum. Genet.* **2005**; **77**, 945-957
- 42. Tekin M., Cin Ş.** İşitme kaybının genetik özellikleri. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* , **2002**; **55**, 3, 211-216

- 43. Taitelbaum-Swead R., Browstein Z., Muchnik C., Kishon-Rabin L., Kronenberg J., Megirov L., Frydman M., Hildesheimer M., Avraham K.B.** Connexin-Associated deafness and Speech Perception Outcome of Cochlear Implantation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* , **2006; 132**, 495-500
- 44. Frei K., Ramsebner R., Lucas T., Baumgartner W. D, Schoefer C., Wachtler J. F, Kirchhofer K.,** Screening for monogenetic del(GJB6-D13S1830) and digenic del (GJB6-D13S1830)/GJB2 patterns of inheritance in deaf individuals from Eastern Austria. *Hearing Research* **2004;196**, 115-118
- 45. Dong J., Katz D.R., Eng C.M., Kornreich R., Desnick R. J.** Nonradioactive detection of the common connexin 26 167delT and 35 delG mutations and frequencies among Ashkenazi Jews. *Molecular Genetics and Metabolism*, , **2001; 73**, 160-163
- 46. Uyguner O., Emiroğlu M., Uzunçu A., Hafız G., Ghanbari A., Basarer N., Yüksel-Apak M., Wollnik B.** Frequencies of gap and tight-junction mutations in Turkish families with autosomal-recessive non-syndromic hearing loss. *Clin. Genet.*, , **2003; 64(1)**: 65-69
- 47. Tekin M., Arnos S. K., Pandya A.,** Advances in hereditary deafness. *Lancet*; **2001; 358**:1082-90
- 48. Gazzaz B., Weil D., Rais L., Akhyat O., Azeddoug H., Nadifi S.** Autosomal recessive and sporadic deafness in Morocco: High frequency of the 35 del G GJB2 mutation and absence of the 342-kb GJB6 variant. *Hearing research*, , **2005; 210**, 80-84
- 49. Sajjad M., Khatlak AA., Bunn JE, Mackenzie I.** Causes of childhood deafness in Pukhtoonkhwa Province of Pakistan and the role of consanguinity. *J Laryngol Otol.*; , **2008;122(10)**: 1057-63
- 50. Santoro ML, Mobili L, Mesoraca A, Giorlandino C.** First report of prenatal diagnosis of genetic congenital deafness in a routine prenatal genetic test. *Prenat Diagn.*; , **2003;23(13)**:1083-5
- 51. Petersen MB, Willems PJ.** Nonsyndromic autosomal recessive deafness. *Clinical Genetics* **2006**; 69: 371-92
- 52. Ramsebner R, Volker R, Lucas T, Homoder G, Weipoltshammer K, Baumgartner WD, Wachtler FJ, Kirschhofer K, Frei K.** High incidence of GJB2 mutations during screening of newborns of hearing loss in Austria *Ear Hear.* **2007;28**:298-301
- 53. Tekin M, Boğoclu G, Arıcan ST, Orman MN, Tastan H, Elsayed S, Akar N.** Evidence for single origins of 35delG and delE120 mutations in the GJB2 gene in Anatolia. *Clinical Genetics* **2005**; 67(3): 273
- 54. Baris I, Kilinc MO, Tolun A.** Frequency of the 35delG mutation in the Connexin 26 gene in Turkish hearing impaired patients. *Clin Genet* **2001**; 60:452-5
- 55. Sirmaci a, Akcayoz DD, Tekin M.** The c.IVS1+LG>A mutation in the GJB2 gene is prevalent and large deletions involving the GJB6 gene are not present in the Turkish population. *J Genet* **2006 Dec** 85(3): 213-6

- 56. Gurtler N; Egenter C, Nemya Bosch N, Plasilova M.** Mutation analysis of the Cx26, Cx30 and Cx31 genes in autosomal recessive nonsyndromic hearing impairment. *Acta Otolaryngol.* **2008**; Mar 12:1-7
- 57. Kenna MA, WU B-I, Cotanche DA et al.** Connexin 26 studies in patients with sensorineural hearing loss. *Arch Otolaryngol. Head and Neck Surg.* **2001**; 127:1037-1042
- 58. Tuncbilek E.** Clinical outcomes of consanguineous marriages in Turkey. *Turk. J. Pediatr.* **2001**; 43(4): 277-279
- 59. Silva EJ, Lierena JC Jr, Cardoso MH.** Descriptive cross sectional study of hearing disabled children at the National Institute for Education of the Deaf in Rio de Janeiro, Brazil. *Cad Saude Publica.***2007**; Mar 23(3):627-36
- 60. Minarik G, Ferakova E, Ficek A, Polakova H, kadasi L.** GJB2 gene mutations in Slovak hearing impaired patients of Caucasian origin: spectrum, frequencies and SNP analysis. *Clin Genet.* **2005**; Dec;68(6): 554-7
- 61. Minarik G, Ferak V, Ferakova E, Ficek A, Polakova H, Kadasi L.** High frequency of GJB2 mutation W24X among Slovak Romany (Gypsy) patients with non syndromic hearing loss(NSHL). *Gen Physiol Biophys.* **2003**; Dec; 22(4): 549-56

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı** : Pelin Arıcı  
**Medeni Durumu** : Evli  
**Adres** : Yurt mah. 71419 sk. Ankapark konutları kat:3 no:7 Adana  
**Telefon** : 532 3264272  
**Fax** : 322 3386527  
**E-mail** : [drpelin@gmail.com](mailto:drpelin@gmail.com)  
**Mezun Olduğu Tıp Fakültesi:** İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi - 2003  
**Mezuniyet derecesi** : -  
**Görev yerleri** : İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi  
Anabilim Dalı ( Temmuz 2003- Nisan 2004)  
**Dernek Üyelikleri** : Çukurova Kulak Burun Boğaz Derneği  
**Alınan burslar** : -  
**Yabancı dil** : İngilizce  
**Diğer Hususlar** : -