



**T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**NONSENDROMİK İŞİTME KAYIPLARINDA SIK GÖRÜLEN GEN  
MUTASYONLARININ MLPA TEKNİĞİ İLE İNCELENMESİ**

**Dr. Enver Ferruh İnan**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI**

**Danışman**

**Doç. Dr. Bahar Çolpan**

**KONYA 2014**

**T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**NONSENDROMİK İŞİTME KAYIPLARINDA SIK GÖRÜLEN GEN  
MUTASYONLARININ MLPA TEKNİĞİ İLE İNCELENMESİ**

**Dr. Enver Ferruh İnan**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI**

**Danışman**

**Doç. Dr. Bahar Çolpan**

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından  
13102022 proje numarası ile desteklenmiştir.

**KONYA 2014**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin hazırlanma aşamasında desteğini esirgemeyen, üzerimde büyük emeği olan değerli hocam Doç. Dr. Bahar ÇOLPAN'a, eğitim ve öğretim aşamasında her zaman değerli bilgilerinden yararlandığım ve bana destek olan değerli hocalarım Prof. Dr. Köksal YUCA, Prof. Dr. Kayhan ÖZTÜRK, Doç. Dr. Mete Kaan BOZKURT, Yrd. Doç. Dr. Çağdaş ELSÜRER'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca bu tezin hazırlanma aşamasında büyük katkıları olan Tıbbi Genetik A.D. Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Tülin ÇORA ve Prof. Dr. Hasan ACAR'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Asistanlığım boyunca birlikte en çok vakit geçirdiğim ve keyifli zamanlar yaşadığım mesai arkadaşlarım Uzm. Dr. Serap BULUT ÇÖBDEN, Dr. Hakan DAĞISTAN, Dr. Meryem EĞİLMEZ, Dr. Kadriye ERKAN, Dr. Fuad SOFİYEYEV, Dr. Ertuğrul KİBAR, Dr. Anar ASGEROV, Dr. Ceren AKSOY, Uzm. Ody. Özlem ULUSOY, Ody. Seçil AKKAYA, Ody. Eda EROL, başta Zehra EŞMEKAYA olmak üzere tüm klinik hemşire, sekreter ve personellerine teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak beni bu günlere getiren, ihtiyacım olan her an yanımda olan, bana her koşulda destek olan başta babam Yrd. Doç. Dr. Nuri İNAN, annem Sadise İNAN ve biricik eşim Dr. Esra İNAN olmak üzere tüm aileme sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Enver Ferruh İNAN**

**KONYA 2014**

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	III
ŞEKİL LİSTESİ	IV
KISALTMA LİSTESİ	V
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	4
2.1. Kulak anatomisi	4
2.1.1. Dış kulak	4
2.1.2. Orta kulak	4
2.1.3. İç kulak	6
2.2. Embriyoloji	9
2.3. İşitme fizyolojisi	10
2.4. İşitme kayıpları	12
2.4.1. Konjenital işitme kayıpları	12
2.4.1.1. Sendromik işitme kayıpları	13
2.4.1.2. Nonsendromik işitme kayıpları	15
2.4.2. Tanı ve tedavi	20
YÖNTEM	22
SONUÇLAR	24
TARTIŞMA	40
KAYNAKLAR	46
ÖZET	50
ABSTRACT	52
ÖZGEÇMİŞ	54

# TABLO LİSTESİ

<b>TABLO NO</b>	<b>SAYFA NO</b>
<b>Tablo 1: İnsanlarda nonsendromik işitme kaybına sebep olan OR genler</b>	<b>17</b>
<b>Tablo 2: İnsanlarda nonsendromik işitme kaybına sebep olan OD genler</b>	<b>18</b>
<b>Tablo 3: İnsanlarda nonsendromik işitme kaybına sebep olan X kromozomu genleri</b>	<b>19</b>
<b>Tablo 4: İnsanlarda nonsendromik işitme kaybına sebep olan mitokondriyal genler</b>	<b>19</b>
<b>Tablo 5: Tüm olguların demografik özellikleri, işitme kaybı dereceleri, tedavi yöntemi ve saptanan mutasyonları</b>	<b>24</b>
<b>Tablo 6: Genotipleme</b>	<b>34</b>
<b>Tablo 7: Allel frekansı</b>	<b>35</b>
<b>Tablo 8: Birden fazla mutasyon görülen olguların genotipleri ve işitme kaybı dereceleri</b>	<b>36</b>
<b>Tablo 9: Akraba evliliği ve ailede işitme kaybı ile mutasyon ilişkisi</b>	<b>38</b>
<b>Tablo 10: Toplam mutasyon oranları</b>	<b>38</b>
<b>Tablo 11: Mutasyonla işitme kaybı derecesi ilişkisi</b>	<b>39</b>
<b>Tablo 12: Mutasyon-tedavi yöntemi tablosu</b>	<b>39</b>

## ŞEKİL LİSTESİ

<u>ŞEKİL NO</u>	<u>SAYFA NO</u>
Şekil 1: Orta kulak (Frontal kesit)	6
Şekil 2: Membranöz labirent	8
Şekil 3: Koklea (Enine kesit)	9

## KISALTMA LİSTESİ

<b>SNİK</b>	Sensorinöral işitme kaybı
<b>Db</b>	Desibel
<b>NSHL</b>	Nonsendromik işitme kaybı
<b>SHL</b>	Sendromik işitme kaybı
<b>OR</b>	Otozomal resesif
<b>OD</b>	Otozomal dominant
<b>ARNSHL</b>	Otozomal resesif nonsendromik işitme kaybı
<b>DFN</b>	X'e bağlı işitme lokusu
<b>DFNA</b>	Otozomal Dominant işitme kaybı lokusu
<b>DFNB</b>	Otozomal resesif işitme kaybı lokusu

# 1. GİRİŞ

İşitme kaybı en sık rastlanan duyuşal bozukluktur. Sensorinöral işitme kaybı (SNİK), çocuklardaki işitme kayıplarının en sık sebebidir ve prevalansı artmaya devam etmektedir (1000 canlı doğumda 0,8-1)<sup>1</sup>. Gelişmekte olan ölkelerde önemli bir sağılık problemidir. İşitme kaybı, derecesi ne olursa olsun çocuklarda konuşma ve dil gelişimini etkiler, sosyal ve duyuşal sorunlara yol açar. Konuşmanın normal gelişmesi, normal işitmenin varlığına bağılıdır.<sup>2</sup>

İşitme kaybı; derecesine (hafif: 20-39 dB, orta derece: 40-69 dB, ileri derece: 70-89 dB, veya çok ileri derece:  $\geq 90$  dB), başlangıç yaşına (prelingual, perilingual veya postlingual), kaynağına (iletim, sensorinöral veya mixed) ve beraberinde sistemik bulgu bulunup bulunmamasına (nonsendromik veya sendromik) göre sınıflandırılabilir.<sup>3</sup>

Konjenital işitme kayıpları, beraberinde başka bulgu saptanmazsa nonsendromik, başka sistemik bulgu veya bulgular saptanırsa sendromik olarak adlandırılır. Konjenital işitme kayıplarının yaklaşık %70'i nonsendromik(NSHL), %30'u sendromiktir(SHL). Nonsendromik işitme kayıplarının yaklaşık %80'i otozomal resesif(OR), %18'i otozomal dominant(OD), %2'si X'e bağılı ve mitokondriyal geçişlidir.<sup>11</sup> Otozomal resesif nonsendromik işitme kaybı(ARNSHL) akraba evliliğinin yaygın olduğı ölkelerde daha sık görölmektedir. OR, OD veya X'e bağılı NSHL sırasıyla DFNB, DFNA, DFN gen lokuslarında yer alır.<sup>3</sup>

13q11-12 kromozomundaki DFNB1 lokusunda 2 gen yer alır. Bunlar konneksin 26 (cx26) proteinini kodlayan GJB2 (gap junction beta 2) ve konneksin 30 (cx30) proteinini kodlayan GJB6 genleridir. Bu proteinler, komşu hücreler arasında gap-junction bağılantıları üzerinden elektrofiziksel bağılantı kurmakla görevlidirler. Gap-junction, konnekson denen ve her bir komşu hücrede birer parçası bulunan iki adet yarım kanaldan oluşur. Her bir konnekson ise altı adet konneksin subünitten oluşur. Cx 26 ve cx 30'un iç kulakta stria vaskülarise potasyum geçişini sağılamak gibi iyon transportu, endokoklear birimin korunması ve homeostaz gibi görevleri vardır.<sup>5</sup> Cx 26 mutasyonları genellikle prelingual başlangıçlı ve bilateral nonsendromik işitme kaybına neden olur. İşitme kaybının derecesi de hafiften çok ileri dereceye kadar değışebilir.<sup>5</sup> Genetik çocukluk çağı SNİK vakalarının yaklaşık %40-60'ından sorumlu olan gen cx26'dır. GJB2 geninde yüzden fazla mutasyon saptanmıştır.



c.35delG mutasyonu beyaz ırkta en sık görülen GJB2 mutasyonudur. c.35delG kuzey ve güney Avrupalılarda sık görülür. Bazı Avrupa ülkelerinde normal işiten popülasyonda c.35delG mutasyon prevalansı %2-4'tür.<sup>6</sup> Orta Avrupa'da hipoakuzili hastalarda yapılan çalışmalarda p.W24X mutasyonunun c.35delG mutasyonundan sonra 2. sıklıkta olduğu bildirilmiştir. p.W24X mutasyonunun en yüksek insidansı Asyalılarda, Avrupa'da ise romanlarda görülür.<sup>4</sup> IVS1+1G >A mutasyonu Macarlarda, Çeklerde ve Türklerde sıklıkla görülür.<sup>5</sup>

GJB6 (Cx 30) genindeki mutasyonlar da OR ve OD nonsendromik işitme kayıplarına sebep olmaktadır.<sup>7</sup> İspanyol ve Fransız hastalar gibi DFNB1'in kesin olarak görüldüğü popülasyonlarda del(GJB6-D13S1830) delesyonu c.35delG'den sonra en sık mutasyon olarak görülmektedir.<sup>5</sup>

GJB3 (cx 31) ve cx 26, spiral ligament ve spiral limbus fibrositlerinde benzer model sergilerler. Cx 26 gibi diğer konneksin proteinlerinin (30, 31) de gap-junction fonksiyonlarını değiştirerek iç kulak fonksiyonlarını etkilediği belirlenmiştir. Cx 31 (DFNA3) mutasyonunun Çinli hastalarda OD nonsendromik işitme kaybına neden olduğu bilinmektedir. Ancak bu popülasyonda GJB3'ün ARNSHL formu da gösterilmiştir. Cx 31 varyantlarının İspanyol hastalarda sendromik ve Brezilyalı hastalarda nonsendromik işitme kaybına sebep olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>8</sup>

Nonsendromik işitme kaybına sık neden olan lokuslardan bir diğeri ise wolfram sendromu tip 1 geni (WFS1) heterozigot mutasyonu ile sonuçlanan DFNA 6/14/38'dir. WFS1 sendromik ya da nonsendromik işitme kaybına sebep olabilir. WFS1 OD mutasyonu ile ilişkili işitme kaybı genellikle bilateraldir. Genellikle 10 yaşından önce başlar ve ilk başta 250, 500 ve 1000 Hz etkilenir. İlerleyici seyir gösterir. Wolfram sendromunda, diyabet insipit, diyabet mellit, optik atrofi ve SNİK görülür. WFS1, wolframin adlı işlevi tam olarak bilinmeyen proteini kodlar. Wolframin, fare iç kulağında postnatal gelişim boyunca iç ve dış tüylü hücreler, vestibüler tüylü hücreler, destek hücreleri ve spiral ganglion nöronları gibi çeşitli hücre tiplerinde gösterilmiştir.<sup>9</sup>

POU3F4 geni X kromozomunda yer alır ve iç kulak gelişimi için gerekli olan transkripsiyon faktörünü kodlar. Bu gendeki mutasyonlar, X'e bağlı geçiş gösteren tip 3 (DFN3) işitme kaybına neden olur.<sup>10</sup>

Bu çalışmaya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda 2013-2014 yıllarında konjenital nonsendromik işitme kaybı tanılı 115 hasta

ve işitmesi tamamen normal olan 60 kontrol grubu dahil edildi. Hastaların işitme kaybı dereceleri ve uygulanan tedaviler değişkendi. Hastaların bir kısmına işitme cihazı, bir kısmına koklear implant uygulandı. Bazı hastalar ise önceden işitme cihazı ya da koklear implant ile tedavi edilmiş hastalardı. Kontrol grubu ise işitmesi normal olan aynı yaş grubu hastalardan seçildi.

Hastalardan ve kontrol grubundan kan örnekleri alındı ve connexion gene detection kit ile cx 26, cx 30, cx 31, WFS1 ve POU3F4 genlerinde mutasyon olup olmadığı araştırıldı. Elde edilen veriler literatür taranarak değerlendirildi.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. KULAK ANATOMİSİ

#### 2.1.1. Dış Kulak

Seslerin orta ve iç kulağa iletilmesini sağlayan bölümdür. Aurikula, kıvrımlı bir yapıya sahiptir ve elastik kıkırdaktan meydana gelmektedir. Kıkırdağın üzeri yağsız deri ile kaplıdır. Aurikulanın alt tarafında kıkırdak içermeyen lobül bulunur. Aurikulanın lateral kısmı konkav medial kısmı ise konvektir. Lateral kısmın en derin kısmı konkav aurikula adını alır ve dış kulak yolu (DKY) ile devam eder. DKY ağzının önünde bulunan çıkıntı tragus ve bunun arka alt tarafında bulunan daha büyük diğer çıkıntı antitragus adını alır. Aurikulanın diğer kısımları heliks ve antihelikstir.

Kavum konkadan kulak zarına kadar uzanan S şeklindeki kanala dış kulak yolu adı verilir. Dış kulak yolunun 1/3 lateral kısmı kıkırdak ve 2/3 medial kısmı kemikten oluşmuştur. Kıkırdak kısmı deri altında apokrin salgı bezleri ve kıl kökleri içerdiğinden daha kalındır. Kemik kısmında ise deri çok incedir. DKY ön duvarı ince bir kemikle glenoid fossadan ayrılır. Nervus trigeminusun dalı olan n.aurikulotemporalis DKY anterosüperiorunun, n.vagusun dalı olan n.aurikularis (Arnold siniri) ile n.fasialis ve n.glossofaringeus ise posteroinferiorunun innervasyonunun sağlar. DKY, a.temporalis süperfisialis ve a. aurikularis posterior tarafından beslenir.<sup>12</sup>

#### 2.1.2. Orta Kulak

Orta kulak boşluğu östaki tüpü aracılığı ile nazofarinksle, aditus ad antrum yoluyla mastoid hücrelerle ilişkidir. DKY ile sınırını timpanik membran (TM) oluşturur.

Orta kulak boşluğu yaklaşık 2cc hacindedir. Lateralinde TM ve temporal kemiğin pars skuamozası yer alır. TM üç tabakadan oluşur. En dışta DKY epiteli, ortada fibröz tabaka ve medialde orta kulak mukozası yer alır. Anulus timpanikus adı verilen fibröz bir tabaka ile çevrilidir. Gergin olan alt kısmı pars tensa, gevşek olan fibröz tabaka ve anulus bulunmayan üst 1/8'lik kısım ise pars fleksida adını alır. Timpanik membrana malleusun uzun kolu yapışır. Manubrium mallei denen bu

kolun belirgin olan alt ucuna umbo denir. Muayene esnasında timpanik membranda tepesi umboda tabanı anulusta olan ışık üçgeni oluşur.

Orta kulağın medialinde promontoryum denen koklanın kabartısı yer alır. Promontoryumun posterosüperior ve posteroinferiorunda oval ve yuvarlak pencereler yer alır. Oval pencerenişine stapes tabanı yerleşir. Oval pencerenin posteriorunda fallop kanalı yer alır. Fallop kanalı içerisinde fasiyal sinirin timpanik segmenti yer alır. Onun da süperiorunda lateral semisirküler kanalın kabartısı yer alır.

Epitimpanium denen orta kulağın üst boşluğunu orta kafa boşluğundan ayıran ince kemik yapıya tegmen timpani denir. Epitimpaniumda malleus başı, inkus boynu ve bunların bağları yer alır. Aditus ad antrum yoluyla antruma açılır.

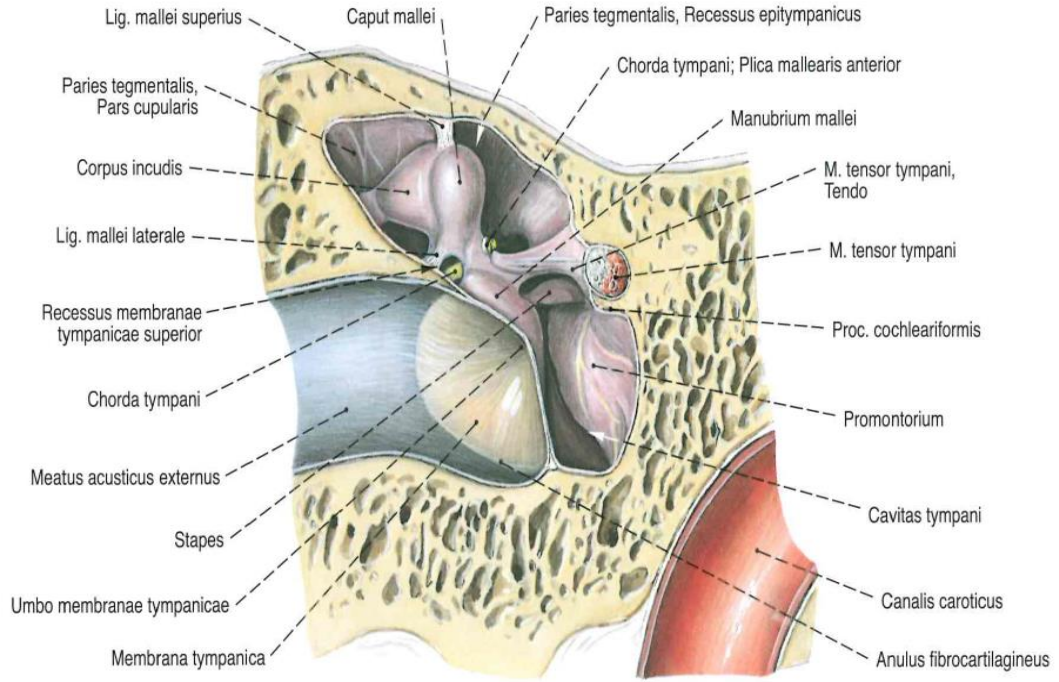
Hipotimpanium denen orta kulağın alt bölümünün inferior komşuluğunda v.jugularis interna bulunur. Orta kulakta oluşan sıvılar hipotimpaniumda toplanır.

Orta kulak boşluğu önde a. karotis interna ile komşudur. Arkada ise mastoid ile komşudur. Arka duvarda aditusun hemen altında piramidal çıkıntı (eminentia piramidarium) yer alır. Bunun içinden stapes kas tendonu geçer ve stapesle yapışır. Piramidal çıkıntının alt kısmında fasiyal kanalın altına doğru uzanan girintiye ise sinüs timpani adı verilir.

Orta kulakta 3 adet kemikçik bulunur. Bunlar malleus, inkus ve stapestir. Bu kemikçikler birbirleriyle eklemler yaparak ses iletiminde görev alırlar. Bunlardan en büyüğü malleustur. Kaput, kollum ve manubrium mallei denen bölümleri vardır. M. Tensor timpani malleusun boynuna yapışır ve kasıldığında malleusu çekerek TM'ı gerer. İnkus ise korpus, uzun kol ve kısa koldan oluşur. Uzun kolun ucunda bulunan lentiküler çıkıntı ile stapesle eklem yapar. Stapes vücudun en küçük kemiğidir. Krus anterus, krus posterius ve oval pencereye oturan basis stapesten oluşur.

Orta kulakta 2 adet kas bulunur. Bunlardan m. Tensor timpani manubrium mallei ile üstaki borusunun kartilaj bölümü arasında yer alır. Siniri n. Trigeminstan gelir. M. Stapedius vücudun en küçük iskelet kasıdır. Stapesin boynuna ve arka bacağına yapışır. Siniri N. Fasiyalisin stapedial dalıdır. Bu kas kasılınca stapes tabanını laterale çeker ve yüksek seslerde iç kulağın zarar görmesini engeller.

Orta kulağın kanlanması A. maksillarisin anterior timpanik dalı, a. aurikularis posteriorun posterior timpanik dalı, asendan faringeal arterin inferior timpanik dalı, a. meningea medianın süperior timpanik ve süperfisial petrozal dalı sağlar. Venleri pterigoid pleksus veya süperior Petrosal sinüse, lenfatikleri ise retrofaringeal ve parotis lenf nodlarına drene olur.



**Şekil 1: Orta Kulak (Frontal kesit)**

Sobotta anatomi atlası

### 2.1.3. İç Kulak

İç kulak kohlea ve labirenter sistemden oluşur. Kemik labirent ve membranöz labirent olarak incelenir.

#### ***Kemik Labirent***

Vestibül, orta kulağın medial duvarı ile internal akustik kanalın fundusu arasında yer alır. Vestibülün lateral duvarında oval pencere yer alır. Oval pencerenin üzeri stapes tabanı ve anüler ligament ile örtülüdür. Vestibülün medial duvarında ise vestibüler akuaduktusun başlangıcı yer alır. Bu kanal petröz kemiğin posterior yüzüne doğru seyrederek endolenfatik kese ile dura altında sonlanır.

3 adet birbirleriyle 100'er derecelik açılar yapan kemik semisirküler kanallar vardır. Bunlar anterior(süperior), posterior ve lateral(horizontal) semisirküler kanallardır(SSK). Lateral SSK, aditus ad antrumda bir çıkıntı olarak izlenir. Semisirküler kanalların şişkin olan uçlarına ampulla ossea, düz olan uçlarına ise crus simpleks denir. Anterior ve posterior SSK düz uçları birleşerek crus commune adını alır.

Kemik kohlea erişkinlerde 2,5 dönüşlük bir sarmal yapar. Modiolus denen spongiöz kemikten yapılmış bir eksen etrafında yerleşir. Tabanına basis tepesine kupula kohlea adı verilir. Kohleanın içinde yer alan spiral kanal içinde lamina spiralis ossea denen yarım bir kemik bölme vardır. Kemik labirent içinde sodyum (Na<sup>+</sup>) konsantrasyonu yüksek, potasyum (K<sup>+</sup>) konsantrasyonu düşük olan, ekstraselüler sıvı içeriğine benzeyen perilenf denen sıvı vardır. Membranöz labirent bu sıvı içinde yerleşmiştir.

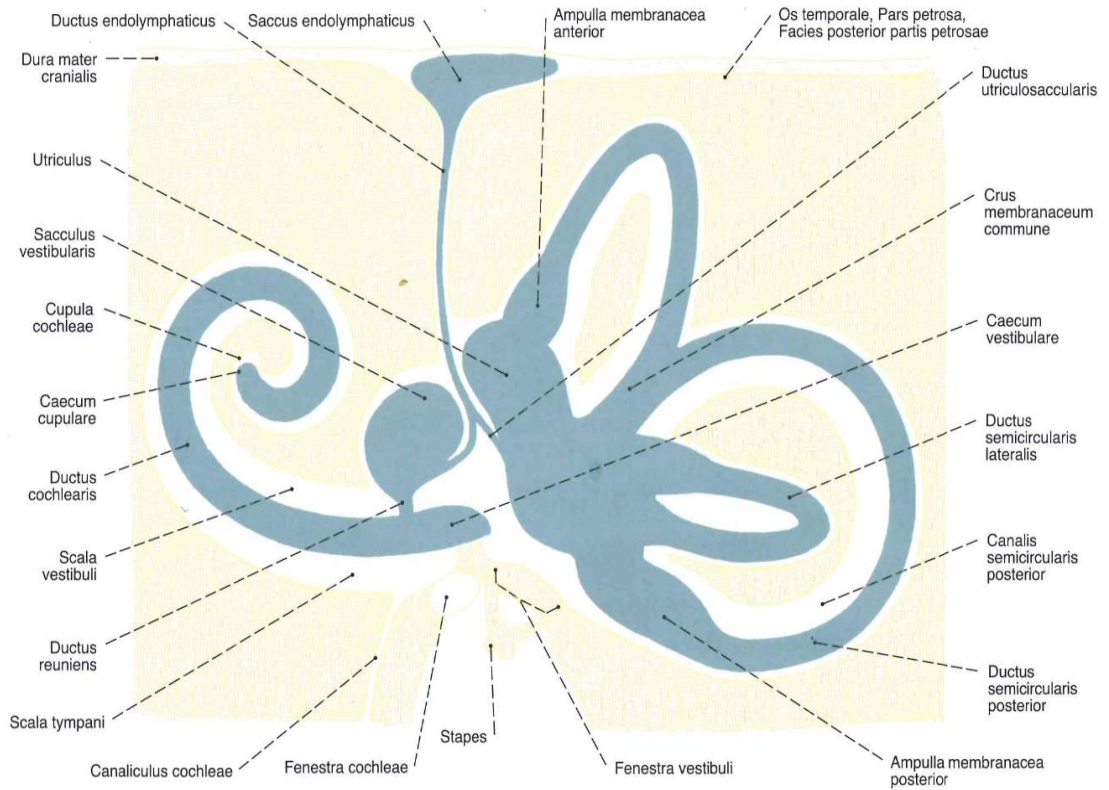
### ***Membranöz Labirent***

Na<sup>+</sup> konsantrasyonu düşük, K<sup>+</sup> konsantrasyonu yüksek olan intraselüler sıvı içeriğine benzeyen endolenfatik sıvı içerir. Vestibül iç duvarında önde resesus sferikus içinde yer alan sakkulus, üstte resesus eliptikus içinde yer alan utrikulus yerleşmiştir. Utrikulus üzerinde semisirküler kanallara açılan deliklerle sakkulusa bağlayan duktus utrikulosakkularis yer alır. Sakkulus üzerinde duktus utrikulosakkularise ait bir delik ile duktus kohlearise bağlayan duktus reuniense ait delikler bulunur. Membranöz semisirküler duktuslar utrikulusun posterioruna açılırlar. Endolenfatik duktus vestibüler akuaduktusun içinde bulunur. Başlangıç kısmındaki genişlemeye sinüs denir. Vestibüler akuaduktus içine girerken daralan kısmına ise istmus denir. Duktus genişleyen distal kısmına ise endolenfatik kese denir.

Duktus kohlearis osseöz spiral laminadan kohlear kanalın dış yüzüne diagonal olarak tek katlı hücrelerden oluşan bir membran uzanır. Buna reisner membranı denir. Spiral laminadan kohlear kanalın dış yüzüne uzanan diğer bir yapı ise baziller membrandır. Bunun üzerine işitmenin duyuşal hücreleri ve destek hücreleri yerleşmiştir. Bu iki membran arasındaki bölüme skala media denir. Skala media helikotremada kör olarak sonlanır. İçerisinde endolenf bulunur. Reisner membranının üzerinde kalan bölüme skala vestibüli denir. Baziller membranın altında kalan bölüme ise skala timpani denir. Bu yapıların içerisinde perilenf bulunur ve helikotremada birleşirler. Skala vestibuli oval pencere, skala timpani ise yuvarlak

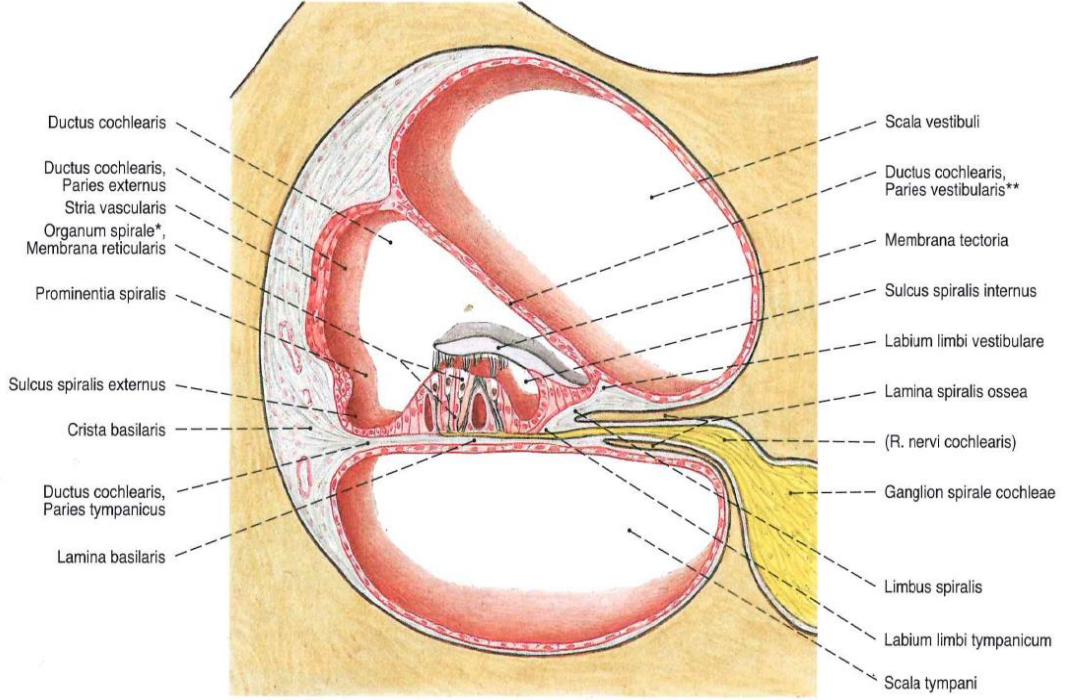
pencere ile iletişim halindedir. Skala timpani akuaduktus kohlearis aracılığı ile subaraknoid boşluk ile bağlantılıdır.

Korti organı, baziller membranın iç kenarında dizilmiş nöroepitelyal yapıları içerir. İç ve dış tüylü hücreler vardır. İç tüylü hücreler genelde tek sıra halinde yerleşim gösterirler. Korti organının iç kısmı boyunca bir duvar oluştururlar. İç tüylü hücrelerin tüycükleri tektoryal membran ile temas etmez. Dış tüylü hücreler ise 3-4 sıra halinde bulunurlar. Bu hücrelerin tüycükleri tektoryal membran ile temas eder. Kohleadan beyne giden afferentlerin %90-95'i iç tüylü hücrelerden kaynaklanırken efferent liflerin ise yaklaşık %80'i dış tüylü hücrelerde sonlanır. Tektoryal membran, korti organının üzerine uzanan bir tabakadır. Kohlear sarmalın iç kenarında spiral limbusun interdental hücrelerine yapışıktır ancak dış kenarda korti organına yapışık değildir.



**Şekil 2: Membranöz labirent**

Sobotta anatomi atlası



**Şekil 3: Kohlea (Enine kesit)**

Sobotta anatomi atlası

## 2.2. EMBRİYOLOJİ

Dış ve orta kulak embriyolojik olarak 1. ve 2. brankiyal ark ile 1. brankiyal yarık ve cepten gelişir. Dış kulak orta kulaktan daha önce gelişir. İç kulak ise 3. haftada oditoryel plakod denilen farklı bir kökenden gelişmeye başlar. Embriyolojik gelişim esnasında özellikle 28. ve 42. günler arasındaki patogeneze bağlı gelişim defekti hem dış hem de orta kulakta malformasyonlara neden olur.

Aurikula gebeliğin 5.-6. haftasında 1.-2. brankiyal arkusun dorsal kısmını saran 6 mezenkimal tomurcuktan 12. haftada füzyon yaparak gelişmeye başlar. Dış kulak kanalı gebeliğin 2. ayında 1. brankiyal yarığın oluşturduğu epitelyal çekirdeğin rudimenter meatustan içeriye yani 1. faringeal cebe doğru ilerlemesi ile gelişir. Bu epitelyal çekirdek dış kulak yolunun prekürsörüdür. Kanal oluşumu 4. aya kadar devam eder. 4. aydan itibaren ise timpanik kemik gelişmeye başlar ve 7. ayda DKY 2/3 medialinin gelişimi tamamlanır. Mastoid posteroinferior planda gelişirken timpanik kavite de genişler ve fasiyal sinir normal anatomik pozisyonunu alır.



Orta kulak boşluğu, östaki tüpü, mastoid ve timpanomastoid mukoza 1. brankiyal cepten gelişir. Timpanik kavite 7.-8. ayda kemikçik zincir etrafında genişler ve mukoza ile örtülür. Mastoid havalanması doğumdan sonra gelişmeye başlar ve 10-15 yaşlarına kadar gelişmeye devam eder. Orta kulak kemikçikleri gebeliğin 2. ayında 1. ve 2. brankiyal arklardan gelişmeye başlayıp 4. ayda son şekillerini alırlar. KZ ile ilgili en sık rastlanan malformasyon inkus-malleus füzyonudur.<sup>2</sup>

### **2.3. İŞİTME FİZYOLOJİSİ**

Ses enerjisi bir enerji kaynağından üretilen katı, sıvı ya da gaz gibi bir ortamda yayılan mekanik bir titreşim dalgasıdır. Ses boşlukta iletilmez. Partiküllerin sıkışma ve açılmasıyla oluşan bir tam siklus ile ses frekansı oluşur. Ses frekansı bir saniyede oluşan siklusların sayısıdır. Hertz (Hz) birimi ile ifade edilir. Yüksek frekans tiz sesleri, düşük frekans pes sesleri ifade eder. İnsanlar 20-20000 Hz frekansları arasındaki sesleri işitirler. Konuşma sesleri 500-2000 Hz arasındadır. Şiddet ise ses enerjisinin sayısal ifadesidir.

Orta kulak, sesin iç kulağa iletilmesinin yanı sıra şiddetli sestten iç kulağı korur. Ses dalgaları gaz ortamdan sıvı ortama yani perilenfe geçerken enerjinin bir kısmı geri döner. Ortamdaki partiküllerin ses dalgalarına gösterdiği dirence akustik rezistans denir. İnsanda hava ortamından sıvı ortama yani perilenfe geçen ses dalgalarının bu rezistanstan dolayı uğradığı kayıp 30 dB'dir. Bu kayıp orta kulaktaki bazı mekanizmalarla sesin şiddeti arttırılarak telafi edilir. Pars tensa ses dalgalarıyla titreşir ve ses enerjisi manubrium mallei ve kemikçik zincire aktarılır. Kemikçik zincirin kaldıraç etkisi de sesin şiddetini arttırır. Ayrıca TM ve oval pencere arasındaki yüzey farkı da sesin şiddetinin artmasına yardımcı olur. Bu şekilde 26 dB'lik bir artış sağlanır. Perilenfin ses dalgalarıyla titreşmesi ile bazal membran uyarılır. Perilenfin titreşmesinde oval ve yuvarlak pencereler rol oynar. Oval pencereye gelen ses enerjisi yukarıda bahsettiğimiz mekanizmalar nedeniyle yükseltilecek geldiği için yuvarlak pencereden fazladır. M. tensor timpani ve m. stapedius gürültüye karşı iç kulağı korurlar. Ayrıca tuba östaki de orta kulak basıncını dengeleyerek timpanik membranın titreşmesini sağlarlar.<sup>12</sup>

### ***İç Kulak Fizyolojisi***

İşitmenin algılanması birkaç fazda gelişir. Ses dalgalarının korti organına iletilmesi ses enerjisi ile sağlanan mekanik bir olaydır. Korti organına ulaşan akustik enerji, nöroepitelyal hücrelerde elektrik potansiyellerine dönüştürülür. Elektrik potansiyelleri sinir lifleri tarafından temporal lobda bulunan işitme merkezine gelir ve burada analiz edilir. Bununla ilgili çeşitli araştırmacılar tarafından farklı teoriler ortaya atılmıştır. Bunlardan en çok kabul gören teori Von Bekesy tarafından ileri sürülen ilerleyen dalga(travelling wave) teorisidir.

*İlerleyen dalga teorisi:* Bu teoriye göre stapes hareketi ile perilenfte oluşan dalga baziler membranı tabandan apekse doğru hareketlendirir. Oluşan titreşimler enine ve boyuna yayılırlar. İletim dalgası, baziler membran üzerinde uyarının taşındığı frekansa uyan bölgede maksimum amplitüde ulaşır ve bu bölgeyi hareket ettirerek fibrilleri uyarır. Kokleaya gelen titreşimler iç kulak sıvılarında oval pencereden yuvarlak pencereye doğru harekete neden olurlar. Bu titreşimler skala vestibulide ilerlerken perilenf direnci ile her frekanstaki titreşim için özel bir yerde olmak üzere baziler membran üzerine yöneltilirler. Böylece koklea kanalı skala timpaniye doğru iletilir. Bu esnada skala timpaninin sonunda bulunan yuvarlak pencere zarından giren orta kulak havasındaki titreşimler bu harekete kısmen karşı koyarlar. Bu dalgalanma hareketi korti organının uyarılmasına neden olur. Baziler membran titreşirken, üstündeki siliyalı hücreler tektoryal membrana çarpıp ayrılırlar ve uyarılan koklea kısmında ses dalgalarının mekanik enerjisi elektro-kimyasal enerjiye dönüşür. Bu sayede impulslar oluşur ve bu impulslar 8. sinir lifleri ile merkeze iletilir. Seslerin iç kulaktan merkeze iletilirken izledikleri yol şöyledir. Koklear çekirdek, superior oliva, inferior kollikül ve medial genikulat cisim. Bu ses uyarıları kortekse ulaşınca önceki bilgilere göre tanımlanırlar. Ancak yeni doğmuş bebeklerde önceden oluşturulmuş bir ses belleği olmadığından 2-5 yaşına kadar duyduğu sesleri kortekste biriktirir, birleştirir ve yorumlayabilecek duruma gelir. Doğumda var olan işitmeye refleks işitme, sonradan kazanılan işitmeye ise bilinçli işitme adı verilir.<sup>12</sup>

## **2.4. İŞİTME KAYIPLARI**

İşitme kayıplarını sınıflandırmada birçok yol vardır. Sınıflamalarda işitme kaybının tipi (Sensörinöral, iletim, mikst), ilerleyiciliği, derecesi, ortaya çıkış zamanı (konjenital, erken başlangıç, geç başlangıç) baz alınır. Etyolojik sınıflamada genetik ve nongenetik faktörler dikkate alınır. Konjenital işitme kaybı doğumdan itibaren var olan ve nedeni bilinmeyen durumu ifade eder. Herediter işitme kaybı ise doğumda var olabildiği gibi sonradan da ortaya çıkabilir. Herediter işitme kayıpları, hastaların eşlik eden herediter anomalilerinin olup olmasına göre sendromik ya da nonsendromik şeklinde sınıflandırılabilir.<sup>11</sup>

### **2.4.1. KONJENİTAL İŞİTME KAYIPLARI**

İnsanlarda konjenital işitme kayıplarının insidansı yaklaşık 1000 canlı doğumda 1'dir. Bunun birçok sebebi vardır ve bunların yaklaşık %50'si genetik faktörlere bağlıdır.<sup>11</sup>

İnsanlar 46 kromozoma sahiptirler ve bunların 44'ü 22 çift kromozomdan oluşmuştur. Diğer 2 kromozom ise seks kromozomları olarak adlandırılır ve erkeklerde XY, bayanlarda XX harfleriyle ifade edilir. Embriyo anne ve babadaki kromozom çiftlerinden birer tane alır ve kendi DNA'sını oluşturur. Bu genlerde oluşan mutasyonlar bazı patolojilere sebep olabilmektedir. Örneğin iç kulağın oluşumunu sağlayan bir proteinin yapısına katkıda bulunan bir gende oluşan mutasyon sonucu işitme kaybı olabilmektedir.<sup>11</sup>

Otozomal dominant hastalıklarda heterozigot bireyler o hastalığın fenotipine sahip olurlar. OD geçişte erkek ve bayan eşit riske sahiptir. Cinsel farklılık yoktur. OR kalıtımda hastalığın fenotipe yansımaları için homozigot olması gerekir. Yine bunlarda da cinsel farklılık yoktur. X'e bağlı kalıtım ya dominant ya da resesiftir. Resesifse kadınların hasta olmaları için homozigot olması gerekir. X'e bağlı geçişte erkeklerse daima hastadırlar. Çünkü tek bir X kromozomu vardır. Mitokondri, kendi DNA'sına sahiptir. Mitokondriyal DNA (mtDNA) yumurta hücresi sitoplazmasında bulunan mitokondriler tarafından kodlandığı için yalnızca anne tarafından belirlenir. Yani mitokondriyal geçiş gösteren patolojiler tamamen maternal kaynaklıdır.<sup>11</sup>

### **2.4.1.1. Sendromik İşitme Kayıpları:**

Sendromik işitme kayıpları işitme kaybıyla birlikte sistemik patolojilerin bulunduğu durumları ifade eder. SNİK görülen 400'den fazla sendrom tanımlanmıştır. Bunlardan başlıcalarını şunlardır.<sup>11</sup>

#### **2.4.1.1.1. Brakiyo-Oto-Renal Sendrom**

OD geçiş gösterir. Brakiyal, otik ve renal patolojilerin birlikte görüldüğü bir sendromdur. 1975'te Melnick tarafından tanımlanmıştır.

Otolojik bulgular; preauriküler çukurluk, preauriküler çıkıntı, auriküler malformasyonlar, mikrotia, dış kulak yolu (DKY) darlığı, ossiküler malformasyonlar, fasiyal sinir dehisansı, oval pencere agenezisi, orta kulak boşluğu darlığı, koklear hipoplazi, koklear displazi, genişlemiş vestibüler akuadukt ve lateral semisirküler kanal hipoplazisidir. İşitme kaybı %90 oranında görülür ve iletim, sensörinöral ya da mikst tip olabilir.<sup>11</sup>

#### **2.4.1.1.2. Nörofibromatozis Tip II (NFII)**

NFII; bilateral vestibüler Schwannoma, ve diğer intrakraniyal ve spinal tümörlerin gelişimi ile karakterizedir. İşitme kaybı genelde sensörinöral tiptir. Vertigo, tinnitus ve fasiyal paralizi eşlik edebilir.<sup>11</sup>

#### **2.4.1.1.3. Stickler sendromu**

1965 yılında Dr. Sticker tarafından tanımlanmıştır. Konjenital vitreus anomalisi, 6 yaşından önce başlayan miyopi, retina dekolmanı, paravasküler pigmentte dejenerasyon, eklem hiper mobilitesi, SNİK, orta hat yarığı ve kraniyofasiyal anomaliler gibi bulguların bulunabileceği bir sendromdur. COL2A1, COL11A1 veya COL11A2 genlerindeki mutasyonlar nedeniyle oluşur.

#### **2.4.1.1.4. Waardenburg Sendromu (WS)**

1951 yılında Petrus Waardenburg tarafından tanımlanmıştır. Tip I'de SNİK, iriste pigmenter bozukluk, medial kantus ve lakrimal punktumda yer değişikliği, beyaz perçem ve distopia kantarum(gözlerin iç köşeleri arasındaki mesafenin artması) ile karakterizedir. Nedeni PAX3 mutasyonudur. Tip II'de distopia kantarum yoktur. Tip

III'te ise tip I'e ek olarak üst ekstremitelerde hipoplazi ya da kontraktür vardır. Tip IV WS ile hirschprung hastalığının birlikte görülmesidir.

#### **2.4.1.1.5. Pendred Sendromu**

Vaughan Pendred tarafından 1896 yılında tanımlanmıştır. OR geçiş gösterir. Konjenital işitme kaybı ve guatr ile karakterizedir. Pendrini kodlayan SLC26A4 genindeki mutasyon nedeniyle oluşur. İşitme kaybı genellikle prelingual, bilateral ve çok ileri derecedir. Radyolojik bulgularda genişlemiş vestibüler kanal ve mondini displazisi görülebilir.

#### **2.4.1.1.6. Usher Sendromu**

SNİK, retinitis pigmentosa ve vestibüler disfonksiyonla karakterize bir sendromdur. ABD'de konjenital işitme kayıplı hastalar arasında görülme oranı %3-6'dır. 3 tipi vardır. OR geçişlidir. En az 5 farklı Usher geni vardır.

#### **2.4.1.1.7. Alport Sendromu (AS)**

X'e bağlı (%80), OR veya OD geçiş gösterebilen bir tip 4 kollajen hastalığıdır. Kronik böbrek yetmezliği (KBY) ile beraber olan veya olmayan pozitif aile hikayeli hematüri, progresif SNİK, anterior lentikonus veya makuler benekler gibi göz bulguları, glomeruler bazal membranda histolojik değişikliklerden en az 3 kriterin bulunması ile tanı konur. COL4A5 mutasyonları X'e bağlı AS'nun sebebidir.

#### **2.4.1.1.8. Mitokondriyal Sendromlar**

Sendromik mitokondriyal hastalıkların yaklaşık %70'inde işitme kaybı görülür. Bu hastalıklara MELAS Sendromu, MERRF sendromu ve Kearns-Sayre Sendromu örnek olarak verilebilir.

MELAS Sendromu, mitokondriyal ensefalopati, laktik asidoz ve epizodik felç ile karakterizedir. İşitme kaybı sensörinöral, bilateral ve progresiftir. MERRF sendromunda işitme kaybı, ataksi, demans, optik sinir atrofi ve boy kısalığı görülür. Kearns-Sayre Sendromunda atipik retinal pigmentasyon, eksternal oftalmopleji ve 20 yaş altında başlayan kalp bloğu görülür. Hastaların yarısında SNİK görülür.

### **2.4.1.2. Nonsendromik İşitme Kayıpları**

Diğer sistemik bulgular olmadan sadece işitme kaybı olması nonsendromik işitme kaybı olarak adlandırılır. Konjenital işitme kayıplarının %70'ini oluştururlar. Bunların da yaklaşık %80'i OR, % 18'i OD, %2'si X'e bağlı ya da mitkondriyaldir.<sup>11</sup>

#### **2.4.1.2.1. Otozomal Dominant Nonsendromik İşitme Kayıpları (ADNSHL)**

Bu güne kadar OD nonsendromik işitme kaybına sebep olan 17 gen bulunmuştur. Genellikle postlingual, orta derece ve progresif karakterli işitme kaybı vardır.<sup>11</sup> İşitme kaybının yüksek frekanslara doğru arttığı alçak frekanslarda normal bir odyogram olduğu görülür. İşitme kaybı postlingual dönemde başladığından dolayı bu çocuklarda konuşma daha iyidir. Kayıp zamanla alçak frekansları da etkilemeye başlar. Zamanla orta dereceden ileri derece işitme kaybına dönüşebilir. DFNA1'de farklı bir odyogram görülür. Bu gen mutasyonu olan ADNSHL hastalarında diğer DFNA genlerinin genel özelliğinden farklı olarak ilerleyici alçak frekans işitme kaybı olur.<sup>2</sup>

#### **2.4.1.2.2. Otozomal Resesif Nonsendromik İşitme Kayıpları (ARNSHL)**

OR nonsendromik işitme kayıpları çoğunlukla prelingualdır.<sup>11</sup> Genellikle ileri ya da çok ileri derecede tüm frekansları etkileyen SNİK görülür.<sup>2</sup> Bunlara sebep olan 17 gen bulunmuştur.<sup>11</sup>

Otozomal resesif nonsendromik işitme kaybı (ARNSHL) akraba evliliğinin yaygın olduğu ülkelerde daha sık görülmektedir. ARNSHL, DFNB gen lokusunda yer alır.<sup>3</sup> 13q11-12 kromozomundaki DFNB1 lokusunda 2 gen yer alır. Bunlar konneksin 26 (cx26) proteinini kodlayan GJB2 (gap junction beta 2) ve konneksin 30 (cx30) proteinini kodlayan GJB6 genleridir. Bu proteinler, komşu hücreler arasında gap-junction bağlantıları üzerinden elektrofiziksel bağlantı kurmakla görevlidirler. Gap-junction, konneksin denem ve her bir komşu hücrede birer parçası bulunan iki adet yarım kanaldan oluşur. Her bir konneksin ise altı adet konneksin subünitten oluşur. Cx 26 ve cx 30'un iç kulakta stria vaskularise potasyum geçişini sağlamak gibi iyon transportu, endokoklear birimin korunması ve homeostaz gibi görevleri vardır.<sup>5</sup> Cx 26 mutasyonları genellikle prelingual başlangıçlı ve bilateral nonsendromik işitme kaybına neden olur. İşitme kaybının derecesi de hafiften çok ileri dereceye kadar değişebilir.<sup>5</sup> Genetik çocukluk çağı SNİK vakalarının yaklaşık %40-60'ından

sorumlu olan gen cx26'dır. GJB2 geninde yüzden fazla mutasyon saptanmıştır. c.35delG mutasyonu beyaz ırkta en sık görülen GJB2 mutasyonudur. c.35delG kuzey ve güney Avrupalılarda sık görülür. Bazı Avrupa ülkelerinde normal işiten populasyonda c.35delG mutasyon prevalansı %2-4'tür.<sup>6</sup> Orta Avrupa'da hipoakuzili hastalarda yapılan çalışmalarda p.W24X mutasyonunun c.35delG mutasyonundan sonra 2. sıklıkta olduğu bildirilmiştir. p.W24X mutasyonunun en yüksek insidansı Asyalılarda, Avrupa'da ise romanlarda görülür.<sup>4</sup> IVS1+1G >A mutasyonu Macarlarda, Çeklerde ve Türklerde sıklıkla görülür.<sup>5</sup>

Temporal kemik anomalileri DFNB1'de pek görülmediğinden rutin temporal kemik görüntülemeye gerek yoktur.<sup>11</sup> Genetik test çalışması GJB2'ye bağlı işitme kaybının teşhis edilmesini sağlar. Mutasyon taramaları sayesinde genetik danışmanlık ve rekürrens ihtimalinin değerlendirilmesi sağlanır. Yapılan birçok çalışma GJB2'ye bağlı işitme kaybı olanlarda koklear implantın daha iyi sonuç verdiği gösterilmiştir.<sup>11</sup>

#### **2.4.1.2.3. X'e Bağlı Nonsendromik İşitme Kayıpları**

Bunlar nonsendromik işitme kayıplarının %2'sinden daha azından sorumludurlar.<sup>11</sup> İşitme kaybı genellikle prelingual başlangıçlı ve stabildir. Nadiren ilerleme gösterir. Hafif dereceden çok ileri dereceye kadar geniş bir aralıkta yer almakla beraber sıklıkla çok ileri derece ve tüm frekansları kapsayan işitme kaybı gözlenir.<sup>2</sup> Beş lokus ve bir gen tanımlanmıştır. Bunlardan DFNB1 daha sonra sendromik işitme kayıplarına dahil edilmiştir. X'E bağlı nonsendromik işitme kaybına neden olan genlerden en sık görüleni DFNB3'tür. DFNB3'e bağlı işitme kaybı, POU3F419 olarak adlandırılan bir kopyalama faktöründeki mutasyonlardan kaynaklanır. Stapes fiksasyonu, internal işitme kanalında genişleme ve vestibulumda dilatasyon gibi bulguları vardır. İşitme kaybı genellikle mikst tiptedir. Diğer lokuslardan kaynaklanan işitme kayıpları değişkenlik gösterir.<sup>11</sup>

#### **2.4.1.2.4. Mitokondriyal Nonsendromik İşitme Kayıpları**

Bu tip işitme kayıpları farklı mtDNA mutasyonlarından kaynaklanmaktadır. Bunlardan en iyi incelenen 1555 A-G mtDNA mutasyonudur. Bu mutasyonun aminoglikozid ototoksisitesi ile ilişkisi vardır. İşitme kaybı orta ya da yüksek frekansları tutar ve ilerleyici bir seyir gösterir. Presbiakuzinin de mitokondriyal sebebe bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bunun sebebi yaşlanmış kokleada mtDNA mutasyonunun arttığına gösterilmesidir.<sup>11</sup>

**Tablo 1: İnsanlarda nonsendromik işitme kaybına sebep olan OR genler**

<b>Lokus</b>	<b>Gen</b>	<b>Referans</b>
<u>DFNB1A</u>	<u>GJB2</u>	<u>Kelsell et al., 1997</u>
<u>DFNB1B</u>	<u>GJB6</u>	<u>Del Castillo et al., 2002</u>
<u>DFNB2</u>	<u>MYO7A</u>	<u>Liu et al., 1997 ; Weil et al., 1997</u>
<u>DFNB3</u>	<u>MYO15A</u>	<u>Wang et al., 1998</u>
<u>DFNB4</u>	<u>SLC26A4</u>	<u>Li et al., 1998</u>
<u>DFNB6</u>	<u>TMIE</u>	<u>Naz et al., 2002</u>
<u>DFNB7/11</u>	<u>TMC1</u>	<u>Kurima et al., 2002</u>
<u>DFNB8/ 10</u>	<u>TMPRSS3</u>	<u>Scott et al., 2001</u>
<u>DFNB9</u>	<u>OTOF</u>	<u>Yasunaga et al., 1999</u>
<u>DFNB12</u>	<u>CDH23</u>	<u>Bork et al., 2001</u>
<u>DFNB15/72/95</u>	<u>GIPC3 (see note 1)</u>	<u>Ain et al., 2007 ; Rehman et al., 2011 ; Charizopoulou et al., 2011</u>
<u>DFNB16</u>	<u>STRC</u>	<u>Verpy et al., 2001</u>
<u>DFNB18</u>	<u>USH1C</u>	<u>Ouyang et al., 2002 ; Ahmed et al., 2002</u>
<u>DFNB21</u>	<u>TECTA</u>	<u>Mustapha et al., 1999</u>
<u>DFNB22</u>	<u>OTOA</u>	<u>Zwaenepoel et al., 2002</u>
<u>DFNB23</u>	<u>PCDH15</u>	<u>Ahmed et al., 2003</u>
<u>DFNB24</u>	<u>RDX</u>	<u>Khan et al., 2007</u>
<u>DFNB25</u>	<u>GRXCR1</u>	<u>Schraders et al., 2010</u>
<u>DFNB28</u>	<u>TRIOBP</u>	<u>Shahin et al., 2006 ; Riazuddin et al., 2006</u>
<u>DFNB29</u>	<u>CLDN14</u>	<u>Wilcox et al., 2001</u>
<u>DFNB30</u>	<u>MYO3A</u>	<u>Walsh et al., 2002</u>
<u>DFNB31</u>	<u>WHRN</u>	<u>Mburu et al., 2003</u>
<u>DFNB35</u>	<u>ESRRB</u>	<u>Collin et al., 2008</u>
<u>DFNB36</u>	<u>ESPN</u>	<u>Naz et al., 2004</u>
<u>DFNB37</u>	<u>MYO6</u>	<u>Ahmed et al., 2003</u>
<u>DFNB39</u>	<u>HGF</u>	<u>Schultz et al., 2009</u>
<u>DFNB42</u>	<u>ILDR1</u>	<u>Borck et al., 2011</u>
<u>DFNB44</u>	<u>ADCY1</u>	<u>Santos-Cortez et al., 2014</u>
<u>DFNB48</u>	<u>CIB2</u>	<u>Riazuddin et al., 2012</u>
<u>DFNB49</u>	<u>MARVELD2</u>	<u>Riazuddin et al., 2006</u>
<u>DFNB49</u>	<u>BDP1</u>	<u>Giroto et al., 2013</u>
<u>DFNB53</u>	<u>COL11A2</u>	<u>Chen et al., 2005</u>
<u>DFNB59</u>	<u>PJK</u>	<u>Delmaghani et al., 2006</u>
<u>DFNB61</u>	<u>SLC26A5</u>	<u>Liu et al., 2003</u>
<u>DFNB63</u>	<u>LRTOMT/COMT2</u>	<u>Ahmed et al., 2008 ; Du et al., 2008</u>
<u>DFNB66/67</u>	<u>LHFPL5</u>	<u>Tili et al., 2005 ; Shabbir et al., 2006 ; Kalay et al., 2006</u>
<u>DFNB70</u>	<u>PNPT1</u>	<u>von Ameln et al., 2012</u>
<u>DFNB74</u>	<u>MSRB3</u>	<u>Waryah et al., 2009 ; Ahmed et al., 2011</u>
<u>DFNB76</u>	<u>SYNE4</u>	<u>Horn et al., 2013</u>
<u>DFNB77</u>	<u>LOXHD1</u>	<u>Grillet et al., 2009</u>



<u>DFNB79</u>	<u>TPRN</u>	<u>Rehman et al., 2010 ; Li et al., 2010</u>
<u>DFNB82</u>	<u>GPSM2</u>	<u>Walsh et al., 2010</u>
<u>DFNB84</u>	<u>PTPRQ</u>	<u>Schraders et al., 2010</u>
<u>DFNB84</u>	<u>OTOGL</u>	<u>Yariz et al., 2012</u>
<u>DFNB86</u>	<u>TBC1D24</u>	<u>Rehman et al., 2014</u>
<u>DFNB88</u>	<u>ELMOD3</u>	<u>Jaworek et al., 2013</u>
<u>DFNB89</u>	<u>KARS</u>	<u>Santos-Cortez et al., 2013</u>
<u>DFNB91</u>	<u>GJB3</u>	<u>Liu et al., 2000</u>
<u>DFNB93</u>	<u>CABP2</u>	<u>Schrauwen et al., 2012</u>
<u>DFNB98</u>	<u>TSPEAR</u>	<u>Delmaghani et al., 2012</u>
<u>DFNB101</u>	<u>GRXCR2</u>	<u>Imtiaz et al., 2014</u>
<u>DFNB102</u>	<u>CLIC5</u>	<u>Seco et al., 2014</u>
	<u>SERPINB6</u>	<u>Sirmaci et al., 2010</u>
	<u>OTOG</u>	<u>Schraders et al., 2012</u>
	<u>EPS8</u>	<u>Behlouli et al., 2014</u>

**Tablo 2: İnsanlarda nonsendromik işitme kaybına sebep olan OD genler**

<b>Lokus</b>	<b>Gen</b>	<b>Referans</b>
	<u>CRYM</u>	<u>Abe et al., 2003</u>
<u>DFNA1</u>	<u>DIAPH1</u>	<u>Lynch et al., 1997</u>
<u>DFNA2A</u>	<u>KCNQ4</u>	<u>Kubisch et al., 1999</u>
<u>DFNA2B</u>	<u>GJB3</u>	<u>Xia et al., 1998</u>
<u>DFNA3A</u>	<u>GJB2</u>	<u>Kelsell et al., 1997</u>
<u>DFNA3B</u>	<u>GJB6</u>	<u>Grifa et al., 1999</u>
<u>DFNA4</u>	<u>MYH14</u>	<u>Donaudy et al., 2004</u>
	<u>CEACAM16</u>	<u>Zheng et al., 2011</u>
<u>DFNA5</u>	<u>DFNA5</u>	<u>Van Laer et al., 1998</u>
<u>DFNA6/14/38</u>	<u>WFS1</u>	<u>Bespalova et al., 2001; Young et al., 2001</u>
<u>DFNA8/12</u>	<u>TECTA</u>	<u>Verhoeven et al., 1998</u>
<u>DFNA9</u>	<u>COCH</u>	<u>Robertson et al., 1998</u>
<u>DFNA10</u>	<u>EYA4</u>	<u>Wayne et al., 2001</u>
<u>DFNA11</u>	<u>MYO7A</u>	<u>Liu et al., 1997</u>
<u>DFNA13</u>	<u>COL11A2</u>	<u>McGuirt et al., 1999</u>
<u>DFNA15</u>	<u>POU4F3</u>	<u>Vahava et al., 1998</u>
<u>DFNA17</u>	<u>MYH9</u>	<u>Lalwani et al., 2000</u>
<u>DFNA20/26</u>	<u>ACTG1</u>	<u>Zhu et al., 2003 ; van Wijk et al., 2003</u>
<u>DFNA22</u>	<u>MYO6</u>	<u>Melchionda et al., 2001</u>
<u>DFNA23</u>	<u>SIX1</u>	<u>Mosrati et al., 2011</u>

<u>DFNA25</u>	<u>SLC17A8</u>	<u>Ruel et al., 2008</u>
<u>DFNA28</u>	<u>GRHL2</u>	<u>Peters et al., 2002</u>
<u>DFNA36</u>	<u>TMC1</u>	<u>Kurima et al., 2002</u>
<u>DFNA41</u>	<u>P2RX2</u>	<u>Yan et al., 2013</u>
<u>DFNA44</u>	<u>CCDC50</u>	<u>Modamio-Hoybjor et al., 2007</u>
<u>DFNA48</u>	<u>MYO1A</u>	<u>Donaudy et al., 2003</u>
<u>DFNA50</u>	<u>MIRN96</u>	<u>Mencia et al., 2009</u>
<u>DFNA51</u>	<u>TJP2</u>	<u>Walsh et al., 2010</u>
<u>DFNA56</u>	<u>TNC</u>	<u>Zhao et al., 2013</u>
<u>DFNA64</u>	<u>SMAC/DIABLO</u>	<u>Cheng et al., 2011</u>
	<u>TBC1D24</u>	<u>Azaiez et al., 2014; Zhang et al., 2014</u>

**Tablo 3: İnsanlarda nonsendromik işitme kaybına sebep olan X kromozomu genleri**

<b>Lokus</b>	<b>Gen</b>	<b>Referans</b>
<u>DFNX1</u> (DFN2)	<u>PRPS1</u>	<u>Liu et al., 2010</u>
<u>DFNX2</u> (DFN3)	<u>POU3F4</u>	<u>De Kok et al., 1995</u>
<u>DFNX4</u> (DFN6)	<u>SMPX</u>	<u>Schraders et al., 2011 ; Huebner et al., 2011</u>
	<u>COL4A6</u>	<u>Rost et al., 2013</u>

**Tablo 4: İnsanlarda nonsendromik işitme kaybına sebep olan mitokondriyal genler**

<b>Gen</b>	<b>Mutasyon</b>	<b>Referans</b>
<u>MTRNR1</u>	1555A->G	<u>Prezant et al., 1993 ; Usami et al., 1997 ; Estivill et al., 1998</u>
<u>MTRNR1</u>	1494C->T	<u>Zhao et al., 2004</u>
<u>MTRNR1</u>	961 t	<u>Bacino et al., 1995 ; Casano et al., 1999</u>
<u>MTTS1</u>	7445A->G	<u>Reid et al., 1994 ; Fischel-Ghodsian et al., 1995 ; Sevier et al., 1998</u>
<u>MTTS1</u>	7472insC	<u>Tiranti et al., 1995 ; Jaksch et al., 1998a ; Jaksch et al., 1998b ; Schuelke et al., 1998 ; Verhoeven et al., 1999</u>
<u>MTTS1</u>	7510T->C	<u>Hutchin et al., 2000</u>

## 2.4.2. TANI VE TEDAVİ

İşitme kayıplı hastaların değerlendirilmesinde otolaringolog, klinik genetik uzmanı, odyolog ve oftalmolog birlikte hareket etmelidir. Otolaringolog tüm tedaviyi koordine etmelidir. İyi bir anamnez, fizik muayene ve odyolojik değerlendirme etyolojinin ortaya konmasında çok önemlidir. Sendromik işitme kayıplarının değerlendirilmesinde anamnez ve fizik muayenede sistemik bulgulara yönelik de inceleme yapılması gerekir. Ayrıca intrauterin enfeksiyonlar, menenjit, hipoksi ve ototoksik ilaçlar gibi işitme kaybı yapan başka sebepler de araştırılmalıdır.<sup>11</sup>

Odyolojik değerlendirme tanıda oldukça değerlidir. İşitsel beyin sapı cevapları (ABR) ve otoakustik emisyonlar (OAE) gibi elektrofizyolojik testler işitme bozukluklarının tespitinde önemli rol oynar. 6 ayını dolduranlarda ise davranışsal testler yapılabilir.<sup>11</sup>

Çok iyi bir anamnez ve fizik muayeneden sonra dahi hastaların %30'unda işitme kaybının etyolojisi bulunamayabilir. Tanı için ek araştırmalar yapmak gerekir. Geçmişte bunlar için birçok test yapılırken günümüzde genetik taramanın bu testlerin neredeyse tamamının yerini aldığını söyleyebiliriz. GJB2 mutasyonları için komplet tarama yapılmalıdır. DFNB1 tanısı konduysa ileri testlere ihtiyaç yoktur. Tanı için kazanılmış konjenital işitme kayıpları nedenleri de düşünülmelidir. En sık neden intrauterin sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonudur. İnceleme neonatal dönemde mutlaka yapılmalıdır. Herediter işitme kayıplarının incelenmesinde NFII şüphesi durumunda, ilerleyici işitme kaybı varsa ve odyolojik incelemelerde retrokoklear patoloji düşünülüyorsa MR çekilmelidir. Bunların dışında tiroid fonksiyon testleri, idrar tetkiki, EKG, renal USG gibi tetkikler de yapılabilir.<sup>11</sup>

Eğer GJB2 tanısı konduysa ek testlere ihtiyaç yoktur. Çünkü eşlik eden hastalık yoktur. Bu durumda hasta ve ailelerine klinik genetik uzmanınca genetik danışmanlık verilmelidir. Green ve ark. yaptıkları çalışmada çocuklarında işitme kaybı olup normal işitmesi olan ebeveynlerin ikinci çocuklarında işitme kaybı ihtimalini %17,5 olarak bulmuşlardır.<sup>11</sup>

Çok ileri derecede işitme kaybı olan hastalarda koklear implant tedavisi gittikçe önem kazanmaktadır. Konuşma gelişiminin olumsuz etkilenmemesi için işitme kayıplarının erken teşhis ve tedavisi çok önemlidir. Yenidoğan işitme tarama programı erken teşhiste büyük öneme sahiptir. Çocuklarda ilk 3 ila 6 ayda kesin tanı konularak işitme cihazı ile rehabilitasyona başlanmalıdır.<sup>11</sup>

### 3. YÖNTEM

Bu çalışmaya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda 2013-2014 yıllarında konjenital işitme kaybı tanısı konan veya daha önce tanısı konmuş olan 0-12 yaş arası 115 hasta ile işitmesi normal olan rastgele seçilmiş aynı yaş grubundan 60 kontrol grubu dahil edildi. İşitme kayıplı hastaların 72'sine işitme cihazı uygulanırken 43'üne koklear implant tedavisi uygulanmıştır. Hastaların işitme kaybı dereceleri hafiften çok ileri dereceye kadar değişmektedir. Hastaların tamamı prelingual konjenital sensörinöral işitme kaybı olan hastalardır. Hastalarda ya da kontrol grubunda sendrom düşündürecek ek sistemik bulgular bulunmamaktadır. Bu tür bulguları olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışma öncesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2013/151 karar sayısı ile onay alındı. Çalışmaya alınan tüm olgulara çalışma hakkında sözlü olarak bilgi verildi, çalışmayı kabul eden olguların ailelerinden aydınlatılmış onam formu imzalatıldıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Olguların ayrıntılı öyküsü alındı, fizik muayeneleri ve odyolojik incelemeleri yapıldı.

Hastalardan ve kontrol grubundan pıhtılaşma olmaması için etilendiamintetraasetik asitli (EDTA) tüplere kan alındı. Alınan bu kan örnekleri +4 °C'de belirli süre saklandı. Kan örneklerinin toplanması tamamlandıktan sonra bu örneklerden DNA izolasyonu yapıldı. EDTA'lı tüplerde bulunan çalışılacak kan örneklerinin spin metot yöntemiyle tam kandan DNA izolasyonları gerçekleştirildi. DNA'ların miktarını ölçmek için spektrometre cihazında mikrolitredeki DNA miktarları örneklerde ölçüldü.

Elde edilen DNA'larda Connexin geni ile ilgili analiz için öncelikle bu gen bölgesinin denatürasyonu termal bloklarda yapıldı. Ardından MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) kiti kullanılarak problemlerin hibridizasyon işlemi için termal bloklarda 16-20 saat inkübasyona bırakıldı. Sonra yine termal bloklarda DNA ile hibridize olan problemlerin birbiriyle yapışması için MLPA kiti kullanılarak ligasyon işlemleri yapıldı. Sonradan PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu) yöntemi ile PCR cihazlarında Connexin gen bölgesi çoğaltılması sağlandı.

PCR işlemi bittikten sonra, ABI PRISM ® 310 Genetic Analyzer cihazında kapiller elektroforez yöntemiyle örnekler yürütüldü. Çıkan fragman analiz sonuçları Coffalyser adlı bir programa aktarılıp yorumlandı.

İstatistiksel değerlendirmede SPSS 18,0 paket istatistik programı kullanıldı. Veriler ortalama artı-eksi standart sapma olarak özetlendi. Verilerin karşılaştırılması t testi ile yapıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılması ise Ki-Kare testi ile yapıldı.  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. SONUÇLAR

Çalışma nonsendromik sensörinöral işitme kayıplı 115 hasta ve işitmesi normal olan 60 kontrol grubundan oluşmaktadır. Çalışma grubunun 58'i erkek (%50,4), 57'si kız (%49,6) hastadan, kontrol grubunun 31'i erkek (%51,6) ve 29'u kızdan (%48,4) oluşmaktadır. Çalışma toplamda 89 erkek (%50,9) ve 86 kız (%49,1) bireyden oluşmaktadır. Yaş aralığı 0-12 yaş arasındadır. Vaka grubu yaş ortalaması 5,3, kontrol grubu yaş ortalaması 6,1'dir (Tablo 5). Vaka ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımları arasında belirgin farklılık yoktur ( $p>0,05$ ).

**Tablo 5: Tüm olguların demografik özellikleri, işitme kaybı dereceleri, tedavi yöntemi ve saptanan mutasyonları gösteren tablo. (C: Cinsiyet, İK: İşitme kaybı, X:Çalışma dışı bırakılan olgular)**

No	Yaş	C	Ailede İK	Akraba evliliği	Özgeçmiş	İK Derecesi	Tedavi	Mutasyon
1V	2	E	VAR	-	-	ÇOK İLERİ	Kİ	POU3F4(Het. del.)
2V	2,5	K	VAR	VAR	-	ÇOK İLERİ	Kİ	-
3V	6,5	K	VAR	-	-	ÇOK İLERİ	Kİ	-
4V	8	E	-	-	-	ÇOK İLERİ	Kİ	POU3F4(Het. del.)
5V	2,5	K	-	-	-	ÇOK İLERİ	Kİ	-
6V	3,5	E	-	-	Rh UYUŞMAZL	ÇOK İLERİ	Kİ	35delG(Hom. del.)
7V	2	K	-	-	-	ÇOK İLERİ	Kİ	-
8K	6	E	VAR	VAR	-	-	-	WFS-1(Ex:8-Het del), POU3F4(Het del)
9K	7	E	VAR	-	-	-	-	POU3F4(Het

								del)
<b>10K</b>	2	E	-	VAR	-	-	-	POU3F4(Het del)
<b>11V</b>	2	K	-	-	KONVULZİ YON	ÇOK İLERİ	Kİ	35delG(Het. del.)
<b>12K</b>	8	K	-	-	TALASEMİ TAŞ	-	-	Gjb2(Ex1, Upstream Het del), Gjb3(Het del), Gjb6(Het tripl.)
<b>13V</b>	8	E	VAR	VAR	Rh UYUŞMAZL .	ÇOK İLERİ	Kİ	POU3F4(Het del)
<b>14V</b>	4	E	VAR	-	-	ÇOK İLERİ	İC	POU3F4(Het. del.)
<b>15K</b>	5	K	-	-	-	-	-	-
<b>16K</b>	8	K	-	-	-	-	-	GJB6(het. del.), GJB3(Het. del.), WFS-1(Ex:5 ve ex:7-Het. del.), ZMYM(Het. del.) GJB2(Upstream: het. del.)
<b>17V</b>	3	K	VAR	-	-	İLERİ	İC	35delG(Hom. del.)
<b>18V</b>	4	E	-	VAR	-	İLERİ	İC	POU3F4(Het. del.)
<b>19V</b>	7	K	-	VAR	-	ÇOK İLERİ	İC	-
<b>20V</b>	2,5	E	-	-	EPİLEPSİ	ORTA	İC	POU3F4(Het del)
<b>21V</b>	1	K	-	-	PREMATÜR	ORTA	İC	-
<b>22V</b>	11	K	-	-	-	ÇOK İLERİ	İC	-
<b>23V</b>	7	K	-	-	-	ORTA	İC	35delG(Hom.



								del.)
<b>24V</b>	8	E	VAR	-	-	İLERİ	İC	POU3F4(Het del)
<b>25K</b>	5	E	VAR	-	-	-	-	IVS1+1G>A(Het. t. dupl.), 313del14(Het. del.), POU3F4(Het. del.), ZMYM(Het. del.)
<b>26K</b>	10	K	-	-	-	-	-	GJB3(Ex:3-Het. dupl.)
<b>27K</b>	3	E	-	-	-	-	-	-
<b>28K</b>	4	K	VAR	VAR	DDA	-	-	-
<b>29K</b>	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>30K</b>	8	K	-	-	-	-	-	-
<b>31K</b>	5	K	-	-	-	-	-	-
<b>32K</b>	12	E	-	-	ASTIM	-	-	-
<b>33K</b>	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>34V</b>	2	K	-	-	-	İLERİ	İC	35delG(Hom. del.)
<b>35V</b>	6ay	K	-	VAR	-	İLERİ	İC	-
<b>36V</b>	8	K	-	VAR	Rh UYUŞMAZL .	İLERİ	İC	313del14(Het. del.), WFS-1(Ex:5-Hom. dupl.)
<b>37V</b>	9	K	-	VAR	DDA	İLERİ	İC	-
<b>38V</b>	12	K	VAR	-	-	HAFİF	-	-
<b>39V</b>	7	K	-	VAR	-	ÇOK İLERİ	İC	-
<b>40V</b>	6ay	K	VAR	-	-	ÇOK İLERİ	İC	-
<b>41V</b>	3	K	-	VAR	-	ÇOK İLERİ	Kİ	-

42V	2	K	-	VAR	-	İLERİ	İC	-
43V	6	K	-	VAR	-	İLERİ	İC	-
44V	3,5	E	-	VAR	-	ÇOK İLERİ	Kİ	-
45K	6	E	-	-	-	-	-	-
46V	4,5	E	VAR	VAR	-	ORTA	İC	-
47V	2,5	K	VAR	-	PREMATÜR	ÇOK İLERİ	Kİ	-
48V	6ay	E	-	-	-	ORTA	İC	-
49K	12	E	-	-	-	-	-	-
50V	1	E	-	-	PREMATÜR	İLERİ	İC	-
51V	6	E	VAR	-	-	ÇOK İLERİ	İC	-
52V	3	E	VAR	VAR	-	İLERİ	İC	-
53V	9ay	K	VAR	-	-	ÇOK İLERİ	İC	-
54V	11	K	VAR	VAR	-	ORTA	İC	35delG(Hom. del.), GJB6(Ex:3-het. dupl.), WFS- 1(Ex:7-het. del.)
55V	9	E	-	VAR	-	İLERİ	Kİ	-
56V	2	E	VAR	VAR	-	İLERİ	İC	-
57V	3	K	-	VAR	-	ÇOK İLERİ	Kİ	-
58V	2	E	-	-	-	ÇOK İLERİ	Kİ	IVS1+1G>A(He t. del.), WFS- 1(Ex:1-4-6:het. del.)
59V	2,5	K	VAR	-	-	ÇOK İLERİ	Kİ	-
60V	1	E	VAR	VAR	-	ÇOK İLERİ	İC	35delG(Hom. del.)
61V	9ay	K	-	-	PREMATÜR	İLERİ	İC	-
62V	5	E	VAR	VAR	-	İLERİ	İC	-

63V	8	E	VAR	-	-	ÇOK İLERİ	Kİ	35delG(Hom. del.)
64V	4,5	E	-	-	-	ÇOK İLERİ	Kİ	-
65V	6	K	VAR	VAR	-	ÇOK İLERİ	Kİ	IVS1+1G>A(He t. dupl.)
66V	12	K	-	-	-	ÇOK İLERİ	İC	-
67V	6ay	K	-	-	-	ORTA İLERİ	İC	-
68V	5,5	E	VAR	VAR	-	İLERİ	İC	-
69V	1	K	-	-	PREMATÜR	ÇOK İLERİ	İC	-
70V	7	E	-	-	DDA, HİPOKSİ	ÇOK İLERİ	İC	-
71V	8	K	-	VAR	-	ORTA İLERİ	İC	-
72V	8	K	VAR	VAR	-	ÇOK İLERİ	Kİ	-
73V	4	E	VAR	VAR	PREMATÜR , DDA, HİDROSEFALİ	ÇOK İLERİ	Kİ	-
74V	2,5	K	-	VAR	-	ÇOK İLERİ	Kİ	-
75V	7	E	-	VAR	-	ÇOK İLERİ	Kİ	-
76K	4	E	-	-	-	-	-	-
77V	7	E	VAR	VAR	-	ORTA İLERİ	İC	-
78K	6	E	-	-	-	-	-	-
79V	3	E	-	VAR	-	İLERİ	İC	-
80V	10	K	-	-	-	ÇOK İLERİ	BSİ	35delG(Hom. del.)
81V	11	E	-	VAR	-	ÇOK İLERİ	İC	-
82V	1,5	E	VAR	VAR	-	ÇOK İLERİ	İC	-

83V	2	E	VAR	-	-	ÇOK İLERİ	İC	-
84V	10	E	VAR	VAR	-	ÇOK İLERİ	İC	-
85V	6	E	VAR	VAR	-	ÇOK İLERİ	İC	-
86V	5	E	-	VAR	-	İLERİ	İC	-
87V	4,5	K	-	VAR	-	ÇOK İLERİ	Kİ	35delG(Het. del.)
88V	3	K	-	-	-	İLERİ	İC	-
89V	1,5	K	VAR	VAR	-	ÇOK İLERİ	Kİ	-
90V	4	E	VAR	-	-	ÇOK İLERİ	Kİ	-
91V	9	E	-	-	PREMATÜR	ÇOK İLERİ	Kİ	-
92V	5,5	K	-	-	-	ÇOK İLERİ	Kİ	-
93K	6	K	-	-	-	-	-	-
94K	4	K	-	-	-	-	-	-
95K	6	E	-	-	-	-	-	-
96V	5	E	VAR	-	-	ÇOK İLERİ	Kİ	35delG(Hom. del.)
97V	3	E	-	-	PREMATÜR , DDA	ÇOK İLERİ	İC	-
98V	8	K	VAR	-	-	ÇOK İLERİ	Kİ	-
99V	9	E	VAR	VAR	-	ÇOK İLERİ	Kİ	35delG(Hom. del.)
100V	3	E	VAR	VAR	-	ÇOK İLERİ	Kİ	-
101V	6	K	VAR	VAR	-	İLERİ	İC	-
102V	6ay	E	VAR	-	RH UYUŞMAZL	ORTA	İC	-
103V	1,5	K	VAR	-	TÜP BEBEK	ORTA	İC	-

104V	3	E	VAR	-	-	ÇOK İLERİ	İC	35delG(Hom. del.)
105V	2,5	K	-	-	-	ÇOK İLERİ	Kİ	101T>C(Het. del.)
106V	12	K	-	VAR	-	İLERİ	Kİ	-
107V	9	E	-	VAR	-	ORTA	İC	-
108V	6	E	-	-	PREMATÜR , DDA, RH UYUŞMAZL .	ÇOK İLERİ	İC	-
109K	5	E	-	-	-	-	-	-
110V	6ay	E	-	-	-	ÇOK İLERİ	İC	-
111V	7	E	-	VAR	RH UYUŞMAZL	ORTA	İC	-
112V	12	K	-	-	-	ÇOK İLERİ	İC	-
113V	12	E	VAR	-	-	ORTA	İC	-
114V	7	E	-	-	-	ORTA	İC	-
115V	4	K	-	-	-	ORTA	İC	-
116V	7	K	-	VAR	-	ÇOK İLERİ	Kİ	-
117V	2	E	VAR	VAR	-	ÇOK İLERİ	Kİ	-
118V	1,5	E	-	-	IUGR	İLERİ	İC	-
119V	12	K	VAR	VAR	-	ÇOK İLERİ	İC	-
120V	6	E	-	-	-	İLERİ	Kİ	-
121V	5	K	VAR	-	-	ÇOK İLERİ	Kİ	-
122V	8	K	VAR	-	-	İLERİ	İC	35delG (Hom. del.)
123K	7	E	-	-	-	-	-	-
124K	6	K	-	-	-	-	-	-
125V	5	K	-	-	-	ÇOK	Kİ	-

						İLERİ		
126V	6ay	E	-	-	-	ORTA	İC	-
127K	8	E	-	-	-	-	-	-
128V	2	K	VAR	VAR	-	ORTA	İC	-
129V	11	E	-	VAR	-	ÇOK İLERİ	İC	-
130V	6	K	VAR	-	-	İLERİ	İC	-
131V	4	E	-	-	-	ORTA	İC	-
132K	4	E	-	-	-	-	-	-
133K	8	E	-	-	-	-	-	-
134K	10	E	-	-	-	-	-	-
135K	8	K	-	-	-	-	-	-
136K	12	K	-	-	-	-	-	-
137K	10	K	-	-	-	-	-	-
138K	8	K	-	-	-	-	-	-
139K	6	E	-	-	-	-	-	-
140K	4	K	-	-	-	-	-	-
141K	5	E	-	-	-	-	-	-
142K	2	K	-	-	-	-	-	-
143K	2	K	-	-	LENFOMA	-	-	35delG(Het. del.)
144K	9	K	-	-	-	-	-	IVS1+1G>A(Het. t. del.)
145K	12	E	-	-	-	-	-	-
146K	8	E	-	-	-	-	-	-
147K	8	E	-	-	-	-	-	-
148K	5	E	-	-	-	-	-	35delG(Het. del.)
149K	4	K	-	-	-	-	-	-
150K	5	K	VAR	-	-	-	-	GJB6(Ex:5-het. del.), GJB3(Ex:2-het. dupl.)
151K	3,5	E	-	-	HİPOTİROİ	-	-	-

					Dİ			
152K	7ay	K	-	-	HİPOTİROİ Dİ	-	-	-
153K	12	E	-	-	-	-	-	-
154K	4	E	-	-	-	-	-	-
155V	12	K	VAR	-	LENFOMA	ÇOK İLERİ	İC	-
156K	6	E	-	-	-	-	-	-
157K	7	K	-	-	-	-	-	-
158K	7	K	-	-	-	-	-	-
159K	3	E	-	-	-	-	-	-
160K	11	K	VAR	-	-	-	-	-
161K	7	K	-	-	-	-	-	-
162K	8	K	-	-	-	-	-	-
163K	5	E	-	VAR	-	-	-	POU3F4(Het dupl.)
164K	8	E	-	-	-	-	-	-
165K	5	K	-	-	-	-	-	-
166V	3,5	E	-	-	-	ÇOK İLERİ	Kİ	-
167V	8	K	VAR	-	KONVULZİ YON	HAFİF	İC	-
168V	8	K	VAR	VAR	-	İLERİ	İC	GJB6(Ex:6A- hom. del.) GJB3(Ex:3b- hom. del.), GJB2(hom. del.), GJB2(Upstream: hom. del.)
169V	5	E	VAR	-	-	ÇOK İLERİ	İC	313del14(Het. dupl., WFS- 1(Ex:1-Het. del.), POU3F4(Hom.

								del.)
<b>170V</b>	12	K	-	-	-	İLERİ	İC	-
<b>171V</b>	7	E	-	-	PREMATÜR E	İLERİ	İC	-
<b>172V</b>	4	E	-	VAR	-	İLERİ	İC	35delG(Hom. del.), IVS1+1G>A(He t. del.), 313del14(Het. dupl.), GJB2(Ex:1-het. del.)
<b>173V</b>	4	K	VAR	VAR	-	ÇOK İLERİ	Kİ	-
<b>174K</b>	11	K	-	VAR	ASTIM	-	-	-
<b>175K</b>	5	E	-	-	-	-	-	-
<b>176K</b>	4	K	-	-	-	-	-	-
<b>177V</b>	3	E	-	-	-	ORTA	İC	-

Cx26 geninde bulunan mutasyonlardan vaka grubunda 12 hastada (%10,5) homozigot ve 3 hastada (%2,6) heterozigot olmak üzere 15 hastada 35delG mutasyonu saptandı. Kontrol grubunda ise homozigot mutasyon görülmezken 2 (%3,4) hastada heterozigot mutasyon saptandı. Toplamda 17 bireyde 35delG mutasyonu bulundu. Çalışmamızda en sık bulunan mutasyon GJB2 geninde bulunan 35delG mutasyonu olmuştur.

Yine aynı gendeki 167delT mutasyonu hiçbir olgumuzda saptanmazken, IVS1+1G>A mutasyonu 3 hastada (%2,6) heterozigot, 2 kontrol grubunda (%3,6) heterozigot olarak görülmüştür. Diğer konneksin 26 gen mutasyonu olan 313del14 3 hastada (%2,6) ve 1 kontrol (%1,7) grubunda heterozigot olarak görülmüştür. 101T>C mutasyonu 1 vaka grubunda (%0,9) heterozigot mutasyon şeklinde izlenmiştir ancak kontrol grubunda saptanmamıştır. 235delC ise hiçbir olgumuzda tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda cx 26 dışında incelenen genlerden cx30 (GJB6) geninde vaka grubunda 1 olguda (%0,9) homozigot, 1 olguda (%0,9) heterozigot mutasyon



saptanmışken kontrol grubunda 3 bireyde (%5) heterozigot mutasyon tespit edilmiştir.

Cx31 (GJB3) geninde 1 vaka grubunda (%0,9) homozigot mutasyon saptanmıştır. 4 kontrol grubunda (%6,7) heterozigot mutasyon tespit edilmiştir. Toplamda 5 mutasyon görülmüştür.

Çalışmamızda incelediğimiz diğer gen WFS1 genidir. Bu çalışmada 4 vaka grubunda (%3,5) ve 2 kontrol grubunda (%3,4) heterozigot mutasyon saptandı. Toplamda 6 bireyde WFS 1 mutasyonu tespit edildi.

X'e bağlı geçiş gösteren POU3F4 gen mutasyonu bizim çalışmamızda vaka grubunda 1 olguda homozigot (%0,9) 7 olguda heterozigot (%6,1) mutasyon olarak saptandı. Beş kontrol grubunda (%8,4) ise heterozigot mutasyon olarak saptandı. Toplamda 8 hastada ve 5 kontrol grubunda olmak üzere 13 bireyde bu mutasyon tespit edildi (Tablo 6). Genotiplemede vaka ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ( $p>0,05$ ).

**Tablo 6: Genotipleme**

GRUPLAR	VAKA (n=115)			KONTROL (n=60)			p
	NORMAL n(%)	HOMOZİGOT n(%)	HETERO ZİGOT n(%)	NORMAL n(%)	HOMOZİGOT n(%)	HETERO ZİGOT n(%)	
35delG	100(86,9)	12(10,5)	3(2,6)	58(96,6)	0	2(3,4)	>0,05
167delT	115(100)	0	0	60(100)	0	0	>0,05
IVS1+1G>A	112(97,4)	0	3(2,6)	58(96,6)	0	2(3,4)	>0,05
313del14	112(97,4)	0	3(2,6)	59(98,3)	0	1(1,7)	>0,05
101T>C	114(99,1)	0	1(0,9)	60(100)	0	0	>0,05
235delC	115(100)	0	0	60(100)	0	0	>0,05
GJB6	113(98,2)	1(0,9)	1(0,9)	57(95)	0	3(5)	>0,05
GJB3	114(99,1)	1(0,9)	0	56(93,3)	0	4(6,7)	>0,05
WFS-1	111(96,5)	0	4(3,5)	58(96,6)	0	2(3,4)	>0,05
POU3F4	107(93)	1(0,9)	7(6,1)	55(91,6)	0	5(8,4)	>0,05

Çalışmamızda 35delG'nin vaka grubunda 203 (%88,2) normal alleli, 27 (%11,8) mutant alleli, kontrol grubunda ise 118 (%98,3) normal alleli, 2 (%1,7) mutant alleli tespit edilmiştir. IVS1+1G>A'nın vaka grubunda 227 (%98,7) normal alleli, 3 (%1,3) mutant alleli, kontrol grubunda ise 118 (%98,3) normal alleli, 2 (%1,7) mutant alleli saptanmıştır. 313del14 mutasyonunun vaka grubunda normal allel

frekans 227 (%98,7) iken mutant allel frekans 3 (%1,3)'tür. Kontrol grubunda ise normal allel 119 (%99,1) ve mutant allel 1 (%0,9)'dir. 101T>C normal alleli vaka grubunda 229 (%99,5), kontrol grubunda ise 120 (%100) olarak saptanmıştır. Mutant allel ise vaka grubunda 1 (%0,5)'dir. 167delT ve 235delC mutasyonları için mutant allel tespit edilmemiştir. Diğer genlerin allel frekansları da tablo 7'de gösterilmiştir.

**Tablo 7: Allel frekansı**

GRUPLAR	VAKA (n=115)		KONTROL (n=60)	
	NORMAL	MUTANT	NORMAL	MUTANT
MUTASYONLAR	ALLEL n(%)	ALLEL n(%)	ALLEL n(%)	ALLEL n(%)
35delG	203(88,2)	27(11,8)	118(98,3)	2(1,7)
167delT	230(100)	0	120(100)	0
IVS1+1G>A	227(98,7)	3(1,3)	118(98,3)	2(1,7)
313del14	227(98,7)	3(1,3)	119(99,1)	1(0,9)
101T>C	229(99,5)	1(0,5)	120(100)	0
235delC	230(100)	0	120(100)	0
GJB6	227(98,7)	3(1,3)	117(97,5)	3(2,5)
GJB3	228(99,1)	2(0,9)	116(96,6)	4(3,4)
WFS-1	226(98,2)	4(1,8)	118(98,3)	2(1,7)
POU3F4	221(96)	9(4)	115(95,8)	5(4,2)

Çalışmamızda bazı vaka ya da kontrol grubu olgularında aynı bireyde birden fazla mutasyon tespit edilmiştir. Bu olguların sayıları ve işitme kaybı dereceleri tablo 8'de gösterilmiştir. Birden fazla mutasyon görülen olgularda işitme kaybı şiddetinin ve mutasyon görülme oranının istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadığı tespit edilmiştir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 8: Birden fazla mutasyon görülen olguların genotipleri ve işitme kaybı dereceleri. (V:Vaka, K:Kontrol grubu)**

	<b>VAKA+KONTROL (175)</b>	<b>İK ŞİDDETİ</b>
35delG/IVS1+1G>A	1 V	İLERİ
35delG/313del14	1 V	İLERİ
35delG/GJB6	1 V	ORTA
35delG/WFS1	1 V	ORTA
IVS1+1G>A/313del14	1 V +1 K	İLERİ (V)
IVS1+1G>A/POU3F4	1 K	-
IVS1+1G>A/ZMYM	1 K	-
313del14/WFS1	2 V	İLERİ – ÇOK İLERİ
313del14/POU3F4	1 V + 1 K	ÇOK İLERİ
313del14/ZMYM	1 K	-
GJB6/GJB3	1 V + 3 K	ÇOK İLERİ(V)
GJB6/WFS1	1 V + 1 K	ORTA(V)
GJB6/ZMYM	1 K	-
GJB3/WFS1	1 K	-
WFS1/POU3F4	1 V + 1 K	ÇOK İLERİ
WFS1/ZMYM	1 K	-
POU3F4/ZMYM	1 K	-
35delG/GJB6/WFS1	1 V	ORTA
35delG/IVS1+1G>A/313del14	1 V	İLERİ
IVS1+1G>A/313del14/POU3F4	1 K	-
IVS1+1G>A/313del14/ZMYM	1 K	-
313del14/WFS1/POU3F4	1 V	ÇOK İLERİ
313del14/ZMYM/POU3F4	1 K	-
IVS1+1G>A/POU3F4/ZMYM	1 K	-
GJB6/GJB3/WFS1	1 K	-
GJB6/GJB3/ZMYM	1 K	-
GJB6/WFS1/ZMYM	1 K	-
GJB3/WFS1/ZMYM	1 K	-

Çalışmamızda toplamda 55 bireyde akraba evliliği vardır. Bunların 50 tanesi vaka grubunda 5 tanesi ise kontrol grubunda yer almaktadır. Buna göre akraba evliliği işitme kaybı riskini anlamlı bir şekilde arttırmaktadır ( $p<0,05$ ). Akraba evliliği

olması işitme kaybı riskini 1,9 kat arttırmaktadır. Vaka grubunda yer alan ve akraba evliliği olan olgulardan 10 tanesinde (%8,7) mutasyonlardan bir veya daha fazlası görülmüştür. Mutasyon görülmeyenler ise 40 hastadır (%34,8). Kontrol grubunda yer alan ve akraba evliliği olan bireylerden 3 tanesinde (%5) mutasyonlardan bir veya daha fazlası görülürken 2 bireyde (%3,3) hiçbir mutasyon tespit edilmemiştir. Tüm akraba evliliği olan olguların arasında mutasyon görülenlerin sayısı 13(%7,4) iken mutasyon görülmeyenler 42 (%24)'dir. Vaka ve kontrol grupları arasında mutasyon görülme oranı-akraba evliliği ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ( $p>0,05$ ). Yani akraba evliliği mutasyon görülme riskini arttırmamaktadır (Tablo 9).

Ailesinde işitme kaybı olan toplam birey sayısı 57'dir. Bu olguların 51 tanesi vaka grubunda 6 tanesi ise kontrol grubunda yer almaktadır. Buna göre ailede işitme kaybı olmasının işitme kaybı riskini anlamlı olarak arttırdığı saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Ailede işitme kaybı olması işitme kaybı riskini 1,7 kat arttırmaktadır. Vaka grubunda yer alan ve ailesinde işitme kaybı olan 15 hastada (%13) mutasyon görülürken, yine vaka grubunda yer alan ve ailesinde işitme kaybı olan 36 hastada (%31,3) herhangi bir mutasyon görülmemiştir. Kontrol grubunda bulunan ve ailesinde işitme kaybı olan bireylerden 4 tanesinde (%6,6) mutasyon görülmüş, 2 tanesinde (%3,3) ise herhangi bir mutasyon görülmemiştir. Toplamda ailesinde işitme kaybı olan bireylerden 19'unda (%10,9) mutasyon görülmüş, 38'inde (%21,7) mutasyon görülmemiştir (Tablo 9). Buna göre vaka ve kontrol grupları arasında ailede işitme kaybı görülmesi-mutasyon görülme ilişkisi arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Ailede işitme kaybı olanlarda mutasyon görülme riskinin yaklaşık 6 kat arttığı tespit edilmiştir.

Çalışmamızda yer alan olgulardan 27 tanesinde ise hem akraba evliliği hem de ailede işitme kaybı vardır. Bunların 25'i vaka grubu 2'si kontrol grubudur. Hem akraba evliliği hem ailede işitme kaybı olmasının işitme kaybı riskini anlamlı olarak arttırdığı saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Hem akraba evliliği hem ailede işitme kaybı olan hastalardan 6 tanesinde (%5,2) mutasyon görülürken 19 hastada (%16,5) mutasyon görülmemiştir. Kontrol grubunda ise 1 bireyde (%1,6) mutasyon görülmüş, 1 bireyde (%1,6) mutasyon görülmemiştir. Toplamda mutasyon görülen 7 birey (%4), görülmeyen 20 (%11,4) bireydir (Tablo 9).

**Tablo 9: Akraba evliliği ve ailede işitme kaybı ile mutasyon ilişkisi (n=birey sayısı)**

	VAKA (n=115)		KONTROL (n=60)		TOPLAM (n=175)		P
	Mutasyon Görülen n=28 (%24,4)	Normal Genotip n=87 (%75,6)	Mutasyong örülenler n=12 (%20)	Normal Genotip n=48 (%80)	Mutasyon Görülenler n=40 (%22,9)	Normal Genotip n=135 (%77,1)	
Akraba Evliliği (n=55)	10 (%8,7)	40 (%34,8)	3 (%5)	2 (%3,3)	13 (%7,4)	42(%24)	>0,05
Ailede İşitme Kaybı (n=57)	15 (%13)	36 (%31,3)	4(%6,6)	2 (%3,3)	19 (%10,9)	38(%21,7)	<0,05
Hem akr.ev. ve ailede İK (n=27)	6 (%5,2)	19 (%16,5)	1(%1,6)	1 (%1,6)	7 (%4)	20(%11,4)	<0,05

Mutasyon görülen toplamda 28 (%24,3) hasta vardır. Kontrol grubunda ise 12 (%20) bireyde mutasyon görülmüştür. Toplamda 40 (%22,9) olguda mutasyon tespit edilmiştir. Mutasyon görülmeyen vaka grubunda 87 (%75,6) hasta, kontrol grubunda ise 48 (%80) birey vardır. Toplamda 135 (%77,1) olguda hiç mutasyon görülmemiştir (Tablo 10). Vaka ve kontrol grupları arasında mutasyon görülme oranına göre anlamlı fark bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 10: Toplam mutasyon oranları**

	VAKA n(%)	KONTROL n(%)	TOPLAM n(%)
Mutant	28 (%24,3)	12 (%20)	40 (%22,9)
Normal	87 (%75,6)	48 (%80)	135 (%77,1)

Bu çalışmada yer alan 28 mutant hastadan 17 tanesi çok ileri, 8 tanesi ileri, 3 tanesi ise orta derecede işitme kaybına sahiptir. Mutasyon görülmeyen 87 bireyden ise 47 tanesi çok ileri, 21 tanesi ileri, 17 tanesi orta, 2 tanesi ise hafif derece işitme kaybına

sahiptir. Toplamda 115 hastadan 64 tanesi çok ileri, 29 tanesi ileri, 20 tanesi ise orta ve 2 tanesi ise hafif derecede işitme kaybına sahiptir (Tablo 11).

**Tablo 11: Mutasyonla işitme kaybı derecesi ilişkisi**

	HAFIF	ORTA	İLERİ	ÇOK İLERİ	TOPLAM
MUTANT	0	3	8	17	28
NORMAL	2	17	21	47	87
TOPLAM	2	20	29	64	115

Bu çalışmada yer alan hastalardan 43 olguya koklear implant, 72 olguya işitme cihazı uygulanmıştır. Koklear implant uygulanan hastalardan 40 tanesi çok ileri işitme kaybına sahiptir. Bu hastalardan 14'ünde mutasyon görülmüştür. 3 hasta ise ileri derecede işitme kaybına sahiptir. Bunların hiçbirisinde mutasyon görülmemiştir. İşitme cihazı kullanan hastalardan ise 25 tanesi çok ileri derecede işitme kaybına sahiptir. Bu hastaların 4 tanesinde mutasyon saptanmıştır. İleri derece işitme kaybına sahip olan 26 hastadan ise 8 tanesinde mutasyon saptanmıştır. İşitme cihazı kullanan hastalardan 20 tanesi orta derece işitme kaybına sahiptir ve bunların 3 tanesinde mutasyon saptanmıştır. Hafif işitme kaybı olan 1 hastada ise mutasyon saptanmamıştır (Tablo 12). Tedavi yöntemiyle mutasyon görülme oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ )

**Tablo 12: Mutasyon-tedavi yöntemi tablosu (M+: Mutasyon pozitif bireyler, N:Normal genotipli bireyler)**

İK DERESESİ	HAFIF		ORTA		İLERİ		ÇOK İLERİ		TOPLAM	<i>p</i>
	M+	N	M	N	M	N	M	N		
TEDAVİ YÖNTEMİ										
KOKLEAR İMPLANT	0	0	0	0	0	3	14	26	43	>0,05
İŞİTME CİHAZI	0	1	3	17	8	18	4	21	72	>0,05

## 5. TARTIŞMA

İşitme kaybı en sık rastlanan duyuşal bozukluktur. Sensorinöral işitme kaybı (SNİK), çocuklardaki işitme kayıplarının en sık sebebidir ve prevalansı yaklaşık 1000 canlı doğumda 0,8-1'dir<sup>1</sup>. İşitme kaybı, çocuklarda konuşma ve dil gelişimini etkiler, sosyal ve duyuşal sorunlara yol açar. Konuşmanın normal gelişmesi, normal işitmenin varlığına bağlıdır.<sup>2</sup>

İşitme kayıplarının önemli sebeplerinden birisi de konjenital işitme kayıplarıdır. Nonsendromik işitme kayıpları, konjenital işitme kayıplarının yaklaşık %70'ini oluşturmaktadır. Nonsendromik işitme kaybına sebep olan genlerden en önemlisi cx26 genidir. GJB2 geninde yüzden fazla mutasyon saptanmıştır.

c.35delG mutasyonu beyaz ırkta en sık görülen GJB2 mutasyonudur. 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 ürününün major fonksiyonunda önemli bir kayba neden olarak fenotip üzerinde ciddi etkilere sahip olabileceği öngörülmektedir.<sup>7</sup> c.35delG kuzey ve güney Avrupalılarda sık görülür. Bazı Avrupa ülkelerinde normal işiten popülasyonda c.35delG mutasyon prevalansı %2-4'tür.<sup>6</sup> Orta Avrupa'da hipoakuzili hastalarda yapılan çalışmalarda p.W24X mutasyonunun c.35delG mutasyonundan sonra 2. sıklıkta olduğu bildirilmiştir. p.W24X mutasyonunun en yüksek insidansı Asyalılarda, Avrupa'da ise romanlarda görülür.<sup>4</sup> IVS1+1G >A mutasyonu Macarlarda, Çeklerde ve Türklere sıklıkla görülür.<sup>5</sup>

Dünyada farklı ülkelerde yapılan birçok çalışmada çeşitli oranlarda homozigot c.35delG mutasyonu saptanmıştır. C. Lazaır ve ark. tarafından 2010 yılında Romanya'da 75 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada 35delG homozigot mutasyonu %25,3 heterozigot mutasyonu %13,3 olarak bulunmuştur.<sup>4</sup> Kenna MA. ve ark. tarafından A.B.D.'de yapılan bir çalışmada c.35delG homozigot mutasyonu %2 oranında bulunmuştur.<sup>13</sup> Yine A.B.D.'de Prasad S. ve ark. %14,8 ve Kelley PM. ve ark. %24,1 oranında c.35delG mutasyonu saptamışlardır.<sup>14, 15</sup> Çin'de Lui Xz ve ark. tarafından 118 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada vakaların hiç birisinde 35delG mutasyonu saptanmamıştır.<sup>16</sup> 2012 yılında İran'da Niloofar Bazazzadegan ve ark.

tarafından yapılan çalışmada en sık GJB2 mutasyonunun 35delG (%64) olduğu bulunmuştur.<sup>17</sup> Yine aynı yıl Behzad Davarnia ve ark. tarafından İran'da yapılan başka bir çalışmada ise en sık cx 26 mutasyonunun 35delG (%69,2) olduğu bulunmuştur.<sup>18</sup> Danimarka'da 2012 yılında Doğu Grönland halkı üzerinde yapılan bir çalışmada 35delG mutasyonu %3,3 oranında bulunmuştur.<sup>19</sup> Bulgaristan'da 2012 yılında Diana P. Popova ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada 35delG homozigot mutasyonu %39 heterozigot mutasyonu ise %8 oranında bulunmuştur.<sup>20</sup> Ülkemizde de farklı bölgelerde bazı çalışmalar yapılmıştır. Ö. Tarkan ve ark. 2012 yılında Akdeniz Bölgesi'nde koklear implant uygulanan nonsendromik işitme kayıplı 96 hastada yaptıkları çalışmada 12 hastada(%12,7) 35delG mutasyonu saptamışlardır.<sup>21</sup> Tekin M. ve ark. 2005 yılında farklı illerde benzer bir çalışma yapmışlardır. 371 hastada yapılan çalışmada 56 hastada(%15) homozigot, 29 hastada (%7,8) heterozigot 35delG mutasyonu saptanmıştır.<sup>22</sup> Kalay E. ve ark. 2005 yılında 93 hastanın 20'sinde(%21,5) homozigot, 4'ünde(%4,3) ise heterozigot 35delG mutasyonu saptamışlardır.<sup>23</sup> Ancak yapılan bu çalışmalara yalnızca nonsendromik işitme kayıplı hastalar dahil edilmiş, aynı popülasyondaki işitmesi normal olan olgular incelenmemiştir.

GJB2 geninde görülen bir diğer mutasyon p.W24X mutasyonudur. C. Lazař ve ark. tarafından 2010 yılında Romanya'da yapılan çalışmada toplamda 7 hastada p.W24X mutasyonu saptanmıştır. Bunlardan altısı heterozigot, birisi homozigottur. Aynı çalışmada Türkiye'de p.W24X mutasyon prevalansının %2,5 olduğu ifade edilmiştir.<sup>4</sup>

2006 yılında Sırmacı ve ark. tarafından Türkiye'de 295 proband incelenmiştir. Vakalar konjenital ya da prelingual başlangıçlı nonsendromik çeşitli derecelerde işitme kayıplı hastalardan seçilmiştir. 16 probandda GJB2 mutasyonu izlenmiştir. Diğer 279 probandda herhangi bir patolojik GJB2 alleleline rastlanmamıştır. Bunların 15'i 35delG, 1 tanesi ise W24X mutasyonudur. 8 probandda heterozigot c.IVS1+1G>A mutasyonu tespit edilmiştir. Hiçbir probandda patolojik GJB6 alleleline rastlanmamıştır.<sup>24</sup>

Niloofer Bazazzadegan ve ark. 2012 yılında İran'da 12 yıllık birçok etnik grubu içeren bir çalışma yayınlamışlardır. Çalışmaya 2322 aileden NSHL hastaları dahil edilmiştir. Bu çalışmada en sık mutasyon %65 sıklıkta görülen c.35delG'dir. Bu mutasyon en sık Farslar ve Türklerde görülmüştür. Diğer sık görülen mutasyonlar ise delE120(%4,7), p.R127H(%4), IVS1+1G>A(%3,9) ve p.W24X(%3,7)'dir. Bazı



mutasyonlarsa yalnızca bir veya iki etnik grupta gösterilebilmiştir. c.313\_326del Fars ve Lur, c.427C>T Fars, c.512\_523 Lur, IVS1+1G>A ise Fars ve Kürt etnik gruplarında gösterilmiştir.<sup>17</sup>

Yine İran'da Behzad Davarnia ve ark. Azerilerin yoğun olarak yaşadığı bölgede 50 ailede mutasyon taraması yapmışlar ve en sık mutasyon olarak %69,2 ile c.35delG'yi tespit etmişlerdir.<sup>18</sup>

İtalya'da 2011 yılında Viviana Chinetti ve ark. Farklı etnik gruplar üzerinde bir çalışma yapmışlar ve bu çalışmada 129 hastada GJB2, GJB6 ve GJB3 genlerini incelemişlerdir. 49 hastada(%38) GJB2 mutasyonu tespit edilmiştir. Bu hastaların 48'inde bilateral işitme kaybı vardır. c.35delG %75 oranında bulunmuştur. GJB6 ve GJB3 genlerinde ise mutasyon bulunamamıştır.<sup>25</sup>

Yine 2011 yılında Diana P. Popova ve ark. Bulgaristan'da 51 hastada GJB2 gen mutasyonlarına bakmışlardır. 20(%39) hastada homozigot 35delG mutasyonu tespit edilmiştir. Bu hastaların 17'si Bulgar, 3 tanesi ise Türk hastadır. 4(%8) hastada heterozigot 35delG mutasyonu tespit edilmiştir. Bu hastaların tamamı Bulgardır. Bu çalışmada Arnavut kökenli bir hastada ise heterozigot W24X mutasyonu tespit edilmiştir.<sup>20</sup>

Cx 30 geninde oluşan mutasyonlar da işitme kaybına sebep olmaktadır. 2013 yılında Anne-Ce'cile Boulay ve ark. fareler üzerinde yaptıkları çalışmada cx 30 yokluğunun işitme kaybına neden olduğunu göstermişlerdir.<sup>26</sup> Aşkenazi Yahudilerinde Cx26 mutasyonlarından olan 167delT mutasyonunun %84 oranında görüldüğü açıklanmıştır. Bu mutasyonun Aşkenazi Yahudilerindeki taşıyıcılık sıklığı ise %2 ile 4 olduğu bildirilmiştir.<sup>27</sup> Tekin ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptıkları başka bir çalışmada 167delT mutasyonu, Türk toplumundan alınan geniş bir örnek grubunda hiç bulunmazken<sup>28</sup>, 2003 yılında yine Türk toplumunda yaptıkları diğer bir çalışmada 1 allelede ( % 0,3) bu mutasyon görülmüştür<sup>29</sup>. Bizim çalışmamızda bu mutasyona vaka grubunda hiç rastlanmamıştır ancak kontrol grubunda 2 bireyde cx 30 mutasyonuna rastlanmıştır. Otozomal resesif işitme kaybına neden olan ve birçok populasyonda Cx26 mutasyonlarından sonra en sık görülen mutasyon, Cx30 geninde oluşan del(GJB6- D13S1830) mutasyonudur. 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>30</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 (GJB6-D13S1830) mutasyonuna rastlanmıştır. 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 rastlanmamıştır. Frei ve ark. (2004) Doğu Avusturya’da ve Gazzaz ve ark. (2005) Fas’ta yaptıkları çalışmalarda del(GJB6-D13S1830) mutasyonuna rastlamamıştır.<sup>30</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>31</sup>

Çalışmamızda literatürde en sık görülen GJB2 geninin 35delG, 167delT, IVS1+1G>A, 313del14, 101T>C, 235delC mutasyonlarının yanı sıra GJB6, GJB3, WFS1, POU3F4, ZMYM genleri MLPA tekniği ile incelenmiş ve bazı mutasyonlar bulunmuştur. Literatürle uyumlu olarak en sık mutasyon GJB2 (konneksin 26) geninde görülmüştür. Vaka grubunda tüm mutasyonlar içinde GJB2 mutasyonu görülme oranı %59,5’tir. Kontrol grubunda ise bu oran %26,3’tür. Vaka grubunda homozigot GJB2 mutasyonlarının tüm homozigot mutasyonlara oranı %80 olarak saptanmıştır. GJB2 geninde ise en sık mutasyon yine literatürle uyumlu olarak 35delG mutasyonu bulunmuştur. Çalışmamıza kontrol grubu da eklenerek sağlıklı bireylerde de bu mutasyonların olabildiği gösterilmiştir. Ayrıca bu sayede genel bir tarama yapılması sağlanmıştır. Nitekim kontrol grubunda bazı mutasyonların bulunması bu yöntemin yararlı bir sonuç verdiğini göstermiştir. Kontrol grubumuzda 2 adet 35delG (%3,4), 2 adet IVS1+1G>A (%3,4), 1 adet 313del14 (%1,7), 3 adet GJB6 (%5), 4 adet GJB3 (%6,7), 2 adet WFS1 (%3,4) ve 5 adet POU3F4 (%8,4) mutasyonu gösterilmiştir. 167delT, 235delC ve 101T>C mutasyonu ise görülmemiştir. Bu bize ebeveynler sağlıklı olsa dahi konjenital işitme kayıplı çocuk doğma olasılığını ve akraba evliliğinin önlenmesinin önemini bir kez daha göstermiştir.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda Ashkenazi Yahudilerinde sık görülen 167delT, Uzakdoğulularda sık görülen 235delC ile GJB6 gen mutasyonları daha önceki çalışmalarda hiç gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda da 167delT ve 235delC mutasyonları vaka ve kontrol gruplarında tespit edilememiştir. GJB6 gen mutasyonu ise 1 hastada (%0,9) homozigot, 1 hastada (%0,9) heterozigot ve kontrol grubunda 3 bireyde (%5) heterozigot olarak gösterilmiştir.

Yapılan birçok çalışmada kontrol grubu kullanılmamıştır. Ülkemizde Kaskalan ve arkadaşlarının 2014 yılında yayınladıkları çalışmada kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. 60 vaka ve aynı sayıda kontrol grubunda konneksin 26 mutasyonlarına bakılmıştır. Bu çalışmada 5 hastada (%8,3) 35delG mutasyonu saptanmış ancak kontrol grubunda hiçbir mutasyon tespit edilmemiştir.<sup>32</sup> Ancak bizim çalışmamızda kontrol grubunda belli oranda mutasyonlar tespit edilmiştir. Bazı Avrupa ülkelerinde normal işiten popülasyonda 35delG mutasyon prevalansı %2-4'tür.<sup>6</sup> Bizim çalışmamızda da bununla uyumlu sonuç elde edilmiştir. Ülkemizde İç Anadolu Bölgesi'nde yaptığımız bu çalışmada da 35delG kontrol grubunda 2 bireyde %3,4 oranında tespit edilmiştir.

POU3F4 mutasyonu X'e bağlı geçiş gösteren ve nadir görülen bir mutasyondur. X'e bağlı geçiş gösterdiği için yalnızca erkeklerde görülür. Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak bu mutasyon sık görülmüştür. 1 hastada (%0,9) homozigot, 7 hastada (%6,1) heterozigot ve 5 sağlıklı bireyde (%8,4) heterozigot olarak bu mutasyon tespit edilmiştir.

İşitme kaybının erken tanı ve tedavisinin sağlanması bu genetik testler sayesinde mümkün olacaktır. İşitme kaybının erken dönemde tespit edilmesi ve etyolojisinin belirlenmesi gerekli tedavinin mümkün olan en kısa sürede başlanmasına, çocuğun dil ve zeka gelişiminin iyi bir şekilde ilerlemesine olanak sağlayacaktır. Ayrıca bu genler için taşıyıcı olduğu bilinen ebeveynlerin gebelik öncesi ve sırasında gerekli takipleri ve tetkikleri yapılarak muhtemel işitme kayıplı çocuğa erken tanı konması sağlanacaktır.

Bizim çalışmamızda literatürde sık rastlanmayan POU3F4 geninin bölgemizde sık görüldüğü gösterilmiştir. Bu da bize bu mutasyonların ülkeler ve bölgeler arasında oldukça farklı sıklıkta olduğunu ve her genin dikkatli bir şekilde incelenerek gerekli önlemlerin alınması gerektiğini göstermiştir.

Çalışmamızda akraba evliliğinin işitme kaybı görülme riskini yaklaşık 1,9 kat, ailede işitme kaybı olmasının ise yaklaşık 1,7 kat arttırdığı tespit edilmiştir. Akraba evliliği

mutasyon görülme oranını anlamlı olarak arttırmazken, ailede işitme kaybı olması mutasyon görülme riskini yaklaşık 6 kat arttırmaktadır. Bundan dolayı ailelere verilecek akraba evliliğinin zararları konusunda bilgiler verilmesinin önemini göstermiştir. Akraba evliliğinin önlenmesinin hiç şüphesiz işitme kaybı ve diğer genetik geçişli hastalıkların sıklığının azaltılmasında önemli bir yeri vardır.

Ayrıca bir ailede işitme kaybına sebep olacak gen gösterildiği takdirde ondan sonraki kuşaklarda tüp bebek yönteminde mutasyon olmayan embriyo seçilerek işitme kaybı olmayan bireylerin doğması sağlanabilir. Bu çerçevede çalışmamızda bölgemizdeki nonsendromik işitme kayıplı bireylerde sık görülen gen mutasyonları tespit edilmiştir. Bu bilgiler klinikle korele edilecek ve ailelere genetik danışmanlık verilmesi sağlanacaktır. Genetik tarama testleri tedavinin planlanması ve prognoz açısından da yol gösterici olacaktır.

Sonuç olarak bu çalışma ile bölgemizde işitme kayıplı hastalar ve sağlıklı bireylerde görülebilen mutasyonlar taranmıştır. Elde edilen bilgiler ışığında akraba evliliklerinin önlenmesinin önemi bir kez daha gösterilmiş, işitme kaybının erken tanı ve tedavisi için bu testlerin yaygınlaşması ve rutin tanı yöntemleri arasına girmesinin önemi anlaşılmış, etyolojisi belirlenemeyen birçok işitme kaybının etyolojisinin tespit edilebilmesine olanak sağlanmıştır. Bu sayede erken tanı ve tedavi ile daha sağlıklı bireyler ileride daha sağlıklı bir toplum oluşmasını sağlayacaktır. Ayrıca bu testlerin prognostik bilgi sağladığı da gösterilmiştir. Bu konuda ülkemizde farklı bölgelerde yapılacak çalışmaların arttırılması genel bir tarama sağlanmasıyla daha çok veri elde etmemize bu sayede tanı ve tedavi planlamamızda bize yol gösteren çok değerli veriler edinmemize olanak sağlayacaktır. Böylelikle belli bölgelerde belli testlerin sayısı rutin olarak arttırılacaktır.

## KAYNAKLAR

1. **Morton CC.** , Nance WE. Newborn hearing screening – a silent revolution. N Engl J Med 2006; 354:2151–64
2. **Çelik, O.** , Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi 2. baskı, İstanbul, Asya Tıp Kitabevi, **2007**: 63-76
3. **MA Tabatabaiefar et al.** , Genetic Linkage Analysis of 15 DFNB Loci in a Group of Iranian Families with Autosomal Recessive Hearing Loss MA, Iranian J Publ Health, Vol. 40, No.2, 2011, pp.34-48
4. **C. Lazař et al.** , Prevalence of the c.35delG and p.W24X mutations in the GJB2 gene in patients with nonsyndromic hearing loss from North-West Romania, International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 74 (2010) 351–355
5. **Delphine Feldmann et al.** , A new large deletion in the DFNB1 locus causes nonsyndromic hearing loss, European Journal of Medical Genetics 52 (2009) 195–200
6. **Vania Belintani Piatto et al.** , Prevalence of the GJB2 mutations and the del(GJB6-D13S1830) mutation in Brazilian patients with deafness, Hearing Research 196 (2004) 87–93
7. **Ö. Tarkan. Ve ark.** , Connexin 26 and 30 mutations in paediatric patients with congenital, non-syndromic hearing loss treated with cochlear implantation in Mediterranean Turkey, The Journal of Laryngology & Otology (2013), 127, 33–37.
8. **Se-Kyung Oh. et al.** , Evaluation of the pathogenicity of GJB3 and GJB6 variants associated with nonsyndromic hearing loss, Biochimica et Biophysica Acta 1832 (2013) 285–291

- 9. Naomi F Bramhall et al. ,** A novel WFS1 mutation in a family with dominant low frequency sensorineural hearing loss with normal VEMP and EcochG findings, *BMC Medical Genetics* 2008, **9**:48
- 10. Silvia Naranjo et al. ,** Multiple enhancers located in a 1-Mb region upstream of POU3F4 promote expression during inner ear development and may be required for hearing *Hum Genet* (2010) 128:411–419
- 11. Cummings C.W,** *Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi*. 4. baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitapevi, 2007: 4469-4485
- 12. Devranoğlu, İrfan,** *Dış ve Orta Kulak Cerrahisi* 1. Baskı, Deomed Yayıncılık 2011: 1-14
- 13. 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
- 14. Prasad S. et al.** 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
- 15. 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
- 16. Petersen MB, Willems PJ.** Nonsyndromic autosomal recessive deafness. *Clinical Genetics* 2006; 69: 371-92
- 17. Niloofar Bazazzadegan et al.,** The spectrum of GJB2 mutations in the Iranian population with non-syndromic hearing loss—A twelve year study *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 76 (2012) 1164–1174

- 18. Behzad Davarnia et al.**, Spectrum of GJB2 (Cx26) gene mutations in Iranian Azeri patients with nonsyndromic autosomal recessive hearing loss *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 76 (2012) 268–271
- 19. Preben Home et al.**, GJB2 (Connexin-26) mutations are not frequent among hearing impaired patients in East Greenland *International Journal of Audiology* 2012; 51: 433–436
- 20. Diana P. Popova et al.**, Prevalence of GJB2 mutations in patients with severe to profound congenital nonsyndromic sensorineural hearing loss in Bulgarian population *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2012) 269:1589–1592
- 21. Ö. Tarkan ve ark.** Connexin 26 and 30 mutations in paediatric patients with congenital, non-syndromic hearing loss treated with cochlear implantation in Mediterranean Turkey *The Journal of Laryngology & Otology* (2013), 127, 33–37.
- 22. Tekin M. ve ark.** Evidence for single origins of 35delG and delE120 mutations in the GJB2 gene in Anatolia. *Clinical Genetics* 2005; 67(3): 273
- 23. Kalay E. ve ark.** GJB2 mutations in Turkish patients with ARNSHL: prevalence and two novel mutations. *Hearing research*, 2005;203, 88-93
- 24. Sırmacı A. ve ark.**, Thec.IVS1+1G>A mutation in the GJB2 gene is prevalent and large deletions involving the GJB6 gene are not present in the Turkish population *Journal of Genetics*, Vol.85, No.3, December 2006
- 25. Viviana Chinetti et al.**, Mutational analysis for GJB2, GJB6, and GJB3 genes in Campania within a universal neonatal hearing screening programme *International Journal of Audiology* 2011; 50: 866–870
- 26. Anne-Cécile Boulay et al.**, Hearing Is Normal without Connexin30 *The Journal of Neuroscience*, January 9, 2013 • 33(2):430–434

- 27. Snoeckx R.L et al.,** GJB2 mutations and degree of hearing loss: A multicenter study. *Am. J. Hum. Genet.* 2005;77, 945-957
- 28. Tekin M., Cin Ş.** İşitme kaybının genetik özellikleri. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* , 2002;55, 3, 211-216
- 29. 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
- 30. Frei K. et al.,** 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
- 31. Erbe B. C.,** Connexin 26 and connexin 30 mutations in children with nonsyndromic hearing loss. *Laryngoscope*, 2004; 114: 607-611
- 32. E. Kaskalan ve ark.,** Konjenital Non-Sendromik Sensorinöral İşitme Kayıplı Hastalarda Gjb2 (Konneksin 26) Mutasyon Analizi *Turk Arch Otolaryngol* 2014; 52: 1-6



## ÖZET

### NONSENDROMİK İŞİTME KAYIPLARINDA SIK GÖRÜLEN GEN MUTASYONLARININ MLPA TEKNİĞİ İLE İNCELENMESİ

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı konjenital nonsendromik işitme kayıplı çocuklarda cx 26, cx 30, cx 31, WFS1 ve POU3F4 genlerinde mutasyon sıklığını tespit etmektir.

**Yöntem:** Bu çalışmaya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda 2013-2014 yıllarında konjenital işitme kaybı tanısı konan veya daha önce tanısı konmuş olan 0-12 yaş arası 115 hasta ile işitmesi normal olan rastgele seçilmiş aynı yaş grubundan 60 kontrol grubu dahil edildi. Hastaların periferik venöz kanları alındıktan sonra genetik analizleri MLPA tekniği ile yapıldı. Sonuçlar yorumlanarak SPSS programı ile istatistiksel analizleri yapıldı.

**Bulgular:** İç Anadolu Bölgesi'nde yapılan bu çalışmada en sık görülen mutasyon konneksin 26 genindeki 35delG (%13,1) olmuştur. Daha önce ülkemizde yapılan çalışmalarda konneksin 30 mutasyonu tespit edilmemiştir. Ancak bu çalışmada 1 hastada homozigot, 1 hastada heterozigot ve kontrol grubunda 3 bireyde heterozigot mutasyon saptanmıştır. Ayrıca nadir görülen mutasyonlar da bu çalışmada tespit edilmiştir. POU3F4 %7, WFS1 %3,5, konneksin 31 %0,9, IVS1+1G>A %2,6 ve 313del14 %2,6 oranında tespit edilmiştir. Vaka ve kontrol grupları arasında homozigot mutasyonlar açısından anlamlı farklılık vardır ( $p<0.05$ ). Ancak heterozigot mutasyonlar açısından anlamlı farklılık yoktur ( $p>0.05$ ). Akraba evliliği ve ailede işitme kaybı görülmesinin işitme kaybı riskini anlamlı derecede arttırdığını tespit edildi. Akraba evliliği mutasyon görülme sıklığını anlamlı olarak arttırmazken ailede işitme kaybı olması mutasyon görülme riskini anlamlı olarak arttırmaktadır.

**Sonuç:** Bu çalışma ile bölgemizde konjenital nonsendromik işitme kayıplı hastalarda cx 26, cx 30, cx31, WFS1 ve POU3F4 gen mutasyonları incelenmiştir. Literatürle uyumlu olarak en sık mutasyon cx 26 geni ve bu gendeki 35delG mutasyonu olmuştur. Kontrol grubunda yine literatürle uyumlu olarak 35delG mutasyonu %3,4 oranında tespit edilmiştir. Ülkemizde daha önce tespit edilmeyen cx 30, cx31,

POU3F4 mutasyonları tespit edilmiştir. Günümüzde gen tarama protokollerinin gün geçtikçe kapsamlarının artması prenatal tanıdan itibaren erken tanı ve tedavi olanaklarını bizlere sunmaktadır. Gen mutasyonu tespit edilen hastalar içinse genetik danışmanlık imkanları sağlanmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Nonsendromik işitme kaybı, gen mutasyonu, konneksin 26, konneksin 30, konneksin 31, POU3F4, WFS1

## **ABSTRACT**

### **THE ANALYSIS OF FREQUENT GENE MUTATIONS WITH MLPA TECHNIQUE IN NONSYNDROMIC HEARING LOSS**

**Objective:** The aim of this study is to determine the frequency of cx 26, cx 30, cx31, WFS1 and POU3F4 gene mutations in children that cause congenital hearing loss.

**Method:** 115 patients whom congenital hearing loss diagnosed between 0-12 years and 60 control subjects whom with normal hearing randomly selected the same age group in Selcuk University Faculty of Medicine, Otolaryngology Department in the 2013-2014 years were included this study. After obtaining peripheral venous blood of patients genetic analyzes were performed by MLPA technique. Interpreting the results of statistical analyzes were performed with SPSS software.

**Results:** In Central Anatolia, the most common mutation in this study has been 35delG (%13,1) in the connexin 26 gene. Connexin 30 mutations were not detected in the earlier studies conducted in our country. However, in this study, one patient homozygous, one patient heterozygous and in the control group of 3 individuals heterozygous mutations were detected. Also rare mutations have been identified in this study. POU3F4 7%, WFS1 3.5%, connexin 31 0.9%, IVS1+1 G>A 2.6% and 313del14 2,6% were identified. There are significant differences between case and control groups for homozygous mutations. However, there is no significant difference in terms of heterozygous mutations. It has determined that consanguineous marriages and families have hearing loss significantly increase the risk of hearing loss. Consanguineous marriage does not increase significantly the incidence of mutations but in the family have hearing loss significantly increases the risk of mutation.

**Conclusion:** In this study the patients with congenital nonsyndromic hearing loss were investigated about cx 26, cx 30, cx 31, WFS1 and POU3F4 gene mutations in our region. The most frequent gene has been cx 26 and the gene mutation is 35delG in cx 26 gene consistent with literature. In the control group, again consistent with literature 35delG mutation was detected by 3.4%. Cx 30, cx 31 and POU3F4 mutations have

been identified which were not detected before in our country. Today, the increase of gene screening protocols scope by day, presents to us opportunities of early diagnosis and treatment. Genetic counseling facilities are provided for the gene mutation detected patients.

**Keywords:** Nonsyndromic hearing loss, gene mutation, connexin 26, connexin 30, connexin 31, POU3F4, WFS1

## ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Konya’da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Konya’da tamamladıktan sonra 2002 yılında Konya Meram Anadolu Lisesi’nden mezun oldum. Aynı yıl Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi’nde öğrenimime başladım. Bu fakülteden 2008 yılında mezun oldum. 2008 yılında Karaman/Ermenek 1 no’lu acil sağlık hizmetleri istasyonu ve Ermenek Devlet Hastanesi’nde çalıştım. 2010 yılında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Kliniğinde uzmanlık eğitimime başladım. Halen bu görevi sürdürmekteyim. İyi düzeyde İngilizce biliyorum.

**Adı Soyadı:** Enver Ferruh İNAN

**Medeni durumu:** Evli

**E-Posta:** [dr\\_ferruh@hotmail.com](mailto:dr_ferruh@hotmail.com)

**Lisans:** Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi - 2008

**Görev yerleri:** Ermenek Devlet Hastanesi – 2008

**Dernek üyelikleri:** Türk KBB ve baş-boyun cerrahisi derneği, Konya KBB derneği.

**Yabancı Dil:** İngilizce