

T.C
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ŞANLIURFA İLİNDEKİ SENSORİNÖRAL İŞİTME
KAYIPLI ÇOCUK HASTALARIN ETYOLOJİK VE
EPİDEMİYOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Ali ÇİFTÇİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. İsmail İYNEN

ŞANLIURFA
2014

TEŞEKKÜR

Tez çalıŐmalarımı yönlendiren, araŐtırmalarımın her aŐamasında bilgi, öneri ve yardımlarını esirgemeyerek engin fikirleriyle yetiŐme ve geliŐmeme katkıda bulunan tez danışman hocam sayın Doç. Dr. İsmail İYNEN'a; uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Doç. Dr. İmran ŐAN ve Yrd. Doç. Dr. Ferhat BOZKUŐ'a; tezimin her aŐamasında destek ve katkılarından dolayı Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalından Yrd. Doç Dr. Halit AkbaŐ ile Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ÖĞr. Üyesi Prof. Dr. Fadile YILDIZ ZEYREK hocalarıma, tezimin yazım aŐaması ve istatistiki verilerin değerlendirilmesinde tecrübesinden ve desteğinden yararlandığım sevgili eŐim Yrd. Doç. Dr. Esra KARACA ÇİFTÇİ'ye;

Asistanlığım süresince birlikte çalıŐmaktan zevk aldığım klinik asistan arkadaşlarım Halil Beklen, Alaaddin ZİREK, Mustafa VARLIK, Yavuz GÜLER, Osman GÜLER, Ahmet YKKALDIRAN, Rukiye GÜLER, Habip BİNİCİ, GŐah KAN'a; KBB servisinden başta sekreterimiz mer DEDE başta olmak üzere, ameliyathane, yoğun bakım nitesi ve diğer kliniklerdeki tüm Ğretim yesi, asistan, hemŐire ve diğer personele; asistanlığım boyunca resmi yazıŐmalar ve daha birçok konuda, engin bilgi birikimi ve tecrübeleriyle bizlere yardımcı olan, başta Murat ALKAN ve Tevrat ZERAY olmak üzere tüm idari personele teŐekkürü bir borç bilirim.

Hayatım boyunca hep yanımda hissettiğim, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme minnet ve Őükranlarımı sunarım.

Dr. Mehmet Ali ÇİFTÇİ

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	III
TABLolar DİZİNİ	IV
KISALTMALAR.....	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İşitme Fizyolojisi	3
2.2. İşitme Kaybı Derecesinin Sınıflandırılması.....	11
2.3. İşitmenin Değerlendirilmesi.....	13
2.4. İşitme Kaybının Sınıflandırılması	18
2.5. İç Kulak Gelişme Bozuklukları.....	43
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	56
4. BULGULAR	58
5. TARTIŞMA	71
6. SONUÇ.....	79
7. KAYNAKLAR.....	82

ŞEKİLLER DİZİNİ

SAYFA NO

Şekil 1: İşitme yolu fizyolojisi.....	7
Şekil 2. Corti organı.....	8
Şekil 3: Santral işitme sisteminin afferent yolları şeması.....	10
Şekil 4: Aralık kavşağı (Gap junction) ve yapısını gösteren diagram.....	26
Şekil 5. Normal Temporal kemik Aksiyel kesit.....	44
Şekil 6: Michel Aplazi.....	45
Şekil 7. Kokler hipoplazi (Aksiyel).....	47
Şekil 8. Koklear hipoplazi (Koronal).....	47
Şekil 9. Mondini deformitesi.....	48
Şekil 10. Ortak kavite.....	49
Şekil 11. Semisirküler Kanal Aplazisi.....	50
Şekil 12. Normal vestibuler Aquaduct.....	52
Şekil 13. Bilateral Geniş Vestibular Aquaduct.....	52
Şekil 14. Geniş İnternal Audituar Kanal.....	53
Şekil 15. Dar İnternal Akustik Kanal Koronal, Aksiyal ve Normal İAC(Kontrilateral)..	54

TABLolar DİZİNİ

SAYFA NO

Tablo 1: İşitme Kaybı Derecesinin Sınıflandırılması.....	11
Tablo 2: Çocukluk Çağı Sensörinöral İşitme Kayıplarının Sınıflandırılması.....	19
Tablo 3: İşitme Kaybından Sorumlu Otozomal Dominant Genler.....	21
Tablo 4: İşitme Kaybından Sorumlu Otozomal Resesif Genler.....	22
Tablo 5: İşitme Kaybından Sorumlu X'e Bağlı Genler DFN Lokus Gen.....	23
Tablo 6: Koklear Malformasyonların Rölatif İnsidansı.....	43
Tablo 7: Konjenital İç Kulak Malformasyonlarının Sınıflandırılması.....	46
Tablo 8: Sensörinöral İşitme Kayıplı Çocuklar İçin Tarama Formu.....	57
Tablo 9: Cinsiyete Bağlı Yaş Dağılımı.....	58
Tablo 10: Cinsiyete İlişkin Frekans-Yüzde Dağılımı.....	58
Tablo 11: Ailede İşitme Kaybı Anamnezi.....	59
Tablo 12: Çocuklardaki Timpanometrik Bulgular.....	59
Tablo 13: Çocuklardaki İşitme Eşiği Değerleri.....	60
Tablo 14: Ebeveyn Eğitim Düzeyi.....	60
Tablo 15: Göz Muayene Bulguları.....	61
Tablo 16: Çocuklardaki İşitme Kaybının Fark Edilme Yaşı.....	61
Tablo 17: Çocuklardaki Otoskopik Bulgular.....	62
Tablo 18: İşitme Cihazı Olan Çocukların Cihazı Kullanma Süresi.....	63
Tablo 19: Ailesinde İşitme Kaybı Anamnezi Olmayan Çocuklarda İşitme Kaybı Nedenleri.....	63
Tablo 20: İşitme Düzeyine Göre Cihaz Kullanma Durumu.....	64
Tablo 21: İşitme Cihazı Kullanan Çocukların Cihazdan Faydalanma Durumu.....	65
Tablo 22: Temporal CT yada MR bulguları.....	66
Tablo 23: Konneksin 26 (GJB2) Mutasyon Analizi.....	67

Tablo 24: Sensörinöral İşitme Kayıplarının Nedenlerinin Sınıflandırılması.....	68
Tablo 25: Sol Kulakta İşitme Kaybı Düzeyi Üzerinde Etkili Olan Bazı Değişkenlerin İncelenmesi.....	68
Tablo 26: Sağ Kulakta İşitme Kaybı Düzeyi Üzerinde Etkili Olan Bazı Değişkenlerin İncelenmesi.....	69
Tablo 27: Hasta ve Kontrol Grubu Yaş Ortalaması.....	69
Tablo 28: Kontrol Grubunun Cinsiyete Bağlı Yaş Dağılımı.....	69
Tablo 29: Hasta ve Kontrol Grubunun TORCH Yönünden Karşılaştırılması.....	70

KISALTMALAR

KBB	: Kulak Burun Boğaz
SNİK	: Sensorinöral İşitme Kaybı
WHO	: World Health Organisation
DKY	: Dış Kulak Yolu
SOM	: Seröz Otitis Media
KOM	: Kronik Otitis Media
CMV	: Sitomegalo Virüs
HSV	: Herpes Simpleks Virüs
MPS	: Mukopolisakaridoz
SOC	: Superior Olivatör Kompleks
WS	: Waardenburg Sendromu
YDİTP	: Yenidoğan İşitme Tarama Programı
ABR	: Auditory Brainstem Response
ERA	: Evoked Response Auditory
AIDS	: Acquired İmmundeficiency Syndrome
HIV	: Human İmmunodeficiency
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MR	: Manyetik Rezonans
OD	: Otozomal Dominant
OR	: Otozomal Resesif
SSK	: Semisirküler Kanal
PTO	: Pür Tone Odyometri
BOR	: Brankio-Oto-Renal sendrom
ECochG	: Elektrokokleografi
LVAS	: Large Vestibüler Aquaduct
VA	: Vestibüler Aquadukt
İAK	: İnterakutik Kanal
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
Cx	: Konneksin
DİK	: Doğuştan İşitme Kaybı

ÖZET

ŞANLIURFA İLİNDEKİ SENSORİNÖRAL İŞİTME KAYIPLI ÇOCUK HASTALARIN ETYOLOJİK VE EPİDEMİYOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Çocukluk dönemindeki işitme kayıpları başta dil ve konuşma olmak üzere çocuğun bilişsel, sosyal ve duygusal gelişimini olumsuz yönde etkiler. Tanı koymadaki güçlük, tedavi ve rehabilitasyon çarelerinin sınırlı olması hekimi ve çocukların ailelerini sıkıntıya sokar. Dolayısıyla sensörinöral işitme kayıplı çocukları erken tanımak çok önemlidir

Çalışmamız Harran üniversitesi Tıp Fakültesi KBB polikliniğine başvuran ve sensörinöral işitme kaybı tanısı alan 71 çocuk hasta ve işitme kaybı anamnezi olmayan polikliniğimize başvuran 30 çocuk üzerinde yapıldı.

İşitme kaybı nedenleri sınıflandırıldığında 42 (%59.2) hastada ailesel nedenler, 23 (%32.3) hastada akkiz nedenler saptandı. 6 (%8.5) hastada neden saptanamadı. Ailesel nedenlerden 8(%11.3)'inde sendromik nedenler tespit edildi. 34(%47.9) hasta ise nonsendromik olarak değerlendirildi.

Hastalarımızdan toplam 59'una connexin 26 (GJB2) ve 32 (GJB1) dizi analizlerine bakıldı. Bakılan 59 hastanın hiçbirinde GJB1 geninde mutasyon tespit edilmedi. GJB2 bakılan 59 hastadan 3 hastada (%5.1) 35 del G mutasyonunu homozigot ve 3 hastada (%5.1) ise GJB2 geninde heterozigot mutasyon tespit edildi

Sensörinöral işitme kaybı bulunan 71 hastadan 59'una ve kontrol grubu olarak sensörinöral işitme kaybı bulunmayan 30 çocuğa Anti Toksoplazma Ig G, Anti Rubella Ig G, Anti CMV Ig G, Anti HSV-1 Ig G, Anti HSV-2 Ig G antikorlarına bakıldı. Hasta ve kontrol grubu TORCH yönünden istatistik olarak karşılaştırıldığında sadece HSV-1 yönünden anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği tespit edildi.

Hasta grubumuzdan 32 hastanın temporal CT ya da MR'ı tekrar değerlendirilerek tanılar tekrar gözden geçirildi. Hastalardan 7 (%21.9)'sinde 4 farklı iç kulak malformasyonu tespit edildi. 2 hastada monodini deformitesi, 1 hastada koklear hipoplazi, 3 hastada geniş vestibüler akuaduktus, 1 hastada geniş internal akustik kanal tespit edildi.

Hastaların ebeveynlerinden %66.2'sinde akraba evliliği tespit edildi. Ailelelerin çocuklarındaki işitme kaybını fark etme yaşı ortalama 20,19 ay olarak tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Sensörinöral, İşitme, Kayıp, Çocuk, Etyoloji

ABSTRACT

ETIOLOGICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ASSESSMENT OF PEDIATRIC PATIENTS WITH SENSORINEURAL HEARING LOSS IN THE PROVINCE OF ŞANLIURFA

Childhood hearing loss in period affects adversely the cognitive, social and emotional development and particularly the language and speaking skills of the child. Difficulty in establishing a diagnosis, and limited treatment and rehabilitation methods distress the doctors and families of the children. Therefore, early diagnosis of sensorineural hearing loss in children is very important.

Our study was conducted on 71 pediatric patients diagnosed with sensorineural hearing loss, who applied to Harran University Medical Faculty Otorhinolaryngology policlinic, and 30 pediatric patients who did not have anamnesis of hearing loss and applied to our policlinic.

When hearing loss reasons were classified, it was determined that while 42 patients (59.2%) had familial reasons, 23 patients (32.3%) had acquired reasons. No reason was detected for 6 patients (8.5%). Syndromic reasons were determined in 8 of the familial reasons (11.3%). 34 patients (47.9%) were evaluated as non-syndromic reasons.

Connexin 26 (GJB2) and 32 (GJB1) sequence analyses were examined on 59 of our patients. No mutation was determined in GJB1 gene in none of these 59 patients. 3 of 59 patients (5.1%), who were analyzed in terms of GJB2, were homozygote for 35 del G mutation and 3 patients (5.1%) had heterozygote mutation in the GJB2 gene.

Anti Toxoplasma Ig G, Anti Rubella Ig G, Anti CMV Ig G, Anti HSV-1 Ig G, Anti HSV-2 Ig G antibodies of 59 of the 71 patients with sensorineural hearing loss and 30 children without sensorineural hearing loss constituting the control group were examined. When the patient and the control groups were compared statistically in terms of TORCH, there was a significant difference only in HSV-1.

Temporal CT or MR values of 32 patients in the patient group were reassessed and diagnoses were reviewed. 4 different inner ear malformations were determined in 7 of the patients (21.9%). Mondini deformity was determined in 2 patients, cochlear hypoplasia in 1 patient, enlarged vestibular aqueduct in 3 patients, and enlarged internal acoustic canal in 1 patient.

66.2% of parents of the patients had consanguineous marriage. The average age of families recognizing the hearing loss in their children was specified as 20.19 months.

Key Words: Sensorineural, Hearing, Loss, Child, Etiology

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İnsanlar arasındaki iletişim yolları içinde en önemlisi ve en sık kullanılanı konuşarak anlaşma yoludur. Konuşma insanı diğer canlılardan ayıran en önemli özelliktir. Konuşma öğrenilmiş bir davranıştır, anne ve babalar, çocuğun yakın çevresindeki kişiler farkında olmaksızın konuşma öğretmenliği yapar. Diğer koşulların varlığı halinde, konuşmanın öğrenilmesinde en önemli unsur işitmedir. İşitme kaybı; bireyin sahip olduğu işitme duyarlılığının onun gelişim, uyum ve özellikle de iletişim becerilerini kazanmasına engel olma durumu olarak tanımlanabilir (1). İşitme kaybı derecesi ne olursa olsun çocuğun konuşmayı ve dili öğrenmesini etkiler, sosyal ve duygusal sorunlara yol açar. Konuşmanın normal gelişmesi ve çocuğun konuşması, normal işitmenin varlığına bağlıdır. İşitme kaybı olan çocuğun konuşmasının anlaşılabilirliği ise işitme kaybının derecesi ile orantılıdır. İşitme kaybı ne kadar az ise konuşma o kadar normale yakın olur.

Çocuklardaki işitme kaybı, sessiz ve gizli bir engeldir. Gizlidir, çünkü çocuklar, özellikle bebekler iyi duyamadıklarını söyleyemezler. Engeldir çünkü fark edilmez ve düzeltilmezse konuşma ve dil gecikmesine, sosyal ve duygusal sorunlara ve okul başarısızlıklarına sebep olur (2). Çocuklardaki işitme kaybı tanısı geciktikçe olumsuz etkisi de fazlalaşır. Konuşma ve oral dilin gelişimi açısından yaşamın ilk 6 ayı kritik bir dönem olduğundan, bebeklerdeki işitme kaybının yaşamın ilk 3 ayı içerisinde saptanması gerekir (2).

Doğumsal olan anomaliler içinde işitme kaybı en sık görülenidir. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD) literatüründe sıklığı sağlıklı yenidoğanlar için %0.1-0.3 arasında bildirilmektedir (3,4). İşitme kaybı sıklığı ülkeden ülkeye değişmektedir. Ülkemizde yapılan tarama çalışmaları, işitme kaybı sıklığının sağlıklı canlı yenidoğan için %0.1-0.2 arasında olduğunu göstermektedir (5,6).

Yenidoğan işitme tarama programları ile çocuklarda işitmenin değerlendirilmesi daha erken yaşlarda başlamakta ve tarama test protokolleri ile bebeklik dönemi işitme kaybı saptama yaşı düşmekte, bu durum işitmenin erken rehabilitasyonunu da getirmektedir (3,4). İşitme tarama programları ile erken dönemde (3 yaş altı) uygun amplifikasyon ile rehabilite

edilen çocuklar okul yaşları geldiğinde normal işiten yaşlıları ile benzer işitme/dil ve konuşma gelişimine sahip olmaktadır (7).

İşitme kaybı gözle görülür bir hastalık değildir ve eğer aile içerisinde işitme kayıplı bir birey yoksa aileler çocukları için işitme kaybı şüphesine çok nadir sahip olur. İşitme kayıplı çocukların ebeveynleri, genetik dominant geçişli işitme kaybı yüzdeleri dikkate alındığında büyük oranda normal işiten kişilerdir (8). İşitme kaybı dereceleri düşünüldüğünde ise ailelerin hafif-orta derece işitme kaybını fark etme ve uzmana başvurma yaşı yaklaşık 30 aydır (9,10). Buna bağlı olarak tanılama ve rehabilitasyona başlama yaşı da gecikir. Genellikle hafif/orta derecedeki işitme kaybına sahip çocukların aileleri işitme kaybından çok konuşma bozukluğu şikayeti ile başvururlar, çünkü bu çocukların ebeveynlerine göre çocukları istediklerinde duyuyor, dikkatini verdiği konuşmaları anlıyor, ancak düzgün konuşamıyordur. İşitme kaybı şüphesi ve/veya konuşma bozukluğu şikayeti ile başvuran tüm çocuk hastalar için mutlaka işitme testi yapılması gereklidir. İşitmenin kesin tespiti yapılmadan aileye işitme ile ilgili varsayımlarda bulunmak öncelikle çocuk için durumu zorlaştıracak, tanılama yaşını yükseltecek dolayısıyla rehabilitasyondan yararlanmayı sınırlandıracaktır.

Bu çalışmadaki amacımız; kliniğimizde sensörinöral işitme kaybı tanısı konan çocuk hastaların işitme kayıp nedenlerinin çok yönlü olarak incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.İşitme Fizyolojisi

2.1.1. Ses dalgası ve Özellikleri

Ses bir enerji kaynağından yayılan titreşimlerin etkisi sonucu gaz, sıvı ve katı ortamlarda moleküllerin yer yer sıkışması (kompresyon) ve gevşemesiyle (rarefaksiyon) ile ortaya çıkan enerjidir. Bu sıkışma ve gevşemeler ortamda yayılarak ses dalgalarını oluştururlar. Moleküllerin bir defa sıkışıp gevşeme hareketi içinde kalan mesafe sesin dalga boyunu belirler. Bir tek titreşimde pozitif ve negatif iki faz vardır. Bir saniyedeki titreşim sayısı o sesin frekansını ifade eder. Ses dalgalarının amplitüdü ise o sesin şiddetini oluşturur (11). Ses dalgaları katı ortamlarda en hızlı ve gaz ortamlarda en düşük hızla yayılır. Deniz seviyesinde 20 derecelik bir sıcaklıktaki hava tabakasında sesin hızı 344 m/sn olarak bulunmuştur. Sesin kemikte yayılma hızı 3013 m/sn, suda yayılma hızı 1481 m/sn olarak saptanmıştır (12).

Ses üç boyuta sahiptir:

1. Frekans: Saniyedeki siklusların sayısı anlamındadır. Hertz (Hz) frekans birimidir. İnsan kulağı 20–20.000 Hz arasındaki ses frekansına hassastır (11).

2. Sesin şiddeti (intensite): Uyarı tarafından üretilen fizik enerjidir ve birimi watt/cm²'dir. İnsan kulağının algılayabildiği en zayıf sesin şiddeti 10⁻¹⁶ watt/cm²'dir. Bu değer, ses basınç değeri olarak 0,0002 mikrobar/cm², 0,0002 dyn/cm², 0,00002 Newton/m² veya 20 mikropaskal şeklinde de ifade edilebilir (13). Aynı değer dB cetvelinde 0 olarak kabul edilmiştir (14). Normal bir kulağın duyarlı olduğu ses basıncı aralığı (SPL değeri olarak) son derece geniştir. Örneğin, ses şiddeti 0 dB'den 140 dB'e eriştiğinde, ses basıncıda alt eşik değerinden (0,0002 dyn/cm²) yaklaşık on milyon kat fazla bir değere ulaşmış demektir. Odyolojide bu büyüklükteki rakamların kullanılması pratik olmadığı için dB skalası tercih edilmiştir.

Günlük hayatta örnek vermek gerekirse; fısıltı sesi 20-25 dB, konuşma sesi 50-70 dB, yüksek bağırma sesi 70-85 dB, trafik gürültüsü 90-100 dB, jet motoru 120-150 dB'dir. İnsan kulağının en rahat dinlediği ses şiddeti 50-70 dB arasındadır (11).

2.1.2. İşitme

Atmosferde meydana gelen ses dalgalarının kulağımız tarafından toplanmasından, beyindeki merkezlerde karakter ve anlam olarak algılanmasına kadar olan süreç işitme olarak adlandırılır ve işitme sistemi (auditory system) denilen geniş bir bölgeyi ilgilendirir. Dış, orta ve iç kulak ile merkezi işitme yolları ve işitme merkezi bu sistemin parçalarıdır. İşitmenin olabilmesi için ilk olarak ses dalgalarının atmosferden Corti organına iletilmesi gereklidir. Bu mekanik bir olaydır ve sesin bizzat kendi enerjisi ile sağlanır (iletim- conduction). Corti organında ses enerjisi biyokimyasal olaylarla sinir enerjisi haline dönüştürülür (dönüşüm-transdüksiyon). İç ve dış saçlı hücrelerde meydana gelen elektrik akımı, kendisi ile ilgili sinir liflerini uyarır. Bu şekilde sinir enerjisi frekans ve şiddetine göre değişik sinir liflerine iletilir. Yani ses, şiddetine ve frekansına göre Corti organında kodlanmış olur (neural coding - relay); tek tek gelen bu sinir iletimleri işitme merkezinde birleştirilir ve çözülür. Böylece sesin karakteri ve anlamı anlaşılır hale getirilir (cognition association).

Fonksiyonel bakımdan işitme organı iki bölümde incelenmektedir: İletim (conduction) aygıtı: Dış ve orta kulak, iç kulak sıvıları, Algı(perception) aygıtı: Corti organı, işitme siniri ve onun santral bağlantıları.

Ses dalgasının Corti organına iletilmesi sürecinde başın ve vücudun engelleyici, kulak kepçesi, dış kulak yolu (DKY) ve orta kulağın yönlendirici ve /veya şiddetlendirici etkileri vardır (12).

2.1.3. Baş ve Vücudun Engelleyici Rolü

Ses dalgaları başa çarpınca yansır ya da az miktarda da olsun kırılır. Sesin geliş yönüne göre, ses dalgalarının çarptığı kulak tarafında ses dalgaları basıncı artar, aksi taraftaki kulakta ise ses basıncı düşer, bu olaya Baffle etkisi adı verilir. Ses aynı zamanda diğer kulağa 0,6 ms gecikmeli olarak ulaşır ki, buna interaural zaman farkı denir. Böylece sesin yönü belirlenebilir. Başın ses dalgalarının alınmasına yaptığı diğer bir etki de gölge (shadow)

etkisidir. Başın genişliğinin ses dalgalarının boyundan büyük veya kk olması gölge etkisini ortaya çıkarır. Tiz seslerin dalga boyu başın genişliğinden kk olduğu için tiz sesler uzak kulağa daha güçlükle ulaşır. Pes seslerin dalga boyu baş genişliğinden büyük olduğu için, pes seslerin uzak kulağa ulaşmasında sorun olmaz. Bu yüzden tiz seslerin yönü, pes seslere göre daha kolaylıkla saptanabilir (12).

2.1.4. Kulak Kepeşinin Rolü

Kulak kepeşi, konumu ve biçimi ile çevredeki sesleri toplamaya ve yönlendirmeye yarar. Başın yönüne göre, yaklaşık 135 derecelik bir yay içindeki bütün sesleri toplar ve DKY'na yönlendirir. Konka ise megafon görevi yapar ve ses dalgalarını DKY'da yoğunlaştırır. Ses dalgalarının şiddetini 6 dB artırdığı sanılmaktadır (12).

2.1.5. Dış Kulak Yolunun Rolü

DKY ses dalgalarını sadece yönlendirmez aynı zamanda şiddetlendirir. Ses dalgalarının atmosferde yayılması ile DKY'daki yayılması karşılaştırıldığında, normal yetişkin bir insanda sesin şiddetinin arttığı ve bu artışın 1000–8000 Hz frekansları arasında olduğu saptanmıştır. Özellikle bu şiddetin artması 3500–4000 Hz frekans çevresinde en yüksek değerine erişmektedir. 3500 Hz frekanstaki bir ses dalgası DKY'da yaklaşık olarak 15–20 dB kuvvetlenmektedir. DKY'nun bir başka görevi de, havayı vücut sıcaklığına getirmesidir. Sesin alınmasında orta kulak ve DKY'daki hava ısısının birbirine yakın olmasında önemlidir (12).

2.1.6. Orta Kulağın Rolü

Orta kulak kendisine gelen titreşimleri iç kulağa geçirir. Ses titreşimleri ya kulak zarı ile kemikçikler sisteminin titreşimi yoluyla oval pencereden perilenfe geçer ya da ses titreşimleri kulak zarı ve orta kulaktaki havanın titreşimi ile yuvarlak ve oval pencere yoluyla perilenfe aktarılır. Ses dalgaları ortam değiştirirken, hava ve perilenf arasındaki rezistans farkından dolayı 30 dB'lik bir kayba uğrar. Orta kulak bir çeşit amplifikatör görevi görerek, sesi iç kulağa geçirirken 30 dB kuvvetlendirmektedir. Orta kulak sesin şiddetini  mekanizma ile artırmaktadır:

- 1-Kulak zarının tahteravalli yükseltici etkisi (catenary lever)
- 2-Kemikçikler sisteminin yükseltici etkisi (ossiculer lever)
- 3-Kulak zarı ve stapes yüzeyleri arasındaki büyüklük farkı(hidrolik lever)

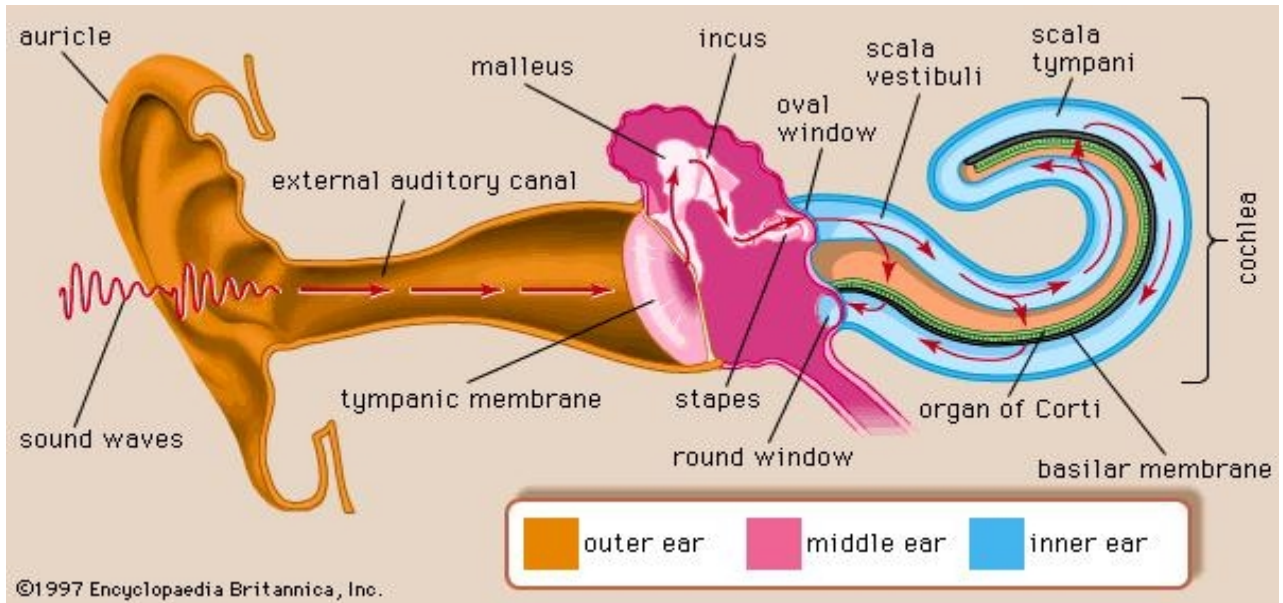
Kulak zarının işitmede rol oynayan pars tensa kısmı çepeçevre timpan kemiğin sulkusu içine yerleşmiştir. Ayrıca manubrium malleiye sıkı bir şekilde yapışıktır. Yani kulak zarının sabit iki noktası vardır. Kemik anulus tam hareketsizdir ve ses enerjisi fibröz tabakadaki elastik lifler yardımı ile manubrium malleide yoğunlaşır. Bu şekilde ses enerjisi kısmen hareketli manubriuma büyüyerek geçer, ki buna catenary lever denilir. Sonuç olarak DKY'dan kulak zarına gelen ses enerjisi kemikçikler sistemine amplifiye edilerek ulaştırılır. Kemikçik sistemin manivelası malleus başı ile lentiküler çıkıntı arasındadır. Bu sistemin yükseltici etkisi umbo ve processus brevis arasındaki doğru ile inkusun uzun kolunun birbirine oranından ortaya çıkmaktadır. Bu şekilde, kemikçik sisteminin yükseltici etkisi 1,3/1 olarak hesaplanmıştır. Bu yaklaşık 2 dB'lik artış sağlar (12).

Hidrolik lever, orta kulaktaki mekanizmaların en önemlisidir ve kulak zarı ile stapes tabanı arasındaki alan farkından kaynaklanmaktadır. Bu oran ortalama 17/1'dir. Bu da yaklaşık 26 dB'lik bir artışa neden olur (12).

Kulak zarının titreşimleri hem kemikçikleri hem de orta kulak boşluğundaki havayı titreştirir. Havadaki titreşim yuvarlak pencerenin titreşmesini sağlar. Oval pencereye ise titreşimler kemikçik zinciri ile gelir. Pencerele ulaşan iki ayrı ses dalgası arasında iletim hızının farklı olması yüzünden faz farkı ortaya çıkar, bu olaya defazaj denir. Kulak zarının normal titreşim yapabilmesi için iki tarafındaki hava basıncının dengeli olması ve orta kulağın normal havalanıyor olması gereklidir. Eustachi borusu, dış ortamdaki basınç ile orta kulak basıncını dengeli hale getirerek normal işitme fonksiyonuna yardımcı olmaktadır. Orta kulak, genel olarak bakıldığında, sesleri iç kulağa geçiren pasif bir mekanik sistemdir. Orta kulak mekanik bakımdan lineer özelliklere sahiptir. Yani, sesin şiddeti yükselince iç kulağa iletilen enerji miktarıda yükselir. Orta kulağın bu görevine transfer fonksiyonu denir. Orta kulak kasları (M. stapedius ve M. tensor timpani) yüksek şiddetteki seslere ve iç gürültülere karşı iç kulağı korumaktadırlar. Bu iç gürültü çiğneme ve kendi sesimiz ile ortaya çıkan gürültüleri de kapsamaktadır (12).

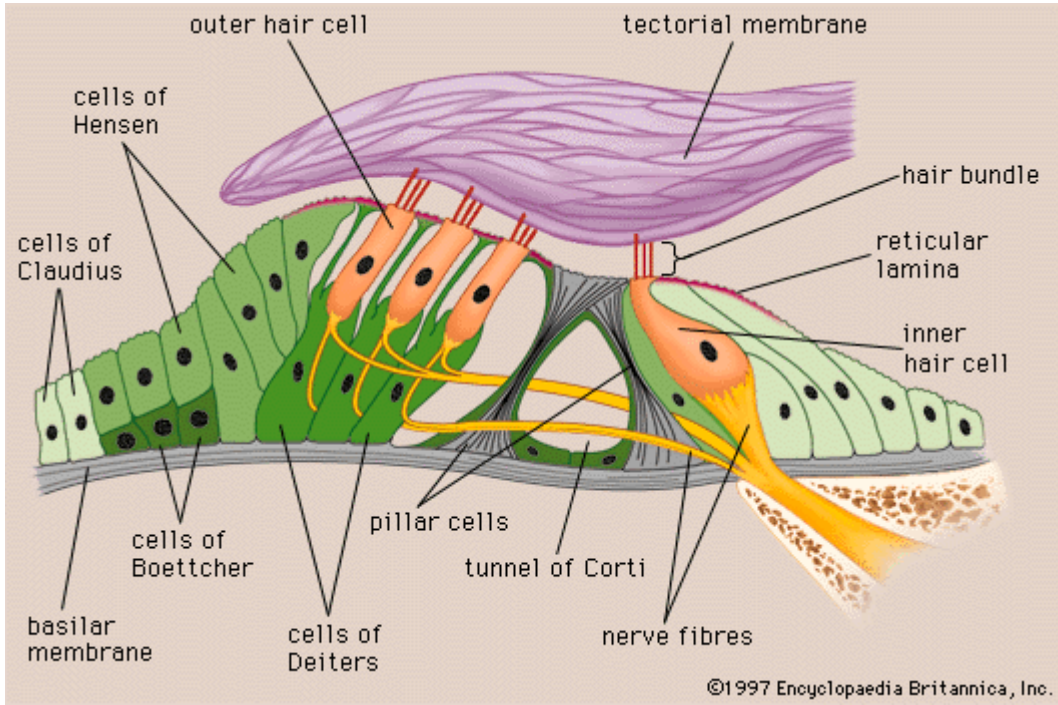
2.1.7. Koklear Mekanik (Transdüksiyon)

Ses titreşimlerinin stapes tabanından perilenfe geçmesi ile perilenf hareketlenir ve baziler membranda titreşimler meydana gelir (Şekil 1). Bu titreşimler bazal turdan başlayarak apikal tura kadar ilerler. Bu harekete gezinen dalga adı verilmiştir. Bazal turda genişlik 0,12 mm ve apikal turda ise 0,5 mm'dir. Bazal turda baziler membran daha gergindir ve baziler membran genişliği arttıkça gerginlik giderek azalır. Bu fark nedeni ile ses dalgası, bazal turdan apikal tura kadar gezinen dalga ile götürülmüş olur. Baziler membran amplitüdü sesin frekansına göre değişiklik gösterir. Genellikle yüksek frekanslı seslerde baziler membran amplitüdüleri bazal turda en yüksek seviyededir. Buna karşılık alçak frekanslarda baziler membran amplitüdü apikal turda en yüksektir yani baziler membran hareketlerinin amplitüdü frekansa göre değişir. Bu yüzden, yüksek frekanslı seslerde gezinen dalga bazal turda kalır fakat alçak frekanslı seslerde ise bazal turdan başlayarak apikal tura kadar devam eder (12).



Şekil 1: İşitme yolu fizyolojisi

Corti organının iç ve dış titreşim saçlı hücreleri mekanik enerjinin elektriksel (sinirsel) enerjiye dönüşümünde büyük bir rol oynar (Şekil-2). Transdüksiyon olayının meydana gelişinde titreşim saç ve stereosilia kompleksinin rolü olduğu herkes tarafından kabul edilmektedir. İç saçlı hücrelerin stereosiliaları tektorial membran ile doğrudan ilişki kurmazlar, aralarında zayıf bir bağ dokusu vardır. Dış saçlı hücrelerin stereosiliaları tektorial membran ile sıkı bir ilişki içindedir. Stereosiliaların tepelerinde spesifik olmayan iyon kanalları bulunur.



Şekil 2: Corti organı

Bu kanallar stereosilyaların hareketleri ile açılır veya kapanırlar. Baziler membran hareketleri ile stereosilyalar hareket eder ve iyon kanalları hareketin yönüne göre açılma gösterir. Endolenfte + 80 mV'luk bir potansiyel vardır. Buna karşılık saçlı hücrelerin içinde ise negatif elektrik yükü bulunur. Bu yük iç saçlı hücrelerde -45 mV, dış titreşim tüylü hücrelerde - 70 mV'dur. Bu fark nedeni ile hücre içine doğru K⁺ iyonları akımı ortaya çıkar ve kimyasal bazı nörotransmitterler aracılığıyla K⁺ akımı bir elektrik polarizasyonu ortaya çıkarır. Sonuçta baziler membran hareketleri, elektrik akımına dönüşmüş olur ve kendileri ile ilişkide olan sinir liflerine bu elektrik potansiyeli aktarılır. Bu yolla mekanik enerji, stapes tabanından perilenfe aktarıldıktan sonra saçlı hücrelerde elektrik akımına dönüştürülür. Titreşim saçlarının içinde meydana gelen elektriksel olaylar dışında kokleada dört tane ekstrasellüler elektrik potansiyeli vardır:

1-Endolenfatik Potansiyel: Skala mediada var olan elektriksel potansiyeldir. Koklea uyarılmadığı zaman bile mevcut olan elektrikli potansiyeldir. Stria vasküleristen meydana gelir ve +80 – 100 mV'dur. Total işitme kayıplarında da bu potansiyel mevcut olduğundan işitme muayenelerinde kullanılmaz. Kokleanın diğer üç potansiyeli uyarım sonucu ortaya çıkar (11).

2-Koklear Mikrofonik: Yuvarlak penvereye yerleştirilen elektrotlarla incelenebilen işitsel uyarılara tepki şeklindeki potansiyellerdir. Büyük ölçüde dış saçlı hücelere ve bunların meydana getirdiği K⁺ iyonu akımına bağlıdır. Baziler membran hareketleri ve ses uyarıları ile direkt ilişkilidir. Dalga şekli büyük ölçüde baziler membran hareketlerinin aynısıdır. Streptomisin ototoksitesisi veya konjenital anomaliler sonucunda, tüy hücrelerinin yok olması durumunda koklear mikrofonik de ortadan kalkar (11).

3-Sumasyon Potansiyeli: Büyük ölçüde titreşim saçlı hücrelerin içindeki elektriksel potansiyelin yönlendirdiği bir akımdır. Daha çok dış saçlı hücrelerin hücre içi potansiyeli ile ilgilidir. Ses uyarısına, uyarının şiddetine ve frekansına bağlıdır.

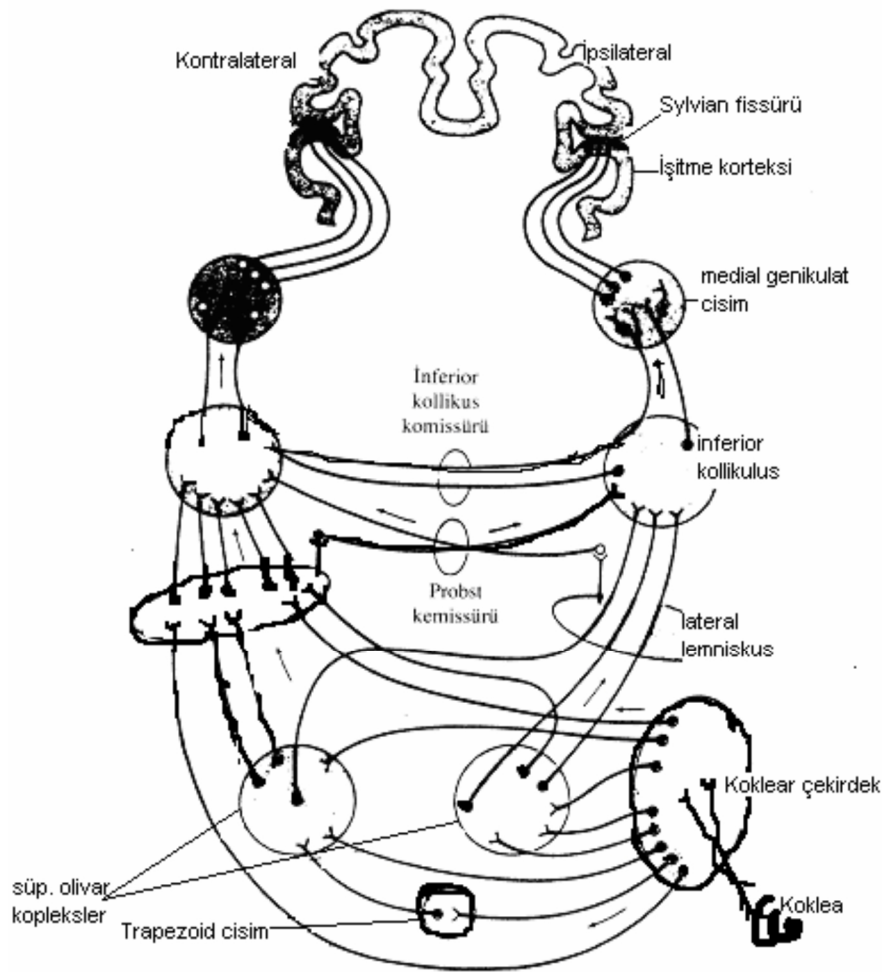
4-Tüm sinir aksiyon potansiyeli: İşitme siniri liflerinden ölçülür. Amplitüdü uyarılma eşliğinin 40–50 dB üstünde artar. İnsanlarda işitme siniri 30.000 liften yapılmıştır. %90–95'i Tip I, %5–10'u Tip II liflerden oluşur. Tip I miyelinli liflerdir ve bipolardır. Spiral gangliondan çıkan dentritleri iç saçlı hücelere giderken aksonları superior olivary komplekse (SOC) ulaşır. Tip II nöronlar myelinsiz monopolar liflerdir ve dış saçlı hücrelerde sonlanırlar. Sinir lifleri ilgili oldukları saçlı hücrelerin karakterlerini aynen yansıtırlar. Karakteristik frekans ve nonlinear özellikler benzer şekilde sinir liflerinde de görülür (12).

2.1.8. Santral İşitme Sisteminin Fizyolojisi

İnsan kokleasındaki korti organında bulunan tüy hücreleri birisi iç ve üçü dış olmak üzere dört sıra halinde dizilmiştir. Bunların toplam sayıları 12.000 kadardır. Bunların 3.000 kadarı iç, geri kalanı dış tüy hücreleridir. Tüy hücreleri ile temasta olan sinir liflerinin sayısı tüy hücrelerinin iki katı kadardır (11).

Spiral gangliondaki sinir hücrelerinin aksonları koklear nukleus seviyesinde sonlanır. Akustik sinir ile koklear çekirdekler arasındaki bağlantı sadece ipsilateralidir. İşitme yollarındaki elektriksel akımın kodlanması olayı, en kompleks biçimde koklear nukleuslarda meydana gelmektedir. Bu çekirdeklere ait histogramlarda 9 çeşit hücre tespit edilmiştir. Koklear nukleustan çıkan liflerin büyük çoğunluğu beyin sapında çapraz yaparak karşı taraf superior olivary kompleksine (SOC) giderler, az miktarda lif ise ipsilateral SOC'ne ulaşır (Şekil-3). SOC, yükselen (ascending) işitme sisteminin ilk merkezi olarak kabul edilir. SOC üstündeki işitsel çekirdekler her kulaktan eksitasyon ve inhibisyon yapan lifler alırlar.

Genellikle karşı kulaktan gelen lifler eksitasyon yaparken aynı taraftan gelen lifler inhibisyon yapmaktadır. Medial SOC, dış saçlı hücrelerde biten çaprazlaşan efferent liflerin başlangıç yeridir. Halbuki lateral SOC çaprazlaşmadan iç saçlı hücrelere giden liflerin başladığı yerdir. Inferior kollikulus son derece karmaşık bir çekirdektir. Çünkü içerisinde 18 belli başlı hücre tipi ve işitme bakımından görevi olan beş ayrı bölge vardır. Bu çekirdeğin işitme davranışları ile ilgili olduğu sanılmaktadır. Örneğin, frekans ve şiddetin birbirinden ayrılması, gürültü ve iki taraflı işitme gibi bir takım fonksiyonlarda görev yaptığı düşünülmektedir. Talamusun medial genikulat cisimciği inferior kollikulusa bazı lifler göndermektedir. Ancak bunların görevi bilinmemektedir (12).



Şekil-3: Santral işitme sisteminin afferent yolları şeması

İşitme merkezi temporal lobun Heschl girusunda Brodman'ın 42. Alanına yerleşmiştir. Merkezin yanında birkaç yardımcı merkez daha vardır. Baziler membrandaki gibi burada da her frekans için özel bir bölge vardır ve bunlar silindirik bir tarzda yerleşmişlerdir. Silindirin içindeki hücreler karakteristiktir ve frekans için spesifiktir. Diğer bir silindirde ise şiddet

kodlanmaktadır. Bir başka silindir uyarı karşısında inhibisyon etkisi gösterirken bir diğeri uyarıya karşı eksitasyon göstermektedir. Medial genikulat ganglion işitme merkezine lifler gönderir ve aynı yerden başka lif alır. İşitme merkezinde de pes ve tiz seslerin alındığı yerler ayrılaşmıştır (12).

2.2. İşitme Kaybı Derecesinin Sınıflandırılması

İşitme kaybının derecesini tanımlamada, konuşma frekanslarındaki (500 Hz, 1 kHz ve 2kHz; ANSI-1989) saf ses hava yolu işitme eşikleri ortalamasına göre Goodman tarafından geliştirilmiş olan sınıflandırma tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo 1)(2,15).

Tablo 1 : İşitme Kaybı Derecesinin Sınıflandırılması	
Saf Ses Ortalaması (500-2kHz.)	Tanım
10-26 dB*	Normal işitme
27-40	Çok hafif derecede işitme kaybı
41-55	Hafif derecede işitme kaybı
56-70	Orta derecede işitme kaybı
71-90	İleri derecede işitme kaybı
91 ve üstü	Çok ileri derecede işitme kaybı
MB HL- İşitme seviyesi ANSI 1989 standartlarına göre	

Marion Downs, Goodman'ın sınıflandırmasındaki 25 dB'lik alt sınırın çocuklar için geçerli olamayacağını, çocuklar için normal işitme aralığının 0-15 dBHL olduğunu ve 15 dB'yi geçen her dB'nin işitme kaybı olarak kabul edilmesi gerektiğini ileri sürmektedir (2).

2.2.1. İşitme Kaybının Konuşma ve Dil Üzerindeki Etkisi

İşitme kaybının derecesi, frekanslara göre işitme şekli, kaybın sabit veya ilerleyici olması ve başlangıç zamanı, işitme kaybı olan çocukların konuşma ve dili öğrenmelerini ve kullanmalarını etkiler. İşitme durumunun yanı sıra tanı zamanı, işitme aleti ile amplifikasyona

başlanması, verilen eğitimin şekli ve yoğunluğu, ailenin, özellikle annenin tutumu, çocuğun zekası ve duygusal durumu da konuşma ve dilin öğrenilmesinde önem taşır.

2.2.2. Çok Hafif Derecede İşitme Kaybı (15-30 dBHL)

15-30 dB'lik çok hafif derecede bir işitme kaybı, iletişim ve dil öğrenme üzerinde hafif etkiye sahiptir. Ünlü sesler açık ve net duyulduğu halde ünsüz sesler duyulamayabilir. İlk yıldan sonra işitsel öğrenme bozukluğu, dikkatsizlik, hafif dil gecikmesi ve hafif konuşma bozukluğuna neden olur. Bu gruptaki çocuklar yalnız yüksek ve ünlü konuşma seslerini duyarlar. Kısa ve vurgusuz kelimeler, hafif şiddetteki konuşma sesleri (ünsüz duraklamalı sesler, örnek: p ve sürtünmeli sesler, örnek: s, z) duyulmaz.

2.2.3. Hafif Derecede İşitme Kaybı (30-50 dBHL)

Bu çocuklar karşılıklı konuşma düzeyindeki hemen tüm konuşma seslerini duymakta zorluk çekerler. İşitme aletinin sağlayacağı amplifikasyonla dili anlarlar. Hafif derecede işitme kaybı olan çocuklarda dikkatsizlik, dil geriliği, konuşma ve öğrenme sorunları gözlemlenir. Bu çocuklar soyut anlamlı kelimeleri, gramer kurallarını öğrenmede zorluk çekerler çünkü, bazı konuşma seslerini hatalı duyabilirler. Ünlü sesleri ünsüzlerden daha iyi duyarlar. Kısa, vurgusuz kelimeleri, kelime sonlarındaki ünsüz sesleri, bağlaçları (geldim, buz, annen) duymada zorlanırlar. İşitme kaybı nedeniyle bazı sesleri duyamamaya bağlı yeterli konuşma bilgisi alınmaması, konuşma seslerinin ve kelime anlamlarının karıştırılmasına yol açar, kelime dağarcığı kısıtlanır, çok anlamlı kelimelerde, nesnelere sınıflamada zorluk çekilir, gramer kuralları karıştırılır, cümlede kelimelerin yerleşiminde hatalar olur, bazı seslerde omisyon ve distorsiyon gözlenir. Yabancılar çocuğun konuşmasını anlamada zorluk çekebilir.

2.2.4. Orta Derecede İşitme Kaybı (50-70 dBHL)

Dil ve konuşma kendiliğinden gelişmeyebilir; işitme kaybının erken tanısı, işitme aleti ile hemen amplifikasyona ve özel eğitime başlanması gereklidir. Aksi halde ciddi boyutta dil ve konuşma, öğrenme sorunu gelişir. Bu derecede işitme kaybı olan çocuklar kendi vokalizasyonlarını çevredeki yüksek sesleri, yakın mesafeden yüksek şiddetteki konuşmaları duyabilirler. İşitme aleti ile amplifikasyon ve eğitimle ünlü sesleri, ayrıca çıkış yerlerine,

söyleniş şekillerine göre ünsüz sesleri öğrenirler. Ciddi boyutta konuşma, dil ve öğrenme sorunları vardır.

2.2.5. İleri ve Çok İleri Derecede İşitme Kaybı (70 dBHL ve Üzeri)

Yoğun bir özel eğitim olmaksızın konuşma ve dili öğrenemezler. İşitme aletleri ile amplifikasyon sağlanmaksızın sesleri duyamazlar. Amplifikasyonla konuşmadaki ritim paternlerini, kendi vokalizasyonlarını ve yüksek şiddetteki çevresel sesleri duyarlar. Çok ileri derecede sensörinöral işitme kaybı olan çocuklarda ciddi boyutlarda dil geriliği, konuşma ve öğrenme sorunları vardır. Sıklıkla ses, artikülasyon, rezonans ve prozodi (prosody) sorunları gözlenir. Ses perdeleri tizdir, tonlama ve vurgu gibi prozodik özellikler kaybolmuştur, sesleri monotondur (2).

2.3. İşitmenin Değerlendirilmesi

İşitme kaybı dışarıdan bakıldığında fark edilmeyen ancak insanı diğer insanlardan ayıran en önemli sağlık sorunlarından biridir. Çocukluk dönemindeki işitme kayıpları başta dil ve konuşma olmak üzere çocuğun bilişsel, sosyal ve duygusal gelişimini olumsuz yönde etkiler. Çocuklardaki işitme kaybı, sessiz ve gizli bir engeldir. Gizlidir, çünkü çocuklar, özellikle bebekler iyi duyamadıklarını söyleyemezler. Engeldir çünkü fark edilmez ve düzeltilmezse konuşma ve dil gecikmesine, sosyal ve duygusal sorunlara ve okul başarısızlığına yol açar. Çocuklardaki işitme kaybının tanısı geciktikçe olumsuz etkisi de fazlaşır. İşitme kayıplı çocuğa nasıl iletişim kuracağının öğretilmesine mümkün olan en erken dönemde başlanmalıdır. Dil yaşamın ilk aylarından itibaren hızla gelişmeye başlar, örneğin; 6 haftalıktan itibaren, normal işiten bebekler, insan sesine diğer seslerden daha fazla tepki verir. Altı aylık bir bebek dili analiz etmeye başlar, onu parçalara böler, daha sonra tekrar birleştirebilmek üzere dili belleğine kaydeder. Bebekler yaşamlarının ilk yılını deneyim yoluyla çevrelerini öğrenmekle geçirir. Gözlemciler için görülebilir olmadığı halde, bebekler bu dönemde konuşmayı ve dili anlamayı öğrenir. Bir yaşından itibaren dil bilgisi açısından görece bir olgunluğa erişirler. Bu dönemde beyin sapındaki nöronlar olgunlaşır, milyonlarca majör bağlantılar yapılır. Bu sıralarda, işitsel beyin sapı ve talamus işitsel kortekse bağlanmaya başlar. İşitsel sinir sistemine duyu girişi kesintiye uğradığında, özellikle erken gelişim döneminde, merkezi işitme sistemindeki nöronların morfolojik ve fonksiyonel

özellikleri bozulur. Bazı hallerde ses uyarısının kortekse ulaşamamasının zararlı etkileri, uyarının tekrar sağlanması ile düzeltilebilir. Ancak müdahale için kritik bir dönem vardır. Yenidoğanlarda işitme kaybı saptandığında bebekler amplifikasyondan yani işitme aletinden yararlanır, hemen ve anında müdahale konuşma ve dil gelişimini sağlar. Bebeklerin iletişim yetenekleri ve işitmelerinin maksimum düzeyde gelişebilmesi için nöral gelişimin şart olduğu tüm çalışmalar tarafından desteklenmektedir (2,16).

Odyolojik değerlendirmede pediatrik grup, ilgi ve donanımı hak eden özel bir hasta grubudur. Bu grupla çalışan odyoloji uzmanlarının bilgi, deneyim ve doğru yönlendirmeleri çocukların önlerinde uzanan hayatın şekillenmesinde yol göstericidir.

Çocuk hastalarda işitme değerlendirmesinin amaçları; çocuğun işitmesi hakkında bilgi edinmek varsa işitme kaybını belirlemek, gerekli durumlarda uygun amplifikasyonu önermek ve özel eğitime yönlendirerek işitme kaybının olumsuz etkilerini en aza indirmektir. Bunun için işitme eşiklerini saptamak, orta kulağı değerlendirmek, konuşma bataryası kullanılarak işitsel fonksiyonu test etmek ve çocuğun işitsel davranışlarını gözlemlemek ve yorumlamak gereklidir (17).

Yenidoğan işitme tarama programları ile çocuklarda işitmenin değerlendirilmesi daha erken yaşlarda başlamakta ve tarama test protokolleri ile bebeklik dönemi işitme kaybı saptama yaşı düşmekte, bu durum işitmenin erken rehabilitasyonunu da getirmektedir (17). İşitme tarama programları ile erken dönemde (3 yaş altı) uygun amplifikasyon ile rehabilite edilen çocuklar okul yaşları geldiğinde normal işiten yaşlıları ile benzer işitme/dil ve konuşma gelişimine sahip olmaktadır (7).

İşitme kaybı gözle görülür bir hastalık değildir ve eğer aile içerisinde işitme kayıplı bir birey yoksa aileler çocukları için işitme kaybı şüphesine çok nadir sahip olur. İşitme kayıplı çocukların ebeveynleri, genetik dominant geçişli işitme kaybı yüzdeleri dikkate alındığında büyük oranda normal işiten kişilerdir (8). İşitme kaybı dereceleri düşünüldüğünde ise ailelerin hafif-orta derece işitme kaybını fark etme ve uzmana başvurma yaşı yaklaşık 30 aydır. Buna bağlı olarak tanılama ve rehabilitasyona başlama yaşı da gecikir. Genellikle hafif/orta derecedeki işitme kaybına sahip çocukların aileleri işitme kaybından çok konuşma bozukluğu şikayeti ile başvururlar, çünkü bu çocukların ebeveynlerine göre çocukları istediklerinde duyuyor, dikkatini verdiği konuşmaları anlıyor, ancak düzgün konuşamıyordur. İşitme

kaybı şüphesi ve/veya konuşma bozukluğu şikayeti ile başvuran tüm çocuk hastalar için mutlaka işitme testi yapılması gereklidir. İşitmenin kesin tespiti yapılmadan aileye işitme ile ilgili varsayımlarda bulunmak öncelikle çocuk için durumu zorlaştıracak, tanılama yaşını yükseltecek dolayısıyla rehabilitasyondan yararlanmayı sınırlandıracaktır (17).

İşiten sadece kulak değil aynı zamanda beyindir. Konuşma ve lisan kazanımı, yaşayarak öğrenilen dinamik bir süreçtir. Özellikle yaşamın ilk 3 yılı beyin plastisitesi açısından kritik önem taşımaktadır. Beynin deneyim ve tecrübelerle yeni bir bilgiyi öğrenmesi en hızlı bu dönemde olur. Duyu organlarından biri eksik ise beyin bu duyu organından sağlanması gereken yeni bilgiyi farklı bir duyu ile telafi etme yolunu seçer, bu durum crossmodal reorganization olarak tanımlanır (18). Zamanında rehabilite edilmeyen işitme sistemi nedeniyle beynin dil ve konuşma özelliklerini normal işiten kişilerle benzer öğrenmesi zorlaşır. İşitme cihazı ya da koklear implant sonrası sesi duyabilse bile işitsel uyarının beyindeki işitme merkezlerini aktive edemediği, yerine farklı beyin bölgelerinde aktivasyon gözlendiği ortaya konmuştur. Yedi yaşından sonra ise normal işitenlerin dil ve konuşma özelliklerinin yakalanması mümkün değildir (19).

2.3.1. Yenidoğan İşitme Taraması ve Erken Tanı

Doğumsal olan anomaliler içinde işitme kaybı en sık görülenidir. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD) literatüründe sıklığı sağlıklı yenidoğanlar için %0.1-0.3 arasında bildirilmektedir (3,4). Bu oran içine dahil edilen işitme kayıpları genellikle bilateral olarak 30-40 Db HL ve daha fazla olan işitme kayıplarıdır. Çocuklarda, erişkinlerden farklı olarak 15 db HL'den daha kötü işitme düzeyi 'işitme kaybı' olarak kabul edilmektedir. Elde bulunan teknolojinin yenidoğan bebeklerde 30-40 db HL'den daha düşük işitme kayıplarını saptamaya olanak vermemesi nedeniyle verilen istatistikler yenidoğan grubundaki orta derece ve daha fazla işitme kaybının sıklığını bize göstermektedir. Tarama programlarının genel olarak %80-85 civarındaki yenidoğan nüfusuna ulaşmayı başarıyor olması ve tarama için kullanılan yöntemlerin kendi içlerindeki hata oranları özellikle işitsel nöropati gibi klinik hastalıkların ve santral işitsel patolojilerin tanılanmasındaki sorunlar göz önüne alındığında sağlıklı yenidoğan işitme kaybı oranının %0.2-0.35 arasında olduğunu düşünmek mantıklıdır. Ayrıca bazı doğumsal işitme kayıplarının daha geç dönemde ortaya çıkan tiplerini ve işitsel nöropati gibi tanılama sorunu olan işitme kaybı tiplerini de göz önüne aldığımızda Batı toplumlarında

doğumsal olarak meydana gelen işitme kaybı oranının %0.4'e kadar yükselebileceğini kabul etmek gerekir (4). İşitme kaybı sıklığı ülkeden ülkeye değişmektedir. Ülkemizde yapılan tarama çalışmaları, işitme kaybı sıklığının sağlıklı canlı yenidoğan için %0.1-0.2 arasında olduğunu göstermektedir (5,6).

Doğumsal işitme kayıplarıyla, yenidoğan döneminde doğumla ilişkili sağlık problemlerine (hiperbilirubinemi, asfiksi, enfeksiyonlar, travma, vb.) ve bunların tedavisi için yapılan müdahalelere (ototoksik ilaç kullanımı, yoğun bakım, vb.) bağlı olarak sonradan gelişen işitme kayıplarını genellikle klinik olarak birbirinden ayırt etmek mümkün değildir. Bu nedenle yenidoğan döneminde ve izleyen birkaç ay içinde işitme kaybı saptanan bebeklerin tamamı doğuştan işitme kaybı olarak kabul edilmektedir. Konuşma ve oral dilin gelişimi açısından yaşamın ilk 6 ayı kritik bir dönem olduğundan, bebeklerdeki işitme kaybının yaşamın ilk 3 ayı içinde saptanması gerekir. İşitme kaybı açısından risk taşıyan bebeklerin işitmelerinin taranmasıyla belirgin işitme kayıplı bebeklerin sadece %50'si saptanmaktadır; geri kalan %50'de işitme kaybının tanısı ve müdahale ne yazık ki kabul edilemeyecek kadar geç bir zamanda olabilmektedir. Doğum sonrası dönemde bir bebeğin işitme kaybı olup olmadığını, tarama testlerine başvurmadan anlamak son derece zordur. Çok az sayıda anne baba herhangi bir risk faktörü olmayan bebeklerinde işitme kaybından şüphelenmektedirler (17). Yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde bebekler ile en sık karşılaşan sağlık personelinin de bebeklerin işitsel uyarılara tepkilerini ölçerek doğuştan işitme kaybı olanları saptayabilmelerinin mümkün olmadığı gösterilmiştir. Tanılamada en çok gecikilen grubu, belirgin risk faktörü olmayan bebekler oluşturmaktadır (20). Özellikle işitme kaybı düzeyi orta derecede olanların tanısı, ileri ve çok ileri olanlara göre daha zor ve geç olmaktadır. Orta derecede ve daha az işitme kaybı olan bebeklerin yüksek seslere tepki vermeleri, kapı çarpması, bağırma ya da işitip işitmediğinin test edilmesi için sıklıkla yapılan el çırpma vb. ses kaynaklarına tepki göstermeleri, aileleri ve ne yazık ki hekimleri de yanıltmaktadır. Bu nedenle de erken tanı ve işitsel rehabilitasyondan en çok faydalacak orta derecede kayıplı bebekler daha zor ve geç fark edilmektedir. İngiltere'de yapılan bir çalışma, YDİTP uygulanan dönemde saptanan DİK bebek sayısının yaklaşık 3.7 kat daha fazla olduğunu göstermiştir (21). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada ise, YDİTP olmadan önce hafif ve orta derecede işitme kayıplı bebeklere ortalama 25 aylık iken tanı konduğu ve 30 aylık olduklarında işitme cihazı kullanmaya başladıkları, buna karşın ileri derecede işitme kayıplılarınsa yaklaşık 15 ayda tanılabildiği ve bir ay içinde cihazlandığı bildirilmiş olup aynı makalede YDİTP ile hafif ve orta derecede kaybı olanlara yaklaşık 4

aylık olduklarında kesin tanı onduğu ve 6. Ayda da cihaz uygulandığı, ileri derece işitme kaybı olanların ise 2 aylık iken teşhis edilip 4 aylık olduklarında cihaz kullanılmaya başlandığı gösterilmiştir (22). Bu yüzden başlatılan yenidoğanda işitmeyi tarama programları bir çığ gibi büyümektedir. Amaç, olabildiğince çok sayıda bebeğin işitmesini kontrol ederek doğumun ardından en kısa sürede işitme kaybını saptamaktır. Bu programların başarılı bir şekilde yürütülmesi ve devamlılığı, jinekolog ve yenidoğan çocuk hekimlerinin bu konuya gönülden inanmaları ve destek vermeleriyle sağlanmaktadır (2). Yenidoğan işitme taraması programlarının uygulanamadığı durumlarda, işitme kaybı açısından risk taşıyan bebeklerde mutlaka işitme incelemesi yapılmalıdır (2). Amerikan Konuşma Dil ve İşitme Derneği, Amerikan Otolarengoloji Baş ve Boyun Cerrahisi Akademisi, Amerikan Odyoloji Akademisi, Amerikan Pediyatri Akademisi ve Eyalet Sağlık ve Yardım Kuruluşlarının Konuşma ve İşitme Programları Yöneticilerinden oluşun Bebeklerde İşitmeyi İnceleyen Birleşik Komitenin belirlediği risk kriterlerini taşıyan bebeklerde işitme incelemesi mutlaka yapılmalıdır. Birleşik Komitenin belirlediği işitme kaybı risk faktörleri üç grup altında toplanmaktadır (23).

2.3.2.Sensörinöral ve/veya İletim Tipi İşitme Kaybıyla İlgili Risk Faktörleri

A. Doğumdan 28 Günlüğe Kadar Olan Yenidoğanlarda

1. Ailede çocukluk çağında kalıtsal sensörinöral işitme kaybı öyküsünün varlığı
2. İntrauterin enfeksiyonlar; sitomegalovirüs, rubella, sifilis, herpes ve toksoplazma
3. Kulak kepçesi ve kulak kanalının morfolojik anomalilerini de içeren kraniyofasiyal anomaliler bulunması
4. 1500 gramın altında doğum ağırlığı
5. Hiperbilirubinemi (serumda kan değişimini gerektirecek kadar)
6. Ototoksik ilaçlar, aminoglikozidler içeren fakat bunlarla sınırlı kalmayan ilaçların kürler halinde veya loop diüretiklerle kombine kullanımı
7. Bakteriyel menenjit
8. Apgar skorunun 1 dakikada 0-4, 5 dakikada 0-6 arasında olması
9. Beş gün veya daha uzun süreli mekanik ventilasyon
10. Sensörinöral ve/veya iletim işitme kaybıyla birlikte giden sendromlarda diğer bulgu ve belirtilerin varlığı

B. 29 Günlükten 2 Yaşa Kadar Olan Bebeklerde Tekrar Tarama Gerektiren Sağlık Sorunları

1. Anne-babanın veya ailenin işitme, konuşma, dil ve/veya gelişimsel geriliğe ilişkin endişeleri
2. Bakteriyel menenjit veya sensörinöral işitme kaybına yol açabilecek diğer enfeksiyonlar
3. Bilinç kaybı, kafatası kırığının olduğu kafa travmaları
4. Sensörinöral ve/veya iletim tipi işitme kaybı ile birlikte giden sendromlarda diğer bulgu ve belirtilerin varlığı
5. Ototoksik ilaçlar, kemoterapi ilaçları, aminoglikozidleri içeren, ancak bunlarla sınırlı kalmayan ilaçlar; bunların kürler halinde veya loop diüretiklerle kombine kullanımı
6. Sık yineleyen veya en az 3 ay süren efüzyonlu otitis media

C. 29 Günlükten 3 Yaşa Kadar Olan Bebeklerde Düzenli İşitme Kontrolü Gerektiren Durumlar

Bazı yenidoğanlar ve bebekler ilk işitme taramasını geçebilir, ancak gecikmeli başlayan sensörinöral ve/veya iletim tipi işitme kaybının saptanması için yakın bir izleme gerektirebilirler. Bu tür belirleyicileri olan bebeklerin 3 yaşına kadar her 6 ayda bir işitmelerinin kontrolü gereklidir.

1. Ailede kalıtsal çocukluk çağı işitme kaybının oluşu
 2. İntrauterin enfeksiyonlar, citomegalovirüs, rubella, sifilis, herpes veya toksoplazma gibi enfeksiyonların varlığı
 3. Nörofibromatozis tip II ve nörodejenaratif bozukluklar
- DİK risk faktörü olan çocukların taranması yaklaşımı olguların ancak yarısına ulaşma olanağı verdiği için günümüzde önerilmemektedir (20,21).

2.4. İşitme Kaybının Sınıflandırılması

Çocukluk çağı sensörinöral işitme kayıplarının çok çeşitli nedenleri vardır. Bu nedenleri kalıtsal ve kalıtsal olmayan nedenler şeklinde iki ana başlık altında

inceleyebiliriz (Tablo 2). Kalıtsal nedenler doğumsal veya sonradan olabileceği gibi kalıtsal olmayan nedenler de doğumsal veya sonradan olabilir. Doğumsal terimi, adı geçen bozukluğun doğumda olduğunu gösterir, etyolojisi ile ilgili bilgi vermez. İşitme kayıplı doğan bebekteki işitme kaybı, nedeni ne olursa olsun doğumsaldır. Kalıtsal (herediter) terimi ise belirtilen bozukluğun daha önceki nesillerden DNA, genler ve/veya kromozomlar aracılığı ile kalıtsal geçtiğini belirtir. Bu terim incelenen durumun kromozom veya genlerin kontrolü altında olduğunu gösterir. Örneğin Down sendromu kromozomal bir bozukluktur, 21 numaralı kromozomun fazladan bir kopyasının bulunması sonucu oluşan kalıtsal bir durumdur. Genetik terimi ise, incelenen duruma genlerin yol açtığını belirtir, kalıtsal bozukluğun alt grubu olarak düşünülebilir. İşitme kaybı ve ilerleyici görme bozukluğu ile karakterize Alport sendromu genetik bir bozukluktur, moleküler genetik analizleri ile hastalıktan sorumlu gen bulunmuştur (2).

Tablo 2. Çocukluk Çağı Sensörinöral İşitme Kayıplarının Sınıflandırılması

I. Doğumsal işitme kayıpları Kalıtsal nedenler Kalıtsal olmayan nedenler (enfeksiyonlar, toksik, metabolik, travmatik)
II. Sonradan olan işitme kayıpları Kalıtsal nedenler Kalıtsal olmayan nedenler (enfeksiyonlar, toksik, metabolik, travmatik)

2.4.1. Kalıtsal İşitme Kayıpları

2.4.1.1. Kalıtımın Esasları

Her bir birey 46 kromozoma sahiptir. Bu kromozomların 44'ü 22 çift otozomdan oluşmuştur; geriye kalan 2 kromozom seks kromozomudur ve erkeklerde XY, bayanlarda XX şeklindedir. Mendel'in bağımsız ayrışım kuralına göre, eşeyli üreyen organizmalarda, her bir eş, embrioyu oluşturmak için her kromozom çiftinin sadece bir üyesine katkıda bulunur. Bunun anlamı her birimizin ebeveynlerden gelen birer kromozomun kalıtsal kopyasına sahip olduğumuzdur. Bu kromozomlarda taşınan genlerin sayısı yaklaşık olarak 30.000 dir. Bu genlerdeki varyasyonlar her birimizin genetik özgürlüğümüzü sağlayacaktır. Allel olarak adlandırılan bu varyasyonlar zaman zaman sağlığa zararlı olabilir. Örneğin, iç kulakta ifade bulan gende, normal ya da wild-type (nonmutant) dizide bir mutasyon oluşursa ve bu yeni

allelden oluşan modifiye protein, normal protein kadar iyi fonksiyon göstermezse, bu durum sağlıkla sonuçlanabilmektedir. Bununla birlikte her genin bir kopyasının olduğunu anımsarsak, eğer geriye kalan normal protein, anormal proteini baskılsa, sağlık sadece anormal genin iki kopyasını taşıyan bireylerde görülecektir. Bu senaryo otozomal resessif kalıtım için bir örnektir. Diğer taraftan eğer anormal protein normal protein fonksiyonlarını bozuyorsa, sağlık tek anormal gen taşıyan bireylerde görülebilecektir. Bu senaryo otozomal dominant kalıtım için bir örnektir. Homozigot terimi kişinin genin iki aynı alleli taşımasını tarif eder. Heterozigotluk terimi ise kişinin genin iki farklı varyantını taşıması durumunu gösterir. Kişinin sahip olduğu genotipi sonuçta onun fenotipini belirler. Aynı genetik mutasyonları taşıyan kişiler sıklıkla farklı fenotipik özellikler göstereceklerdir. Örneğin Waardenburg sendromlu tip 1 şahısların hepsinde kaşlarda birleşme, saçta prematür grilik, ya da heterokromik iridis yoktur ve bu değişken ifade fenomeni (variabl expressivity) olarak adlandırılır. Bazı vakalarda, gen fenotipte hiç ifade bulamaz, bu gen eksik (inkomplet) ya da nonpenetran olarak adlandırılır. Bu durumda, hastalık nesil "atlaması" şeklinde izlenim gösterir (24).

2.4.1.2.Kalıtım Örnekleri

Kalıtımın temel formları Mendeliyan (tek-gen kalıtım- otozomal ya da X'e bağlı kalıtım), mitokondriyal ya da kompleks (kromozomal, yeni mutasyonlar, germline mosaisizm, genomik ifadesizlik, poligenetik ve multifaktoriyal kalıtım) olabilir. Punnett kareleri her iki ebeveynin allel çaprazını gösterir ve embriyo için kalıtım olasılıklarının tahmin edilmesini sağlar.

2.4.1.2.1.Otozomal Dominant

Otozomal dominant hastalıklarda heterozigot bireyler hastalığın fenotipini göstereceklerdir. Etkilenmiş ebeveyn embriyoya %50 olasılıkla hastalıklı alleli ya da normal alleli geçirebilir. Bunun anlamı embriyonun %50'si normal alleli, %50'si hastalıklı alleli miras almasıdır. Dominant hastalık vakalarında embriyonun %50'si hastalığı gösterecektir (24).

Tablo 3. İşitme kaybından sorumlu otozomal dominant genler		
DFNA1	5q31	DIAPH1 (Diaphonous)
DFNA2	1p34	GJB3 (Connexin 31)
DFNA2	1p34	KCNQ4
DFNA3	13q12	GJB2 (Connexin 26)
DFNA3	13q12	GJB6 (Connexin 30)
DFNA5	19q13	DFN5 (ICERE-1)
DFNA8/12	11q22-24	TECTA (α -Tectorin)
DFNA9	14q12-q13	COCH
DFNA10	6q22-q23	EYA4
DFNA11	11q12.3-q21	MYO7A (Myozin 7A)
DFNA13	6p21	COL11A2
DFNA15	5q31	POU4F3
DFNA17	22q	MYH9

Otozomal dominant geçişin uygulamaları bir çoktur. İlk olarak, hastalık fenotipi için seksüel farklılık yoktur ve erkek ve kadınların her ikisi de hastalanmada ve hastalıklı alleli embriyoya geçirmede eşit durumdadır. İkincisi, hastalıklı gen nonpenetran olmadıkça, hastalık nesil atlamayacaktır. Bu tip geçişe dikey geçiş denir. Üçüncüsü, erkekte (babadan oğula) geçiş görülmektedir. Pedigrinde bu gözlem mitokondriyal ya da X'e bağlı kalıtım olmadığını gösterir (24).

2.4.1.2.2. Otozomal Resesif

Otozomal dominant kalıtıma zıt olarak, hastalık fenotipinin çocukta ifade bulması için homozigot genotip önemlidir. Homozigot erişkin tüm embriyolara hastalıklı allelleri geçirecektir. Fakat embriyo, diğer erişkin aynı genin en az bir mutant kopyasını taşımadıkça hastalık fenotipini göstermeyecektir. Bununla birlikte, sıklıkla hiçbir ebeveyn tutulmamışken, her ikisi de tek bir mutant gen taşırlar ve şans eseri her biri embriyoya bu mutant geni geçireceklerdir. Bu senaryoda embriyonun %25'i genin iki mutant kopyasını taşıyacaktır ve hastalık fenotipini gösterecektir; embriyonun %50'si anne baba gibi bir mutant genin taşıyıcısı olacaktır. Embriyonun %25'i ise genin iki normal (wild tip) kopyasına sahip olacaktır.

Otozomal dominant hastalıklarda olduğu gibi otozomal resesif kalıtımda da seksüel farklılık yoktur. Tutulum erkek ve kadın için eşittir, fakat dikey geçiş çok nadir görülür. Resesif hastalıklar jenerasyonlara spesifik olma eğilimindedir. Eğer hastalık fevkalade nadirse, ebeveyn akrabalığı ve uzak bağlantı ihtimali yüksektir (24).

Tablo 4. İşitme kaybından sorumlu otozomal resesif genler		
DFNB1	13q12	GJB2 (Conneksin 26)
DFNB2	11q13.5	MYO7A (Myozin 7A)
DFNB3	17p11.2	MYO15 (Myozin 15)
DFNB4	7q31	SLC26A4 (Pendrin)
DFNB8/10	21q22	TMPRSS3
DFNB9	2p22-p23	OTOF (Otoferlin)
DFNB12	10q21-q22	CDH23
DFN21	11q	TECTA (α -Tectorin)
DFNB29	21q22	CLDN14 (Claudin-14)

2.4.1.2.3.X' e bağlı kalıtım

X'e bağlı kalıtım ya resesif ya da dominanttır. X'e bağlı resesif kalıtımda, kadın yani 46XX karyotipli bireylerin hasta olabilmeleri için mutant aileleri homozigot durumda taşınmaları gerekmektedir. Bununla birlikte heterozigot kadınlarda bazen normal yapıdaki X kromozomu inaktivasyonuna (Lyon hipotezi) bağlı olarak hastalık fenotipine rastlanabilir. Kadınlarda her hücredeki iki X kromozomdan sadece birisi aktiftir ve eğer embriyogenezde X kromozom inaktivasyonu (Lyon hipotezi) tamamen rasgele ise, heterozigot kadında hücrelerin %50'si hastalık taşıyıcı X kromozoma sahip olacaktır. Ne yazık ki, gerçek mekanizmalar tam anlaşılamamaktadır. Bu işlem rastgele değildir ve mutasyona uğramış X kromozomunun inaktivasyonu, normal X kromozomunun inaktivasyonundan daha yüksektir. Diğer yünden erkekler sadece tek bir X kromozomuna sahiptir ve bu yüzden daima hastalık fenotipini gösterirler. X'e bağlı resesif kalıtım gösteren pedigrilde hastalık erkeklerde daha sık görülmektedir ve babadan oğula geçiş yoktur. Hasta babalar hastalıklı alleli ilerde hasta erkeklere sahip olabilecek tüm kadın embriyolara geçirirler. Buna "nesil atlama" denir. Heterozigot kadınlar hastalıklı alleli tüm erkeklerin ve kızların yarısına geçirirler ve geçiş yapılan erkekler hastalığı göstereceklerdir.

Geçiş yapılan kızlar ise heterozigottur ve bu yüzden fenotip olarak normaldir (taşıyıcı). X'e bağlı dominant kalıtmında ise hasta babalar hastalık allelini tüm kızlara geçirirler ve bu kızlar hastalık fenotipini göstereceklerdir ve babadan oğula geçiş yoktur. Heterozigot kadınların tamamı hastadır ve hastalığı tüm erkeklerin ve kızların yarısına aktarırlar (24).

Tablo 5. İşitme kaybından sorumlu X'e bağlı genler DFN Lokus Gen		
DFN1	Xq22	DDP
DFN3	Xq21.1	POU3F4

2.4.1.2.4.Mitokondriyal Kalıtım

Mitokondria insan hücresinde oksidatif fosforilasyon yolu ile adenosin trifosfat (ATP) sentezinin yapıldığı enerji santralidir. Mitokondria her bir mitokondrionda ki mitokondriyal genomun birçok kopyası ile, kendi intrinsik DNA'sını oluşturur. Mitokondriyal genom; iki rRNA, 22 tRNA ve 13 adet polipeptidin sentezlendiği, toplam 16.569 adet baz çiftinden ibaret sirküler molekülden oluşmuştur (24). Geriye kalan ve oksidatif fosforilasyon için ihtiyaç duyulan mitokondriyal proteinler nükleer genom tarafından sentezlenirler. Mitokondriyal DNA (mtDNA)'ın tamamı yumurta hücresi stoplazmasında bulunan çok sayıdaki mitokondrilerce belirlendiği için mitokondriyal kalıtım sadece anne tarafından belirlenir yani maternaldir. Babanın buna katkısı yoktur. Eğer mtDNA moleküllerinin tümü anormal ise bu homoplasmisi olarak adlandırılır ve bu hücrelerden köken alan bütün hücreler anormal mitokondria içereceklerdir. Bununla beraber, anormal ve normal mtDNA'ların ikisinin de beraber bulunması durumu heteroplasmisi olarak bilinir ve burada mutant fenotip geniş bir aralıkta görülür. Heteroplasmisi yeni kuşak hücrelerin tamamında rastgele dağılım gösterir ve yapısını korur. Mitokondria DNA tamir mekanizmasına sahip olmadığı için, mtDNA mutasyonları nükleer DNA'dan daha yüksek oranda artırır (24).

2.4.1.2.5.Kalıtsal İşitme Kaybının Moleküler Genetiği

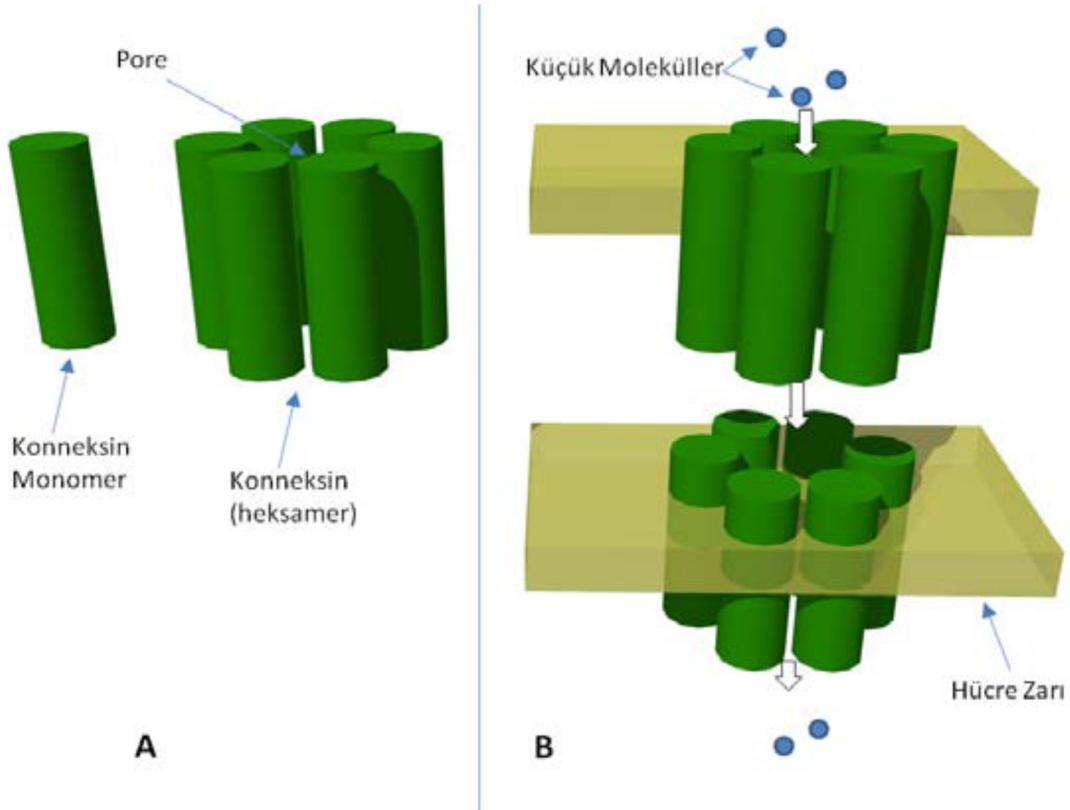
İşitme bozuklukları etiolojilerine göre; genetik veya non-genetik, başlama yaşlarına göre; prelingual veya postlingual, fenotipik özelliklerine göre; sendromik veya nonsendromik, işitme yolu üzerinde etkili oldukları bölgeye göre; iletim tipi, sensorinöral ve miks tip ve şiddetine göre; hafif orta, orta derecede şiddetli, şiddetli, ve derin olarak sınıflandırılmaktadır. Non-genetik işitme kayıplarına perinatal ve postnatal enfeksiyonlar, kohleayı etkileyen akustik veya serebral travmalar, ototoksik ilaçlar neden olmaktadır. Genetik işitme kayıpları ise tek bir genin mutasyonu (monogenik) veya farklı genlerin mutasyonları ile çevresel

faktörlerin kombine etkileri (multifaktöriyel) sonucunda gelişmektedir (25-27). Sendromik işitme kaybı, işitme kaybının bir veya daha fazla doku veya organdaki spesifik patolojilerle birlikte görülmesidir. Buların arasında Waardenburg, Usher, Pendred ve Alport sendromları en sık görülen örneklerdir. Nonsendromik işitme kaybında ise sadece işitme kaybı görülür. Bununla birlikte bir gendeki mutasyonlardan biri sendromik diğeri non-sendromik işitme bozukluğuna neden olabilmektedir (25,28). Klinik inceleme ile non-sendromik işitme bozukluklarını çevresel faktörlere bağlı gelişen işitme bozukluklarından ayırmak mümkün olmamaktadır. Ancak ailedeki ikinci bir işitme engelli bireyin varlığı, işitme bozukluğunun kalıtsal olduğu yönünde bilgi vermektedir. Bu da ailelere genetik danışmanlık vermeyi zorlaştırmaktadır. Kesin teşhis ancak moleküler yöntemlerle konulabilmektedir (29). Yeni doğan her 1000 çocuktan 1'inde prelingual işitme kaybı görülmektedir (30). Yaklaşık olarak vakaların %50'sini tek gene bağlı işitme kayıpları oluştururken geri kalan diğer yarısını perinatal faktörler, bebeklik dönemi infeksiyonları veya travmalar teşkil etmektedir (31). Tek gene bağlı prelingual işitme kayıplarının %70'ini nonsendromik ve %30'unu sendromik işitme kayıpları oluşturmaktadır. Non-sendromik işitme kayıplarının %75'i otozomal resesif, %20'si otozomal dominant, %5'i X'e bağlı ve %1'den azı mitokondrial kalıtım göstermektedir (34). Postlingual işitme kaybı, prelingual işitme kaybından daha sık görülmekte olup toplumda 60 yaş üzerindeki insanların %10'unu ve 80 yaş üzerindeki insanların %50'sini etkilemektedir (32,33).

Postlingual işitme kayıplı vakaların çoğunluğu multifaktöriyel kalıtım gösterirken tek gene bağlı gelişenler genelde otozomal dominant kalıtım göstermektedir (25). Non-sendromik işitme kaybına neden olan gen lokusları DFN (DeafNess) olarak isimlendirilmekte ve keşfedilişlerinin kronolojik sırasına göre her lokusa numara verilmektedir. Bu isimlendirmeye göre otozomal dominant lokuslar DFNA, otozomal resesif lokuslar DFNB ve X'e bağlı lokuslar DFN olarak gösterilmektedir (25). 2002 yılı itibariyle, non-sendromik otozomal dominant işitme kaybından sorumlu 40 adet DFNA lokusu, nonsendromik otozomal resesif işitme kaybından sorumlu 29 adet DFNB lokusu ve non-sendromik X'e bağlı işitme kaybından sorumlu 8 adet DFN lokusu olmak üzere toplam 78 lokus tanımlanmıştır. Bu lokuslardan 13 DFNA (Tablo 3), 9 DFNB (Tablo 4) ve 2 DFN (Tablo 5) geni klonlanmıştır (35,36). Tek gene bağlı non-sendromik işitme kaybı ile ilgili 100'ün üzerinde gen olabileceği düşünülmektedir (37).

Konneksin 26

Kalıtsal ve sporadik nonsendromik işitme kayıplarında Konneksin 26 (CX26)'nın majör neden olarak görülmesi oldukça sık rastlanan bir bulgudur. CX26'daki mutasyonlar konjenital işitme kayıplarının hem resesif DFNB1 hem de dominant DFNA3 formlarından sorumludur. Konjenital resesif SNİK'larının yaklaşık %50'si ile ilgisi bulunmaktadır. Konneksin 26 gap junctionların oluşumunda rol oynayan proteinler ailesinin bir elemanıdır. Konneksinler, iyon veya küçük moleküllerin komşu hücreler arasında transportunu sağlayan kanalları oluşturan transmembran proteinleridir. Altı konneksin alt ünitesi birleşerek konneksonu meydana getirir. Her biri iki komşu hücrede bulunan birer çift konnekson bir arada interselüler kanalı meydana getirirler (Şekil 4). Konneksin proteinlerinin sağlamlığının işitmedeki rolünün önemi yanında bu ailenin üyelerinde oluşabilecek mutasyonlarda çeşitli işitsel kayıplarla beraber olacaktır. Günümüze değin CX26, CX30, CX31, CX32 ve CX43 işitme kayıpları ile ilişkili bulunmuştur. Ekspresyonu kokleanın stria vaskülaris, bazal membran, limbus ve spiral prominensinde gösterilmiştir. Gap junctionların organizasyonu ve çeşitli yazarlarca saptanan kanıtlar Konneksin 26'nın endolenf içinde potasyum iyon deviniminde rol aldığını düşündürmektedir. Birçok çalışmada CX26 mutasyonları prevelansının resesif işitme kaybı olan hastalarda %50 oranında olduğu ifade edilmiştir (35,38). Şimdilik 60'dan fazla mutasyon belirlenmiştir . En çok görülen mutasyon 35delG (30delG'de denir) mutasyonudur. Bu mutasyon CX26 DNA sekansının 30-35'nci pozisyonlarındaki 6G kalıntılarının bir kısmında meydana gelir. Bu mutasyon DFNB1'li insanların 2/3 ünde bulunur ve Arap, İngiliz, Fransız, Hintli, İsraili İtalyan, İspanyol, Tunus, Lübnan, Avusturalya, Yunanistan ve Pakistanlılarda rapor edilmiştir (39-41).



Şekil 4: Aralık kavşağı (Gap junction) ve yapısını gösteren diagram. A, Altı konneksin monomerin birleşiminden oluşan konnekson heksamerin üç boyutlu görünümü. B, Yakın hücrelerde yer alan iki konneksonun birbirleri arasındaki aralık kavşağının üç boyutlu görünümü, küçük moleküller kavşak yolu ile bir hücreden diğerine geçiş yapmaktadır.

2.4.1.3. Kalıtsal Sendromik Olmayan İşitme Kayıpları

İşitme kaybına başka hiçbir klinik ya da laboratuvar bulgusu eşlik etmiyorsa bu durum “sendromik olmayan işitme kaybı” olarak adlandırılır. Doğumsal işitme kayıplarının %60'tan fazlasının genetik faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Kalıtsal işitme kayıplarının yaklaşık %70'i sendromik olmayan, geri kalan %30'u ise muhtelif anomalilerle beraber görülen sendromik işitme kayıplarıdır. Prelingual sendromik olmayan işitme kayıplarının %75'i otozomal resesif, %10-20'si otozomal dominant, %2-3'ü X'e bağlı, %1'den azı ise mitokondriyal geçişlidir. Sendromik olmayan işitme kaybı aşırı derecede heterojen bir durumdur. İşitme kaybına yol açan kırkın üzerinde gen lokalize edilmiştir ve yaklaşık 100-300 genin işitme kaybından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Doğumsal işitme kayıplarının büyük bir kısmına tek bir gendeki defektin neden olduğu ve çoğunlukla resesif geçiş gösterdiği belirtilmektedir. Halen bu genlerin klonlamaları için büyük uğraş verilmektedir. Çok sayıda gen sendromik olmayan sensörinöral işitme kaybına yol açar. Sendromik olmayan

işitme kaybı gen bölgeleri "DFN" olarak adlandırılır. Otozomal resesif sendromik olmayan işitme kaybının farklı genetik formları DFNB harfleri (DFN harfleri 'DeaFNess' yani sağlığı belirtir) ve bunu izleyen sayılarla; otozomal dominant sendromik olmayan işitme kaybı DFNA harfleri ve izleyen sayılarla; X'e bağlı sendromik olmayan işitme kaybı ise DFN ve izleyen sayılarla sembolize edilmiştir. Sayılar genlerin keşif sırasını belirtir. Kalıtsal işitme kaybına ilişkin, 22 otozomal dominant (DFNA), 25 otozomal resesif (DFNB), 8 X'e bağlı (DFN) ve 2 mitokondriyal genin spesifik kromozomal bölgedeki yeri tanımlanmıştır (2).

2.4.1.3.1 Otozomal Resesif Geçişli Kalıtsal İşitme Kayıpları

Genel olarak, otozomal resesif geçişte doğumsal, ileri-çok ileri derecede sensörinöral işitme kaybı görülmekte ve kayıp, tüm frekansları etkilemektedir. Ancak nadiren DFNBs'de olduğu gibi 10-12 yaşları gibi geç dönemde başlayan, 4-5 sene içinde çok ileri derecede kayba kadar ilerleyen işitme kayıpları da görülmektedir. İşitme kaybına neden olan gen bozukluklarının tam olarak hangi genleri içerdiği bilinmemektedir. DFN1 olarak adlandırılan işitme bozukluğunun nedeni, 13q 11- 12'de haritalanan connexin 26 gen mutasyonudur. Connexin 26 (GJB2) gen mutasyonunun sendromik olmayan prelingual sensörinöral işitme kayıplarının yaklaşık %50-80'inde rol oynadığı belirlenmiştir. Connexin'ler transmembran proteinler olup, iyonlar ve küçük moleküllerin hücreler arasında hızlı geçişini sağlayan kanallar şeklindedir. Alfa (GJA) ve beta (GJB) olmak üzere iki tip connexin vardır. Kromozom 13q lokasyonunda, DFN1 lokusunda yer alan connexin 26 gen mutasyonunun otozomal resesif işitme kayıplarının büyük bir kısmında rol oynaması nedeniyle pek çok laboratuvarında connexin 26 mutasyon taraması ilk genetik test olarak uygulamaya başlanmıştır (2).

2.4.1.3.2. Otozomal Resesif İşitsel Nöropati (Auditory Neuropathy)

Otozomal resesif işitsel nöropatisi olan bebekler çoğu zaman çok ileri derecede işitme kaybı bulguları gösterir. İşitsel beyinsapı yanıtları (auditory brain-stem response=ABR) ve akustik refleksleri olmadığı halde, belirgin yüksek amplitüdü otoakustik emisyonları vardır. Uzunlamasına çalışmalarda, büyümeyle birlikte, orta kulak hastalığı ve efüzyon olmadığı halde otoakustik emisyonların kaybolduğu gözlenmiştir. Dolayısıyla resesif sendromik olmayan işitme kaybı olanların bir kısmında da başlangıçta işitsel nöropati olabilir. Odyogram şekli çok değişkendir, her şekilde gözlenebilir, orta-ileri derecede kayıplı izlenimi verebilir (2).

2.4.1.3.3. Otozomal Dominant Geçişli Kalıtsal İşitme Kayıpları

Otozomal dominant geçişli kalıtsal işitme kayıpları geç dönemde başlayıp, ilerleyici bir seyir izler. İlerleme paterni ailenin diğer üyelerine benzer. Alçak frekanslarda işitmenin normal olduğu, yüksek frekanslara doğru işitme kaybının arttığı ve presbiakuzideki gibi odyogram konfigürasyonu görülür. İşitme kaybının miktarı resesife oranla daha azdır, orta, ileri veya çok ileri derecede işitme kayıpları görülebilir. Pek çok dominant geçişli işitme kaybında, postlingual dönemde kayıp başladığından, bu çocuklarda konuşma daha iyidir. Genel eğilim, yüksek frekanslara doğru eğimli odyogram şekli olmakla birlikte, DFNA1'de ilerleyici alçak frekans işitme kaybı, ayrıca DFN6'da da 1000 Hz frekansın altında başlayan işitme kaybı, zamanla ilerleyerek tüm frekansları etkiler. Nadiren, dalgalı fakat ilerleyici sensörinöral işitme kaybı da görülür; kayıp yüksek frekanslarda başlayıp ilerleyen zaman içinde alçak frekansları da etkilemeye başlar. 20'li yaşlarda başlayan işitme kaybı 40 yaşına kadar ileri derecede işitme kaybı haline gelir (2).

2.4.1.3.4. X'e Bağlı Sendromik Olmayan İşitme Kayıpları

X'e bağlı sendromik olmayan işitme kayıpları, otozomal dominant veya resesif sendromik olmayan kalıtsal işitme kayıplarına ve sendromik X'e bağlı işitme kayıplarına göre daha seyrek görülür. İşitme kaybı daha çok prelingual dönemde başlar, stabildir, nadiren ilerleme gösterir; hafif derece ile çok ileri derece arasında geniş bir aralıkta, ancak sıklıkla çok ileri derecede kayıp şeklinde gözlenir. İşitme kaybı tüm frekansları kapsar (2).

2.4.1.3.5. Mitokondriyal Sendromik Olmayan İşitme Bozukluğu

Mitokondriyal sendromik olmayan işitme kaybı değişik mtDNA mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Ancak bunların içerisinde 1555 A-G mtDNA mutasyonu en iyi karakterize edilendir. Bu mutasyonun aminoglikozid ototoksitesisi ile de beraberliği vardır. Sendromik olmayan işitme kaybı nedeni olarak, bu fenotip aminoglikozid ototoksitesisine benzerdir ve işitme kaybı orta ya da yüksek frekanslardadır ve ilerleme göstermektedir. Kayıp genellikle aminoglikozide maruz kalmamış kişilerde geç dönemde ortaya çıkmaktadır (24).

Presbiakuzi ya da yaşa bağlı sağırılıkta mitokondriyal temele sahip olabilir. mtDNA mutasyonlarının nükleer DNA mutasyon oranını birkaç kat arttırması nedeniyle, yaşa bağlı koklear disfonksiyon neticesinde mikondriyal fonksiyonlar sonuçta bozulmaktadır. Bu hipoteze destek olarak, mtDNA mutasyonunda artış yaşlanmış kokleada gösterilmiştir (24).

2.4.1.4. Kalıtsal Sendromik İşitme Kayıpları

İşitme kaybı, görme, pigment veya iskelet bozuklukları gibi diğer klinik semptomlarla birlikte ve onların bir parçası şeklinde görülüyorsa, sendromik olarak adlandırılır. İşitme kaybı, etraflıca tanımlanmış yüzlerce tek gen ve kompleks genetik sendromların ana bileşenlerinden biridir. Sendromik işitme kayıplarına, birden fazla organın normal yapısal gelişiminde rol oynayan genlerin mutasyonu yol açar. Kalıtsal işitme kayıplarının yaklaşık %30'u sendromiktir. Kalıtsal işitme kayıplarının çok geniş bir şekilde anlatıldığı yayınlarda Gorlin dış kulak kanalı anomalileri ile birlikte görülen 30, göz bozuklukları ile birlikte görülen 40, kas-iskelet sistemi ile 87, böbrek hastalıkları ile 23, deri, saç bozuklukları ile 56, endokrin ve metabolizma hastalıkları ile 51, kromozom anomalileri ile 12, ağız ve diş problemleri ile 8 ve çeşitli bozukluklarla ilgili 35 olmak üzere çeşitli işitme kaybıyla birlikte görülen 400'ün üzerinde sendrom tanımlamıştır (2).

2.4.1.4.1. Böbrek Hastalıkları ile Birlikte Görülen İşitme Kaybı

İşitme kaybı, böbrek bozuklukları ile yakından ilişkilidir. Ototoksisite ve böbrek bozuklukları ilişkisi uzun zamandan beri bilinmektedir.

Alport Sendromu: Bu sendrom ilerleyici böbrek hastalığı ve sensörinöral işitme kaybıyla karakterizedir. Görme sisteminde de miyopa yol açan değişiklikler vardır. İşitme, erken çocukluk döneminde normalken, 10'lu yaşlarda yüksek frekanslarda kayıp başlar. Alport sendromunun muhtelif genetik tipleri vardır, X'e bağlı dominant, otozomal dominant ve otozomal resesif geçişli olarak görülebilir (2).

2.4.1.4.2. Göz Bozukluğu ile Birlikte Giden Sendromlar

Usher Sendromu: Çok ileri derecede sensörinöral işitme kaybı olan çocuklarda Usher sendromu en sık görülen nedenlerden biridir; %3-10 oranında görülür ve otozomal resesif geçişlidir. İki majör bulgusu retinitis pigmentosa ve sensörinöral işitme kaybıdır. Usher sendromunun 3 tipi tanımlanmıştır; Tip I'de doğumsal ileri ve çok ileri derecede işitme kaybı, vestibüler yanıt yokluğu ve körlüğe kadar ilerleyen retinitis pigmentosa vardır. Tip II'de ise doğumsal orta-ileri derecede işitme kaybı, normal vestibüler fonksiyon, 10'lu yaşların sonu ile 20'li yaşların başına kadar retinitis pigmentosada ilerleme görülür. Tip III ise ilerleyici işitme kaybı ve retinitis pigmentosanın değişken zamanlarda başlaması ile karakterizedir. En az beş farklı Usher geni tanımlanmıştır (42).

2.4.1.4.3 Deri ve Eklerini Tutan Bozukluklarla Birlikte Giden İşitme

Kayıpları

Deri, tırnaklar, saç, saçlı deri ve ter bezlerinin bozuklukları ile birlikte görülen sensörinöral işitme kayıplarıdır. En sık görüleni Waardenburg sendromudur.

Waardenburg Sendromu: Waardenburg sendromu doğumsal işitme bozukluklarının %2-5'inde görülür. Dört tip Waardenburg sendromu tanımlanmıştır. Tip I'de her zaman dystopia canthorum (gözlerin iç köşeleri arasındaki mesafenin artması) varken, Tip II'de bu özellik görülmez. Tip I ve II'de değişken olarak gözlenen diğer özellikler, genişlemiş burun kökü, kaşların medial kısmında hiperplazidir. Olguların %20-40'ında beyaz perçem vardır veya saçlarda erken grileşme görülür; deride muhtelif pigmenter değişiklikler vardır. Göz renginde anormallik, heterokromia (iki ayrı göz rengi) ya da mavi iris içinde kahverengi bölmeler veya tam tersi görülebilir. Waardenburg sendromlularda işitmede varyasyonlar gözlenir.

Normal işitmeden, çok ileri derecede unilateral veya bilateral sensörinöral kayba kadar değişen odyogram şekilleri görülebilir. Tip II Waardenburg'da progressif işitme kaybı da görülebilir. Waardenburg Tip I eğer üst ekstremitte anomalileriyle birlikteyse Klein Waardenburg veya WS III olarak anılır.

Resesif geçişli WS Tip II, Hirschsprung hastalığıyla birlikte olduğunda Waardenburg-Shah sendromu veya WS Tip IV olarak adlandırılır (2).

Okülokutanöz Albinizm ve Doğumsal Sensörinöral İşitme Kaybı (Tietz-Smith Sendromu): Saç ve deride albinizm, mavi iris, normal vestibüler bulgular ve çok ileri derecede işitme kaybı ile karakterizedir. Otozomal dominant geçişlidir (2).

Okülokutanöz Albinizm ve Doğumsal İşitme Kaybı: Otozomal resesif geçişli albinizmde, optik fundi ve irisler dahil olmak üzere tüm vücutta albinizm görülür. Saçlar beyaz, irisler saydam mavidir. Pigment azlığı nedeniyle optik fundus pembe renkli görünür. Nistagmus ve fotofobi vardır. Kaşların medial kısmı yoktur. Çok ileri derecede sensörinöral işitme kaybı görülür (2).

Piebaldizm: Piebaldizmdeki pigmenter özellikler Waardenburg sendromundakilere çok benzer, deride ve saçta yama şeklinde beyaz alanlar vardır, bazı ailelerde megakolon görülmüştür.

İşitme kaybı doğumsal ve değişkendir, hafif derece ile çok ileri derece arasında unilateral veya bilateral olabilir. Mental retardasyon görülme oranı %80'dir. Piebaldizme yol açan gen 4 no'lu kromozom üzerindedir. Otozomal dominant geçişlidir (2).

2.4.1.4.4. Kraniofasiyal Bozukluklarla Birlikte Görülen İşitme

Kayıpları

Dış ve orta kulak, baş ve yüzdeki diğer yapıların geliştiği aynı dokulardan köken alır. Embriyonik dönemde, normal dokular gelişirken oluşan değişimler hem kraniofasiyal bozukluklara hem de işitme bozukluklarına yol açar.

Brankiyo-Oto-Renal Sendrom: Brankiyo-oto-renal sendrom otozomal dominant geçişlidir. Preauriküler pitler, kepçe malformasyonları, orta ve iç kulakta yapısal defektler, brankiyal fistül ve kistler, böbrek anomalileriyle birlikte görülen bir sendromdur. Daha az sıklıkta görülen diğer anomaliler, tükürük bezi kanalında stenoz, preauriküler tagler, fasiyal paralizi, damak defektleri, yüksek damakla birlikte görülen uzun ve dar yüz görünümüdür.

İşitme kaybı doğumsal veya geç başlangıçlı olabilir; %20 oranında sensörinöral, %30 iletim tipi ve %50 mikst tip olarak görülür. İşitme kaybı derecesi, hafif ile çok ileri derece arasında değişir. İşitme kaybının tipi, aynı kişinin kulaklarında iki ayrı şekilde görülebilir, birinde iletim tipi işitme kaybı varken diğerinde sensörinöral işitme kaybı olabilir (2).

Di George Sendromu: Timus veya parotis bezlerinin yokluğu, kardiyovasküler bozukluklar, kraniofasiyal anomaliler, orta ve iç kulaktaki gelişimsel bozukluklarla karakterizedir. Anomalilerin çoğu erken embriyonik dönemde brankiyal arkların gelişimsel anomalileriyle ilişkilidir. Çoklu orta kulak anomalilerinin yol açtığı iletim tipi işitme kaybı sıklıkla görülür. Ancak iç kulakta bilateral Mondini anomalisi bulunduğundan sensörinöral işitme kaybı da görülür.

Hem otozomal dominant hem de otozomal resesif geçişlidir.

Di George sendromu olan hastaların %90'ında 22q11 (22 nolu kromozom) mikroleletion bulunmuştur (2).

2.4.1.4.5. Metabolik/Endokrin Bozukluklarla Birlikte Bulunan İşitme

Kayıpları

Metabolik ve endokrin bozukluklar büyüme ve gelişmeyi etkilediklerinden özellikle bebeklik döneminde büyük önem taşır. Bazı olgularda ilerleyici metabolik bozukluk ileri derecede kısıtlılığa neden olur.

Mukopolisakkaridoz: Mukopolisakkaritlerin parçalanmasını sağlayan muhtelif lizozomal enzimlerin bozukluğu mukopolisakkaridoza (MPS) yol açar. Klinik ve biyokimyasal özelliklerine göre 7 tip MPS tanımlanmıştır.

Kaba yüz görünümü, kısa boy, hepatosplenomegali, mental retardasyon, gelişme geriliği, dolgun dudaklar, açık burun delikleri, alçak burun köprüsü, geniş burun ucu, eklemlerde kısıtlılık, iskelet, eklem ve kardiyak bozukluklar görülür. İşitme kaybı iletim tipi, mikst veya sensörinöral değişkendir ve sıklıkla hafif derecededir. MPS II (Hunter Sendromu) X geçişlidir. MPS I (Hurler Sendromu), MPS I-S (Scheie Sendromu), MPS III (Sanfilippo Sendromu) ve diğer MPS'ler otozomal resesif geçişlidir (2).

Pendred Sendromu: Guatrla birlikte görülen işitme kaybıdır. Guatr, diyet bozukluğu veya metabolik bozukluğa bağlı olarak tiroid bezinin büyümesidir. Pendred sendromlu çocuklarda sıklıkla doğumsal, simetrik, sensörinöral işitme kaybı görülür; kayıp derecesi hafifle çok ileri derece arasında değişir. Yüksek frekanslarda kayıp daha fazladır. Hastalık bulunan çocukların %50'sinden fazlasında ileri derecede kayıp, %15-20'sinde ise ilerleyici işitme kaybı gözlenir. İşitme kaybı kafa travması sonrasında ilerleyebilir. Travma sonrasında ani işitme kaybı görülebilir. Hastalarda sıklıkla Mondini aplazisi görülür. Pendred sendromunun doğumsal işitme kayıplarının %5'ini oluşturduğu düşünülmektedir (2).

2.4.1.4.6. İskelet Sistemi Bozuklukları ile Birlikte Görülen İşitme

Kayıpları

Cohen ve Gorlin kafatası, aksiyal iskelet, ekstremiteler, eller ve ayakların gelişimini etkileyen bozukluklarla birlikte işitme kaybının da görüldüğü birçok sendrom tanımlamışlardır (2).

Ektrodaktili-Ektodermal Displazi-Clefting Sendromu: Bu sendrom, ektrodaktili (ellerin ve ayakların orta kısmındaki parmakların füzyonundan yokluğuna kadar geniş bir yayılım gösteren defekt), yarı dudak ve damak, nazolakrimal bezin obstrüksiyonu ile karakterizedir. Orta kulak anomalileri nedeniyle iletim tipi kayıp görülebilir. Sensörinöral işitme kaybı çok az bildirilmiştir. Ektrodaktili-Ektodermal Displazi-Clefting (EEC) sendromlu çocukların çoğunluğunda normal zeka olmakla birlikte, mikrosefali ve mental retardasyon da görülmektedir. Otozomal dominant geçişlidir ve EEC sendromunun geni 7q'da lokalizedir (2).

Stickler Sendromu: Stickler sendromlu hastalarda yüzün orta kısmında hipoplazi, yarı dudak, eklemlerde hipermobilité, miyopi, retina dekolmanı iletim tipi veya progressif sensörinöral işitme kaybı görülür. Pierre Robin sekansı olan çocukların %30'unda Stickler sendromu olduğu düşünülmektedir. Stickler sendromlu çocuklar genellikle normal zekalıdır.

Bu sendrom otozomal dominant geçişlidir; 12q, 6p ve Ip'de olmak üzere 3 geni tanımlanmıştır (2).

2.4.1.4.7. Sinir Sistemi Bozuklukları ile Birlikte Bulunan İşitme Kaybı

İlerleyici nörodegeneratif hastalıkların pek çoğunda sensörinöral işitme kaybı görülür.

Otozomal Dominant İşitsel Nöropati: İşitsel nöropatiler klinik ve genetik olarak heterojen işitme bozukluklarıdır; nöral fonksiyon bozukluğuyla birlikte, kokleadaki dış tüylü hücrelerin normal fonksiyonuyla karakterizedir. Hastalarda anormal ABR, buna karşılık normal amplitüdü otoakustik emisyon ve koklear mikrofonikler vardır. Buna, hasarın olasılıkla nöral kökenli olduğunu, dış tüylü hücreler ve endokoklear potansiyelin etkilenmediğini gösterir. Hastaların esas yakınması gürültü olduğunda söyleneni anlamamadır (2).

2.4.2. Kalıtsal Olmayan İşitme Kayıpları

Genetik bilimindeki ilerlemeler sayesinde genetik işitme kayıpları ile ilgili bilgiler her geçen gün büyük hızla artmaktadır. Buna bağlı olarak genetik olmayan işitme kaybı nedenlerinin tanı ve tedavisinde de son 30 yılda önemli bir gelişme sağlandı. Özellikle menenjit aşılarının geliştirilmesi ve güçlü antibiyotiklerin kullanılması bu hastalığa bağlı işitme sekellerini önemli oranda azaltmıştır. Gürültüye bağlı işitme kayıpları, menenjit, sfiliz, sitomegalovirüs, enfeksiyonları ve ototoksik ilaçlara bağlı işitme kayıpları önlenmektedir. İntrauterin enfeksiyonlar prenatal işitme kayıplarının en sık görülen nedenidir. Doğumsal enfeksiyonların gelişmekte olan fetüs üzerindeki hasar verici etkisi uzun zamandan beri bilinmektedir. Özellikle gebeliğin ilk üç ayında plasenta yoluyla geçen enfeksiyonların hasar verici etkisi daha fazladır. Bu dönemde organ sistemleri hızla değişmekte ve gelişmekte olduğundan, intrauterin enfeksiyonlar majör doğumsal anomalilere ve birçok sistem hastalıklarına yol açar. Sensörinöral işitme kaybına neden olan viral enfeksiyonlar; herpes virüs enfeksiyonları, kızamıkçık, kızamık, kabakulak, sitomegalo virüs, influenza ve parainfluenza virüsleri, varisella zoster, adenovirüs enfeksiyonları sayılabilir. Bu virüslerden kızamık, kabakulak ve kızamıkçık aşılarının rutin uygulaması sayesinde bu enfeksiyonlar ve komplikasyonları oldukça azalmıştır (11).

2.4.2.1. Enfeksiyon Hastalıkları

2.4.2.1.1. Doğumsal ve Neonatal Enfeksiyonlar

Tüm canlı doğan bebeklerin yaklaşık olarak %10'u prenatal, perinatal veya neonatal dönemde enfeksiyon ile karşılaşmaktadır. Enfeksiyonların çoğu belirti veya hastalığa özgü olmayan bulgularla seyretmektedir.

Kan, beyin omurilik sıvısı veya orta kulak yoluyla bir çok viral patojen iç kulağa ulaşarak enfeksiyon oluşturabilmektedir. Sitomegalovirüs, kızamık, kızamıkçık, kabakulak, influenza, Varisella zoster, Epstein-Barr, Poliomyelit, adeno ve parainfluenza virüsleri enfeksiyon geçiren çocukların iç kulak (labirentit), idrar, nazofarengeal salgılarından üretilmektedir (17). Kızamık, kızamıkçık, kabakulak aşılarının (MMR) kullanılmadığı dönemlerde tek taraflı, ileri derece sensörinöral işitme kaybının en sık nedeni kabakulak enfeksiyonu idi. Kızamıkçık ise çocukluk döneminde tanı konulan çocukların %60'ında görülmekteydi. Günümüzde geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde aşının aşının düzenli yapılmamasından dolayı kabakulağa bağlı işitme kaybı gelişmiş ülkelere oranla daha sık görülmektedir.

2.4.2.1.1.1. Sitomegalovirüs Enfeksiyonu

Bir herpesvirüs olan Sitomegalovirüs enfeksiyonu gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaygın olarak görülmektedir. İnsandan insana direkt temas ile geçmektedir. Tükürük, anne sütü, servikal veya vajinal salgılar, idrar, semen, gaita ve kan başlıca bulaşma kaynaklarıdır. Yeni doğan bebekten alınan kan veya salgılarda CMV izole edilirse buna doğumsal CMV enfeksiyonu denir. Sitomegalovirüsün doğumsal formu en sık görülen intrauterin enfeksiyondur. Virüs hemen daima VIII. Kranial siniri ve/veya beyin ventriküllerinde bulunan ependimal hücreleri tutar. Bu nedenle SNİK, doğumsal CMV enfeksiyonunun en sık komplikasyonudur. Bu işitme kayıplarının %5'i ileri derecededir. Hamilelik sırasında CMV enfeksiyonu geçirmiş anneden doğan semptomsuz çocukların %10-15'inde sonradan SNİK olmaktadır. İşitme kaybı %50 çocukta bilateral ve asimetriktir. İşitme kaybı 50-100 dB civarında olabilir ve işitme kaybının derecesi, intrauterin enfeksiyonu takiben, haftalar hatta yıllar boyunca giderek artabilir. Doğumsal CMV enfeksiyonu geçiren yenidoğan bebekler, gansiklovir ile tedavi edildiğinde işitme kaybını ilerlemesi durmakta hatta düzelmektedir. Doğumsal CMV enfeksiyonu geçiren birinde işitme kaybı %11-21 arasında görülmektedir. Doğumsal CMV enfeksiyonundan sonra gecikmiş işitme kaybı görülme süresi ortalama 27 aydır. Ancak bu süre 60 aya kadar uzayabilmektedir. Bu nedenle doğumsal CMV enfeksiyonu geçiren çocuklar işitmeleri açısından takip edilmelidir (17).

2.4.2.1.1.2. Rubella

Rubella, fetüste hasara yol açan viral hastalıklar içinde en fazla bilinenidir. Yoğun aşılama kampanyalarına bağlı olarak gelişmiş ülkelerde büyük ölçüde azalmış olmasına rağmen, gelişmekte olan ülkelerde sorun olmaya devam etmektedir. Gebeliğin herhangi bir döneminde geçirilen rubella bebekte, işitme ve görme bozukluğuna, kardiyak defekte ve mental retardasyona yol açar. Sensörinöral işitme kaybının tek belirti olması halinde rubella ile ilişkili olduğunu kanıtlamak zordur, gebelik öyküsü ve laboratuvar testleriyle tanı konur. Rubella, gebeliğin sadece ilk üç ayında değil, ikinci ve üçüncü üç aylık dönemlerde de işitme kaybına neden olabilir. Gebeliğin ilk üç ayında annenin rubella enfeksiyonu geçirmesi doğumsal katarakt, doğumsal kalp hastalığı, mikrosefali ve mental retardasyon gibi fetal malformasyonlara yol açabilir. Gebeliğin ilk sekiz haftasında rubella enfeksiyonu geçirilmesinin fetüs üzerinde yarattığı risk, ikinci sekiz haftada enfekte olunmasından daha fazladır. İlk üç ayda daha fazla risk taşıdığı halde gestasyonun üçüncü haftasından sonra riskin azaldığı belirgin bir sınır yoktur. Prenatal rubellanın zamanı ile işitme kaybının derecesi arasında ilişki bulunamamıştır.

Rubellaya bağlı işitme kaybında odyogramda değişiklikler olmakla birlikte, daha çok düz odyogram konfigürasyonu görüldüğü belirtilmektedir. Bazen yüksek frekanslara, bazen de alçak frekanslara doğru eğimli odyogramlar, kimi zaman da 500-1000 Hz arasındaki orta frekanslarda daha fazla düşüşün olduğu genişlemiş U tarzı odyogramlar bildirilmiştir.

Primer işitme kaybının sensörinöral olduğu, rubellaya bağlı işitme kaybı bulunan kulak enfeksiyonuna bağlı hafif iletim tipi komponent gözlenmiştir. İlerleyici işitme kaybı olgularında rubella virüsünün hastalıklı orta kulak dokusunda yaşadığı ve tekrar iç kulağa girerek ek bir sensörinöral işitme kaybına yol açtığı düşünülmektedir.

Doğumsal rubellaya bağlı işitme kaybı olan çocukların temporal kemik çalışmalarında, ezyonun iç kulakta bulunduğu, stria vaskularis, Reissner membranı ve Tektoryal membranın hasara uğradığı gözlenmiştir. Koklea epitelinde nekroz ve stria vaskulariste küçük kanamalar ve enflamatuvar hücreler en sık gözlenen bulgulardır. Tektoryal membranın Corti organından uzaklaşıp geriye doğru kıvrıldığı ve enflamasyon hücreleriyle kaplı olduğu da bulgular arasındadır. Dejenerasyon ve enflamasyon sıklıkla bir süreç izlediğinden zaman içinde çok ileri derecede işitme kaybına neden olur, bu da bazı çocuklarda geç başlayan işitme kaybının açıklaması olabilir. Rubella, beyinde santral işitsel algılama bozukluğuna neden olabilecek bir lezyona yol açabilir (2).

2.4.2.1.1.3. Herpes Simpleks Virüs Enfeksiyonu

Herpes simpleks virüs (HSV) I ve II geniş herpes grubu virüslerindedir. Enfekte kişi ile doğrudan temasla geçer. Aktif primer enfeksiyonu olan anneden doğum sırasında fetüse geçebilir. HSV enfeksiyonunun plasentadan geçişi nadirdir, bebeği hiç etkilemeyebilir veya deri lezyonları, mikrosefali, mikrooftalmi, spastisite, mental retardasyon ve sensörinöral işitme kaybı gibi birçok sistem bozukluğuna da yol açabilir. Enfekte bebeklerin %70-90'ında santral sinir sistemi tutulumu mevcuttur (2).

2.4.2.1.1.4. Sifilis

Sifilis, Treponema pallidum adlı bakterinin yol açtığı, cinsel temasla bulaşan bir hastalıktır. Amerika Birleşik Devletleri'nde her 10.000 canlı doğumdan l'inin doğumsal sifilisle enfekte olduğu düşünülmektedir. 1970'lerde insidansı düşen bu hastalığın son zamanlarda tekrar artışa geçtiği bildirilmektedir. Sifilis enfeksiyonunun çeşitli evreleri vardır. Birinci ve 2. evrede hastalıklı kişi cinsel temas yoluyla hastalığı yayar. Üçüncü evrede yani latent veya geç dönemde hastalık cinsel yolla bulaşmaz. Sifilisin erken ya da geç evresinde enfekte annenin enfeksiyonu fetüse geçer. Erken evrede tedavi olmamış sifilisli anneler, hastalığı %80-90 oranında fetüse geçirirler. Enfekte fetüslerin yaklaşık %25-30'u uterusu, %25-30'u postnatal dönemde ölür. Yaşayanların %40'i geç dönemde semptomatik sifilis geliştirir.

Doğumsal sifilisli bebeklerin yaklaşık %60'ı doğumda asemptomatiktir.

Doğumsal sifilis, klinik belirtilerin 2 yaşından önce ya da sonra bulunmasına göre erken ya da geç olarak tanımlanır. Erken doğumsal sifiliste, bebekte rinit gelişir, burun akıntısında treponemalar bulunur. Kısa bir süre sonra özellikle avuç içi, ayak altı, perianal ve perioral bölgelerde döküntü başlar. Geç doğumsal sifilis, 2 yaşından sonra kemikler, bağ dokusu ve santral sinir sistemini etkileyen çeşitli lezyonlar şeklinde görülür. İlerleyici sensörinöral işitme kaybı geç doğumsal sifilis de en sık bulgudur. Genellikle bilateral ve çok ileri dereceye kadar ilerler (2).

2.4.2.1.1.5. Doğumsal Toksoplazmozis

Toksoplazmaya parazit enfeksiyonu neden olur. Kontamine yiyecek veya parazit enfeksiyonu taşıyan ev hayvanları ile yakın temas sonucu geçer. Olguların %90'ı doğumda asemptomatiktir. Sensörinöral işitme kaybı olguların %15'inde ortaya çıkar; işitme kaybı gecikmiş olarak başlar ve ilerleyicidir. Toksoplazma enfeksiyonu işitme kaybının yanı sıra hidrosefali, bayılma nöbetleri, mental retardasyon, görme bozuklukları ve nöromusküler

bozukluklara yol açar. Hastalık, stria vaskularis ve spiral ligamanda kalsiyum birikimi şeklinde kendim gösterir. Dolayısıyla işitme kaybı yavaş ilerleyicidir. İşitme kaybı erken çocukluk döneminde hafif derecede iken, zaman içinde ilerleyerek çok ileri derecede işitme kaybı haline gelir (2).

2.4.2.1.1.6.Yenidoğan Sepsisi

Doğumdan sonraki ilk bir ay içinde oluşan septisemidir. Mortalite oranı % 10 ila % 50 arasındadır. Sık görülen mikroorganizmalara maruz kalma sonucu yenidoğan döneminde en sık görülen enfeksiyonlar bakteriyel enfeksiyonlardır. Bakteriyel enfeksiyonlar, erken membran yırtılmaları, erken doğum başlaması veya gebelikte ateşli hastalık öyküsü olan bebeklerde gözlenir. Genel olarak bebek doğum kanalında iken enfeksiyonu alır. Erken dönemdeki bakteriyel enfeksiyonlar, özellikle prematürelde, fulminan, birden çok sistemi tutan hastalıklara yol açar ve yüksek mortaliteye sahiptir. Grup B streptokoklar, E.coli ve H.influenzae, erken başlangıçta bakteriyel enfeksiyonlara en çok yol açan organizmalardır. Enfekte bebeklerde, letarji, iritabilite, beslenme sorunu, anormal kalp atışı, anormal solunum ve siyanoz görülür. Hemen tedaviye geçilmezse bebekte oksijen gereksinimi artar ve persistan pulmoner hipertansiyon gelişir. Doğumdan bir hafta sonra başlayan bakteriyel hastalıklar kontamine alet ve insanla temas sonucu oluşur. En sık görülen geç dönem bakteriyel enfeksiyon, bakteriyel menenjitir. Bakteriyel enfeksiyona bağlı mortalite en fazla %20'dir. Mortalite sıklıkla doğum ağırlığı düşük miadından önce doğan bebeklerde görülür. Hayatta kalan bebeklerde, mental retardasyon, spastik kuadropleji, kortikal körlük, sensörinöral işitme kaybı, hidrosefali ve kontrol edilemeyen bayılma nöbetleri görülür (2).

2.4.2.1.2.Geç Dönemde Ortaya Çıkan Enfeksiyon Hastalıkları

2.4.2.1.2.1. Kabakulak

Kabakulak en sık görülen bulaşıcı hastalıktır. Hastalık parotis bezlerini tutar. Parotis bezinin enflamasyonu iç kulak kanalı yolu ile iç kulağa infiltre olur. Corti organı ve bağlantılı yapılarda yaygın bir harabiyete yol açar. Kabakulak virüsü çocukluk çağı sensörinöral işitme kayıplarının en fazla bilinen nedenidir. Kabakulak sıklıkla (%80) unilateraldir, çok ileri derecede sensörinöral işitme kaybına yol açar, zira hastalık tüm vücuttan ziyade parotis bezinde odaklanmıştır, dolayısıyla sıklıkla iki parotis bezinden birine etki eder. İşitme kaybı genellikle parotitin sonunda görülür, parotiste şişkinlik olmadığı hallerde de işitme kaybı gözlenir (2).

2.4.2.1.2.2. Kızamık

Kızamığa bağlı işitme kaybı, bilateral, simetrik ve sensörinöraldir, genellikle ileri veya çok ileri derecededir. Yüksek frekanslar alçak frekanslardan daha fazla etkilenir. Otitis media, kızamığın en fazla görülen komplikasyonudur. Önceleri otitis medianın bakteriyel enfeksiyona bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmüşse de, Bordley ve Kapur'un yaptığı çalışmada otitis medianın orta kulaktaki primer viral invazyona bağlı olduğunu göstermişlerdir. Sensörinöral işitme kaybı, koklear ve vestibüler sistemdeki hasara bağlı olarak oluşmaktadır (2).

2.4.2.1.2.3. Menenjit

Sonradan olan işitme kayıplarının en sık görülen nedeni menenjittir. Yeni antibiyotiklerin piyasaya çıkması hastalığın mortalitesini azaltmış, hastalıktan kurtulanlarda sensörinöral işitme kaybının istatistiksel olarak artmasına yol açmıştır. Menenjitin nörolojik hasara yol açması, bakteriyel virülans, hastanın yaşı, hastalığa yakalanma ile tedaviye başlanması arasında geçen süre, tedavinin şekli ve hastalığın süresi gibi faktörlere bağlıdır. Menenjite neden olan bakteriler, H. influenzae Tip B, Streptococcus pneumoniae ve Neisseria meningitidis'dir. Bu organizmalar arasında H. influenzae en sık (%66) görülen menenjit nedenidir ve dolayısıyla işitme kaybına en fazla yol açan bakteridir. İşitme kaybı, bakterinin kokleaya yayılması ve akut süperatif labirentite yol açmasıyla oluşur. Labirentit koklear yapıların harabiyetine, fibroza veya normalde sıvı ile dolu olan perilenfatik alanlarda kısmi veya tam osifikasyona yol açar. İşitme kaybı, miktar, simetri ve odyogram şekli açısından değişkenlik gösterir, ancak menenjit sonrası işitme kaybı çoğunlukla ileri veya çok ileri derecede sensörinöral işitme kaybı şeklindedir (43,44).

2.4.2.1.2.4. Herpes Zoster Otikus

Herpes zoster otikus veya Ramsay Hunt sendromu aynı zamanda su çiçeğine yol açan Varicella zoster virüsünün oluşturduğu bir hastalıktır. Virüs sıklıkla çocukluk çağında bulaşır, senelerce santral sinir sisteminde sessiz ve etkisiz olarak kalabilir. İmmün sisteminde değişiklik olduğunda veya sistemik bir hastalığın varlığında virüs tekrar aktive olur, kulak kepçesi etrafında yanma şeklinde ağrıya, dış kulak kanalı ve kepçede deri erupsiyonlarına, fasiyal sinir paralizisine, baş dönmesi ve sensörinöral işitme kaybına neden olur. İşitme kaybının derecesi değişkendir ve sıklıkla yüksek frekanslara doğru düşüş gösterir. Genellikle ünilateral kayıp görülür. İşitme kaybı hastalık başlangıcında hafif derece ile çok ileri derece arasında değişir. İleri olgularda labirent ve VIII. kranial sinir tutulumunun olması, geçici baş

dönmesi (dizziness), kalıcı ve aynı zamanda çok ileri derecede sensörinöral kaybına yol açar. Herpes enfeksiyonu hafifledikçe, işitme kaybında da düzelme görülebilir, ancak başlangıçtaki işitme kaybı ileri derecede olduğunda nadiren işitme normal düzeye çıkar. İşitmede görece düzelme olmasına rağmen, bazı hastalarda yüksek frekanslardaki sensörinöral kayıp aynen kalır (2).

2.4.2.1.2.5. Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu

Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu (Acquired Immunodeficiency Syndrome=AIDS) ilk kez 1981'de tanımlanmıştır. Human immunodeficiency virüs (HIV), AIDS'e neden olan bir retrovirüstür. AIDS 1-4 yaş arası çocuk ölümlerinin ilk 10 nedeninden biridir. HIV cinsel temas, kan ürünleri, enfekte sütle emzirmeyle veya plasentadan geçerek bulaşır. Enfekte anneden fetüse HIV'in geçiş riski %10 ile %40 arasındadır. Geçiş riskini artıran faktörler bilinmemektedir, ancak annedeki virüs yoğunluğunun etken olabileceği düşünülmektedir. Enfekte olan gebe annenin antiviral ilaçlarla erken dönemde tedavisinin, HIV'in fetüse geçişini azalttığı belirtilmektedir. HIV'in embriyopatolojik etkilerinin spektrumu tamamiyle bilinmemektedir. Prenatal AIDS'li bebeklerde bildirilen büyüme geriliği, prematüre doğum, düşük doğum ağırlığı, dismorfik görünüm gibi etkiler yaygın olarak gözlemlenmektedir. Olguların %80'inde, tam 3 yaşında belirgin hale gelmektedir. Bu çocukların yaklaşık %75'i tanıdan sonraki 2 yıl içinde ölmektedir. Bir yaşından önce tanı konanlarda yaşam süresi daha kısadır. Ölüm nedeni AIDS'den ziyade diğer enfeksiyon ve hastalıklardır. Nörolojik gelişim geriliği, ataksi ve mikrosefali gibi santral sinir sistemi komplikasyonları görülür. İşitme kaybı, menenjit veya ototoksik antibiyotik kullanımına bağlı olarak ortaya çıkar (2).

2.4.2.2. Sensörinöral İşitme Kaybına Neden Olan Perinatal Solunum Sistemi Hastalıkları

2.4.2.2.1. Solunum Sıkıntısı Sendromu (Hyalin Membran Hastalığı)

Solunum sıkıntısı sendromu olan bebekler, görme, solunum ve santral sinir sistemi komplikasyonları geliştirebilirler. Solunum sıkıntısı sendromlu prematüre bebeklerde en sık görülen komplikasyon retinopatidir ve görme kaybına neden olur. Santral sinir sistemi komplikasyonu olarak intrakraniyal hemoraji, periventriküler veya intraventriküler hemoraji görülür. Ağır kanamalı olgularda ciddi nörogelişimsel gecikme görülür. Bu bebeklere entübasyon ve "suctioning" gibi invazif tedavi teknikleri uygulandığından, enfeksiyon

gelişme riski artmıştır. Septik bebeklerde uygulanan antibiyotiklerin potansiyel ototoksik özellikleri vardır (2).

2.4.2.2.2.Yenidoğanda Persistan Pulmoner Hipertansiyon

Doğumdan hemen sonra kompleks kardiyopulmoner fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak persistan pulmoner hipertansiyon görülür. Yeterli oksijen sağlamak için ekstrakorporeal membran oksijenasyonu tedavisi uygulanır (2).

2.4.2.2.3.Mekonyum Aspirasyonu Sendromu

Solunum yolları ve akciğerlerin mekonyumla obstrüksiyonuna bağlı olarak solunum fonksiyonunun tehlikeye girmesidir. Mekonyum normalde yenidoğan bebeğin doğumdan hemen sonraki ilk dışkıdır. Uterusta hipoksik olan fetüs, anne karnında iken mekonyum bırakır, zira oksijen azlığı anal sfinkteri gevşetir. Hipoksinin sürmesi sonucu fetüs solunum hareketleri yapar, bu da, mekonyumlu amniyotik sıvının fetüsün ağzına, burnuna, orofarenksine dolmasına neden olur. Derin solunan mekonyumun solunum yollarını tıkaması ile doğum sonrası akciğerlerin gaz alış verişi yapamaması mekonyum aspirasyonu sendromuyla sonuçlanır (2).

2.4.2.2.4.Bronkopulmoner Displazi

Bronkopulmoner displazi iatrojenik bir hastalıktır. Solunum sıkıntısı sendromlu bebeklerin tıbbi tedavisine bağlı olarak ortaya çıkan istenmeyen bir durumdur. Bronkopulmoner displazi akciğerlerin oksijen-karbondioksit alış verişini etkilediğinden bebekler, mekanik ventilasyon ve ek oksijen gereksinimi duyarlar. Bu bebeklerde solunum yolları enfeksiyonu riski nedeniyle uygulanan ototoksik antibiyotiklere bağlı komplikasyon gelişebilir (2).

2.4.2.2.5.Solunum Sistemi Hastalıklarının İşitmeye Etkisi

Prematüre ve miadında yenidoğanlarda solunum sistemi bozuklukları ile sensörinöral işitme kaybı arasındaki ilişkiyi gösteren çeşitli çalışmalar vardır. Aminoglikozit antibiyotik ve loop diüretigi alan bebeklerde sensörinöral işitme kaybı ve santral sinir sistemi bozuklukları görülmektedir. Walton, persistan pulmoner hipertansiyonlu bebeklerde işitme kaybı riskinin arttığını ve ilerleyici kayıp görüldüğünü belirtmiştir. İşitme kaybı genellikle bilateral, ender olarak unilateral sensörinöraldır. Bazı bebeklerde özellikle yüksek frekanslara doğru artan ilerleyici kayıp görülmektedir, işitme kaybının derecesi hafif ile ileri derece arasındadır (2).

2.4.2.3. Doğumsal Kalp Hastalıklarının İşitme Üzerine Etkisi

İzole doğumsal kalp hastalıkları ile işitme kaybı ilişkisini gösteren çalışmalar olmamasına karşın, doğumsal kalp hastalığı ile diğer doğumsal anomalisi olan bebeklerde sıklıkla işitme kaybı da görülür. Kalp ve işitme bozukluklarının birlikte görüldüğü çeşitli sendromlar tanımlanmıştır. Bunun bir örneği CHARGE asosiasyonudur. CHARGE kelimesindeki her bir harf farklı bir patolojik olayı temsil eder; 'C'(coloboma) retina defekti, 'H' (hearth defect) kalp defektleri (Fallot tetralojisi, patent duktus arteriosus, ventriküler septal defekt, atrial septal defekt ve diğer kalp anomalileri), 'A' koanal atrezi, 'G' (growth deficiency) gelişme geriliği, mental retardasyon, 'E' (ear anomalies) kulak kanalı anomalileri ve işitme kaybını ifade eder. CHARGE asosiasyonu olan bebeklerde sıklıkla dış kulak kanalı anomalileri görülür. İşitme kaybı sıklıkla orta-ileri derece arasında, iletim tipi, mikst veya sensörinöraldır. Nadiren ilerleyici işitme kaybı da görülür. Sıklıkla otozomal dominant, nadiren otozomal resesif geçişlidir (2).

Jervell ve Lange-Nielsen sendromunda ise kalpte yapısal bir anomali olmamasına rağmen elektrokardiyak bozukluklarla birlikte bayılma nöbetleri görülür ve hatta bazen çocukluk çağında açıklanamayan ani ölümler görülebilir. Bu sendromda ileri derecede sensörinöral işitme kaybı görülür, zeka normaldir. Otozomal resesif geçişlidir. Kromozomal bozukluklar arasında doğumsal kalp defektleri ve işitme kaybı sık görülen bir bulgudur. Down sendromlu bebeklerin %40'ında ventriküler septal defekt, patent duktus arteriosus veya atrial septal defekt gibi bir tür kalp anomalisi de olabilir. İşitme kaybı Down'lu bebeklerde sık gözlenir. İşitme kaybı çoğu zaman iletim tipi olmasına karşın muhtelif çalışmalarda sensörinöral işitme kaybı da sıklıkla hafif-orta derece arasındadır. Histopatolojik çalışmalar Down'lu çocuklarda kokleanın görece daha kısa olduğunu göstermiştir (2).

2.4.2.4. Santral Sinir Sistemi Bozukluklarının İşitme Üzerine Etkisi

Hipoksiye neden olan herhangi bir primer bozukluk bebeğin işitmesini ve nörolojik durumunu etkiler. Nörolojik hasar, santral işitme sürecini etkilediğinden konuşma ve dil gelişimi etkilenir (2).

Spina bifida, omurilik (spinal kord) ve vertebrada nöral tüp defektidir. Nöral tüpün kaudal kısmındaki, sıklıkla da omuriliğin lomber kısmındaki defekt spina bifida olarak adlandırılır. Spina bifida 500 doğumda bir görülür. Meningosel ve meningomiyelosel olmak üzere 2 ana şekli vardır. Spina bifidanın 3. şekli miyeloşizistir. Ağır olgularda omurilik tamamen açıktır. Spina bifidalı bazı bebeklerde, medüllayı, 4. ventrikülü ve alt serebellumu

tutan ek nöral anomaliler de görülür. Arnold-Chiari malformasyonu olarak adlandırılan bu defektte nöral iletim bozukluğuna bağlı olarak İşitsel Beyinsapı Yanıtlarında (ABR) I-V dalgalar arası latans uzamış olarak görülür (2).

2.4.2.4.1.Hipoksik Ensefalopati

Kanda oksijen azalması veya beyne kan akımında azalmaya bağlı beyin hasarı hipoksik ensefalopatidir. Yeterli oksijenasyonun olmayışı beynin bütün korteksinde ödeme yol açar, kalıcı serebral hasar oluşur. Prematüre bebeklerde hipoksik ensefalopati, intrakraniyal kanamaya bağlıdır, miadında bebeklerde ise perinatal asfiksiye bağlıdır (2).

2.4.4.2.2.Hiperbilirubinemi

Bilirubin, kandaki eritrositlerin parçalanması ile oluşan bir yan üründür. Vücutta dolaşan kanda belirli bir yayılım aralığının üzerine çıkması hiperbilirubinemiye neden olur. Deri ve gözün beyaz kısmı sarı renk alır. Fizyolojik sarılık önemli değildir, hemen bütün yenidoğan bebeklerde görülür. Önemli sarılık sıklıkla prematüre bebeklerde ve gebelikte anne ile fetüs arasında Rh veya ABO kan gruplarının uyuşmazlığı, doğumsal veya perinatal enfeksiyonlar ya da doğum travmaları sonucu oluşur. Yenidoğan bebeğin karaciğeri bilirubini konjüğe hale getirmeye bütünüyle yeterli olmayabilir. Bu nedenle kanda normalden daha yüksek düzeyde bulunur. Bilirubin düzeyi belirli bir yayılım aralığını aşan bebekler, klinik açıdan önemli hiperbilirubinemi gösterir. Çok yüksek bilirubin düzeyi santral sinir sisteminde hasara yol açarak nörolojik fonksiyon bozukluğuna neden olur. Bu duruma kernikterus denir. Kernikterus, konjüğe olmayan bilirubinin kan-beyin bariyerini aşarak santral sinir sistemine ulaşması sonucunda Lentiküler Nukleus, Subtalamus ve Ammon Boynuzu gibi yapılarda karakteristik sarı pigmentin yerleşmesi ve dejeneratif lezyonlar oluşmasıdır. Bazal ganglion, beyin sapındaki çekirdekler, serebellum ve hipokampus gibi yapılar en riskli yapılardır. Bu yapılardaki hasar, atetoid serebral palsi, mental retardasyon, nöral veya santral işitme kaybına neden olur. Fototerapi ile sarılığı kontrol edilemeyen bebeklerde kan dolaşım sistemindeki konjüğe olmayan bilirubini elimine etmek için kan değişimi yapılır. Zamanında ve başarılı tedavi; geçici ABR bozukluklarıyla sonuçlanırken, zamanında ve uygun müdahale yapılamayan hiperbilirubinemili bebeklerde sıklıkla işitsel nöropati görülmektedir. Maksimum şiddet düzeylerinde bile alterne polarite ile hiçbir ABR dalgası görülmez veya geç dalgalar gözlenmez. Kondensasyon ve rarefaksiyon polariteleri ile dalga polaritesinde yön değişikliği olan bu bebeklerde otoakustik emisyon vardır. Otoakustik emisyonun ve koklear mikrofoninin varlığı, kokleadaki dış tüylü hücrelerin normal fonksiyonunu gösterir.

Emisyonun varlığına rağmen ABR'nin olmayışı, iç tüylü hücreler veya bunların aferent bağlantı noktaları, yani Tip I aferent nöronlarla sinaptik bağlantılarında, dendritlerde, spiral ganglion nöronlarında, spiral ganglion nöronlarının aksonlarında ya da beyinsapı işitme yollarında hasar olabileceğine işaret etmektedir (2).

2.4.2.3.Ototoksik İlaçlar

Bazı ilaçlar koklea üzerinde toksik etkiye sahiptir. Ototoksisite edinilmiş veya doğumsal olabilir. Edinilmiş ototoksisite, enfeksiyonlar veya kanser tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı olarak meydana gelir. Belirli çevresel toksinlere yoğun bir biçimde maruz kalma ototoksisite ile sonuçlanır. Doğumsal ototoksisite ise, gebelik sırasında anneye verilen ilaçların teratojenik etkisi sonucu oluşur. Bakteriyel enfeksiyonlar için kullanılan aminoglikozidler sıklıkla ototoksik etki gösterir. Bazı aminoglikozidler kokleadaki tüylü hücreleri etkilerken (kokleotoksik), bazıları vestibüldeki tüylü hücreleri etkiler (vestibülotoksik). Bu antibiyotiklerin pek çoğu enfeksiyonlarla savaşım sırasında küçük dozlarda kullanıldığında ototoksik etki yapmaz. Yüksek dozlarla agresif tedavi gerektiren durumlarda sensörinöral işitme kaybı ortaya çıkar. Ototoksik etkiye sahip antibiyotiklerden bazıları amikasin, garamisin, gentamisin, kanamisin, neomisin, netilmisin, streptomisin, tobramisin ve viomisindir.

Kansere karşı kullanılan karboplatin ve sisplatin de ototoksik etkiye sahiptir.

Ototoksik ilaçlar, kalıcı, bilateral ve simetrik sensörinöral işitme kaybına neden olur. Hasarın mekanizması kullanılan ilaca bağlı olarak değişmekle birlikte, genel olarak hasar, kokleanın bazal kısmındaki tüylü hücrelerden başlar. Dolayısıyla işitme kaybı tipik olarak yüksek frekanslardan başlar; ilaca devam edilmesi ile alçak frekansları da içerecek şekilde ilerler.

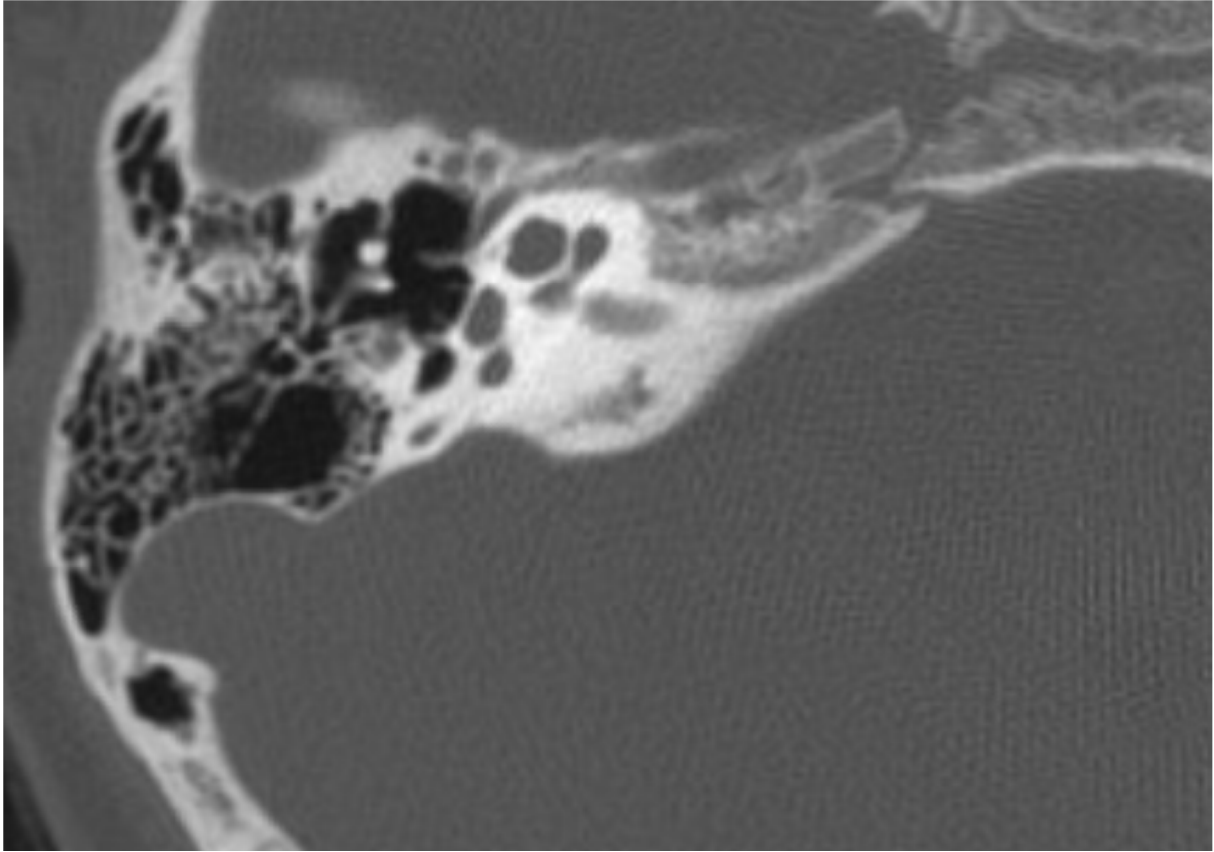
Etakrinik asit ve furosemid gibi sodyum ve suyun böbreklerde rezopsiyonunu inhibe ederek idrarın atılımını sağlayan ilaçların neden olduğu işitme kaybı geriye dönüşlü ya da kalıcı olabilir. Bu ilaçlar yüksek dozda kullanıldığında ani sensörinöral işitme kaybına neden olabilir (2).

2.5. İç Kulak Gelişme Bozuklukları

İç kulağın gelişimi embriyogenezin erken dönemlerinde başlar. Sekizinci haftanın sonuna doğru labirent kendine has kıvrımlı yapısına kavuşur. Otik kapsülün membranöz labirenti saracak şekilde kemikleşmesi yavaş yavaş devam ederek doğuma kadar tamamlanır.

Duyu epitelinin olgunlaşması membranöz labirentin oluşumundan çok sonra, ikinci trimesterin sonu ile üçüncü trimesterin başlangıcı sıralarında olur. Gebeliğin 26 ile 28'inci haftaları arasında tüylü hücre ve işitme sinirinin gelişimi büyük oranda tamamlanır. Böylece normal insan fetüsü doğumdan 2,5-3 ay öncesinde işitmeye başlar (45).

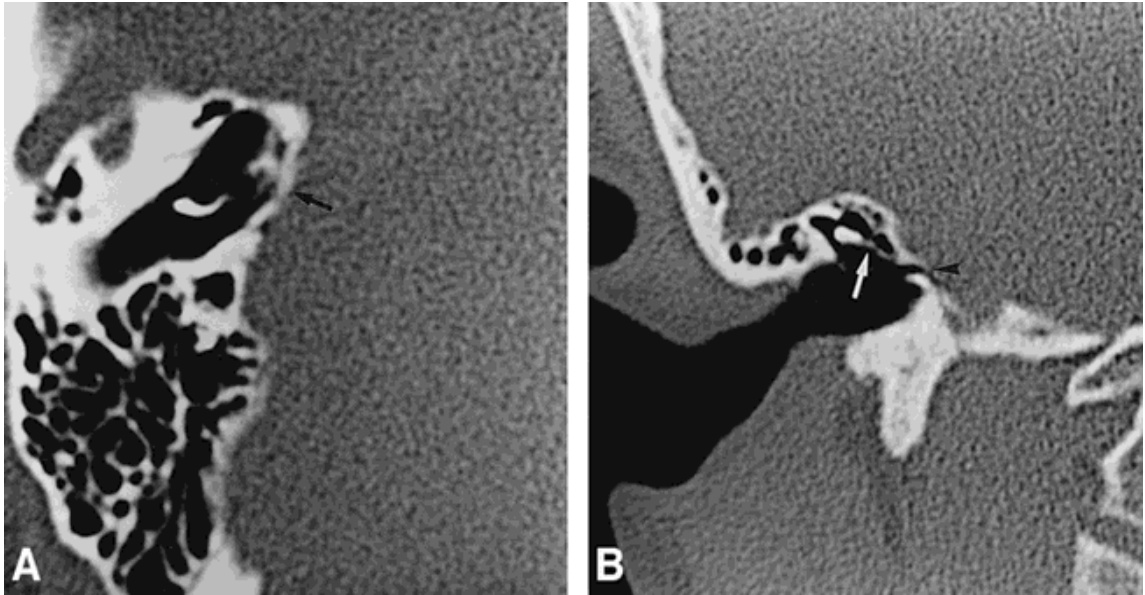
Tablo 6:Koklear Malformasyonların Rölatif İnsidansı	
Malformasyonlar	İnsidans (%)
İnkomplet bölünme (Mondini)	55
Ortak kavite	26
Koklear hipoplazi	15
Koklear aplazi	3
Tam labirent aplazisi (Michel)	1



Sekil 5. Normal Temporal kemik Aksiyel kesit

2.5.1. Tam Labirent Aplazisi (Michel)

En ağır membranöz ve kemik labirent deformitesi olan tam labirent aplazisi ilk kez Michel tarafından tarif edilmiştir. Bu malformasyon son derece nadirdir. Muhtemelen otik kesenin oluşumundan önce gelişimde bir duraklama olur ve bunun sonucunda iç kulak yapıları hiç oluşmaz. Tam labirent aplazisinin anensefali ve thalidomide maruziyetiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Dış kulak anomalileriyle bir ilişkisi olduğu da bildirilmiştir. Michel aplazisinin anlamlı bir literatür olgusunda gerçekte ortak kavite tipinde kistik bir iç kulak yapısı tanımlanmıştır. Tam labirent aplazisi radyolojik literatürde normalde olması gerekenden daha fazla sıklıkta bildirilmiştir çünkü labirent osifikasyonu ile karıştırılmaktadır. Yaşla birlikte kazanılan ikinci durumda, radyolojik olarak tespit edilebilen, ölçülebilir ve yoğun bir otik kapsül mevcuttur. Tam labirent aplazisinde ise otik kapsül hiç yoktur. Böyle kulaklar beklendiği gibi tamamen sağırdır (45,46).



Şekil6: Michel Aplazisi

Tablo 7. Konjenital İç Kulak Malformasyonlarının Sınıflandırılması
Membranöz labirentte sınırlı olan malformasyonlar
Membranöz labirentin tam displazisi (Siebenmann-Bing)
Membranöz labirentin sınırlı displazisi
Kokleosakküler displazi (Scheibe)
Koklear bazal kıvrım displazisi
Kemik ve membranöz labirentin malformasyonları
Tam labirent aplazisi
Koklear anomaliler
Koklear aplazi
Koklear hipoplazi
Inkomplet bölünme (Mondini)
Ortak kavite
Labirent anomalileri
Semisirküler kanal displazisi
Semisirküler kanal aplazisi
Akuadukt anomalileri
Vestibüler akuadukt genişlemesi
Koklear akuadukt genişlemesi
İnternal auditor kanal anomalileri
Dar internal auditor kanal
Geniş internal auditor kanal
Sekizinci sinir anomalileri
Hipoplazi
Aplazi

2.5.2.Koklear Anomaliler

2.5.2.1.Koklear Aplazi

Koklear aplazi muhtemelen hamileliğin beşinci haftasında koklear tomurcuğun gelişiminde bir duraklama olması sonucu kokleanın hiç olmaması durumudur Bu morfolojik yapıya nadir rastlanır. Radyolojik olarak sadece bir vestibül ve sıklıkla deforme olan SSK'lar vardır. Bu anomaliyi labirent ossifikasyonundan ayırt etmek için internal auditor kanal (İAK)

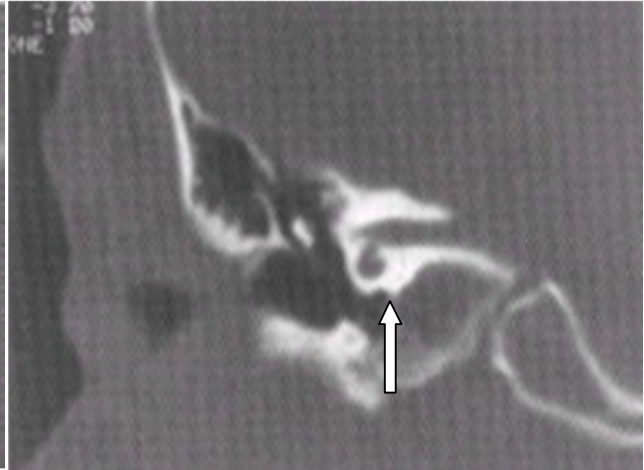
önündeki otik kapsül kemiğinin miktarını değerlendirmek lazımdır. Koklear aplazide otik kapsül yoktur. Osseöz obliterasyonda ise yoğun ve normal boyutlardadır. Koklear aplazili kulaklar da işitme fonksiyonundan yoksundurlar (45).

2.5.2.2.Koklear Hipoplazi

Gelişimin hamileliğin altıncı ayı civarında durması tek bir tura ya da daha azına sahip hipoplastik bir koklea oluşumu ile sonuçlanır. Bu deformite tüm koklear deformitelerin yaklaşık %15'inde bulunur. Radyolojik olarak, vestibülden uzunluğu sıklıkla 1-3 mm arasında değişen küçük bir tomurcuk çıkmıştır vakaların yaklaşık yarısında sıklıkla semisirküler kanal malformasyonlarının da eşlik ettiği vestibül genişlemesi saptanır. Histolojik olarak modiolusu veya iç yapısında bir takım eksiklikleri olan küçük koklealar tanımlanmıştır. Bu kulaklarda işitme seviyesi değişkendir ancak bu kadar küçük bir koklea olmasına rağmen bazen işitme belirgin bir şekilde iyi olabilir. İşitmedeki bu değişkenlik muhtemelen kısalmış olan koklear lümen içinde membranöz labirentin gelişiminin derecesine bağlıdır (45).



Şekil 7. Koklear hipoplazi (Aksiyel)

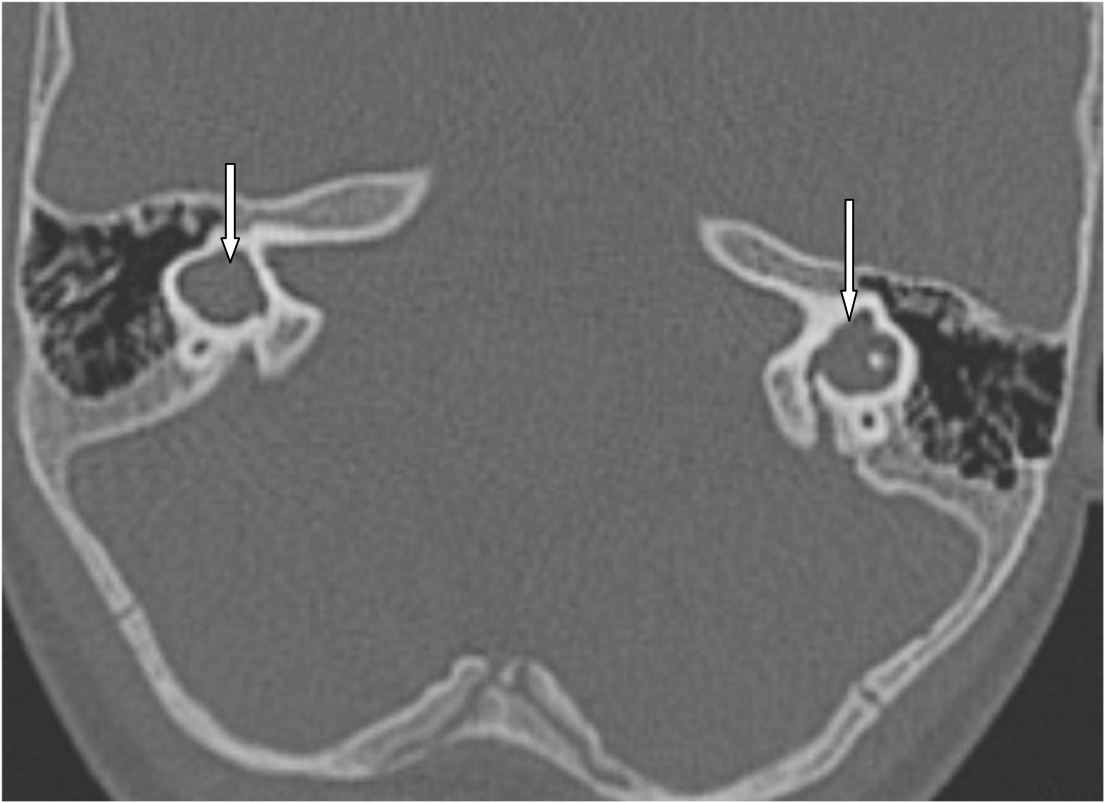


Şekil 8. Koklear hipoplazi (Koronal)

2.5.2.3.İnkomplet Bölünme (Mondini)

Gebeliğin yedinci haftasında oluşan bir duraklama 1,5 turluk bir koklea oluşumu ile sonuçlanır. Tüm bu gibi deformitelerin %50'sinden fazlasını oluşturacak şekilde en sık görülen koklear malformasyon tipidir. Radyolojik olarak interskalar septumu kısmen veya tamamen eksik olan normalden daha küçük bir koklea izlenir. Koklea vertikal olarak 8 ile 10 mm arasında olması gerekirken, inkomplet bölünme deformitesinde tipik olarak 5 ile 6 mm arasında ölçülür. Koklea turları radyolojik olarak sayılırken dikkatli olmak gerekir çünkü

yüksek çözünürlüklü BT ile incelerken bile bunu belirlemek zor olabilir. Radyolojik olarak koklear kıvrım sayısından ziyade kokleanın boyutları ve skalar septumun olmadığı tespit edilmesi ile tanı koyulur. Yayınlanan farklı vakalarda kemik spiral laminadaki yetersizlik nedeniyle ortak bir apikal skala ihtiva eden 1,5 turluk küçük bir koklea olduğu tanımlanmıştır. İşitme siniri popülasyonunun farklı olduğu gibi Korti organının gelişimi de değişkendir. Tahmin edilebileceği gibi, işitme fonksiyonu normalden derin işitme kaybına kadar varan bir aralıkta değişkendir. İnkomplet bölünme tespit edilen 41 kulakta ortalama işitme eşiği (3-ton ortalaması) 75 dB olarak saptanmıştır. Vakaların yaklaşık %20'sinde kokleanın inkomplet bölünmesi yanında SSK deformiteleri de vardır (45).

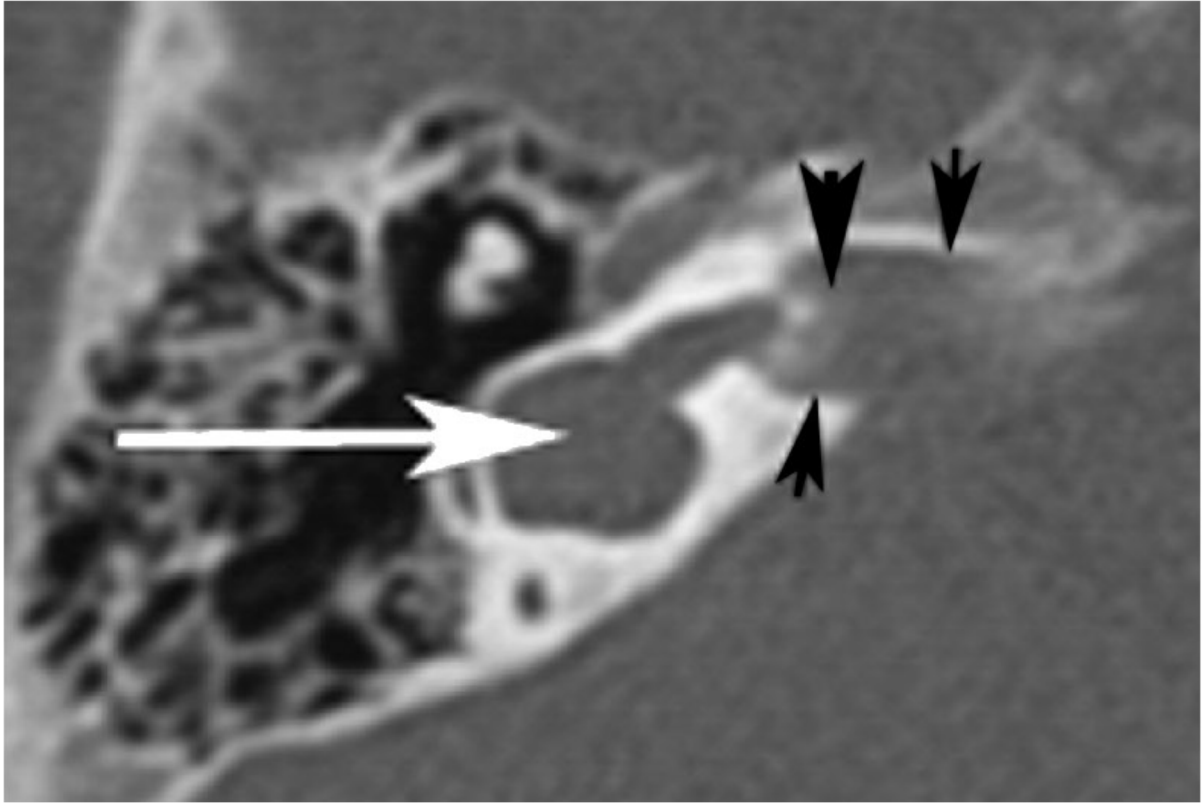


Şekil 9. Mondini deformitesi

2.5.2.4.Ortak Kavite

Koklea ve vestibülün birlikte iç yapıları olmayan oval bir kistik boşluk oluşturarak deforme bir iç kulak oluşması, dördüncü haftadaki otokist evresinde meydana gelen bir duraklama ile açıklanabilir. Bundan başka daha ileri evrede oluşacak bir gelişim hatasının sonucu olarak da bu deformite oluşabilir. Radyolojik olarak horizontal düzlemde daha geniş

olan oval şekilli bir boşluk oluşur. Kistin büyüklüğü değişkenlik gösterse de ortalama olarak vertikalde 7 mm ve horizontalde 10 mm boyutlarındadır. Displastik bir lateral SSK'ın yanlışlıkla ortak kavite deformitesi olarak tanı alması oldukça kolaydır. Bu iki deformiteyi birbirinden ayırmada püf noktası aksiyel BT'de ortak kaviteli kokleanın genellikle internal akustik kanalın önünde, displastik vestibüler sistemin ise bunun arkasında yerleşmesidir. Histolojik olarak ovoid veya küresel, düzgün duvarlı membranöz labirent primordiası ihtiva eden kistik bir kavite şeklinde tanımlanır. Kist duvarlarının çevresine dağınık şekilde yerleşen duysal ve destek hücreleri korti organı olarak tanımlanabilecek kadar farklılaşmıştır. Sinir hücrelerine seyrek olarak rastlanır veya hiç yoktur (45).



Şekil 10. Ortak kavite (Beyaz ok), Siyah Ok : Geniş İnternal akustik kanal

2.5.3.Labirent Anomalileri

2.5.3.1.Semisirküler Kanal Displazisi

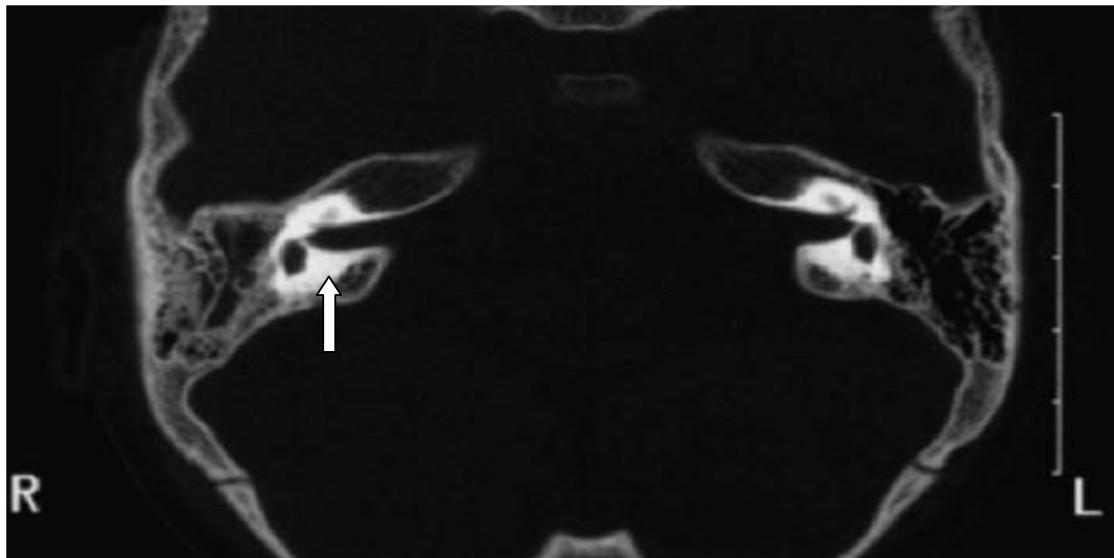
Lateral SSK displazisi sık görülen bir iç kulak malformasyonu tipidir. Koklea malformasyonu olan kulakların yaklaşık %40'ında lateral SSK displazisi de birlikte bulunur. Bazen lateral SSK displazisi iç kulak malformasyonunun tek nedeni olabilir. Gelişimin altıncı haftasında vestibüler bölgeden semisirküler evajinasyonla SSK tomurcuklanması başlar. Cep

şeklindeki çıkıntının orta bölümü periferal semisirküler bir tüp oluşturacak şekilde yapışır. Orta bölümdeki bu yapışma gerçekleşmezse SSK displazisi gelişir. SSK displazisi bazen yaygın olarak rastlanan yarım disk şeklinden farklı olarak, küçük bir tomurcuk şeklinde de olabilir; bunun nedeni gelişimsel hasarın muhtemelen daha erken bir safhada olmasıdır. Lateral SSK deformitesine posterior veya superior SSK deformitesine oranla daha sık rastlanır ve buradan embriyogenezisin daha erken safhalarında geliştiği anlaşılır. SSK displazisinin tipik radyolojik görünümü vestibülle birlikte kısa, geniş bir kistik boşluktur. Literatürde SSK displazisinin çok sayıda histolojik tanımı mevcuttur. Yarım disk şeklindeki kavite rudimenter bir krista ampullarisine sahip olabilir. Utrikül ve sakkül şişmiş, kollabe olmuş veya hiç gelişmemiş olabilir. SSK displazisi olan birçok vakada kalorik cevaplar elde edilemez veya azalmış olarak ölçülür, fakat çok az sayıda vakada normal yanıt alınabilir (45,47).

Vestibüler sistemde sınırlı malformasyonu olan kulaklarda işitme genellikle normal veya normale yakındır. SSK displazileri ile birlikte iletim tipi işitme kayıplarının da görülebilmesi stapes fiksasyonundan çok muhtemel iç kulak mikromekanik faktörlerinden kaynaklanır (47).

2.5.3.2.Semisirküler Kanal Aplazisi

SSK aplazisi SSK displazilerinin yalnızca dörtte biri kadar yaygındır. Sıklıkla koklear anomalilere eşlik ederler. SSK aplazisi muhtemelen vestibüler sistemin geliştiği gebeliğin altıncı haftasından önce meydana gelen bir duraklama sonucu oluşur (45).



Şekil 11. Semisirküler Kanal Aplazisi.

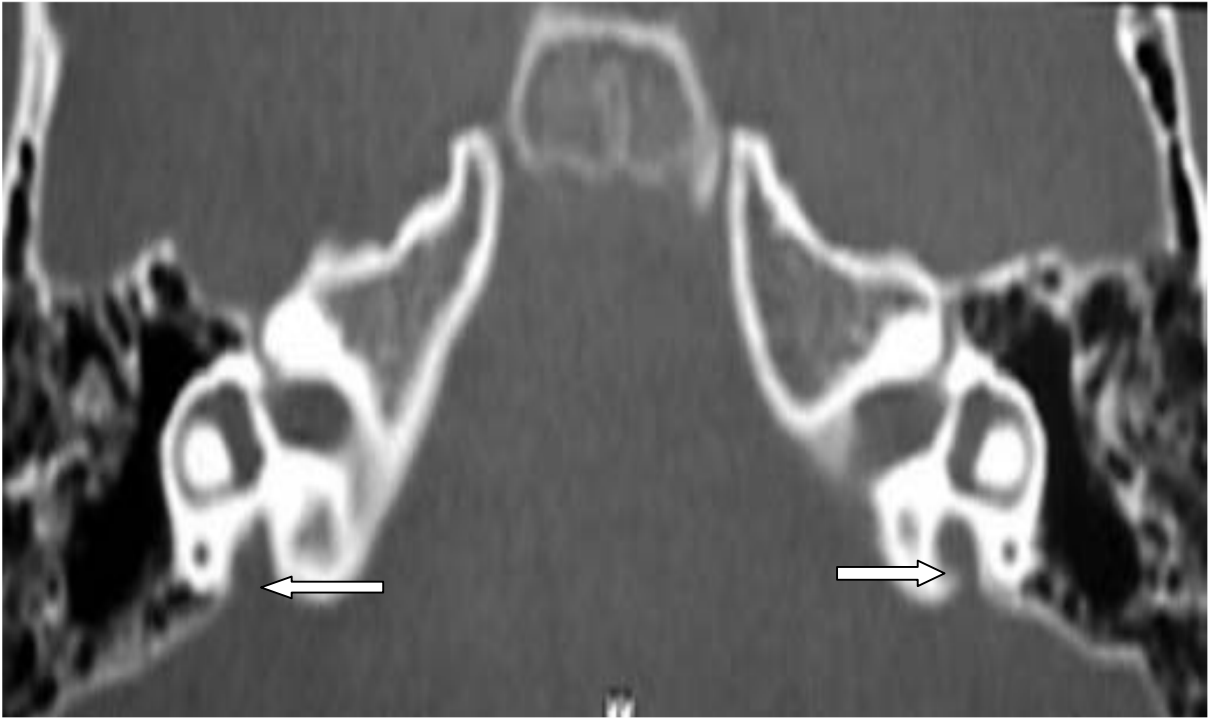
2.5.4.Vestibüler ve Koklear Akuadukt Malformasyonları

2.5.4.1.Vestibüler Akuadukt Genişlemesi

Vestibüler akuadukt (VA) genişlemesi radyolojik olarak tespit edilebilen en yaygın iç kulak alformasyonudur. Yüksek çözünürlüklü BT'nin çıkmasıyla birlikte aksiyel planda alınan görüntülerle VA çok daha kolay değerlendirilmeye başlanmıştır. Ortak krus ve bunun dış aperturası arasındaki yarı yol ölçülerek hesaplanan normal VA çapı 0.4 ile 1 mm arasındadır. VA genişlemesi tanısını koymak için çapının 2 mm'yi geçmesi gerekmele beraber VA'larm çapları 6 mm'ye kadar genişleyebilir VA gebeliğin beşinci haftasında otokist duvarında oluşan bir divertikülden kaynaklanır. Gelişimine kısa, geniş bir cep şeklinde başlar ve uzayıp incelerek erişkindeki karakteristik 'J' şeklini alır Gelişimde erken bir duraklama olmasının anormal şekilde kısa ve geniş bir VA ortaya çıkarması beklenir. Eldeki kanıtların giderek artmasıyla birlikte VA genişlemesinin, kese gelişiminin erken safhalarda duraklamasından kaynaklanmadığı fakat daha ziyade kazanılmış bir deformite olduğu kanısı hakim olmuştur. Geniş VA sendromu tipik olarak bilateraldir. Çocuklar sıklıkla normal veya hafif azalmış bir işitmeyle doğarlar ve bu çocukluk döneminden ergenliğe ve genç erişkinliğe kadar giderek kötüleşir. Sonuç olarak işitme düzeyleri değişken olmasına rağmen hastaların en az %40'ında ağır SNİK gelişir. Diğer iç kulak malformasyonlarında olduğu gibi, özellikle kafa travmalarından sonra ani işitme kaybı gelişimine yatkındırlar. İletim tipi işitme kaybı olabilir, fakat bunun nedeni kemikçiklerin mobilitesinin azalmasından ziyade intrakoklear mikromekanik bozukluklardır. Beyin omurilik sıvısı (BOS) otere riskinin yüksek olması nedeniyle özellikle stapes cerrahisinden kaçınılmalıdır. Bu hastaların sıklıkla vestibüler şikayetleri de vardır. Geniş VA'lu erişkin ve çocuklarda koklear implantasyon başarılı sonuçlar vermiştir (45).



Şekil 12. Normal vestibuler Akuaduct

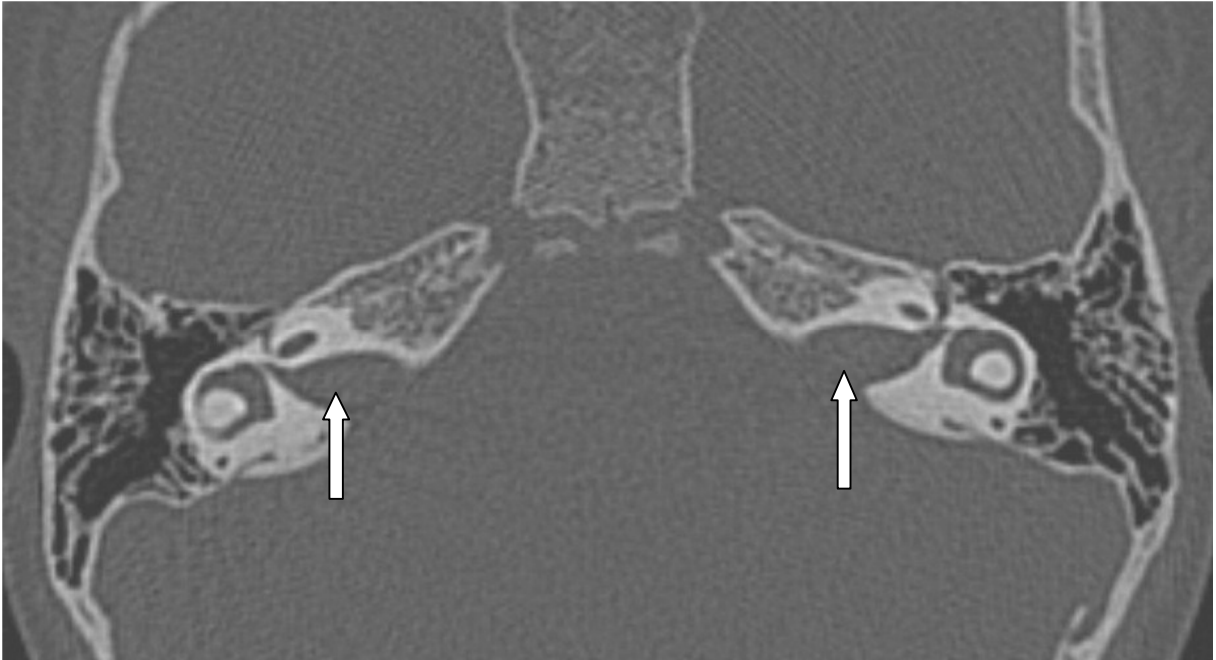


Şekil 13. Bilateral Geniş Vestibular Akuaduct

2.5.5.İnternal Audituar Kanalın Gelişimsel Anomalileri

2.5.5.1.Geniş İnternal Audituar Kanal

İç kulak anomalileri ile beraber olan geniş bir İAK (çapı 10 mm'den büyük), işitme seviyesini tek başına bağımsız bir parametre olarak değiştiremez. Yalnızca bir yayında geniş İAK'm işitme kaybıyla ilişkisi olabileceği bildirilmiştir. İnternal audituar kanal (İAK) darlığından farklı olarak İAK genişlemesi rastlantısal olarak sağlıklı kişilerde de tespit edilebilir. İAK genişlemesinin klinikte tespit edilmesinin asıl önemi spontan BOS kaçağı ve stapes cerrahisi sırasında oluşabilecek gusher ile olan yakın ilişkisinden gelir. Çoğunlukla yanlış olarak perilenf gusher olarak bahsedilen BOS gusher'ı olan hastaya yapılan stapedektomi sonrası işitmenin iyi olmamasının beklenmesi nedeniyle konjenital stapes fiksasyonu olduğu düşünülen hastaya ameliyat öncesi BT ile görüntüleme yapılmalıdır. Özellikle İAK'in bittiği yerin lateraliyle iç kulak arasındaki duvarda bir defekttten dolayı genişleme varsa bu durumda stapedektomi kontrendikedir (45).

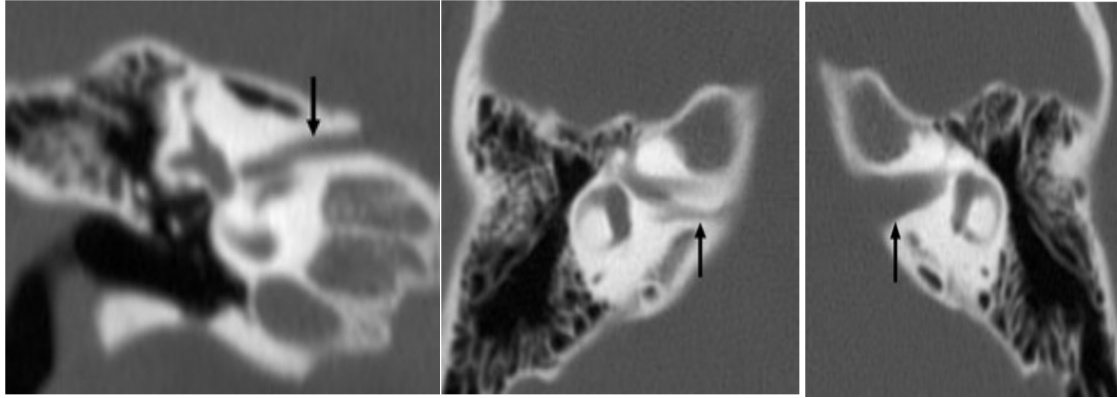


Şekil 14. Geniş İnternal Audituar Kanal

2.5.5.2.Dar İnternal Audituar Kanal

Fasiyal sinir fonksiyonları normal olan bir hastanın İAK çapı 3 mm'nin altında ölçülmüşse bu durumda muhtemelen kemik kanal içerisinde sadece fasiyal sinir

geçmektedir. Dar bir İAK yetersiz gelişmiş bir sekizinci kranial sinirin işaretçisi olabilir. Dar İAK sağır bir çocukta radyolojik olarak tespit edilebilen tek iç kulak anomalisi olabilir veya başka anomalilere eşlik edebilir. Dar İAK tespit edilen bir hastada sekizinci kranial sinir işitsel elektrik sinyalini iletmeye yetecek kadar gelişmemiş olabileceğinden dolayı bu hastalar koklear implantasyon için rölatif kontrendike grupta kabul edilir. Dar İAK'ı olan hastaların bir kısmında koklear implantasyon sonrası yüzde ağrı ve seğirme ile birlikte kullanışlı olmayan bir işitme oluşabilir (45).



Şekil 15. Dar İnternal Akustik Kanal Koronal, Aksiyal ve Normal İAC(Kontrilateral)

2.5.6.Sekizinci Sinir Anomalileri

Sekizinci sinirin aplazi ve hipoplazisi her zaman olmasa da İAK'ın gelişmediği veya dar olduğu konjenital anomalilerle birlikte sık görülür. Benzer şekilde sekizinci sinir gelişim bozuklukları sıklıkla iç kulak malformasyonlarıyla beraber görülür ancak koklea ve semisirküler kanallar normal yapıda olsalar bile işitme ve denge sinirleri sağlıklı olmayabilir. Yüksek çözünürlüklü, ince kesitli, T2 ağırlıklı MRG, İAK içerisindeki sekizinci sinirin anatomisinin değerlendirilmesinde en iyi yöntemdir. Ağır iç kulak malformasyonları, sekizinci sinir gelişim bozukluğuyla birlikte sık görülen sendromlar (ör: koloboma, kalp anomalileri, koanal atrezi, büyüme ve gelişme geriliği veya işitme kaybı (CHARGE, Möbius) ile birlikte BT'de dar kemik İAK tespit edilmişse koklear implantasyon yapmadan önce MRG yapılması gerekir (45,48).

2.5.7.Birlikte Görülen Sendromlar ve Ailesel Geçişler

SNİK yaptığı bilinen ve sayıları giderek artan birçok sendromda iç kulak malformasyonlarının da olduğu tespit edilmiştir. Tip I Waardenburg sendromunda semisirküler kanalların üçünün birden olmaması %17 oranında bildirilirken koklear hipoplazi sıklığı %8 olarak bildirilmiştir. Tip II Waardenburg sendromunda ise posterior semisirküler kanalın gelişim bozukluğu yayınlanmıştır. CHARGE sendromunda da semisirküler kanal hipoplazi veya agenezisine rastlanan vakalar olmuştur. Brankiootorenal sendromda da bazen geniş VA ile birlikte olabilen koklear hipoplazili olgular yayınlanmıştır. Pendred sendromunda bazen modiolus anomalisiyle birlikte olabilen geniş VA sık rastlanan bir durumdur. Trizomi 13 ve Usher sendromunda da otik kapsül anomalileri bildirilmiştir. Ailesel geçişli nonsendromik iç kulak malformasyonları da tanımlanmıştır. Otozomal resesif geçiş özelliği gösteren bir Mondini aplazisi tipi bildirilmiştir. Ailesel Mondini displazisinin genetik analizinde DFN3 gen loküsünde bir delesyon saptanmıştır. Michel'in tam labirent aplazisinde muhtemel otozomal resesif geçiş özelliği gösterilmiştir. Ailesel lateral semisirküler kanal malformasyonu dış ve iç kulak anomalileri ile beraber görülebilir. Nonsendromik ailesel geçişli geniş VA'un Pendred geniyle bir bağlantısı mevcuttur (45,49).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Ekim 2013-Nisan 2014 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB polikliniğine başvuran sensörinöral işitme kayıplı çocuk hastalar üzerinde yapılmıştır. Çalışmaya 71 hasta dahil edildi. Çalışmaya katılacak hastaların ailelerine bilgi verilerek onamları alındı. Ailelerden geniş bir anamnez alma adına daha önce oluşturduğumuz anket formundaki sorular cevaplandırıldı (Tablo 8). Daha sonra hastaların kulak burun boğaz ve baş boyun muayeneleri yapıldı. Hastalardan kısaca sistemik muayene için anamnez alındı. Sensörinöral işitme kaybı etyolojisi ile ilişkili olabileceğini düşündüğümüz hastalara ilgili bölümlerden konsültasyon istendi. Hastalara işitme testi bataryasına giren testler (AC-40 model odyometri cihazıyla saf ses odyometrisi, AZ-26 model ve AT235H model immitansmetri cihazlarıyla timpanometri ve stapes refleksleri, İnteracustics EP15 model ABR cihazıyla ABR) yapıldı. İşitme kayıp düzeyleri ANSI 1989'a (American National Standards Institute) göre sınıflandırıldı. Fizik muayene sonucunda seröz otitis media ve kronik otitis media tespit edilenlere tedavi verildi. Tedavi sonucunda otitis mediası düzelen hastalara işitme testleri tekrar yapıldı.

Fizik muayene tamamlandıktan sonra hastalardan genetik tarama (Connexin 26 ve 32) ve mikrobiyolojik testler (Toksoplazma Ig G, Rubella Ig G, CMV, Herpes Simplex Ig G-I ve Herpes Simplex Ig G-II) için kan alındı. Kontrol grubu olarak polikliniğimize başvuran işitme kaybı bulunmayan 30 çocuktan sadece mikrobiyolojik testler için kan alındı ve çalışıldı.

İç kulak malformasyonlarını araştırmak için hastalardan temporal BT ya da MR'ı olanlar değerlendirildi. Daha önceden temporal BT ya da MR'ı mevcut olmayan hastaların radyasyona maruz kalmaması açısından herhangi bir grafi çekilmedi.

İstatiksel analiz için incelenen bazı demografik değişkenler, yüzde ve frekans ile betimlenmiştir. Benzer şekilde, gerekli duyulan yerlerde yine betimsel istatistik grubundan aritmetik ortalama, standart sapma ve standart hata gibi parametreler kullanılmıştır. Değişkenler arası ilişki χ^2 testi ve Kruskal Wallis testi istatistiği ile değerlendirilmiştir.

Çalışmadaki istatistiksel analizler için SPSS 11.5 programı kullanılmıştır.

Tablo 8. Sensörinöral İşitme Kayıplı Çocuklar İçin Tarama Formu

1.	Adı Soyadı				
2.	Yaş				
3.	Cinsiyet	Kız ()	Erkek ()		
4.	Doğum	Sezeryan ()	Doğal()	Zor ()	Kolay()
5.	Erken Doğum	Var ()	Yok ()		
6.	Ailede sağır dilsiz var mı ?	Yok ()	Var ()	Var ise kimde ?	
7.	Geçirilmiş ateşli hastalık	Var ()		Yok ()	
		Menenjit			
		Kızamık			
		Kabakulak			
		Su Çiçeği			
		Kızamıkçık			
		Diğer			
8.	Havale geçirme öyküsü ?	Var ()	Yok ()		
9.	Sarılık (doğumda)	Var ()	Yok ()		
10.	Sarılık (postnatal)	Yok ()	Var ()	Fototerapi ()	Kan transfüzyonu ()
11.	Apgar skoru ()				
12.	Hastalığı ne zaman tespit ettiniz ?				
13.	İşitme cihazı kullanıyor mu ?	Evet ()	Hayır ()		
14.	İşitme cihazını ne zamandır kullanıyor ?				
15.	İşitme cihazından fayda görüyor mu ?	Evet ()	Hayır ()		
16.	İşitme cihazını düzenli kullanıyor mu?	Evet ()	Hayır ()		
17.	İşitme cihazı var ise markası				
18.	Akraba evliliği var mı ?	Var ()	Yok ()		
19.	Anne baba eğitim düzeyi ?				
20.	Kardeş sayısı ?				
21.	Çocuğun ek bir hastalığı var mı ?				
22.	Kan grubu ? (varsa)				
23.	Fizik Muayene				
		Kulak			
		Burun			
		Boğaz			
		Baş boyun			
		Sistemik bulgu			
24.	Saf ses odyometrisi	Sağ kulak ()	Sol kulak()		
25.	Timpanometri	Sağ kulak ()	Sol kulak ()		
26.	Stapes refleksi	Var ()	Yok ()		
27.	ABR (varsa)	Sağ kulak ()	Sol kulak()		
28.	Temporal kemik BT (varsa)				
29.	İşitme cihazı denemesi	Faydalandı ()	Faydalanmadı ()		
30.	Ototoksik ilaç kullanıyor ise hangi ilacı kullanıyor ?				

4.BULGULAR

Kliniğimizde sensörinöral işitme kayıplı çocuk hastaların etyolojik ve epidemiyolojik değerlendirilmesi amacıyla yapılan çalışmadan elde edilen bulgular aşağıda sunulmuştur.

Çalışma grubu 43 erkek (%60.6) ve 28 kız (%39.4) hastadan oluşmaktadır. Erkek çocukların en küçüğü 1, en büyüğü 16 yaşında ve erkeklerin yaş ortalaması 8.116 olarak tespit edildi. Kız çocukların en küçüğü 1, en büyüğü 16 yaşında ve kızların yaş ortalaması 6.107 olarak tespit edildi (Tablo 9,10).

Tablo 9. Cinsiyete bağlı yaş dağılımı					
	n	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma
Erkek	43	1	16	6.107	4.524
Kız	28	1	16	8.116	4.836
Toplam	71	1	16	7.323	4.786

Tablo 10. Cinsiyete ilişkin frekans-yüzde dağılımı		
Cinsiyet	Frekans	Yüzde
Kız	28	39.4
Erkek	43	60.6
Toplam	71	100

İşitme kayıplı 71 çocuktan 16 kız (%43.2) ve 21 erkek (%56.8) toplam 37 çocuğun ailesinde ya da akrabalarında sensörinöral işitme kaybı anamnezi vardı (Tablo 11). Oniki kız(%35.3) ve 22 erkek (%64.7) hastada ailesinde ya da akrabalarında işitme kaybı anamnezi yoktu. Mevcut tablodaki parametreler arasındaki ilişki ($X^2=0.469$; $sd=1$; $p>0.05$) anlamlı görülmedi.

Tablo 11. Ailede işitme kaybı anamnezi					
	Ailede işitme kaybı varlığı				Test ve anlamlılık
	Yok		Var		
Cinsiyet	n	%	n	%	$X^2=0.469$ sd=1 p>0.05
Kız	12	35.3	16	43.2	
Erkek	22	64.7	21	56.8	
Toplam	34	100.0	37	100.0	

Timpanometri uyumlu olan ve testi kabul eden 21 kız (%41.2), 30 erkek (%58.8) toplam 51 hastaya yapıldı. Erkeklerin 22'sinin (%43.1) sağ kulağında Tip A, kızların 12'sinin (%23.5) sağ kulağında Tip A, erkeklerin 6'sının (%11.8) sağ kulağında Tip B, kızların 4'ünün(%7.8) sağ kulağında Tip B, erkeklerin 2'sinin (%3.9) sağ kulağında Tip C, kızların 5'inin (%9.8) sağ kulağında Tip C, erkeklerin 19'nun (%37.3) sol kulağında Tip A, kızların 14'nün (%27.5) sol kulağında Tip A, erkeklerin 6'sının (%11.8) sol kulağında Tip B, kızların 5'inin (%9.8) sol kulağında Tip B, erkeklerin 5'inin (%9.8) sol kulağında Tip C, kızların 2'sinin (%3.9) sol kulağında Tip C timpanogram tespit edildi. Ayrıca 2 hastanın kulakları perfore ve 4 hastanın kulaklarında ventilasyon tüpü olduğundan test yapılamadı (Tablo 12).

Tablo 12. Çocuklardaki Timpanometrik Bulgular								
	Sağ kulak				Sol kulak			
	Erkek		Kız		Erkek		Kız	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Tip A	22	43.1	12	23.5	19	37.3	14	27.5
Tip B	6	11.8	4	7.8	6	11.8	5	9.8
Tip C	2	3.9	5	9.8	5	9.8	2	3.9
Toplam	30	58.8	21	41.2	30	58.8	21	41.2

Mevcut hasta grubumuzdaki 71 hastanın işitme eşliğini tespit etmek için uyum durumuna göre saf ses odyometri veya ABR testi yapıldı. Hastalardan 21 erkeğin (%29.6) ve 19 kızın (%26.8) sağ kulağında, yine 24 erkeğin (33.8) ve 20 kızın (%28.2) sol kulağında çok ileri derece sensörinöral işitme kaybı tespit edildi. Hastalardan 15'i erkek (%21.1), 3'ü kız (%4.2) toplam 18 hastanın sağ kulağında ve 12'si erkek (%16.9), 3'ü kız (%4.2) toplam 15 hastanın sol kulağında ileri derece sensörinöral işitme kaybı tespit edildi. Hastalardan 5'i

erkek (%7.0), 5'i kız (%7.0) toplam 10 hastanın sağ kulağında ve 5'i erkek (%7.0), 5'i kız (%7.0) toplam 10 hastanında sol kulağında orta derece sensörinöral işitme kaybı tespit edildi. Hastalardan 2'si erkek (%2.8), 1'i kız (%1.4) toplam 3 hastanın sağ kulağında ve 2 erkek (%2.8) hastanın sol kulağında hafif derece sensörinöral işitme kaybı tespit edildi (Tablo 13).

	Sağ kulak				Sol kulak			
	Erkek		Kız		Erkek		Kız	
	n	%	n	%	n	%	n	%
55 dB ↓	2	2.8	1	1.4	2	2.8	0	0
56-70 dB	5	7.0	5	7.0	5	7.0	5	7.0
71-90 dB	15	21.1	3	4.2	12	16.9	3	4.2
90 dB ↑	21	29.6	19	26.8	24	33.8	20	28.2
Toplam	43	60.6	28	39.4	43	60.6	28	39.4

Hasta grubu çocuklarımızın ebeveynlerinin eğitim düzeylerine bakıldığında 3 baba (%4.2) yükseköğretim mezunu iken annelerden üniversite mezunu tespit edilmedi. Lise mezunu baba sayısı 7 (%9.9), anne sayısı 3 (4.2) tespit edildi. Ortaokul mezunu baba 10 (14.1), anne sayısı 1(1.4) tespit edildi. İlkokul mezunu baba sayısı 24 (33.8), anne sayısı 20 (28.2) tespit edildi. Okur-yazar olmayan ise 27 baba (%38.0) ve 47 anne (%66.2) tespit edildi (Tablo 14).

	Baba		Anne	
	n	%	n	%
Okur-yazar değil	27	38.0	47	66.2
İlkokul	24	33.8	20	28.2
Ortaokul	10	14.1	1	1.4
Lise	7	9.9	3	4.2
Yükseköğretim	3	4.2	0	0
Toplam	71	100.0	71	100.0

Hastalarımızdan toplam 58 hastaya göz muayenesi yapılmıştır. Bunlardan 47 hastanın göz muayenesi doğal olarak değerlendirilmiştir. Hastalarımızdan 4'ünde kırma kusuru, 4'ünde şaşılık, birinde iriste atrofi, birinde optik atrofi ve birinde de katarakt tespit edilmiştir (Tablo 15).

Tablo 15. Göz muayene bulguları			
	Hastanın cinsiyeti		Toplam
	Kız	Erkek	
Doğal	18	29	47
Katarakt	0	1	1
Kırma kusuru	2	2	4
Optik atrofi	0	1	1
Şaşılık	2	2	4
İriste atrofi	0	1	1

Ailelerin çocuklarındaki işitme kaybını fark etme zamanına baktığımızda 15 aile (%21.1) ilk 1 ay, 9 aile (%12.7) 1-6 ay arasında, 8 aile (%11.3) 7-12 ay arasında, 10 aile (%14.1) 2-3 yaş arasında, 11 aile (%15.5) 4 yaş üstü dönemde çocuklarındaki işitme kaybını fark etmişlerdir. Mevcut verilere göre ailelerin çocuklarındaki işitme kaybını fark etme yaşı ortalama 20,19 ay olarak tespit edildi (Tablo 16).

Tablo 16. Çocuklardaki işitme kaybının fark edilme yaşı		
	n	%
1 aylık	15	21.1
1-6 aylık	9	12.7
7-12 aylık	8	11.3
1-2 yaş arası	18	25.4
2-3 yaş arası	10	14.1
4 yaş üstü	11	15.5
Toplam	71	100.0

71 çocuk hastanın 70'inde otoskopik muayenesi yapılabildi. Hastalardan birinin her iki dış kulak yolu atrezik olduğu için otoskopik muayenesi yapılamadı. Kızlardan sağ kulağı doğal olanların sayısı 19 (%27.1), erkeklerden ise sağ kulağı doğal olanların sayısı 25 (%35.7) idi. Kızlardan sol kulağı doğal olanların sayısı 19 (%27.1), erkeklerden sol kulağı doğal olanların sayısı 27 (38.6) idi. Erkeklerden 1'inin (%1.4) sağ ve sol kulağı perfore idi. Kızlardan kulağı perfore olan yoktu. Hastalardan kulak zarı sklerotik (kalker plaklı) olanlara bakıldığında kızlardan 4'ünün sağ kulağı (%5.7), 5'inin sol kulağı (%7.1) ve erkeklerin 9'unun (%12.9) sağ kulağı, 7'sinin (10.0) sol kulak zarı kalker plaklı idi. Kız hastalardan birinin (%1.4) sağ kulak zarında pseudomembran mevcuttu. Erkek hastalardan ikisinin hem sağ kulak zarı (%2.9) hem de sol kulak zarı (%2.9) hiperemik idi. kızlardan 1'inin (%1.4) sağ kulak zarı adeziv idi. Aynı şekilde erkeklerden 1'inin de (%1.4) sağ kulak zarı adeziv idi. Kızlardan 1'inin (%1.4) sağ, 2'sinin (%2.9) sol kulak zarında ventilasyon tüpü vardı. Aynı şekilde erkeklerden 2'sinin sağ (%2.9) ve sol (%2.9) kulaklarında ventilasyon tüpü mevcuttu. Kızlardan 2'sinin hem sağ (%2.9) hem de sol (%2.9) kulak zarı seröz idi. Aynı şekilde erkeklerden de 2'sinin hem sağ (%2.9) hem de sol (%2.9) kulak zarı seröz idi (Tablo 17).

Tablo 17. Çocuklardaki otoskopik bulgular								
	Sağ kulak				Sol kulak			
	Kız		Erkek		Kız		Erkek	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Doğal	19	27.1	25	35.7	19	27.1	27	38.6
Perfore	0	0	1	1.4	0	0	1	1.4
Seröz	2	2.9	2	2.9	2	2.9	2	2.9
Sklerotik	4	5.7	9	12.9	5	7.1	7	10.0
Pseudomembran	1	1.4	0	0	0	0	0	0
Hiperemik	0	0	2	2.9	0	0	2	2.9
Adeziv	1	1.4	1	1.4	0	0	0	0
Kulak zarında ventilasyon tüpü mevcut	1	1.4	2	2.9	2	2.9	2	2.9
Toplam	28	40.0	42	60.0	28	40.0	42	60.0

Hastalarımızdan toplam 68'i (%95.8) cihaz kullanıyordu. Bunlardan 1 yıldan az kullananların sayısı 32 (%47.1) idi. İki yıldır kullananların sayısı 13 (%19.1), 3 yıldır kullananların sayısı 8 (%11.8) ve 4 yıldan fazla süredir kullananların sayısı 15 (%22.1) olarak tespit edildi (Tablo 18).

	N	%
1 yıldan az	32	47.1
2 yıldır	13	19.1
3 yıldır	8	11.8
4 yıl ve üzeri	15	22.1
Toplam	68	100.0

İşitme kayıplı hastalarımızdan 23(%32.3)'ünde akkiz işitme kaybı tespit edilmiştir. Tabloda da görüldüğü gibi akkiz işitme kaybının en sık sebebebi olarak perinatal nedenler (hipoksi, hiperbillürübinemi, prematürite, düşük doğum ağırlığı) tespit edildi. Perinatal nedenler 4 kız ve 7 erkek toplam 11 (%15.5) hastada tespit edildi. Febril konvülziyon 4 kız ve 4 erkek toplam 8 (%11.3) hastada tespit edildi. Kızamık sadece 2 erkek (%2.8) hastada tespit edildi. Ayrıca 1 (%1.4) erkek hastada ototoksisite tespit edildi (Tablo 19).

	Kız	Erkek	Toplam	%
Menenjit	0	1	1	1.4
Febril konvülziyon	4	4	8	11.3
Kızamık	0	2	2	2.8
Perinatal hastalık	4	7	11	15.5
Ototoksisite	0	1	1	1.4
Toplam	8	15	23	32.3

Çalışmamızda sensörinöral işitme kayıplı hastaların ebeveynlerinden 47(%66.2)'sinde akraba evliliği tespit edildi. Ebeveynlerin 24(33.8)'ünde ise akrabalık tespit edilmedi.

Sağ kulağında işitme eşiği 55 dB ve altı tespit edilen ve cihaz kullanan 3 (%4.2) hasta tespit edildi. Sol kulağında işitme eşiği 55 dB ve altı tespit edilen 2 (%2.8) hasta tespit edildi. Sağ kulağında işitme eşiği 56-70 dB aralığında tespit edilen 10 (%14.1) hasta ve sol kulağında işitme eşiği 56-70 dB aralığında tespit edilen 10 (%14.1) hastanın cihaz kullandığı tespit edildi. Sağ kulağında işitme eşiği 71-90 dB aralığında tespit edilen 17 (23.9) hasta ve sol kulağında işitme eşiği 71-90 dB aralığında tespit edilen 14 (19.7) hasta işitme cihazı kullandığı tespit edildi. Sağ kulağında işitme eşiği 71-90 dB aralığında tespit edilen 1 (1.4) hasta ve sol kulağında işitme eşiği 71-90 dB aralığında tespit edilen 1 (1.4) hastanın işitme cihazı kullanmadığı tespit edildi. Sağ kulağında işitme eşiği 90 dB üstü aralığında tespit edilen 38 (53.5) hasta ve sol kulağında işitme eşiği 90 dB üstü aralığında tespit edilen 42 (59.2) hastanın işitme cihazı kullandığı tespit edildi. Yine sağ kulağında işitme eşiği 90 dB üstü aralığında tespit edilen 2 (2.8) hasta ve sol kulağında işitme eşiği 90 dB üstü aralığında tespit edilen 2 (2.8) hastanın işitme cihazı kullanmadığı tespit edildi (Tablo 20).

Tablo 20. İşitme düzeyine göre cihaz kullanma durumu								
	Sağ kulak				Sol kulak			
	Kullanan	%	Kullanmayan	%	Kullanan	%	Kullanmayan	%
55 dB ve altı	3	4.2	0	0	2	2.8	0	0
56-70 dB	10	14.1	0	0	10	14.1	0	0
71-90 dB	17	23.9	1	1.4	14	19.7	1	1.4
90 dB üstü	38	53.5	2	2.8	42	59.2	2	2.8
Toplam	68	95.8	3	4.2	68	95.8	3	4.2

İşitme cihazı kullanan 68 hastadan 53 (%77.9)'ü cihazdan fayda gördüğünü tespit edildi. Hastalardan 15 (%22.2)'i ise cihazdan fayda görmediği tespit edildi. Sağ kulağında çok ileri derece sensörinöral işitme kaybı bulunan 25 (%36.8) çocuk hasta cihazdan fayda gördüğü, 13 (%19.1) çocuk hasta ise cihazdan fayda görmediği tespit edildi. Sol kulağında çok ileri derece sensörinöral işitme kaybı bulunan 30 (%44.1) çocuk hasta cihazdan fayda

gördüğü, 12 (%17.6) çocuk hasta ise cihazdan fayda görmediği tespit edildi. Sağ kulağında ileri derece sensörinöral işitme kaybı bulunan 15 (%22.1) çocuk hasta cihazdan fayda gördüğü, 2 (%2.9) çocuk hasta ise cihazdan fayda görmediği tespit edildi. Sol kulağında ileri derece sensörinöral işitme kaybı bulunan 12 (%17.6) çocuk hasta cihazdan fayda gördüğü, 2 (%2.9) çocuk hasta ise cihazdan fayda görmediği tespit edildi. Sağ kulağında orta derece sensörinöral işitme kaybı bulunan 10 (%14.7) çocuk hasta cihazdan fayda gördüğü tespit edildi. Sağ kulağında orta derece sensörinöral işitme kaybı bulunan hastalardan cihazdan faydalanmayan hasta tespit edilmedi. Sol kulağında orta derece sensörinöral işitme kaybı bulunan 9 (%13.2) çocuk hasta cihazdan fayda gördüğü, 1 (%1.5) çocuk hasta ise cihazdan fayda görmediği tespit edildi. Sağ kulağında hafif derece sensörinöral işitme kaybı bulunan 3 (%4.4) çocuk hasta cihazdan fayda gördüğü tespit edildi. Sol kulağında hafif derece sensörinöral işitme kaybı bulunan 2 (%2.9) çocuk hasta cihazdan fayda gördüğü tespit edildi. Sağ ve sol kulağında hafif derece sensörinöral işitme kaybı bulunan ve cihaz kullanan hastalardan cihazdan faydalanmayan tespit edilmedi (Tablo 21).

	Sağ kulak				Sol kulak			
	Faydalanan		Faydalanmayan		Faydalanan		Faydalanmayan	
	n	%	n	%	n	%	n	%
55 dB ve altı	3	4.4	0	0	2	2.9	0	0
56-70 dB	10	14.7	0	0	9	13.2	1	1.5
71-90 dB	15	22.1	2	2.9	12	17.6	2	2.9
90 dB üstü	25	36.8	13	19.1	30	44.1	12	17.6
Toplam	53	77.9	15	22.1	53	77.9	15	22.1

Hasta grubumuzdan 32 hastanın temporal BT ya da MR'ı mevcuttu. Mevcut BT ya da MR tetkikleri tekrar değerlendirilerek tanılar tekrar gözden geçirildi. Hastalarımızda 11 kız 14 erkek toplam 25 hastanın temporal kemiği doğal değerlendirildi. 2 erkek hastada monodini deformitesi, 1 kız hastada koklear hipoplazi, 1'i kız ve diğer 2'si erkek toplam 3 hastada geniş vestibüler akuaduktus, 1 erkek hastada geniş internal akustik kanal tespit edildi. Hasta

grubunda radyolojik tetkikleri yapılan 32 hastadan 25 (%78.1)'inde temporal kemik doğal bulundu. Ancak 7 (%21.9) hastada 4 farklı patolojik temporal kemik iç kulak malformasyonu tespit edildi (Tablo 22).

Tablo 22. Temporal BT yada MR bulguları						
	Kız		Erkek		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Doğal	11	34.3	14	43.7	25	78.1
Mondini	0	0	2	6.2	2	6.2
Koklear hipoplazi	1	3.1	0	0	1	3.1
Geniş vestibüler akuaduktus	1	3.1	2	6.2	3	9.3
Geniş internal akustik kanal	0	0	1	3.1	1	3.1
Toplam	13	40.6	19	59.4	32	100.0

Toplam 71 hastadan uyumlu olan 59 hastaya Conneksin (Cx) 26 ve 32 dizi analizi yapıldı. 59 hastanın Cx 32 test sonuçlarının hepsi doğal olarak değerlendirildi. Cx 26 bakılan 59 hastanın 3 (%5.1)'ünde GJB2 geni 35 del G mutasyonunu homozigot olarak taşıdığı saptandı. Cx 26 bakılan hastaların 2 (%3.4)'inde GJB2 geni 35 del G mutasyonunu heterozigot, 1 (%1.7)'inde de GJB2 genin 35 del G ve delE120 mutasyonlarını heterozigot olarak taşıdığı saptandı. Ayrıca Cx 26 dizi analizi yapılanlardan 3 (%5.1) hastada ise dizi analizinde GJB2 geninin kodlama yapan ekzonunda mutasyon saptanmamakla birlikte V1531 heterozigot polimorfizm tespit edilmiştir. Sonuç olarak Cx 26 (GJB2) dizi analizi yapılan 59 hastada 3 heterozigot ve 3 homozigot toplam 6 mutasyon tespit edilmiştir. Hastaların 3'ünde de mutasyon saptanmayıp sadece polimorfizm saptanmıştır. Cx 32(GJB1) dizi analizi yapılan 59 hastanın hiçbirinde mutasyon tespit edilmemiştir (Tablo 23).

Tablo 23. Konneksin 26 (GJB2) mutasyon analizi						
	Kız		Erkek		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
GJB2 homozigot	1		2		3	
GJB2 heterozigot	2		1		3	
Polimorfizm	2		1		3	
Doğal	16		34		50	
Toplam	21		38		59	

Çalışma grubunda yer alan 71 hastanın sensörinöral işitme kaybı nedenleri sınıflandırıldığında hasta çocukların 42 (%59.2)'sinde ailesel nedenler ve 23 (%32.3)'ünde de akkiz nedenler tespit edildi. Hastaların 6 (%8.5)'sında herhangi bir neden tespit edilemedi. Ailesel faktörlerin neden olduğu sensörinöral işitme kayıplı hastaların 34 (%47.9)'ünde nonsendromik ve 8 (%11.3)'inde de sendromik nedenler tespit edildi. Sendromik nedenlerden metabolik hastalıklar 3 hasta ile en sık tespit edilirken; diğer tespit edilen sendromlar Waardenburg, Stickler, Brachio-oto-renal, Down, Pendret sendromlarıdır. Akkiz nedenlerden 11 hasta ile perinatal nedenler (hipoksi, düşük doğum ağırlığı, erken doğum, hiperbillürübinemi) en sık tespit edildi. Ayrıca 8 hastada febril konvülziyon, 2 hastada kızamık, 1 hastada menenjit, 1 hastada ototoksisite tespit edilmiştir. Ayrıca 6 hastada herhangi bir neden tespit edilememiştir. İdiopatik hasta grubundaki hastalarda konjenital enfeksiyonlar (Toksoplazma, Rubella, CMV, HSV-1, HSV-2) dışında etyolojiyi açıklayacak herhangi bir bulgu tespit edilemedi. Dolayısıyla bu 6 (%8.5) hastanın konjenital enfeksiyonlar olabileceği düşünüldü fakat başka neden tespit edilemediğinden idiyopatik nedenler grubunda sınıflandırılması uygun bulundu (Tablo 24).

Tablo 24. Sensörinöral İşitme Kayıplarının Nedenlerinin Sınıflandırılması		
	n	%
1. Genetik nedenler	42	59.2
Nonsendromik nedenler	34	47.9
Sendromik nedenler	8	11.3
Metabolik bozukluklar	3	4.2
Waardenburg sendromu	1	1.4
Stickler sendromu	1	1.4
Brachio-oto-renal sendrom	1	1.4
Down sendromu	1	1.4
Pendret sendromu	1	1.4
2. Akkiz nedenler	23	32.3
Perinatal nedenler	11	15.5
Febril konvülziyon	8	11.3
Kızamık	2	2.8
Menenjit	1	1.4
Ototoksisite	1	1.4
3. İdiopatik nedenler	6	8.5
Toplam	71	100.0

İşitme düzeylerine etkisi olabileceğini düşündüğümüz cinsiyet, ailede işitme kaybı varlığı, ateşli hastalıklar (menenjit, kızamık, kızamıkçık, suçiçeği, kabakulak), akraba evliliği işitme düzeyleri ile karşılaştırıldı. Bu parametrelerin işitme düzeyine etkileri anlamlı olarak bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 25 ve 26).

Tablo 25. Sol kulakta işitme kaybı düzeyi üzerinde etkili olan bazı değişkenlerin incelenmesi				
	n	Kruskal Wallis testi	sd	p
Cinsiyet	71	4.742	3	0.192
Ailede işitme kaybı varlığı	71	3.496	3	0.321
Ateşli hastalıklar	71	2.741	3	0.433
Akraba evliliği	71	6.700	3	0.082

Tablo 26. Sağ kulakta işitme kaybı düzeyi üzerinde etkili olan bazı değişkenlerin incelenmesi

	n	Kruskal Wallis testi	sd	p
Cinsiyet	71	5.433	3	0.143
Ailede işitme kaybı varlığı	71	6.130	3	0.105
Ateşli hastalıklar	71	2.395	3	0.495
Akraba evliliği	71	3.871	3	0.276

Sensörinöral işitme kaybı bulunan 59 hasta ve 30 kontrol grubundan TORCH için kan alındı. Hasta ve kontrol grubundan alınan kanlarda Anti Toksoplazma Ig G, Anti Rubella Ig G, Anti CMV Ig G, Anti HSV-1 Ig G, Anti HSV-2 Ig G antikorlarına bakıldı.

Sensörinöral işitme kayıplı çocuk hastalarda en küçük 1, en büyük 16 ve yaş ortalaması 7.52 bulundu. Kontrol grubunda ise en küçük 1, en büyük 16 yaşında ve yaş ortalaması 6.33 bulundu. Hasta grubu 23 (%39.0) erkek ve 36 (%61.0) kızdan oluşmaktaydı. Kontrol grubu 10 (%37.6) erkek ve 20 (%62.4) kızdan oluşmaktaydı (Tablo 27,28).

Tablo 27. Hasta ve kontrol grubu yaş ortalaması

n	Minimum	Maksimum	Ortalama	Sd
59	1	16	7.52	4.94
30	1	16	6.33	4.90

Tablo 28. Kontrol grubunun cinsiyete bağlı yaş dağılımı

	Hasta		Kontrol	
	n	%	n	%
Cinsiyet				
Erkek	23	39.0	10	37.6
Kız	36	61.0	20	62.4
Toplam	59	100.0	30	100.0

Hasta ve kontrol grubu TORCH yönünden istatistiki olarak karşılaştırıldığında; Toksoplazma, Rubella, CMV ve HSV-2 yönünden farklılık göstermediği tespit edildi. Ancak, HSV-1 yönünden anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği tespit edildi (Tablo 29).

Tablo 29. Hasta ve kontrol grubunun TORCH yönünden karşılaştırılması					
	Hasta		Kontrol		Test ve anlamlılık
	n: 59	%	n: 30	%	
Anti Toksoplazma Ig G					$X^2=1.301$ df=1
Pozitif	8	89.9	1	11.1	p=0.254
Negatif	51	63.8	29	36.3	(p>0.05)
Anti Rubella Ig G					$X^2=2.763$ df=1
Pozitif	53	69.7	23	30.3	p=0.096 (p>0.05)
Negatif	6	46.2	7	53.8	
Anti CMV Ig G					$X^2=0.000$ df=1
Pozitif	53	66.3	27	33.8	p=1.000 (p>0.05)
Negatif	6	66.7	3	33.3	
Anti HSV-1 Ig G					$X^2=6.678$ df=1
Pozitif	33	56.9	25	43.1	p=0.010 (p<0.05)
Negatif	26	83.9	5	16.1	
Anti HSV-2 Ig G					-
Pozitif	1	100.0	0	0	
Negatif	58	65.9	30	34.1	

5.TARTIŞMA

İşitme bozuklukları etyolojilerine göre; genetik veya non-genetik, başlama yaşlarına göre; prelingual veya postlingual, fenotipik özelliklerine göre; sendromik veya nonsendromik, işitme yolu üzerinde etkili oldukları bölgeye göre; iletim tipi, sensorinöral ve miks tip ve şiddetine göre; hafif orta, orta derecede şiddetli, şiddetli, ve derin olarak sınıflandırılmaktadır. Non-genetik işitme kayıplarına perinatal ve postnatal enfeksiyonlar, kohleayı etkileyen akustik veya serebral travmalar, ototoksik ilaçlar neden olmaktadır. Genetik işitme kayıpları ise tek bir genin mutasyonu (monogenik) veya farklı genlerin mutasyonları ile çevresel faktörlerin kombine etkileri (multifaktöriyel) sonucunda gelişmektedir (25-27). Sendromik işitme kaybı, işitme kaybının bir veya daha fazla doku veya organdaki spesifik patolojilerle birlikte görülmesidir. Buların arasında Waardenburg, Usher, Pendred ve Alport sendromları en sık görülen örneklerdir. Nonsendromik işitme kaybında ise sadece işitme kaybı görülür. Bununla birlikte bir gendeki mutasyonlardan biri sendromik diğeri non-sendromik işitme bozukluğuna neden olabilmektedir (25,28). Klinik inceleme ile non-sendromik işitme bozukluklarını çevresel faktörlere bağlı gelişen işitme bozukluklarından ayırmak mümkün olmamaktadır. Ancak ailedeki ikinci bir işitme engelli bireyin varlığı, işitme bozukluğunun kalıtsal olduğu yönünde bilgi vermektedir. Bu da ailelere genetik danışmanlık vermeyi zorlaştırmaktadır. Kesin teşhis ancak moleküler yöntemlerle konulabilmektedir (29). Yeni doğan her 1000 çocuktan 1'inde prelingual işitme kaybı görülmektedir (30). Yaklaşık olarak vakaların %50'sini tek gene bağlı işitme kayıpları oluştururken geri kalan diğer yarısını perinatal faktörler, bebeklik dönemi enfeksiyonları veya travmalar teşkil etmektedir (31). Tek gene bağlı prelingual işitme kayıplarının %70'ini nonsendromik ve %30'unu sendromik işitme kayıpları oluşturmaktadır. Non-sendromik işitme kayıplarının %75'i otozomal resesif, %20'si otozomal dominant, %5'i X'e bağlı ve %1'den azı mitokondrial kalıtım göstermektedir (34). Postlingual işitme kaybı, prelingual işitme kaybından daha sık görülmekte olup toplumda 60 yaş üzerindeki insanların %10'unu ve 80 yaş üzerindeki insanların %50'sini etkilemektedir (32,33).

Bu çalışma daha önce herhangi bir araştırmaya konu olmamış Şanlıurfa ilindeki bir kısım sensörinöral işitme kayıplı çocuk hastaların durumunu ortaya koymak, etyolojisi ve epidemiyolojisi hakkında fikir edinmek ve ülkemizdeki çocukluk çağı sensörinöral işitme

kayıplarının etyolojisinin saptanması ve bu işitme kayıplarının sınıflandırılmasına katkı sağlamak amacı ile yapılmıştır.

Konuşma ve oral dilin gelişimi açısından yaşamın ilk 6 ayı kritik bir dönem olduğundan, bebeklerdeki işitme kaybının yaşamın ilk 3 ayı içinde saptanması gerekir. İşitme kaybı açısından risk taşıyan bebeklerin işitmelerinin taranmasıyla belirgin işitme kayıplı bebeklerin sadece %50'si saptanmaktadır; geri kalan %50'de işitme kaybının tanısı ve müdahale ne yazık ki kabul edilemeyecek kadar geç bir zamanda olabilmektedir. Doğum sonrası dönemde bir bebeğin işitme kaybı olup olmadığını, tarama testlerine başvurmadan anlamak son derece zordur. Çok az sayıda anne baba herhangi bir risk faktörü olmayan bebeklerinde işitme kaybından şüphelenmektedirler (17).

1993-1999 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı'nda yapılan bir çalışmada işitme kaybı kuşkusu ile başvuruda bulunan 1645 çocukta, işitme kaybının fark edildiği yaş ortalaması iki olduğu halde, ortalama başvuru yaşı dört bulunmuştur (50). Egeli ve ark. (51) yaptığı çalışmada çocukların %92.5 'ine 2.5 yaşından önce, %7.4'üne 2.5 yaşından sonra tanı konulmuştur. Avusturya'da yapılan bir çalışmada, işitme kaybı nedeniyle bir hekime ya da merkeze başvuru yaşının ortalama 33 ay olduğu belirtilmiştir (9). Amerika Birleşik Devletleri'nde ise bu süre 1.3-2.3 yıl olarak bulunmuştur (10,22). Bizim çalışmamızda işitme kaybının fark edilme yaşı ortalama 2.19 yıl olarak tespit edilmiştir.

İşitme kaybının etiyolojisini belirlemek amacıyla ilk çalışma 1856'da Peet tarafından işitme engelliler okulunda yapılmış ve işitme kaybının %50'sinden nedeni bilinmeyen hastalıklar ve kazaların sorumlu olduğu, genetik kökenli işitme kayıpları oranının ancak %21 olduğu belirtilmiştir (52). Bu yönde daha sonra yapılan çalışmalar işitme kayıplarının etyolojisinde genetik faktörün %35-60 oranında rol aldığını göstermiştir (53,54). Yücel ve ark. (55) 2004 de yaptığı bir çalışmada olguların %55'inde genetik neden tespit etmişlerdir. Türkiye'de yapılan çalışmalara göre genetik işitme kaybı oranı bölgelere göre değişiklikler göstererek %38.5 ile %67.2 arasında değişmektedir (56). Bizim çalışmamızdaki genetik kökenli işitme kaybı %59.2 bulunmuştur. Bulduğumuz değer, hem yabancı literatürle, hem de ülkemizde bu konuda yapılan çalışmalara paralellik göstermektedir.

Orta ve ileri derecede iki taraflı sensorinöral işitme kaybının görülme olasılığı her 1000 canlı doğumda 0.5-1 arasındadır (57). Sensorinöral işitme kayıplı hastalardaki aile öyküsü, işitme kaybının genetik kökenini araştırmada oldukça önemli bir ölçüttür. Billings ve

Kenna (58) yaptıkları bir çalışmada işitme kayıplı çocukların yaklaşık %28'inde pozitif aile öyküsü olduğunu belirtmişlerdir. Etkilenen akraba oranının değişiklikler göstermesi büyük oranda akraba evliliklerine bağlıdır. Ülkemizde akraba evliliğinin yüksek boyutlarda olduğu dikkate alındığında, genetik kökenli sensorinöral işitme kaybı oranının da artacağı düşünülebilir. Ülkemizde yapılan değişik çalışmalarda akraba evliliği oranı bölgelere göre değişiklik göstermektedir; bu oran doğu ve güney bölgelerimizde %40-45, Karadeniz bölgesinde %46 bulunmuştur (59,60). Dereköy (61) işitme kaybı etyolojisinde kalıtımın önemli rol aldığı bir hasta grubunda akraba evliliği oranını %90.3 gibi oldukça yüksek bir değerde bulmuştur. Hindistan'da yapılan bir çalışmada akraba evliliği oranı %48, İsrail'de yapılan bir çalışmada ise %17 olarak bildirilmiştir (62,63). Bizim yaptığımız çalışmada akraba evliliği oranı %66.2 bulunmuştur. Akraba evliliği oranlarının bu şekilde farklılıklar göstermesi büyük olasılıkla ülkelerin ve bölgelerin eğitim ve kültür düzeylerinden kaynaklanmaktadır.

Çocukluk çağı işitme kaybı derecesinin erken yaşlarda belirlenmesi, işitme kaybı bulunan çocukların eğitimlerinin planlanmasını ve bu çocukların topluma kazandırılmasını sağlayacaktır. Ege üniversitesi tarafından yapılan bir çalışmada İzmir İşitme Engelliler Okulu'nda okuyan öğrencilerin %98'i ileri ve çok ileri derecede işitme kayıplı çocuklardan oluşmaktaydı (50). Kılıç'ın (59) 2004 yılında Kahramanmaraş İşitme Engelliler Okulu'nda etyolojiye yönelik yaptığı çalışmasında hastalardan %70.8'inde çok ileri, %24.6'sında ileri, %3.1'inde orta-ileri, %1.5'inde orta derecede işitme kaybı saptanmıştır. İngiltere'de işitme engelliler okulunda yapılan bir çalışmada bu oran %68 bulunmuştur (52). Tamayo ve ark. (53) Kolombiya'da bu oranı %72.2 bulmuşlardır. Bizim yaptığımız çalışmada sağ kulakta ileri ve çok ileri sensorinöral işitme kayıplı işitme kaybı oranı %81.7 ve sol kulakta ileri ve çok ileri sensorinöral işitme kayıplı işitme kaybı oranı %83.1 olarak tespit edilmiştir. İleri derecede işitme kayıplı çocukların bizim saptadığımız ve ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda bildirilen oranlarının yabancı ülkelere göre daha yüksek olmasının nedeni, ülkemizdeki akraba evliliğinin yüksek sıklığı nedeniyle otozomal resesif geçişli işitme kaybı oranının daha yüksek olmasına bağlı olabilir. Özellikle bu gruptaki öğrencilerin işitme kayıplarının erken yaşlarda saptanması ve bu çocukların işitme cihazı ile rehabilitasyona alınmaları, bu çocukların sesli eğitim yardımıyla duyabilmelerine ve konuşabilir hale gelmelerine katkıda bulunacaktır.

Sendromik işitme kaybı, işitme kaybının bir veya daha fazla doku veya organdaki spesifik patolojilerle birlikte görülmesidir. Bunların arasında Waardenburg, Usher, Pendred ve Alport sendromları en sık görülen örneklerdir. Nonsendromik işitme kaybında ise sadece

işitme kaybı görülür. Bununla birlikte bir gendeki mutasyonlardan biri sendromik diğeri non-sendromik işitme bozukluğuna neden olabilmektedir (25,28). Belgin ve ark. (64) 2 olguda Waardenburg sendromu, 3 olguda Albinizm ve 2 olguda Pendred sendromu saptamışlardır. Ökten ve ark. (60) çalışmalarında olguların %25.9'unda guatr saptaması Pendred sendromu, %13.8'inde ise üriner enfeksiyon olmadan proteinüri, hematüri gibi anormal idrar bulgularının olması Alport sendromu yönünden düşündürücü bulunmuştur. Telcioğlu ve ark. (65) ve Nomer ve ark. (66) çalışmalarında herhangi bir sendroma rastlamadıklarını belirtmektedirler.

Bizim çalışmamızda genetik nedenli sensörinöral işitme kaybı oranı %59.2 bulundu. Bunların %47.9'u nonsendromik ve %11.3'unun sendromik olduğu tespit edildi. Tespit edilen sendromlar 3 (%4.2) hasta ile en sık Metabolik Sendrom ve birer hastada Stickler Sendromu, Brachio-Oto-Renal Sendrom, Down Sendromu, Pendret Sendromu olarak toplam 8 sendromik sensörinöral işitme kaybı nedeni tespit edildi.

Hastalarımızdan toplam 59'una connexin 26 (GJB2) ve 32 (GJB1) dizi analizlerine bakıldı. Bakılan 59 hastanın hiçbirinde GJB1 geninde mutasyon tespit edilmedi. GJB2 bakılan 59 hastadan 3 hastada (%5.1) 35 del G mutasyonunu homozigot olarak taşıdığı tespit edildi. Bakılan 3 hastada (%5.1) ise GJB2 geninde heterozigot mutasyon tespit edildi. Bu 3 hastanın birinde GJB2 geni p.Gly 109Arg (c.325G>A) değişimini heterozigot olarak taşıdığı saptanmıştır. Diğerinde GJB2 geni 35del G mutasyonunu heterozigot olarak taşıdığı saptanmıştır. Son olarak üçüncü heterozigot hastamızda GJB2 geni 35del G ve delE120 mutasyonlarını heterozigot olarak taşıdığı saptanmıştır. Ayrıca GJB2 geni dizi analizi yapılan 59 hastanın 3'ünde de GJB2 geninin kodlama yapan ekzonunda mutasyon saptanmamıştır fakat V1531 heterozigot polimorfizm saptanmıştır.

Genetik temeli kesin olarak belirlenmiş olgularda konjenital işitme kaybına neden olan genlerden en önemlisi Cx26 genidir (67). Konjenital işitme kayıplarının %60-70'inden Cx26 mutasyonlarının sorumlu olduğu bildirilmiştir (68). Cx26 mutasyonları arasında en sık görüleni 35delG mutasyonudur (69). Bu gendeki 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 ürününün major fonksiyonunda önemli bir kayba neden olarak fenotip üzerinde ciddi etkilere sahip olabileceği öngörülmektedir (73,76,77). İşitme kaybına neden olan 35delG mutasyonunun görülme sıklığı ırklara ve populasyonlara göre büyük farklılıklar göstermektedir. Dünyada farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda 35delG

homozigot mutasyonu farklı oranda saptanmıştır. Amerikada yapılan 3 farklı çalışmada 35delG homozigot mutasyonu Kenna MA ve ark. %2, Prasad S va ark. %14,8 ve Kelley PM ve ark. %24,1 oranında saptamışlardır (70-72). Nonsendromik sensorinöral işitme kaybı olan bireylerde Japonya, Gana, Hindistan, Kore, Tayvan ve Tayland da yapılan çalışmalarda homozigot 35delG mutasyonu rapor edilmemiştir (73).

Homozigot 35delG mutasyon oranları aynı ülkede farklı populasyonlar 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 (73-75). Bizim çalışmamızda 3 hastada (%5.1) Homozigot 35delG mutasyonu tespit edilmiştir. Çalışmamızda GJB2 (Cx 26) genindeki tespit ettiğimiz mutasyon oranları liteartür ile uyumludur.

Genetik olmayan işitme kayıpları annenin hamile iken geçirdiği enfeksiyonlar, ototoksik ilaçlar, premature doğum, doğum sırasında anoksi-hipoksi gelişimi, hiperbilürubinemi, düşük doğum ağırlığı, doğum sonrası yoğun bakım ünitesinde kalması ile gelişebilir. Kızamık, kızamıkçık, kabakulak ve menenjit gibi aşuların ulusal aşılama programına dahil edilmesi akkiz sensörinöral işitme kaybının en önemli nedenlerinden olan viral enfeksiyon hastalıklarının oranlarını önemli düzeyde azaltmıştır. Ayrıca gebelik sırasında ilaç kullanımının engellenmesi, antibiyotiklerle enfeksiyon hastalıklarının ve Rh uyuşmazlıklarının tedavi edilmesi gibi önleyici tedaviler de genetik olmayan işitme kayıplarının azalmasına neden olmuştur.

Kılıç'ın Kahramanmaraş Sağırılar Okulu'nda okuyan 116 çocuğun işitme kaybını araştırdığı çalışmada genetik olmayan işitme kaybı oranını %38.2 (en sık %21.6 ile menenjit) ile postnatal nedenlere bağlarken, perinatal neden olarak %4.6 yenidoğan sarılığı ve %3.1 ile zor doğum olarak saptamıştır (59). Kanada'da yapılan çalışmada prenatal nedenler %11.44 (Rubella %5.77, CMV %0.79, alkol %0.72, Kızamık % 0.39, ototoksik ilaç alımı %0.06), perinatal nedenler % 9.79 (kernikterus %2.35, asfiksi %1.98, prematürite %1.38), postnatal nedenler % 6.87 (menenjit %3.03, kafa travması %0.71, kemoterapi %0.17, vücut dışı oksijen uygulama %0.13) oranında bulunmuştur (78). ABD'de 114 çocuk üzerinde yapılan çalışmada menenjite bağlı işitme kaybı oranı %3.5 olarak bildirilmiştir (79). Gana'da yapılan çalışmada ise akkiz sağırlık oranını %48.5 olarak belirtmiş olup sebepler arasında havale, menenjit, kızamık, kabakulak ateş ve sarılık sıralanmıştır (80). Samileh ve ark. (81) yaptığı çalışmada doğumsal sitomegalovirüs (CMV) çocuklarda kalıtsal olmayan sensorinöral

işitme kaybının (SNİK) en yaygın sebebidir. Sebebi bilinmeyen %40'tan fazla sağırılık vakaları doğumsal CMV'den kaynaklanmaktadır.

Bizim çalışmamızda 71 hastadan 23 (%32.3)'ünde akkiz nedenler tespit edildi. Akkiz nedenlerden 11 (%15.5) hasta da perinatal nedenler (hipoksi, düşük doğum ağırlığı, erken doğum, hiperbillürübinemi), 11 (%15.5) hastada postnatal nedenler (8 hastada febril konvülsiyon, 2 hastada kızamık, 1 hastada menenjit) ve 1 (%1.4) hastada prenatal nedenler (ototoksisite) tespit edilmiştir. Mevcut bulgularımızın literatürle uygunluğu gözlemlendi.

Konjenital iç kulak malformasyonları temporal kemik BT ve temporal kemik MR ile %20 oranında saptanabilir. Geri kalan %80 malformasyon, membranöz malformasyonlardır. Bunlar hiçbir görüntüleme yöntemi ile saptanamaz, patoloji kemik yapıda değil hücresel düzeydedir (82). Coticchia JM ve ark. (83) SNİK bulunan çocukların yaklaşık %20-30'unda iç kulak anomalisi görülüyor olması nedeniyle SNİK tespit edilen bütün çocuklara standart araştırmanın bir parçası olarak temporal BT çekilmesi ideal bir yaklaşım olarak önermişlerdir ancak; Park ve ark. (84) ise yaptığı çalışma sonunda vardıkları sonuca göre ise konjenital SNİK olan çocukların değerlendirilmesinde temporal kemik yüksek rezolüsyonlu BT'nin rolünün halen tartışmalı olarak kabul etmişler. Yücel ve ark. (55) ise 2004 de yaptığı bir çalışmada vardıkları sonuca göre konjenital sensorinöral işitme kaybının çoğunlukla nedeninin “membranöz labirent” patolojisi olduğunu ifade etmişlerdir. Bu patoloji yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi tetkiki ile saptanamaz, pahalı ve az da olsa risk taşır. Dolayısıyla BT'nin tanısal değeri olmakla birlikte sensorinöral işitme kaybının değerlendirilmesinde ilk sıraları almaması gerektiğini ifade etmişlerdir.

SNİK'nın nedeni olarak iç kulak anomalisi tespit edilmesinde hastanın takibi önemlidir ve tedavi ile daha fazla işitme kaybı gelişmesi önlenabilir. Hastalara, işitme kaybının ilerlememesi ve minör kafa travmasından sonra BOS kaçağı riskinin artmaması için temas sporlarından uzak durması tavsiye edilir. İç kulak anomalileri olan hastalarda orta kulak enfeksiyonunun yayılımı ile menenjit gelişme riski daha fazladır ve böyle bir durumda agresif tedavi ihtiyacı vardır (83).

İç kulak anomalilerini göstermede BT'nin önemi üzerine çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Coticchia JM ve ark. (83) ABD'de yaptıkları çalışmada SNİK'lı olan 69 hastanın çekilen temporal kemik BT'de 17 (%24.6) kişide iç kulak anomalisi tespit etmiştir. Bunlardan 8 (%47) hastada LVA, dört (%23.5) hastada membranöz defekt ve 5(%29.37) hastada çeşitli bozuklukların olduğu görülmüştür. Ondört hastanın kayıtları iç kulak anomalisi olmayan SNİK'lı hastalarla karşılaştırılmıştır. İşitme kaybının ortaya çıkış yaşına bakıldığında, iç kulak anomalisi olan hastaların %71.4'ünde 2 yaşın altında başladığı, iç kulak anomalisi

olmayanların ise %78.6'sında başlangıç yaşının 2'nin altında olduğu görülmüştür. Unilateral veya bilateral olma durumuna bakıldığı zaman anomali bulunan hastaların %42.9'unda ve anomali bulunmayanların %28.6'sında unilateral hastalık tespit edilmiştir.

İç kulak anomalilerinin spesifik klinik bulgularını araştıran çalışmalar sınırlıdır. En fazla çalışılan iç kulak anomalisi LVAS'dır. Bamiou ve ark. (85) tarafından yapılan ve unilateral işitme kaybı bulunan çocukların temporal BT bulgularını araştıran bir çalışmada 35 çocuk değerlendirilerek 11'inin BT'sinde İç kulak anomalisi saptanmıştır. Bunlardan 3 kişide labirentitis ossifikans, 2 kişide unilateral, 2 kişide bilateral LVAS , 1 kişide Mondini, 1 kişide unilateral şiddetli labirentin displazi, 1 kişide daralmış internal akustik kanal ve 1 kişide dilate semisirküler kanal bulunmuştur.

Yücel ve ark. (55) 2004 de yaptığı bir çalışmada iç kulak malformasyonlarının sensörinöral işitme kayıplı çocuk hastaların %5'inde iç kulak malformasyonu tespit etmişler.

Hasta grubumuzdan 32 hastanın temporal BT ya da MR'ı mevcuttu. Mevcut BT yada MR tetkikleri tekrar değerlendirilerek tanılar tekrar gözden geçirildi. Hastalarımızda 11 kız 14 erkek toplam 25 hastanın temporal kemiği doğal değerlendirildi. 2 erkek hastada mondini deformitesi, 1 kız hastada koklear hipoplazi, 1'i kız ve diğer 2'si erkek toplam 3 hastada geniş vestibüler akuaduktus, 1 erkek hastada geniş internal akustik kanal tespit edildi. Hasta grubunda radyolojik tetkikleri yapılan 32 hastadan 25 (%78.1)'inde temporal kemik doğal bulundu. Ancak 7 (%21.9) hastada 4 farklı patolojik temporal kemik iç kulak malformasyonu tespit edildi. Mevcut bulgularımızın literatür ile uygunluğu görüldü.

Sensörinöral işitme kayıplı hastalardaki etiyolojinin tespiti için detaylı görüntüleme, genetik, mikrobiyolojik çalışmalar gibi yorucu ve pahalı araştırmalara rağmen SNİK nedenleri bulunmayabilir.

Dereköy'ün (61) 2000 yılında Afyon işitme engelliler okulunda eğitim gören 130 çocuk hastanın etyolojisini araştırdığı çalışmasında hastaların %26.1'inde etyolojiyi tespit edememiştir. Egeli ve ark. (51) 2002 yılında Yeditepe İşitme Engelliler Okulu'nda eğitim gören 162 sensörinöral işitme kayıplı çocuk hastanın etyolojilerini incelediği çalışmasında hastaların %20.98'inde etyoloji tespit edilememiştir. Yine Külahli ve ark. (86) yaptığı çalışmada da idiyomatik neden %31.9 bulunmuştur.

Yabancı ülkelerde yapılan çalışmalarda etiyolojik faktörün bulunamaması oranı Portekiz'de %30, Kanada'da %37.7, Gana'da %34.37, Tanzanya'da %24.4 olarak bulunmuştur (78,80,87,88).

Bizim çalışmamızda ise idiyomatik nedenli hasta sayısı 6(%8.5) olarak tespit edilmiştir. Bulgumuzun literatür ile uygunluğu görüldü.

Ülkemizde SNİK etiolojisinde akraba evliliğini soruşturan bir çok çalışma vardır. Kılıç'ın (59) 2004 yılında Kahramanmaraş İşitme Engelliler Okulu'nda etyolojiye yönelik yaptığı çalışmasında hastalardan herediter etyolojiye sahip olanlarda akraba evliliği oranını %40.0, non herediter etyolojiye sahip olanlarda akraba evliliği oranını %32.5 bulmuştur. Akraba evliliği oranını Dereköy (51) yaptığı çalışmada %49.2, Egeli (61) ise yaptığı çalışmada %36.6 olarak tespit etmişlerdir. Sensörinöral işitme kayıplı çocuklarda akraba evliliği oranını Gray (62) Hindistan'da %48, Feinmesser ve ark. (63) ise, İsrail'de herediter sağırılığı olan çocuklarda akraba evliliği oranını %14.58, non-herediter sağırıklarda ise %1.69 olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda hastaların ebeveynlerinde akrabalık oranı %66.2 olarak tespit edilmiştir. Bu oran ülkemizde yapılan araştırmalara bakıldığında elde edilen en yüksek oran olup sonuçlara göre bölgemizde akraba evliliği oranı anlamlı derecede diğer bölgeler göre yüksek olduğu tespit edildi. Bunun nedeni olarak daha önceki çalışmalarda da tespit edildiği gibi Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgesinde akraba evliliği oranı diğer bölgelere göre oldukça yüksektir (89). Dolayısıyla bizim çalışmamızda tespit ettiğimiz oranın literatüre göre daha yüksek olmasını buna bağlayabiliriz.

Egeli ve ark. (90) Van İşitme Engelliler Okulu'nda yaptıkları çalışmalarında çocukların %44.9'nun işitme cihazını kullandığını bunlarında %16.1'in okula kayıttan önce %28.8'inin de okula kayıttan sonra işitme cihazı kullanmaya başladığı tespit edilmiştir. Nomer ve ark. (66) öğrencilerin %67.4'ünün işitme cihazının olmadığını saptanmıştır. İşitme cihazı olan öğrencilerden %17.04'ünün cihaz kullandığı, %12.5'inin cihazını kullanmadığı, %3.4'ünün ise cihazını az kullandığı saptanmıştır. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki birçok işitme engelliler okulunda çocuklar işitme cihazlarını yeterli düzeyde kullanmamaktadırlar (90,91).

Bizim çalışmamızda hastalarımızdan 68(%95.8)'i işitme cihazı kullanıyordu. Hastalardan 3(%4.2)'ü ise cihaz kullanmıyordu. İşitme cihazı kullanan hastalarımızdan 53(%77.9)'ünün işitme cihazından fayda gördüğü, 15(%22.1)'inin işitme cihazından fayda görmediği tespit edildi. İşitme cihazından fayda görmeyen hastalarının genelde çok ileri derece sensörinöral işitme kaybına sahip oldukları görüldü. Hastaların alınan anamnezlerinde özellikle cihazdan fayda görmeyen hastalarda ya işitme kaybının geç tespit edildiği yada cihazı düzenli kullanmadıkları tespit edildi.

6.SONUÇ

Bu çalışma Harran üniversitesi Tıp Fakültesi KBB polikliniğine başvuran ve sensörinöral işitme kaybı tanısı alan 71 çocuk hasta ve işitme kaybı anamnezi olmayan polikliniğimize başvuran 30 çocuk üzerinde yapıldı.

İşitme kaybı nedenleri sınıflandırıldığında 42 (%59.2) hastada ailesel nedenler, 23 (%32.3) hastada akkiz nedenler saptandı. 6 (%8.5) hastada neden saptanamadı. Ailesel nedenlerden 8(%11.3)'inde sendromik nedenler tespit edildi. 34(%47.9) hasta ise nonsendromik olarak değerlendirildi. Sendromik hastalardan 3(%4.2)'ünde Metabolik Sendromlar, birer hastada ise Waardenburg, Stickler, Brachio-Oto-Renal Sendrom, Down Sendromu ve Pendret Sendromu tespit edildi. Akkiz nedenlerden 11 (%15.5) hastada postnatal nedenler (8 hastada febril konvülziyon, 2 hastada kızamık, 1 hastada menenjit) tespit edilmiştir. 11 (%15.5) hastada perinatal nedenler (hipoksi, düşük doğum ağırlığı, erken doğum, hiperbillürübinemi) tespit edildi. 1 (%1.4) hastada ise prenatal nedenler (ototoksisite) tespit edilmiştir.

Hastalarımızdan toplam 59'una connexin 26 (GJB2) ve 32 (GJB1) dizi analizlerine bakıldı. Bakılan 59 hastanın hiçbirinde GJB1 geninde mutasyon tespit edilmedi. GJB2 bakılan 59 hastadan 3 hastada (%5.1) 35 del G mutasyonunu homozigot olarak taşıdığı tespit edildi. Bakılan 3 hastada (%5.1) ise GJB2 geninde heterozigot mutasyon tespit edildi. Ayrıca GJB2 geni dizi analizi yapılan 59 hastanın 3'ünde de GJB2 geninin kodlama yapan ekzonunda mutasyon saptanmadı fakat V1531 heterozigot polimorfizm saptandı.

Sensörinöral işitme kaybı bulunan 71 hastadan 59'una ve kontrol grubu olarak sensörinöral işitme kaybı bulunmayan 30 çocuğa Anti Toksoplazma Ig G, Anti Rubella Ig G, Anti CMV Ig G, Anti HSV-1 Ig G, Anti HSV-2 Ig G antikorlarına bakıldı. Hasta ve kontrol grubu TORCH yönünden istatiki olarak karşılaştırıldığında; Toksoplazma, Rubella, CMV ve HSV-2 yönünden farklılık göstermediği tespit edildi. Ancak, HSV-1 yönünden anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği tespit edildi.

Hasta grubumuzdan 32 hastanın temporal CT ya da MR'ı tekrar değerlendirilerek tanılar tekrar gözden geçirildi. Hastaların 25 (%78.1)'inde iç kulak malformasyonu tespit edilmedi. Ancak 7 (%21.9) hastada 4 farklı patolojik temporal kemik iç kulak

malformasyonu tespit edildi. 2 hastada monodini deformitesi, 1 hastada koklear hipoplazi, 3 hastada geniş vestibüler akuaduktus, 1 hastada geniş internal akustik kanal tespit edildi.

Hastaların ebeveynlerinden %66.2'sinde akraba evliliği tespit edildi.

Sonuç olarak;

1. İşitme kayıplı çocukların erken yaşlarda saptanması, bu çocukların erken işitsel rehabilitasyona alınmaları açısından önemlidir. Bunun gerçekleştirilebilmesi, ailelerin bu konuda uyarılması ve bilgilendirilmesi ile mümkün olacaktır.
2. Çocukluk çağı sensorinöral tip işitme kayıplarının çoğunda genetik geçiş rol oynamakta ve bunun da en önemli nedenini akraba evlilikleri oluşturmaktadır. Akraba evliliği ayrıca nonsendromik işitme kayıplarından, özellikle otozomal resesif geçiş gösterenlerde de önemli bir faktördür. Bu nedenle akraba evliliklerinin riskleri konusunda aileleri aydınlatmak, genetik geçişli işitme kayıplarının önlenmesinde ilk basamak olmalıdır.
3. Konjenital sensorinöral işitme kaybının çoğunlukla nedeni olan membranöz labiren patolojisi BT ya da MR tetkiki ile saptanamaz. Bu tetkiklerin tanısal değeri olmakla birlikte sensorinöral işitme kaybının değerlendirilmesinde ilk istenecek tetkikler olamamalıdır. Çünkü bu testler hem pahalı hemde riskli olabilir.
4. Sensorinöral işitme kayıplı olguların iç kulak malformasyonları olabileceği düşünülerek, tüm yakın çevresinin olası menenjit ve ani veya progressif işitme kaybı yönünden bilgilendirilmesi ve riskli davranışlar yönünden uyarılması gerektiğini düşünmekteyiz.
5. Menenjit ve febril konvülziyon başta olmak üzere ateşli hastalıklar çocuklarda sensörinöral işitme kayıplarına yol açtığından hekimler bu tür enfeksiyonların sonrasında mutlaka çocukları işitme kaybı varlığı ve varsa tedavisi açısından bir kulak burun boğaz hekimine yönlendirmeleri gerekmektedir.
6. Konjenital işitme kaybının erken tanı ve tedavisinin önemli ayağı olan ailelerin mutlaka bilinçlendirilmesi gerekmektedir. Sivil toplum kuruluşlarına da büyük görevler düşmektedir. Bu konuda tüm sivil toplum kuruluşları desteklenmeli ve güçlendirilmelidir.

7. Çocuğun kemik yaşı ile konuşma yaşı arasında 4 yıldan fazla fark oluşursa çocuğun eğitim ve cihazla yaşitlarını yakalaması çok zor olacağından erken tanı ve erken cihazlama çok önemlidir.
8. Yenidoğan işitme taramasının hedefine tam olarak ulaşması için akademisyenlerin, uzmanların, ailelerin, sağlık bakanlığının ve bu konu ile ilgili herkesin üzerine düşeni yapması yenidoğan işitme taramalarını hedefine ulaştıracaktır.

7.KAYNAKLAR

1. Belgin E. İşitme kayıpları. Akyol U (ed). Pediatrik Kulak Burun Boğaz Hastalıkları, Ankara: Güneş Kitabevi; 2003: 31-34.
2. Çelik O. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. Editor: Onur Çelik, Asya Tıp Kitabevi, İstanbul, 2007: 63-76.
3. Finitzo T, Albright K, O'Neal J. The newborn with hearing loss: detection in the nursery. Pediatrics 1988;102(6):1452-60.
4. Davis A, Mencher G, Moorjani P. An epidemiological perspective on childhood hearing impairment. In: McCormick B, editor. Pediatric Audiology 0-5 Years 3rd ed. London: Whurr Pub.; 2005:1-40.
5. Erturk B. Yenidoğan işitme taramalarında objektif yöntemlerin karşılaştırılması (Tez). Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2004.
6. Kulekçi-Uğur A, Kemaloğlu YK, Gündüz B, Gökmen S, Altınyay Ş. Gazi Üniversitesi Hastanesi Yenidoğan İşitme Taraması Programı. 28. Türk Ulusal Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi Kongresi, Antalya, 2005.
7. Nott P, Cowan R, Brown PM, Wingglesworth G. Early language development in children with profound hearing loss fitted with a device at a young age: part I-the time period taken to acquire first word combinations. Ear Hear 2009;30(5):526-40.
8. Rehm HL, Madore R. Genetics of hearing loss. In: Madell JR, Flexner C, editors. Pediatric Audiology: Diagnosis, Technology, and Management. New York: Thieme; 2008:13.
9. Walch C, Anderhuber W, Köle W, Berghold A. Bilateral sensorineural hearing disorders in children: etiology of deafness and evaluation of hearing tests. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2000;53:31-8.
10. Stewart IF. After early identification-what follows? A study of some aspects of deaf education from an otolaryngological viewpoint. Laryngoscope 1984;94:784-99.
11. Koç C. Kulak Burun Boğaz hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi. Editör; Güneş Kitabevi; Ankara. 2004.
12. Akyıldız N. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi, Ankara Bilimsel Tıp Yayınevi, 1998.
13. Dereköy FS. Biyoakustik deneylerde ve çevrede gürültü ölçme standartları. KBB Klinikleri: 2003; 5: 48-53
14. Dündar A, Dereköy FS. Kulağa Giriş: Embriyoloji, Embriyopatoloji, Klinik Anatomi ve Temel Kavramlar. Ankara: Anıt Matbaa, 2003.
15. Goodman A. Reference zero levels for pure tone audiometers ASHA 1965;7:262-3.
16. Sininger YS, Doyle KS, Moore JK. The case for early identification of hearing loss in children. Auditory system development, experimental auditory deprivation and development of speech perception and hearing. Pediatr Clin North Am 1999;46:1-14.

17. Çelik O. Otoloji ve Nöro-otoloji. Editor: Onur Çelik, İstanbul: Elit Ofset Matbaacılık, 2013.
18. Doucet ME, Bergeron F, Lassonde M, Ferron P, Lepore F. Cross-modal reorganization and speech perception in cochlear implant users. *Brain* 2006;129(12):3376-83.
19. Shannon RV. Understanding hearing through deafness. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(17):6883-4.
20. Erenberg A, Lemons J, Sia C, Trunkel D, Ziring P. Newborn and infant hearing loss: detection and intervention. American Academy of Pediatrics. Task Force on Newborn and Infant Hearing, 1998-1999. *Pediatrics* 1999;103(2):527-30.
21. Controlled trial of universal neonatal screening for early identification of permanent childhood hearing impairment. Wessex Universal Neonatal Hearing Screening Trial Group. *Lancet* 1998;352(9145):1957-64.
22. Harrison M, Roush J, Wallace J. Trends in age of identification and intervention in infants with hearing loss. *Ear Hear* 2003;24(1):89-95.
23. American Speech-Language Hearing Association. Joint Committee on infant Hearing 1994 Position Statement. *ASHA* 1994;36:89-92.
24. Cumming CW. ve ark. Otolaringoloji-Baş ve Boyun Cerrahisi.Çeviri Editörü Koç C. İstanbul: Çüneş Tıp Kitabevleri, 2007: 4469-85.
25. Willems PJ. Genetic cause of hearing loss. *The New Eng J Med* 2000; 342(15): 1101-9.
26. Derekoş FS. Etiology of deafness in Afyon School for the deaf in Turkey. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000; 29;55(2):125-31.
27. Kalay E,Caylan R. Karagüzel A.Non-Sendromik işitme kayıpları genetiğindeki gelişmeler. *Otoskope* 2004; 4:130-138
28. Bronya JBK, Charles IB. Genomics and hearing impairment.*Genom Reserch* 1999; 9: 7-16
29. William R. Connexin 26 gene mutation and autosomal recessive deafness. *Lancet* 1998; 7:351:383-84.
30. Morton NE. Genetic epidemiologist of hearing impairment.*Ann N Y Acad Sci* 1991; 630:16-31.
31. Kelsell DP, Dunlop J, Stevens HP, et al. Connexin 26 mutations in hereditary nonsyndromic sensorineural deafness. *Nature* 1997;387:80-3
32. Petit C. Genes responsible for human hereditary deafness:symphony of a thousand. *Nat Genet* 1996;14:385-91.
33. Davis AC. The prevalence of hearing impairment andreported hearing disability among adults in Great Britain. *Int J Epidemiol* 1989; 18:911-7.
34. Carrasquillo MM, Zlotogora J, Barges S, Chakravarti A.Two different connexin 26 mutations in an inbred kindred segregating non-syndromic recessive deafness:implication for genetic studies in isolated population.*Hum Mol Genet* 1997; 6(12):2163-2.
35. Guilford P, Ben Arab S, Blanchard S, et al. A non-syndromic form of neurosensory recessive deafness maps to the pericentromeric region of chromosome 13q. *Nat Genet* 1994; 6(1):24-8.
36. Resenders BL, Williamson RE, Morton CC. At the speed of sound: Gene discovery in the auditory system. *Am J Hum Genet* 2001; 69:923-35.
37. Karen PS. Science, medicine, and the future. *BMJ* 2000; 320:622-5

38. Morell RJ, Kim HJ, Hood LJ, et al. Mutations in the connexin 26 gene (GJB2) among Ashkenazi Jews with non syndromic recessive deafness. *N Engl J Med* 1998; 339: 1500-5.
39. Denoyelle F, Marlin S, Weil D, et al. Clinical features of the prevalent form of childhood deafness, DFNB1, due to a connexin- 26 gene defect: implications for genetic counselling. *Lancet* 1999;353:1298-303.
40. Kelley PM, Harris DJ, Comer BC, et al. Novel mutations in the connexin 26 gene (GJB2) that cause autosomal recessive (DFNB1) hearing loss. *Am J Hum Genet* 1998;62:792-9.
41. Zelante L, Gasparini P, Estivill X, et al. Connexin 26 mutations associated with the most common form of non-syndromic neurosensory autosomal recessive deafness (DFNB1) in Mediterraneans. *Hum Mol Genet* 1997;6:1605
42. Wagenaar M, van Aarem A, Huygen P, et al. Hearing impairment related (o age in Usher Syndrome Types. 1B and 2A. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:441-5
43. Stein L, Boyer KM. Progress in the prevention of hearing loss in infants. *Ear Hear* 1994;15:116-25.
44. Rasmussen N, Johnsen N, Bohr V. Otologic sequelae after pneumococcal meningitis: a survey of 164 consecutive cases with a follow-up for 94 survivors. *Laryngoscope* 1991;101:876-82.
45. Cumming CW. ve ark. Otolaringoloji-Baş ve Boyun Cerrahisi.Çeviri Editörü Koç C. İstanbul: Çüneş Tıp Kitabevleri, 2007: 4398-421.
46. Marsot-Dupuch K and others: CT and MR findings of Michel anomaly: Inner ear aplasia, *AJNR Am J Neuroradiol* 20:281, 1999.
47. Johnson J, Lalwani AK: Sensorineural and conductive hearing loss associated with lateral semicircular canal malformation, *Laryngoscope* 110:1673, 2000
48. Glastonbury CM and others: Imaging findings of cochlear nerve deficiency, *AJNR Am J Neuroradiol* 23:635, 2002.
49. Arellano B and others: Sensorineural hearing loss and Mondini dysplasia caused by a deletion at locus DFNB3, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 126:1065, 2000.
50. Turan O, Apaydın F., Çocukluk çağı genetik sensorinöral işitme kayıpları. *KBB İhtisas Dergisi* 2002;9(2):99- 105
51. Ege E., Çiçekçi G., Silan F., Öztürk Ö., Etiology of deafness at the Yeditepe School for the deaf in Istanbul *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* (2003) 67, 467-71
52. Janzen VD, Schaefer D. Etiology of deafness in Robarts School for the Deaf. *J Otolaryngol* 1984;13:47-8.
53. Tamayo ML, Bernal JE, Tamayo GE, Frias JL. Study of the etiology of deafness in an institutionalized population in Colombia. *Am J Med Genet* 1992;44:405-8.
54. Van Rijn PM, Cremers CW. Causes of childhood deafness at a Dutch school for the hearing impaired. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991;100:903-8.
55. Yücel A., Dereköy FS., Konjenital Sensorinöral İşitme Kaybının Değerlendirilmesinde YRBT'nin Rolü *The Medical Journal of Kocatepe* 2004;5: 49-53
56. Topuz B, Ardıç N, Kara CO, Bayramağlı İ, Erçoban S, Katırcıoğlu O. Türkiye'de çocukluk çağı işitme kaybı yapan nedenlerin bölgelere göre karşılaştırılması. *KBB ihtisas Dergisi* 1996;3:513-5
57. Reardon W. Genetic deafness. *J Med Genet* 1992;29: 521-6.

58. Billings KR, Kenna MA. Causes of pediatric sensorineural hearing loss: yesterday and today. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999;125:517-21.
59. Kılıç MA. Kahramanmaraş Sağırılar Okulu'nda okuyan çocuklarda işitme kaybı nedenleri. Türk ORL Arşivi 1994; 32: 154-6.
60. Ökten A, Morcan H, Gedik Y. ve ark. Rize Sağırılar Okulu'nda okuyan 116 çocuğun incelenmesi. Türk ORL Arşivi 1991; 29:137-9.
61. Dereköy FS. Etiology of deafness in Afyon School for the Deaf in Turkey. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2000;55:125-31.
62. Feinmesser. M., Teli, L and Levi, H. Aetiology of childhood deafness with reference to the group of unknown cause. Audiology 25:65-69, 1986.
63. Gray, R.F. Causes of deafness in schools for the deaf in Madras. Int. J Pediatr Otorhinolaryngol 18: 97-106, 1989.
64. Belgin E, Bayraktaroğlu T, Mıhçı C. Çocuklardaki işitme kayıplarının etiyolojik yöndeki araştırması. Türk ORL Derneği XV. Milli Kongresi, Çeltüt Matbaası, 1982; 369-75.
65. Telcioğlu M, Cemiloğlu R, Tekalan ŞA. Develi Sağırılar Okulu öğrencilerindeki işitme kayıpları ile rubella, sifiliz ve akraba evliliği ilişkilerinin araştırılması. Türk ORL Arşivi 1988; 26: 203-7.
66. Nomer E, Yaşar H, Sarıkahya İ, Hatipoğlu A. Mimar Sinan Sağırılar Okulu'nda yapılan kişisel dosya taraması ve sonuçları, in: Kaytaz A, editör. 24. Ulusal Türk Otorinolarenoloji ve Baş-Boyun Cerrahisi Kongresi Tutanakları; Antalya, Türkiye. 1997. s. 645-8.
67. 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
68. Frei K., Szuhai K., Lucas T., Weipoltshammer K., Schofer C., Rabsebnner R., Baumgartner W., Raap A. K., Bittner R., Wachtler F. J., Kirchhofer K., : Connexin 26 mutations in cases of sensorineural deafness in eastern Austria. European Journal of Human Genetics, 2002; 427-432
69. 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.
70. 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
71. 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
72. Kenna MA, WU B-l, Cotanche DA et al. Connexin 26 studies in patients with sensorineural hearing loss. Arch Otolaryngol. Head and Neck Surg. 2001; 127:1037-1042.
73. Petersen MB, Willems PJ. Nonsyndromic autosomal recessive deafness. Clinical Genetics 2006; 69: 371-92.

74. 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.
75. 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.
76. Uyguner O., Emiroğlu M., Uzumcu 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.
77. 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.
78. Morzaria S, Westerberg BD, Kozak FK. Systematic review of the etiology of bilateral sensorineural hearing loss in children. 1: *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2004 Sep;68(9):1193-8.
79. Ohlms LA, Chen AY, Stewart MG, Franklin DJ. Establishing the etiology of childhood hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120:159-63.
80. Amedofu GK, Brobby GW, Ocansey G. The causes and prevalence of pre-school deafness in Ghana. : *Afr J Health Sci.* 1997 Jan-Mar;4(1):29-32.
81. Samileh N, Ahmad S, Mohammad F, Framarz M, Azardokht T, Jomeht E. Role of cytomegalovirus in sensorineural hearing loss of children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008 Feb;72(2):203-8. Epub 2007 Dec 4.
82. Jackler RK, Luxford VM, House WF. Congenital malformations of the inner ear: a classification based on embryogenesis. 1987; 2-14.
83. Coticchia JM, Gokhale A, Waltonen J, Sumer B. Characteristics of sensorineural hearing loss in children with inner ear anomalies. 1: *Am J Otolaryngol.* 2006 Jan- Feb;27(1):33-8.
84. Park AH, Kou B, Hotaling A, et al: Clinical course of pediatric congenital inner ear malformations. *Laryngoscope*, 110:1715-1719, 2000.
85. Bamiou DE, Savy L, O'Mahoney C, et al. Unilateral sensorineural hearing loss and its aetiology in childhood: the contribution of computerized tomography in aetiological diagnosis and management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999;51:91 - 9.
86. Külahlı I, Coşkun A, Ketenci I, Sentürk M, Canöz K. An etiological study in a school for the deaf and radiological findings. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg.* 2006;16(4):173-7.
87. Minja BM. Aetiology of deafness among children at the Buguruni School for the Deaf in Dar es Salaam, Tanzania. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1998; 42:225-31.
88. Dias O, Andrea M. Childhood deafness in Portugal-aetiological factors and diagnosis of hearing loss. *Int Pediatr Otorhinolaryngol* 1990;18:247-55.
89. Kayahan M. Şimşek Z. , Ersin F. , Gözükara F. Kurcer M. Şanlıurfa Tıfındır sağlık ocağı bölgesinde akraba evliliği prevalansı ve 5 yaş altı ölümlere etkisi. *C. Ü. Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi* 2003, 7 (1).

90. Egeli E, Kutluhan A., Kırış M., Erdem N.M. Evaluation of 118 pupils of the Van school for the deaf. *Eastern Journal of Medicine* 1996;2:101-103.
91. Fageeh NA. Prospective study of hearing loss in schools for deaf children in Assir region, Saudi Arabia. *West Afr J Med.* 2003 Dec;22(4):321-3.