

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ve BAŞ BOYUN CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

**GENETİK SENDROMİK OLMAYAN İŞİTME KAYIPLARINDA
GJB2 (CONNEXIN 26) GEN MUTASYONLARININ
KOKLEAR İMPLANT PERFORMANSI
ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Recep KARAMERT

TEZ DANIŞMANI
Prof.dr. Yıldırım Ahmet BAYAZIT

KASIM 2010
ANKARA

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ve BAŞ BOYUN CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

**GENETİK SENDROMİK OLMAYAN İŞİTME KAYIPLARINDA
GJB2 (CONNEXIN 26) GEN MUTASYONLARININ
KOKLEAR İMPLANT PERFORMANSI
ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Recep KARAMERT

TEZ DANIŞMANI
Prof.dr. Yıldırım Ahmet BAYAZIT

KASIM 2010
ANKARA

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında gösterdiği bilimsel katkılar ve uzmanlık eğitimimdeki emekleri için Prof. Dr. Yıldırım Ahmet Bayazıt'a teşekkür ediyorum.

Uzmanlık eğitimim boyunca yardım ve desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Suat Özbilen, Prof. Dr. Erdoğan İnal, Prof. Dr. Nebil Göksu, Prof. Dr. Fikret İleri, Prof. Dr. Ahmet Köybaşıoğlu, Prof. Dr. İsmet Bayramoğlu, Prof. Dr. Yusuf Kemaloğlu, Prof. Dr. Sabri Uslu, Prof. Dr. Kemal Uygur, Doç. Dr. Metin Yılmaz, Doç. Dr. Alper Ceylan ve kliniğimizin kurucusu Prof. Dr. Necmettin Akyıldız'a şükran ve saygılarımı sunarım.

Ayrıca bu çalışmada büyük emekleri geçen Uzman Eğitim Odyoloğumuz Şenay Altınyay'a ve Tıbbi Biyoloji ve Genetik Bölümü Araştırma Görevlisi Akın Yılmaz'a da yardımlarından dolayı teşekkür ediyorum.

Asistanlığım boyunca zamanımın büyük bölümünü birlikte geçirdiğim ve birlikte çalışmaktan onur duyduğum asistan doktor arkadaşlarım Dr. Utku Aydil, Dr. Erdem Dinç, Dr. Oğuz Yılmaz, Dr. Elif Baysal, Dr. Alper Yüksel, Dr. Hakan Tutar, Dr. Levent Gürbüzler, Dr. Nuray Ensari, Dr. İlker Akyıldız, Dr. Kemal Keseroğlu, Dr. Fatih Çelenk, Dr. Derya Girgin, Dr. Hosseinali Jafari, Dr. Gulzhan Konyssova, Dr. Tolgahan Çatlı, Dr. Ozan Gökdoğan, Dr. Raşit Cevizci, Dr. Mehmet Düzlü, Dr. Emine Körkuyu, Dr. Veysel Akif Savaş, Dr. Süleyman Cebeci, Dr. Ayça Ant, Dr. Selin Üstün, Dr. Osman Tuğrul Güzeldir, Dr. Mustafa Çelik, Dr. Alper Dilci, Dr. Furkan Karaloğlu, Dr. Faruk Kadri Bakkal ve Dr. Aynur Valiyeva'ya, ayrıca tüm KBB klinik çalışanlarına teşekkür ederim.

Son olarak; tüm eğitim ve ihtisas hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen anne ve babama, moral kaynağım biricik kardeşime binlerce kez teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Recep Karamert

Kasım 2010 - Ankara

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMA LİSTESİ	iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİLLİSTESİ	vi
RESİM LİSTESİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Kulak Anatomisi	6
2.2. İşitme Fizyolojisi	15
2.3. İşitme Kayıpları	20
2.4. Koklear İmplant	27
2.4.1. Koklear İmplantın Tarihçesi	28
2.4.2. İşitme Kaybının Maliyeti	32
2.4.3. Koklear İmplant İçin Adayların Belirlenmesi	33
2.4.4. İmplant Başarısını Etkileyen Faktörler	35
2.4.5. Koklear İmplantasyonda Sonuçların Değerlendirilmesi	41
3. MATERYAL VE METOD	45
3.1. Hasta Seçim Kriterleri ve Tanı	45
3.2. Eğitsel Değerlendirme	46
3.3. Moleküler Analiz	47

3.4. İstatistiksel Analiz.....	55
4. BULGULAR.....	56
5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇ	78
7. KAYNAKLAR	79
8. ÖZET.....	98
9. ABSTRACT	99
10. ETİK KURUL ONAYI.....	199
11. ÖZGEÇMİŞ	101
12. KABUL ve ONAY	103

KISALTMALAR

- ABR** : İşitsel beyin sapı cevabı (Auditory brainstem response)
- COT** : Common Objects Token (Yaygın Nesne Tanıma Testi)
- Cx** : Connexin
- DFN** : Genetik sendromik olmayan işitme kayıpları
- DNA** : Deoksiribonükleik asit
- EARS** : Evaluation of Auditory Response to Speech (Konuşmaya İşitsel Cevapın Ölçümü)
- FDA** : Food and Drug Administration (Amerikan Besin ve İlaç Birliği)
- GASP** : Glendonald Auditory Screening Procedure (Glendonald Açık Uçlu Cümle Testi)
- GJB** : Gap junction protein beta (Hücreler arası bileşke proteini beta)
- IQ** : Intelligence quotient (zeka seviyesi)
- LEAQ** : LittleEARS Auditory Questionnaire (LittleEARS İşitsel Anketi)
- LİP** : Listening Progress Profile (Dinlemenin Gelişim Profili)
- MAIS** : Meaningful Auditory Integration Scale (İşitsel Girdilerin Anlamlandırılmasının Ölçeği)
- MR** : Manyetik Rezonans
- MTP** : Monosyllabic – Trochee – Polysyllabic Test (1-2-3 Hece Ayırt Etme Testi)
- MUSS** : Meaningful Use of Speech Scale (Konuşmanın Anlamlı Kullanımının Ölçeği)
- OAE** : Otoakustik emisyon
- PCR** : Polimeraz Zincir Reaksiyonu
- SNİK** : Sensörinöral işitme kaybı

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1:	Koklear İmplant Adaylığı İçin Genel Kriterler	34
Tablo 2:	Koklear İmplantasyonda Genel Olarak Daha İyi Sonuç Beklenen Durumlar	41
Tablo 3:	Çalışmaya dahil edilen hastalarda görülen mutasyonlar ve sıklıkları	57
Tablo 4:	Mutasyon olmayan hastalarda işitsel skorların istatistiksel karşılaştırması.....	58
Tablo 5:	Mutasyon olan hastalarda işitsel skorların istatistiksel karşılaştırması.....	59
Tablo 6:	Mutasyon olan ve olmayan hastalarda işitsel skorlardaki gelişimin istatistiksel karşılaştırması.....	61
Tablo 7:	Mutasyon olan ve olmayan hastalarda ek problem görülme oranları	62
Tablo 8:	Mutasyon olan hastalarda ek problem varlığının işitsel skorlara etkisinin istatistiksel değerlendirmesi	63
Tablo 9:	Mutasyon olmayan hastalarda ek problem varlığının işitsel skorlara etkisinin istatistiksel değerlendirmesi.....	63

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1:	Membranöz labirentin ayrıntılarını gösteren bir koklea kesiti	13
Şekil 2:	Gezinen dalga modelinin şematik çizimi	17
Şekil 3:	Kokleanın frekanslara göre tonotopik organizasyonu	19
Şekil 4:	Hücreler arası bileşkedeki connexin proteinlerinin organizasyonu ..	25
Şekil 5:	Kokleanın radyal kesiti ve GJB2 ekspresyonu olan alanlar	27
Şekil 6:	Koklear implantın şematik çizimi	31
Şekil 7:	MAIS Skorlarına göre hasta dağılımı	60
Şekil 8:	MUSS Skorlarına göre hasta dağılımı	60
Şekil 9:	LittleARS skorlarına göre hasta dağılımı	61

RESİM LİSTESİ

Sayfa No

Resim 1: Kokleaya ait bir kesitin elektron mikroskopi görüntüsü	8
Resim 2: Corti organına ait bir kesitin elektron mikroskopi görüntüsü	11
Resim 3: Koklear İmplantın dış parçaları	30
Resim 4: Koklear İmplantın iç parçaları.....	31

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İşitme kaybı doğumda en sık görülen fonksiyon bozukluğudur. Doğan her 1000 bebekten birinde ileri derecede işitme kaybı bulunmaktadır.¹ Ülkemizde rutin tarama uygulanan diğer iki hastalık olan konjenital hipotiroidinin sıklığı 1000 doğumda 0.25, fenil ketonürinin sıklığı ise 1000 doğumda 0.08 olarak bildirilmektedir.

Konjenital işitme kayıplarının %60'ına genetik faktörler neden olmakta ve ileri derecede işitme kayıplarının yarısına yakınının tek bir gen mutasyonuna bağlı olduğu bildirilmektedir.² İşitme kaybına sebep olan 120 farklı gen tespit edilmiştir. Kalıtım şekline göre genetik işitme kayıpları otosomal resesif, otosomal dominant, X-kromozomuna bağlı ve mitokondriyal olarak sınıflandırılır.³ Genetik sendromik olmayan işitme kayıpları için sembol olarak DeaFNess den üretilen DFN sembolü kullanılmaktadır. DFNA otozomal dominant form, DFNB otozomal resesif form için kullanılmaktadır. Sadece DFN ise X'e bağlı kalıtımı simgelemektedir.^{2,3} Bu sembollerin ardından eklenen rakamlar, kronolojik olarak mutasyon bölgesinin tespit edildiği sırayı gösterir.³

İşitme kayıpları hastanın fenotipine göre sendromik veya sendromik olmayan olmak üzere iki şekilde tanımlanır. İşitme kayıplarının %30'u sendromik, %70'i sendromik olmayan şekilde ortaya çıkar.⁴ Sendromik olan ve olmayan işitme kayıplarının ayırıcı tanısında hikaye, fizik muayene ve laboratuvar bulgularından faydalanılır.

Sendromik olmayan işitme kayıplarının %75'i otosomal resesif tiptedir. İşitme kaybı genellikle prelingualdır.² Bu tip işitme kayıplarının en sık sebeplerinden birisi GJB2 gen mutasyonlarıdır. Kromozom 13q12'de yerleşmiş olan GJB2 geninde ortaya çıkan mutasyonlardan biri olan 35delG mutasyonu anormal Connexin 26 protein sentezine neden olur.⁵ Yapılan histokimyasal çalışmalarda stria vascularis, bazal membran, limbus ve spiral membran gibi yapılarda Connexin 26'nın varlığı gösterilmiştir.^{6,7}

Connexinlerin birleşerek oluşturdıkları gap junctionlar, kokleada potasyum iyonlarının tüylü hücrelerden stria vascularis'e geçişine olanak sağlayarak normal işitme için kritik bir öneme sahip olan yüksek endokoklear potansiyeli oluştururlar.⁸ Bu kanallar hücre metabolizmasını⁹, diferansiasyonunu¹⁰ ve elektriksel impulsların hücreler arası iletimini¹¹ regüle eder.

Bozulan connexin-26 protein sentezi, iç kulaktaki potasyum döngüsünü bozar ve işitme kaybına yol açar. Eğer işitme kaybı otosomal resesif tipte ise DFNB formunda işitme kaybı olarak tanımlanır. DFNB1, otosomal resesif işitme kayıplarının en sık sebebidir.^{2,12}

GJB2 geninde görülen farklı mutasyonlar tanımlanmıştır. Bu mutasyonların sıklığı toplumlar arasında farklılık gösterebilir. En sık mutasyonlar 35delG, 167delT ve 235delC mutasyonlarıdır. Bu mutasyonlar sırasıyla beyaz ırkta, Yahudiler'de ve Asya toplumlarında sık gözükmetedir.¹²⁻¹⁸

İşitme kaybına altı aydan önce müdahale edilerek işitme cihazı uygulanması, uygun hastalara koklear implant tatbiki ve uygun eğitimin verilmesiyle dil eğitiminin gelişmesi mümkün olmaktadır. Bu da erken tanı ve uygun tedaviyle, bu hastaların normal bir iletişim kurmayı öğrenip sürdürebilecekleri anlamına gelir. Diğer herediter hastalıkların hiç birinde henüz bu denli başarılı bir fonksiyonel düzelme sağlanamamıştır. Bu gerçek, tüm dünyada yenidoğan işitme taraması uygulanmalarının başlamasına yol açmıştır. Yenidoğan taramaları, doğumdan hemen sonra veya taburculuk öncesi yenidoğanların işitme kaybı açısından araştırılmasını ve zamanında bir müdahale ile dil gelişimindeki gecikmeyi engellemeyi amaçlar. Herediter işitme kayıpları tüm bu özellikleri nedeniyle diğer herediter hastalıklardan ayrılır. Ülkemizde de işitme kaybı, fenilketonüri ve konjenital hipotiroidi ile birlikte yenidoğan döneminde taranan üç hastalıktan biridir. Taramada OAE ve ABR kullanılmaktadır. İşitme taramalarıyla birlikte konjenital işitme kayıpları erken dönemde tanı almış, hastalar tedavi ve rehabilitasyon için daha uygun dönemde yakalanmaya başlamıştır. İşitme taramalarının yapılmaması durumunda ise hastalar zamanında tanı alamamakta, uygun rehabilitasyonu alamayan çocukların yeterli dil ve konuşma gelişimi olmamaktadır. Normal işiten insanların oluşturduğu bir toplumda konuşma ve dil olmadan iyi sosyal ilişkiler kurmak mümkün değildir. Bu da hastaların izole bir sosyal yaşam sürmelerine yol açmaktadır.¹⁹⁻²¹

Koklear implantların kullanılmaya başlanmasıyla birlikte işitme kayıplarının tedavisinde önemli bir adım atılmıştır. Koklear implantlar dış

ortamdaki sesleri işitme sinirine elektriksel uyarı olarak iletmeyi sağlayan cihazlardır. Bu sayede kokleadaki sensoryel hücrelerdeki kusur baypas edilmiş olur. Bununla birlikte implantın performansı hastalar arasında ciddi değişiklikler gösterir ve işitme kaybının başlangıç yaşı, implantasyon yaşı, rezidüel işitmenin derecesi ve iletişim metodu gibi bir çok faktöre bağlıdır.^{22,23}

Koklear implant başarısını belirleyici muhtemel bir faktör de işitme kaybının altında yatan sebeptir. İşitsel sistemin nöral ve/veya santral komponentlerinde hasara yol açacak rahatsızlıkların, koklear implant performansını hereditör sendromik olmayan işitme kayıpları gibi primer olarak tüylü hücreleri etkileyen patolojilere kıyasla kötü yönde etkileyeceği kabul edilir.^{24,25}

Kokleaya sınırlı bir etki yarattığı bilinen bir sebep de GJB2’de meydana gelen ve sendromik olmayan işitme kaybına neden olan genetik mutasyonlardır.²⁶ GJB2 kokleada belli lokalizasyonlarda eksprese olmakta ve GJB2 mutasyonu görülen hastalarda spiral ganglion hücreleri ve işitme siniri korunmaktadır.⁷

GJB2 mutasyonları otozomal resesif işitme kayıplarının %50’sini, tüm konjenital işitme kayıplarının ise %20’sini oluşturur.^{15,27} GJB2’deki mutasyonlar çok sayıda varyasyonlar gösterir fakat genotip – fenotip çalışmaları, GJB2 ile ilişkili işitme kayıplarının önceden öngörülebileceğini göstermiştir.²⁸

Tüm bu nedenlerden ötürü SNİK’e otolojik yaklaşımda genetiğin önemli bir yeri vardır. Son 10 yılda SNİK’in genetik sebepleri hakkındaki bilgilerimizde

önemli bir artış olmuştur. Bu gün bu bilgiler tanı için de kullanılmakta ve sonuçlara göre tedavi protokolleri uygulanmaktadır. Genetik sebeplerin tanımlanması, işitme kaybının mekanizmasının anlaşılmasını ve daha iyi bir tedavi stratejisi belirlenmesini sağlamaktadır.²⁹ Koklear implantasyon da bu hastalarda muhtemel tedavi yöntemlerinden biridir.

Bu çalışma, genetik sendromik olmayan işitme kayıplarının en sık sebeplerinden biri olduğu kabul edilen GJB2 gen mutasyonlarının, koklear implant takılan konjenital işitme kayıplı hastaların işitsel gelişimleri üzerine etkilerinin tespit edilmesi amacıyla yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KULAK ANATOMİSİ

İşitme ve dengenin periferik organı olan kulak, temporal kemik içine yerleşmiş, görevleri ve yapıları birbirinden farklı üç yapıdan oluşur.

1- Dış kulak

2- Orta kulak

3- İç kulak

İç kulak petröz kemiğin derinliklerine yerleşmiştir. İşitme ve denge organlarını barındırır. Yuvarlak ve oval pencereler yoluyla orta kulak, koklear ve vestibüler akuaduktuslar yoluyla da kafa içi ile bağlantılıdır. Kemik ve zar olmak üzere iki kısımdan oluşur. Kemik kısmının çevresinde otik kapsül bulunur. Otik kapsül vücudun en sert kemiğidir.

İç kulak morfolojisinin anlaşılması yönündeki çalışmalar, 1851'de *Alphonso Corti* ile başlamış ve *Corti*'den sonra *Reissner*, *Deiters*, *Bottcher*, *Claudius*, *Hensen* ve *Retzius*'un çalışmalarıyla iç kulak anatomisi bugünkü anlamda anlaşılabilmiştir. *Retzius*'un çizimleri bugünkü mikroskopik çizimlerle hemen hemen aynıdır.

Kemik labirent üç parçadan oluşur:

- 1- Ön labirent (koklea)
- 2- Vestibül
- 3- Arka labirent (yarım daire kanalları)

Zar labirent kemik labirenti aynen tekrar eder. Ancak zar yapılar kemik labirenti tamamen doldurmaz. Onun ancak 1/3 kısmını işgal eder. Zar ve kemik labirentler arasında sodyumdan zengin perilemf, zar labirentin içinde ise potasyum iyonlarından zengin endolemf bulunur.³⁰⁻³²

Zar labirent de kabaca 3 parçadan oluşur:

- 1- Koklea
- 2- Vestibülde yer alan iki otolit organı
- 3- Arka labirentteki 3 yarım daire kanalı

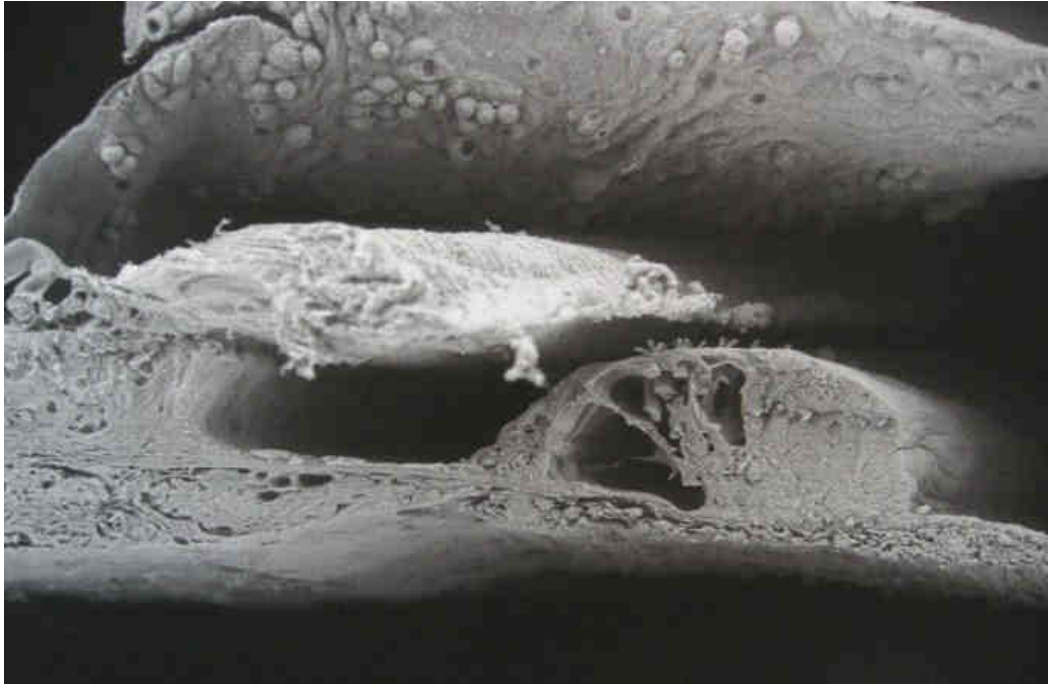
2.1.1. Koklea

Duktus koklearis denilen bir boşluktur. Duktus reuniens ile sakkulusa

bağlanır. Modiolus adı verilen koni şeklinde bir yapı etrafında arkadan öne, içten dışa doğru 2.5 defa dolanan bir kanaldır. Modiolus kokleanın eksenini

oluşturur. İçindeki kanallardan koklear damarlar ve 8. kraniyal sinirin lifleri geçer.³⁰

Duktus koklearis üçgen biçimindedir. Kemik spiral lamina koklear kanalın içinde spiral şekilde dolandır ve onu ikiye ayırır, üstte kalan kısma skala vestibli adı verilir ve bu kısım vestibuluma açılır. Altta kalan kısma skala timpani denir ve fenestra koklea vasıtasıyla orta kulakla ilişkidedir. Skala timpani ve skala vestibli kokleanın apeksinde helikotrema denilen yerde birbiriyle bağlantılıdır. Kemik spiral lamina koklear kanalın iç yan duvarında karşı duvara ulaşmadan serbest kenar olarak sonlanır. Bu serbest kenar ile koklear kanalın dış yan duvarının arasında gergin bir şekilde baziller membran yerleşmiştir. Corti organı bu membran üzerine oturmuştur.³³



Resim 1: Kokleaya ait bir kesitin elektron mikroskopi görüntüsü

Reissner membranı: İkte spiral limbusun modiolar tarafına ve dışta stria vaskülarisin üst köşesindeki spiral ligamana bağlıdır. Skala media ve skala vestibüliyi birbirinden ayırır. İnce bir zardır. Reissner membranı suya geçirgendir. Fakat büyük moleküllerin geçişine engel olur. Bu şekilde perilenfteki büyük moleküllerin endolenfe geçmesi engellenmiş olur.

Lateral duvar: Duktus koklearisin dış yan duvarıdır. Bu tabakanın dışında da otik kapsülün iç yüzeyi bulunur. Spiral ligament dış duvarın en dışta kalan kısmıdır. Fibroblast benzeri hücrelerden oluşan gevşek bağ dokusundan yapılmıştır. Baziller membranı geren hücreler otik kapsülle spiral ligaman arasında yerleşmiştir. Spiral ligamanın iç tarafında ise stria vaskülaris ile spiral prominens bulunur.

Stria vaskülaris, endolenfe komşu hücrelerdir. Reissner membranının bağlanma yerinden spiral prominense uzanırlar. Yüzey genişliği ve kalınlığı bazal membrana doğru azalır. Çok katlı epitelden yapılmıştır. Stria vaskülariste üç çeşit hücre tanımlanmıştır.

1- Marginal hücreler: stria vaskülarisin esas fonksiyonel hücreleridir ve endolenfatik elektriksel potansiyelden sorumludurlar. Endolenfin K^+ 'dan zengin ve Na^+ 'dan fakir iyon konsantrasyonunun sağlanmasında görev alırlar.

2- İntermediate hücreler: fagositoz özellikleri vardır.

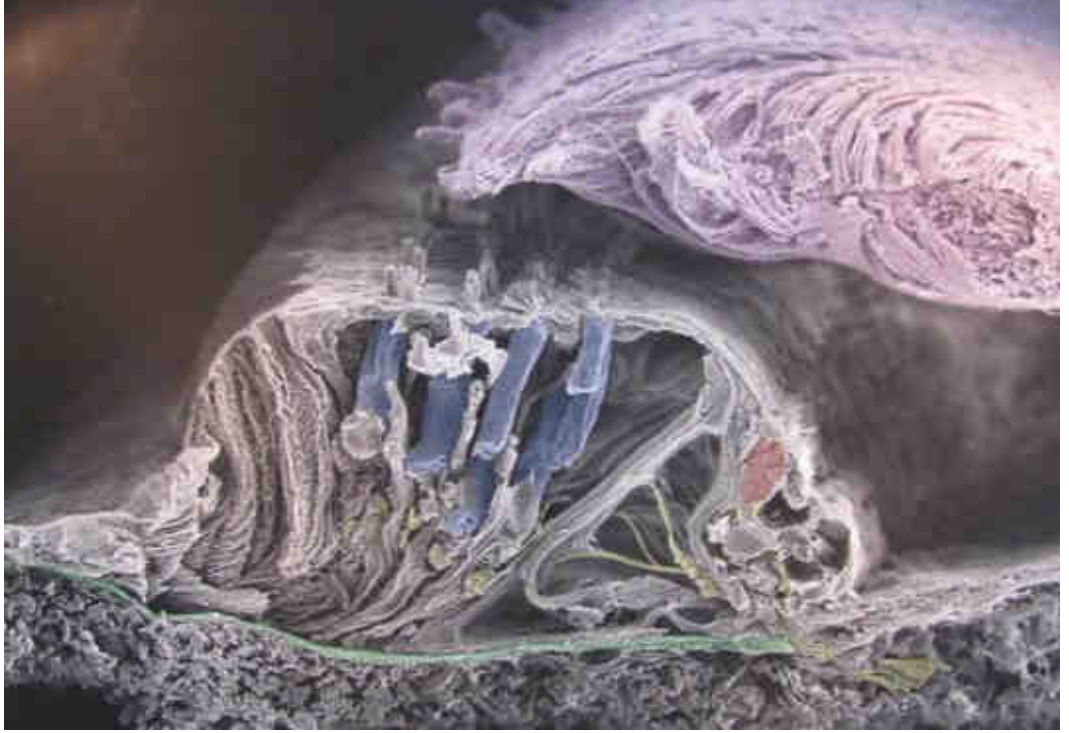
3- Bazal hücreler: bariyer görevi görürler.

Spiral prominens, Stria vaskularis ile bazal membran arasına yerleşmiştir. Bu tabakanın iyon taşınmasında rolü olduğu sanılmaktadır.³⁰⁻³²

Bazal membran: İşitme fonksiyonunda önemli görevi olan ve bağ dokusundan oluşan bir membrandır. Corti organı bazal membran üzerine yerleşmiştir. İnsanlarda uzunluğu 31,5 mm olarak kabul edilmektedir. Genişliği bazal turdan başlayarak apikale doğru artar. Kalınlığı pars arcuata ve pars pectinata diye iki tabakadan oluşur. Pars pectinata glikoprotein ve fibronektinden zengindir ve bunlar amorf kristal halindedir.³⁴ Bazal membran boyunca genişlik büyük değişiklikler gösterir. Bazal membran hareketlerinin ve frekansa özel hareketlerinin farklı olması, yani frekans analizi ve ses şiddetinin alınabilmesi, ancak bu sayede mümkün olabilir.³⁰⁻³²

2.1.2. Corti Organı

İşitme fonksiyonunda görev alan en önemli yapıdır. Perilenfteki mekanik titreşimleri sinir liflerini uyaran elektriksel akımlara dönüştürerek transdüksiyonda rol alır.⁴



Resim 2: Corti organına ait bir kesitin elektron mikroskopi görüntüsü

Corti organı bazal turdan apikal tura doğru bazı değişiklikler gösterir. Örneğin; iç ve dış titreşim tüylü hücrelerin uzunlukları, stereosilyaların uzunlukları, Corti organının genişliği, sütun hücrelerinin başlıklarının uzunluğu, Hensen hücrelerinin yüksekliği apikale doğru giderek artar. Bunlar Corti organı fonksiyonunun değerlendirilmesinde önemlidir.^{30,32,35}

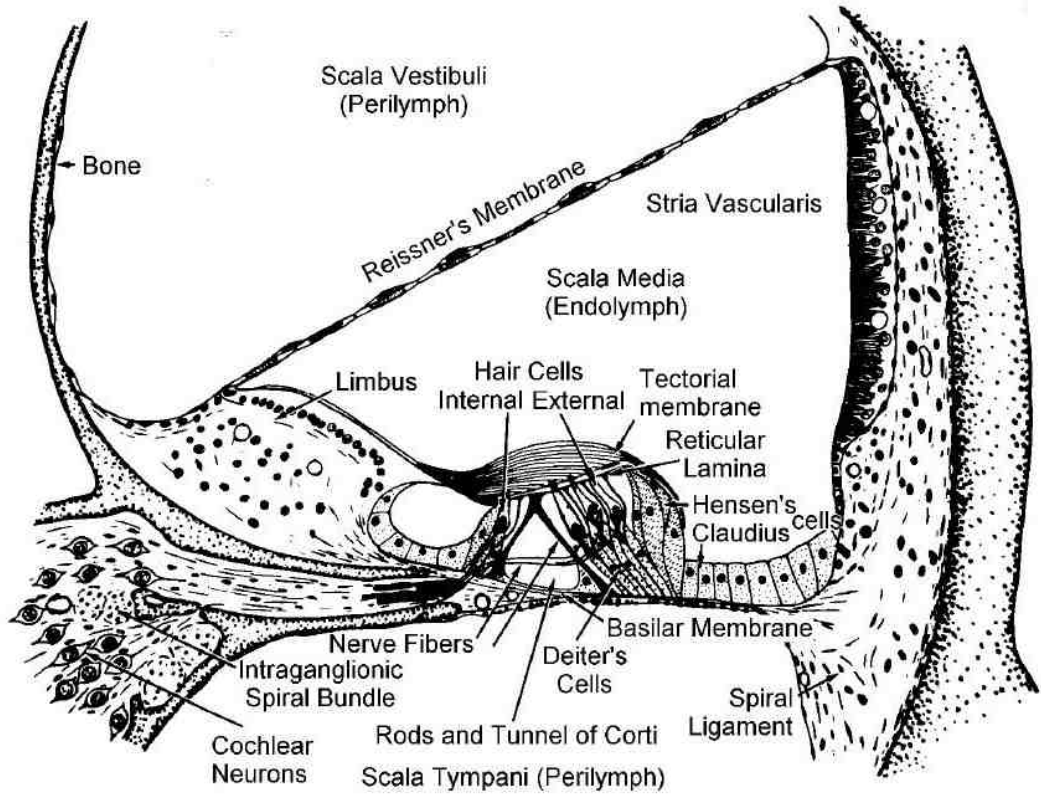
Sensöriyel hücreler, stereosilya olarak adlandırılan titreşim tüylere sahiptirler. Stereosilyalar hem iç hemde dış titreşim tüylü hücrelerin apikal kısmında bulunur. Uzunlukları bazal turdan apikal tura gittikçe artar. Ayrıca içten dışa doğru da uzunlukları gittikçe artar. İç titreşim tüylü hücrelerin stereosilyaları dış titreşim tüylü hücrelerin stereosilyalarına göre iki kat daha kalındır ve küp şeklindedir.

Sterosilyalar gerçek silya değildirler. Titrek tüyün kutiküler tabakasından uzanan uzun ve sert mikrovilluslardır. En uzunları en dışta bulunur ve uzunlukları içten dışa doğru artar. Sterosilyaların sertliğini içindeki aktin filamanı sağlar. Bunlar dik bir şekilde kutiküler tabakanın içine girerler. Her titrek tüylü hücrenin apeksinde 6 veya 7 dizi sterosilya vardır. Dış titrek tüylü hücrelerin en uzun sterosilyaları tektoryal membranın alt yüzüne bağlanır. Ancak kısa olan iç titrek tüylü hücrelerin sterosilyaları tektoryal membranla ilişki kurmaz.³⁰

Dış titrek tüylü hücreler: Bu hücreler silindirik ya da tepsi biçiminde olabilir. Corti organı içinde, apikal yada bazal uçlarından Deiters hücrelerine ve bunların parmaklı çıkıntılarına bağlı olarak bulunurlar ve elektrik stimülasyonla kasılıp uzayabilirler.³⁶ Sayıları insanda 13400 olarak kabul edilmektedir. Dış titrek tüylü hücreler retiküler lamina içinde bulunurlar ve içten dışa doğru dizilmişlerdir. Boyları apekse doğru artarak 14 mikrondan 55 mikrona ulaşır. İç plazma membranı boyunca kutikular tabakadan çekirdeğe doğru uzanan birkaç tabaka halinde yüzeyaltı sisternalar vardır. Dış titrek tüylü hücrelerin geniş tabanları veziküller içeren sinir lifleri ile işgal edilir. Efferent sinir ucuna komşu sitoplazma, tek bir kat yüzeyaltı sisterna şeklinde izlenir.³⁰

İç titrek tüylü hücreler: Bu hücreler vestibüler hücrelere benzerler ve bazı özellikleri ile dış titrek tüylü hücrelerden ayrılırlar. Tek katlı hücre dizileri biçiminde yerleşmişlerdir ve destek hücreleri ile çevrilidirler. Bu hücrelerin taban kısmında birçok sinaptik sinir sonlanması görülür. Her afferent uca komşu

sitoplazma içinde, bir presinaptik kalıp vardır. Efferent uçlar daha geniş veziküller içerir ve daha çok afferent uçlarla sinaps yaparlar.³⁰



Şekil 1: Membranöz labirentin ayrıntılarını gösteren bir koklea kesiti

(Hallowell ve Silverman, 1970)

İç Kulağın Kanlanması, Anteroinferior Serebellar Arter'in bir dalı olan Labirentin Arter tarafından sağlanır. VIII. sinirle birlikte iç kulak yoluna girer.

Corti Organının Sinirleri: İç ve dış titreşim tüylü hücreler hem afferent ve hem de efferent sinir lifleri alırlar. Ancak bunların iç kulaktaki dağılımları farklıdır. Afferent liflerin yaklaşık %90'ı iç titreşim tüylü hücrelerle sinapsis yapar.

Geri kalan afferent sinir lifleri dış titrete tüylü hücrelere gider. İç ve dış titrete tüylü hücreleri innerve eden sinir lifleri, spiral ganglionda yerleşmişlerdir. Otonom sinir sistemine ilişkin lifler de spiral gangliondan geçerler.³⁰

İç Kulak Sıvıları: *Rauch* 1964 yılında ilk kez iç kulak sıvılarının konsantrasyonlarını rapor etmiştir.

Endolenfte potasyum miktarı 145 mmol/l, buna karşılık sodyum miktarı ise 5 mmol/l civarındadır.^{30,31,32} Endolenfatik aralıkta potasyum iyonlarının yüksek olması nedeniyle pozitif bir elektrik yükü saptanmıştır. Bunun da kokleadaki endolenfatik potansiyeli oluşturduğu düşünülmektedir. Endolenf, koklear stria vaskularis ve vestibüler koyu (dark) hücrelerce salgılanır.³⁷ Endolenfatik keseye lateral intersellüler alan arasında ilişki söz konusudur. İyon pompasının aktive olması ile lateral boşluk genişlerken, akım durduğunda kollaps görülür.

Perilenf, iyonik içeriği ekstrasellüler sıvı ve beyin-omurilik sıvısı ile benzerlik gösterir. Potasyum 10 mmol/l, sodyum 140 mmol/l civarındadır.^{30,31,32} Perilenfatik alan, internal akustik kanal distali ve koklear aquaduktus yolu ile subdural boşluk ile ilişki içindedir. Bu nedenle beyin-omurilik sıvısından üretildiği düşünülmektedir. Ayrıca perilenfatik kapillerlerin ultrafiltratı ile de oluşabilmektedir.

2.2. İŞİTME FİZYOLOJİSİ

Atmosferde meydana gelen ses dalgalarının kulağımız tarafından toplanmasından beyindeki merkezlerde karakter ve anlam olarak algılanmasına kadar olan süreç işitme olarak adlandırılır ve işitme sistemi denen geniş bir bölgeyi ilgilendirir. Dış, orta ve iç kulak ile merkezi işitme yolları ve işitme merkezi bu sistemin parçalarıdır. İşitme birbirini izleyen birkaç fazda gerçekleşir.³⁸

1- İşitmenin olabilmesi için ilk olarak ses dalgalarının atmosferden Corti organına iletilmesi gereklidir. Bu mekanik bir olaydır ve sesin bizzat kendi enerjisi ile sağlanır. Bu olaya “iletim-conduction” denir.

2- Corti organında ses enerjisi biokimyasal olaylarla elektrik enerjisi haline dönüştürülür. Bu olaya “dönüşüm-transdüksiyon” denir.

3- İç ve dış titreşim tüylerinde meydana gelen elektriksel akım kendisi ile ilişkili sinir liflerini uyarır. Bu şekilde sinir enerjisi frekans ve şiddetine göre değişik sinir liflerine iletilir. Yani ses, şiddet ve frekansına göre Corti organında kodlanmış olur.

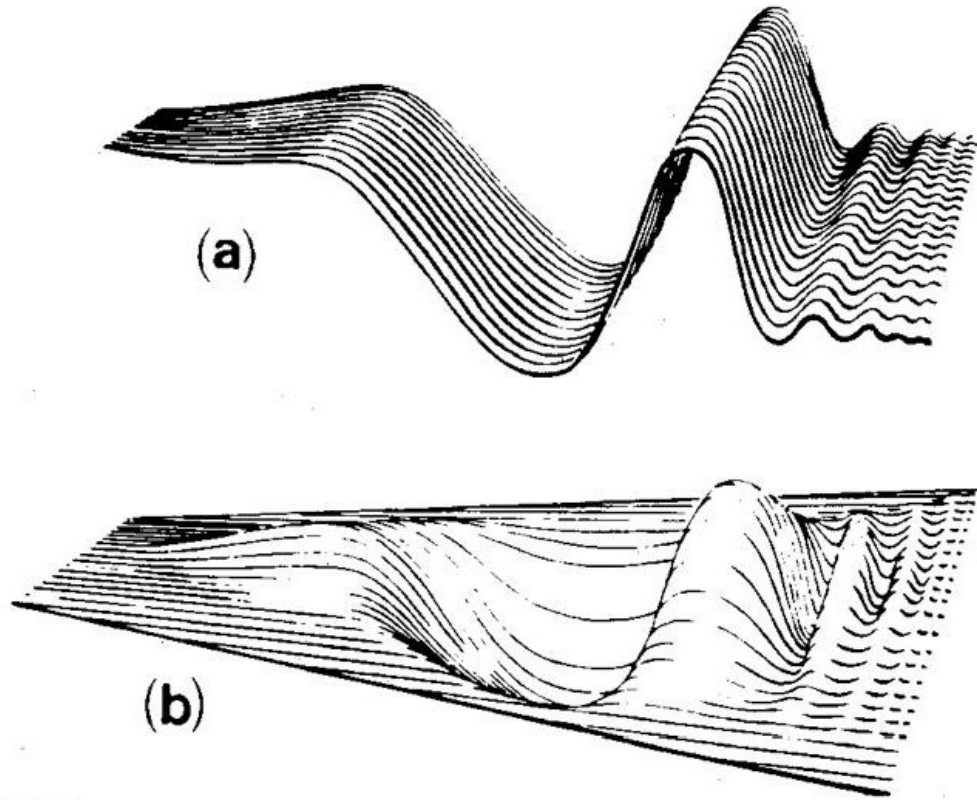
4- Tek tek gelen bu sinir iletimleri işitme merkezinde birleştirilir ve çözülür. Yani sesin karakteri ve anlamı anlaşılır hale getirilir. Bu olaya “cognition” veya “association” denir.

Sesin atmosferden Corti organına iletilmesi sürecinde başın ve vücudun engelleyici, kulak kepçesi, dış kulak yolu ve orta kulağın yönlendirici ve/veya şiddetlendirici etkileri vardır. Ses dalgaları başa çarpınca yansır ya da az miktarda da olsa kırılır. Sesin geliş yönüne göre, ses dalgalarının çarptığı kulak tarafında ses dalgalarının basıncı artar aksi taraftaki kulak bölgesinde basınç düşer. Bu sesin iki kulağa ulaşması arasında 0.6 ms'n'lik bir fark oluşturur ki sesin geliş yönünü bu şekilde ayırt edebiliriz. Kulak kepçesi konumu ve biçimi ile çevredeki sesleri toplamaya ve dış kulak kanalına yönlendirmeye yarar. Bu şekilde ses şiddetini 6 dB arttırdığı sanılmaktadır. Dış kulak yolu ses dalgalarını sadece yönlendirmez aynı zamanda fiziki olarak quarter (çeyrek) rezonatör olarak tanımlanır. Bu özellik sayesinde ses şiddetini 15-20 dB arttırır. Orta kulak kendisine gelen ses titreşimlerini iç kulağa iletir. Bu ileti iki yolla olmaktadır; ses dalgaları ya kulak zarı ve kemikçikler sisteminin titreşimi ile oval pencereden perilenfe geçer ya da kulak zarı ve orta kulaktaki havanın titreşimi ile yuvarlak ve oval pencere yoluyla perilenfe aktarılır. Bu iki iletim arasında kulak zarı ve kemikçikler sistemi 30 dB daha şiddetli iletim sağlar.³⁸

2.2.1. Koklear Mekanik

Ses dalgalarının perilenfe iletilmesi: Ses dalgalarının perilenfe geçmesi ile perilenf hareketlenir ve baziller membranda titreşimler meydana gelir. Bu titreşimler bazal turdan başlayarak apikal tura kadar uzanır. *Bekesy* bu harekete gezinen dalga (travelling wave) adını vermiştir. Bazal membran bazal turda dar

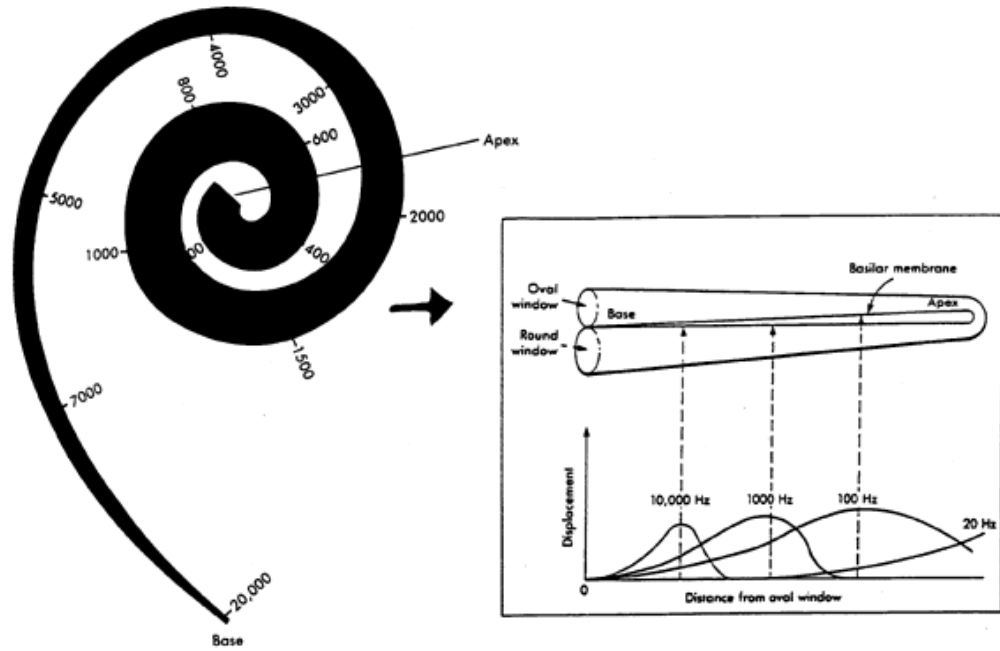
(0.12mm), apikal turda daha geniştir (0.5mm). Bazal turda baziller membran gergindir ve baziller membran genişliği arttıkça gerginlik giderek azalır. Bu fark nedeni ile ses dalgası, bazal turdan apikal tura kadar gezinen dalga ile götürülmüş olur. Bekesy'nin ortaya koyduğu diğer bir nokta da baziller membran amplitüdlerinin her yerde aynı olmadığıdır. Baziller membran amplitüdü sesin frekansına göre değişiklik gösterir. Genellikle yüksek frekanslı seslerde bazal membran amplitüdleri bazal turda en yüksektir. Buna karşılık alçak frekanslarda bazal membran amplitüdleri apikal turda en yüksek seviyeye ulaşır.³⁸



şekil 2: Gezinen dalga modelinin şematik çizimi.

a) sinüzoidal dalga b) kokleadaki gezinen dalga modeli

Ses dalgalarının iç kulak yapılarına etkisi: İç kulaktaki yapıların ses titreşimleri ile ilişkisi son yıllarda uzun araştırmalara neden olmuştur. Bilindiği gibi iç kulağın anatomik yapısında çok değişik elemanlar vardır. İnsan kokleası 35 mm uzunluğunda bir kemik tüptür. Bu tüpün içine ayrıca membranöz labirent de yerleşmiştir. Corti organında yerleşmiş olan dış ve iç titreşim tüylü hücreler, ses enerjisinin, yani mekanik enerjinin sinir enerjisine dönüşümünde çok önemli göreve sahiptirler. Bunlar hücre yapıları bakımından birbirinden farklılıklar gösterir. Dış titreşim tüylü hücreler yaklaşık 12000 adet, silindirik şekilli, çok sayıda sterosilya içeren, tektoryal membrana iç titreşim tüylü hücrelerden farklı olarak en uzun sterosilyası tamamen gömülmüş olan, hücre çekirdeğinin tabanda yerleşmiş olduğu, destek hücreleri ile sadece yüzeyden ve tabandan sarılmış (iç titreşim tüylü hücreler tamamen sarılmıştır), afferent innervasyonu tip II ganglion hücresi tarafından sağlanan, efferent innervasyonunu medial süperior olivatuvar kompleksten alan ve postsinaptik sonlanmanın dış titreşim tüylü hücrelerin tabanında olduğu hücrelerdir. Baziller membran hareketleri titreşim tüy hareketleri ile büyük ölçüde ilişkilidir. Titreşim tüylerinin titreşim amplitüdları arttıkça baziller membran amplitüdları da artar. Amplitüd artması özellikle dış titreşim tüylü hücrelerin hareket amplitüdüne bağlı olarak artış gösterir. Yani, her dış titreşim tüylü hücrenin titreşim amplitüdünün en yüksek olduğu bir frekans vardır. Buna o titreşim tüyünün karakteristik frekansı ya da “best frequency” adı verilir. Bu baziller membran amplitüdü için de geçerlidir. Dış titreşim tüylü hücreler frekans seçme (selectivity) özelliğine sahiptir.³⁸



Şekil 3: Kokleanın frekanslara göre tonotopik organizasyonu

Dönüşüm (Transdüksiyon): Ses dalgasının sinirsel enerji haline dönüştürülmesini ifade eder. Transdüksiyon olayının meydana gelmesinde titretilen tüy ve stereosilya kompleksinin rolü olduğu herkes tarafından kabul edilmektedir. Stereosilya aktinden yapılmış bir borudur ve kutiküler tabaka içine girmiştir. Stereosilyalar ayrıca kendi aralarında çaprazlaşmalar da yapmaktadırlar. İç titretilen tüylü hücrelerin stereosilyaları tektoryal membran ile doğrudan ilişki kurmazlar. Aralarında zayıf bir bağ dokusu vardır. Buna karşılık dış titretilen tüylü hücrelerin stereosilyaları tektoryal membran ile sıkı bir ilişki içindedir. Stereosilyaların tepelerinde spesifik olmayan iyon kanalları bulunur. Baziller membran hareketleri ile stereosilyalar hareket eder ve iyon kanalları hareketin yönüne göre açılır veya kapanır. Endolenf içinde +80 mv'luk bir Endolenfatik Potansiyel vardır. Buna karşılık titretilen tüylü hücrelerin içinde ise negatif elektriksel yük bulunur. Bu yük iç

titrek tüylü hücrelerde -45 mv, dış titrek tüylü hücrelerde ise -70 mv'dur. Bu fark nedeni ile hücre içine doğru K⁺ iyonları akımı gerçekleşir ve kimyasal birtakım transmitterler aracılığıyla K⁺ akımı bir elektriksel polarizasyon ortaya çıkarır. Sonuçta baziller membran hareketleri elektriksel akıma dönüşmüş olur ve kendileri ile ilişkili olan sinir liflerine bu elektriksel potansiyel aktarılır. Bu yolla mekanik enerji stapes tabanından perilemfe aktarıldıktan sonra titrek tüylü hücrelerde elektriksel akıma dönüştürülür.³⁸⁻⁴²

2.3. İŞİTME KAYIPLARI

İşitme kaybı bütün ırklarda, her yaş grubunda ve her iki cinsiyette sıkça karşılaşılan bir durumdur ve kaybın şiddeti hafiften, ağıra kadar geniş bir yelpazede olabilir. İşitme kayıpları genetik, genetik olmayan, sendromik veya sendromik olmayan ve prelingual veya postlingual olarak sınıflandırılabilir.⁴³ İşitme kayıplarının şiddetine göre sınıflandırılması ise şu şekildedir:⁴⁴

- Minimal(16-25 dB arası),
- Hafif (26-40 dB arası),
- Orta (41-55 dB),
- Orta ağır (56-70 dB),
- Ağır (71-90 dB)
- Derin (90dB üzeri)

2.3.1. Genetik İşitme Kayıpları

Doğan 1000 bebekten birinde konjenital işitme kaybı mevcut olup bunların %60'ından fazlası genetik faktörlere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır.^{2,45} Yine dikkat çekici biçimde birçok kaynak dünyadaki işitme engellilerin yarısında nedenin muhtemelen kalıtsal bir etkene bağlı olduğunu, bunun da tek bir gen mutasyonu olabileceğini bildirmektedir.² Ancak konjenital işitme kayıplarında etyoloji her zaman genetik kökenli değildir. Perinatal dönemdeki çevresel faktörler, enfeksiyonlar, düşük doğum ağırlığı gibi bazı faktörler genetik kökenli olmayan konjenital işitme kayıplarına sebep olabilir.⁴⁵ Bazı genetik işitme kayıplarının postnatal dönemde veya çocukluk döneminde ortaya çıktığı da akılda tutulmalıdır.

Fenotipe göre genetik kökenli işitme kayıpları sendromik veya sendromik olmayan şeklinde iki ana grupta toplanabilir. İşitme kaybının kalıtımı otosomal dominant veya resesif, X kromozomuna bağlı veya mitokondriyal DNA yoluyla olabilir.⁴⁶ Dominant formda mutasyonun allellerden sadece birinde olması hastalığın olması için yeterlidir. Resesif formda ise hastalığın olması için her iki allelde de mutasyonun bulunması gereklidir.³

Genetik işitme kayıpları akkiz işitme kayıplarından ayrılmalıdır. Kulak burun boğaz, odyolojik muayene, aile hikayesi, görüntüleme yöntemleri ve moleküler genetik testlerle genetik işitme kaybı tanısı sağlanabilir.

İşitme kaybı doğumda en sık görülen fonksiyon bozukluğudur. Rutin tarama uygulanan diğer iki hastalık olan konjenital hipotiroidinin sıklığı 1000 doğumda 0.25, fenil ketonüriinin sıklığı ise 1000 doğumda 0.08 olarak bildirilmektedir. İşitme kaybı sıklığı ise 1000 doğumda 1 olarak diğer iki hastalığın oranından da yüksektir. Sadece bu bilgi bile işitme taramasının önemini göstermektedir.⁴⁷

Taramada OAE ve ABR kullanılmaktadır. Altı aydan önce müdahale edilerek işitme cihazı uygulanması, uygun hastalara koklear implant tatbiki ve uygun eğitimin verilmesiyle dil eğitiminin gelişmesi mümkün olmaktadır. İşitme taramalarının yapılmaması durumunda ise hastalar zamanında tanı alamamakta, uygun rehabilitasyon verilemeyen hastalarda konuşma gelişimi olmamaktadır. Bu da hastaların izole bir sosyal yaşam sürmelerine yol açmaktadır.¹⁹⁻²¹

2.3.2. Sendromik Olmayan İşitme Kayıpları

Sendromik olmayan işitme kayıplarının %75-80'inin otozomal resesif, %10-15'inin otozomal dominant, kalanların X'e bağlı ve mitokondriyal nedenlere bağlı olduğu tahmin edilmektedir.³

Genetik işitme kayıplarının tanımlanmasında çeşitli rehberler kullanılmaktadır. Genetik sendromik olmayan işitme kayıpları için sembol olarak DeaFNess'tan üretilen DFN sembolü kullanılmaktadır. DFNA otozomal dominant

form, DFNB otozomal resesif form için kullanılmaktadır. Sadece DFN ise X'e bağı ve mitokondrial kalıtımı simgelemektedir.²

Sendromik olmayan işitme kayıpları eşlik eden başka anomali olmadan sadece işitme kaybıyla karakterizedir.⁴⁸ Konjenital genetik sendromik olmayan işitme kayıpları genellikle doğum sırasında fark edilmemekte, ilerleyen dönemlerde infant iletişim kurmadığında anlaşılmaktadır. Persistan konjenital veya erken başlangıçlı işitme kayıpları çocuğun konuşmasının gelişimini de etkilemektedir. Eğer fark edilmezse okul başarısı ve sosyal yaşamı da etkilenmektedir.⁴⁸

Konjenital genetik işitme kaybı ön tanısı detaylı aile hikayesi ve fizik muayeneye dayanarak konmakta yapılan genetik analizlerle tanı kesinleştirilmektedir.⁴⁸

Otozomal Resesif Kalıtılanlar: Konjenital sendromik olmayan işitme kayıplarının % 80 ini otozomal resesif işitme kayıpları oluşturmaktadır. Günümüzde 60'a yakın otozomal resesif gen lokusu saptanmıştır . Otozomal resesif gen lokusu DFNB olarak gösterilir ve kronolojik olarak bulunma sırasına göre 1'den başlayarak numaralandırılır.^{2,3,49}

Otozomal Dominant Kalıtılanlar: Konjenital sendromik olmayan işitme kayıplarının %20 sini oluşturmaktadır. Konjenital sendromik olmayan işitme kaybına neden olan 40'tan fazla gen lokusu bulunmuştur. Bu kalıtım tipi daha sık olarak postlingual başlangıçlı işitme kayıplarında görülmektedir.⁵⁰

X-e Bağlı Kalıtılanlar: Tüm genetik sendromik olmayan işitme kayıplarının % 1-3'ünü oluşturmaktadır.³ İşitme kaybı, DFN6 dışındakiler için prelingualdır. Tek X kromozomuna sahip olduklarından erkek çocuklar etkilenirler.³

Mitokondriyal Kalıtılanlar: Bazı mitokondriyal DNA mutasyonları sendromik olmayan işitme kaybına neden olmaktadır. Bu mitokondriyal sendromik olmayan işitme kayıplarında maternal kalıtım paterni görülür. Mitokondriyal mutasyonlar tarafından oluşan işitme kayıplarında penetrans eksikliği görülmektedir. Yine bu mutasyonlarda belirlenmemiş genetik veya çevresel faktörlerin de progresyonda rol oynadığı düşünülmektedir.⁵¹ Bazı mutasyonlarda işitme kaybına eşlik eden semptomlar görülebilir.

Günümüzde sendromik ve sendromik olmayan yüzlerce işitme kaybı tanımlanmış olup her yıl bunlara yenileri eklenmektedir. Bu işitme kayıplarındaki söz konusu mutasyonlar ve kalıtım tipleri ile ilgili güncel veri tabanlarına internet üzerinden de ulaşım mümkündür.^{52,53}

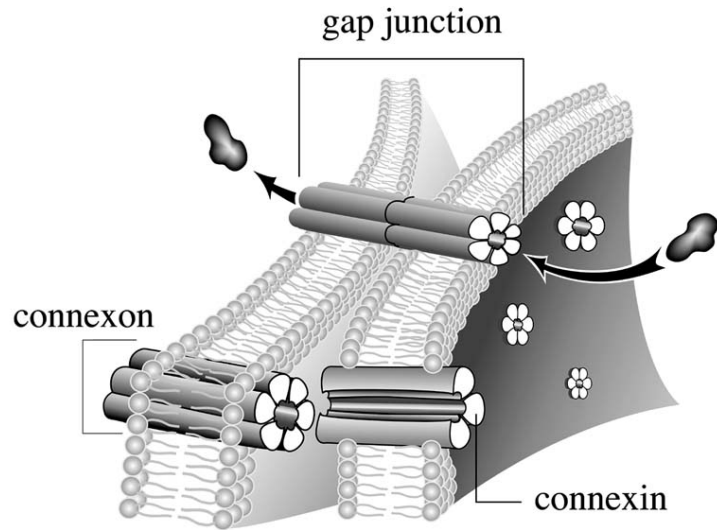
2.3.3. Cx-26 geni (GJB2)

Connexin grubu hücreler arası boşluğu oluşturmaktadır, iyonların ve küçük moleküllerin komşu hücreler arasında geçişini sağlarlar.^{15,54} Dört farklı connexin işitme kaybından sorumlu olarak kabul edilmiştir, bunlar; Cx26

(DFNB1/DFNA3), Cx30 (DFNA3), Cx31 (DFNA2) ve Cx32'dir (X'e bağılı *Charcot-Marie-Tooth Hastalığı*).⁵⁵⁻⁵⁷

Kobaylarda Cx26'nın, potasyum iyonlarının tüylü hücrelerin stimülasyonu sonrası koklear duktus endolenfine geri dönmesini sağladığı saptanmıştır.^{15,58} Potasyum iyonu, destek hücrelerinden ve fibrositlerden stria vaskularise bir takım hücreler arası bileşkelerden (gap junction) geçerek ulaşır. Bu bileşkelerin alt ünitelerini kodlayan GJB2, GJB3 ve GJB6'da oluşan mutasyonlar insanlarda işitme kaybına neden olmaktadır.⁵³

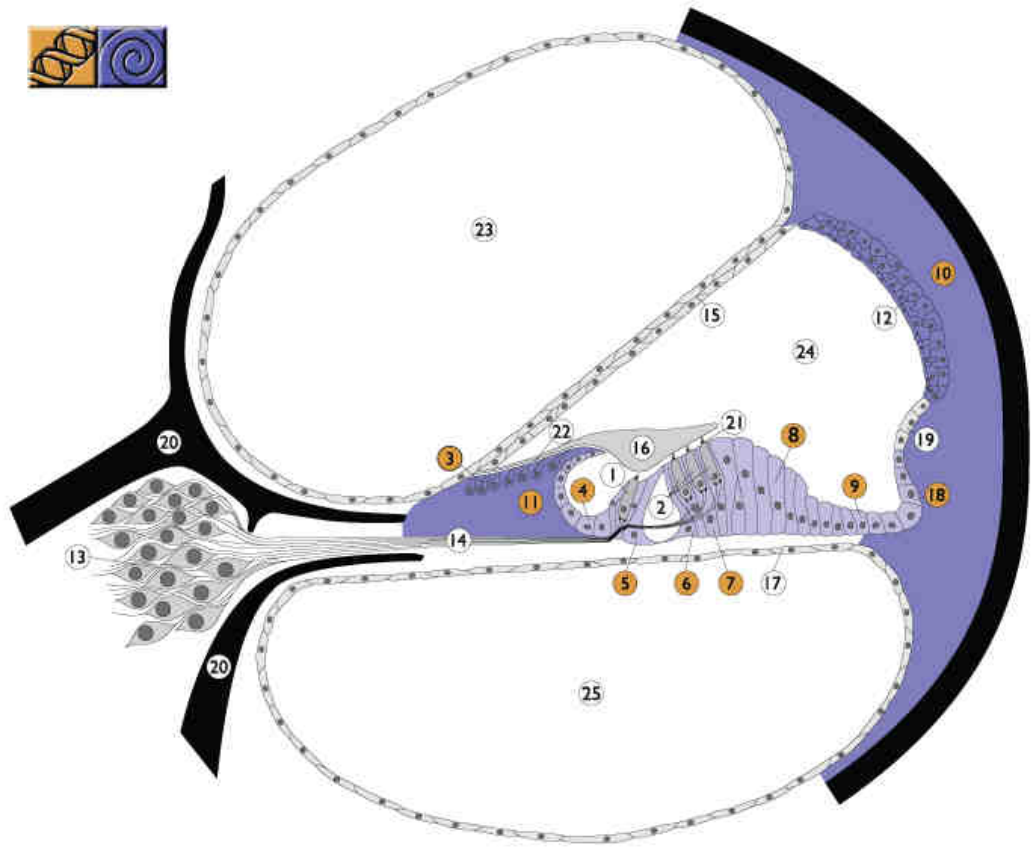
GJB2'de oluşan mutasyonlar, genetik prelingual işitme kayıplarının en sık nedenidir.⁵⁹ Tüm prelingual işitme kayıplarının %15–20'sini oluştururlar ve genelde otozomal resesif kalıtım gösteren sendromik olmayan işitme kayıplarına yol açarlar.⁶⁰



Şekil 4: Hücreler arası bileşkedeki connexin proteinlerinin organizasyonu

Connexinler ortak membran yapısına sahiplerdir, bu yapıda; 4 adet membran boyunca uzanan bölüm, 2 ekstrasellüler, 1 intrasellüler halka ile beraber bir amino, bir de karboksi ucu bulunmaktadır.⁶¹ Connexinlerin 6 tanesi bir araya gelerek connexonları oluşturur bu da hücreler arası bileşkenin yarısını meydana getirir.⁶² Cx-26 mutasyonlarının çoğunluğu sitoplazmik ve ekstrasellüler halkalarda ve ikinci membran bölümünde oluşmaktadır. Amino, karboksi uçları, 1., 3. ve 4. transmembran bölümlerinde nadiren mutasyon oluşmaktadır.⁶¹ Birinci ekstrasellüler bölgede altı dominant mutasyon bulunmaktadır.⁶³

Connexin 26 mutasyonlarının otozomal resesif işitme kayıplarının %70'inden fazlasına neden olduğu bildirilmektedir.^{14,15,27,64} Connexin 26, kokleanın stria vaskülaris, bazal membran, limbus ve spiral prominens gibi bölgelerinde eksprese olmaktadır. İlk bulunan sendromik olmayan otozomal resesif işitme kaybı geni DFNB1 olarak isimlendirilmiştir.⁴⁸ Connexin 26 mutasyonları, DFNB1'den sorumludur ve 100'den fazla mutasyon tanımlanmıştır. Bunlar arasında 35 del G beyaz ırkta %30-70 prevalansa sahiptir.⁶⁴⁻⁶⁶ Bu mutasyon otozomal resesif kalıtım özelliği gösteren, translasyonun erken durdurulmasına yol açan bir missense mutasyondur.^{12,18} ve Cx26'yı kodlayan bölgenin 5' bölgesine yakın olan altı guanozin bölgesinde oluşmaktadır. Etnik gruplara göre sık görülen mutasyon türü değişmektedir. Askenazi Yahudileri'nde 167 del T, Japonlar'da ve Koreliler'de 235 del C daha sık görülmektedir.^{13,17,67-70}



Şekil 5: Kokleanın radyal kesiti ve GJB2 ekspresyonu olan alanlar⁵³

1.İç tüylü hücreler 2.Dış tüylü hücreler 3.İnterdental hücreler 4.İç sulcus hücreleri 5.İç pillar hücreler 6.Dış pillar hücreler 7.Deiter hücreleri 8.Hensen hücreleri 9.Claudius hücreleri 10.Spiral ligament 11.Spiral limbus 12.Stria vascularis 13.Spiral ganglion 14.Koklear sinir 15.Reissner membranı 16.Tektoryal membran 17.Baziller membran 18.Dış sulcus hücreleri 19.Spiral prominens 20.Kemik spiral lamina 21.Retiküler lamina 22.İnterdental hücreler ve tektoryal membran arası 23.Scala vestibuli 24.Scala media 25.Scala timpani

2.4. KOKLEAR İMPLANT

Koklear implantlar, işitme kayıplı kişilerde transdüksiyon fonksiyonunu yerine getiremeyen tüylü hücreleri baypas edip, elektriksel uyarıyı direk olarak spiral ganglion nöronlarına ve işitme sinirine vererek kişinin sesi algılamasını sağlamayı amaçlayan implante edilebilir devre ve bilgi işlem sistemlerinden oluşan cihazlardır. Koklear tüylü hücreler, sesi kodlanmış elektriksel sinyallere çevirerek işitsel yollara iletirler. Bu sayede akustik çevre ile merkezi sinir sistemi arasında hassas bir duysal ilişki kurarlar. Tüylü hücrelerin yokluğunda, normalde işitsel sinir liflerinde başlaması gereken sinaptik aktivite kaybedilir. Bu da periferik işitsel sistemin inaktif hale gelmesine yol açar. İşitme sinirindeki lifler ise sağlamdır. Bu lifler eksite edilebilir durumdadır ve kompleks aktivasyon paternlerini kodlayabilecek fonksiyonel kapasiteye sahip bir santral yola bağlıdır. Eğer Santral Sinir Sistemi'ne giden nöral yollar ve işitsel sinyal işleme kapasitesi korunmuşsa, koklear implantlar işitme siniri ve onun kokleada yerleşmiş olan hücre gövdelerinde uygun elektriksel uyarı patenleri oluşturarak işitsel çevreyle bağı tekrar sağlayabilirler.⁷¹ Koklear implantlar işitme cihazı olarak görülmemelidir çünkü işitme cihazları, mekanik ses dalgalarını amplifiye ederek sadece enerji içeriklerini arttırırlar. Koklear implantlar ise sinyallerin natürünü değiştirir, düzenlerler.

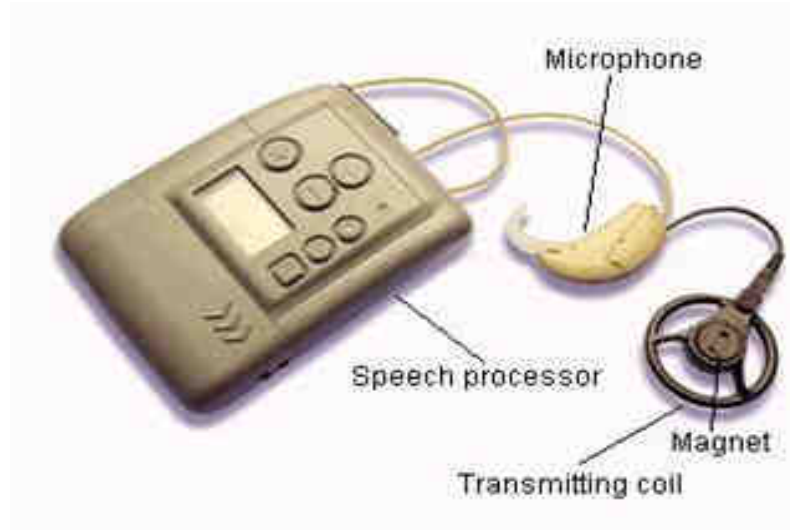
2.4.1. Koklear İmplantın Tarihçesi

İşitme sinirinin direk elektriksel uyarıyla uyarılması ilk kez 1957 yılında *Djorno* ve *Eyries* tarafından tanımlandı.⁷² Bundan sonra teknolojik ilerlemelerle daha sofistike koklear implantlar geliştirilmeye başlandı. İlk uygulama 1973 yılında *W. House* tarafından erişkin bir hastaya yapıldı. Bu ilk uygulamada tek kanallı implant kullanıldı. İlk çok kanallı implant ise *G. Clark* tarafından Melbourne’de 1978 yılında takıldı. Çocuklarda ilk uygulama *W. House* tarafından 1980 yılında yapıldı. Ülkemizde ilk uygulamayı *Dr. Bekir Altay* 1987 yılında Eskişehir’de gerçekleştirdi. 1984 yılında Avustralya’da üretilen koklear implant modeli erişkinlere yönelik uygulamalar için Amerikan Besin ve İlaç Birliği FDA’dan (Food and Drug Administration) onay aldı. 1990’da implantasyon yaşı FDA tarafından 2’ye, 1998’de 18 aya ve son olarak 2002’de 12 aya düşürüldü.

Koklear implant dış ve iç parçalar olmak üzere iki kısımdan oluşur

Dış Parçalar:

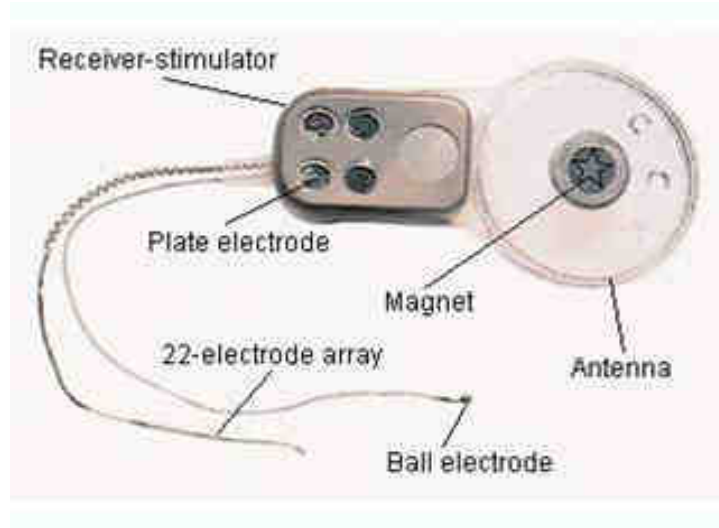
1. Mikrofon: Akustik bilgileri alarak elektriksel sinyallere dönüştürür ve işlemciye aktarır.
2. Konuşma İşlemcisi: Sinyali kodlayıp amplifiye ederek, iç kulak stimulasyonu için uygun hale getirir. Elektriksel uyarı daha sonra dış antene iletilir.
3. Dış Anten: Gelen elektriksel uyarıyı deriden iç antene aktarır.



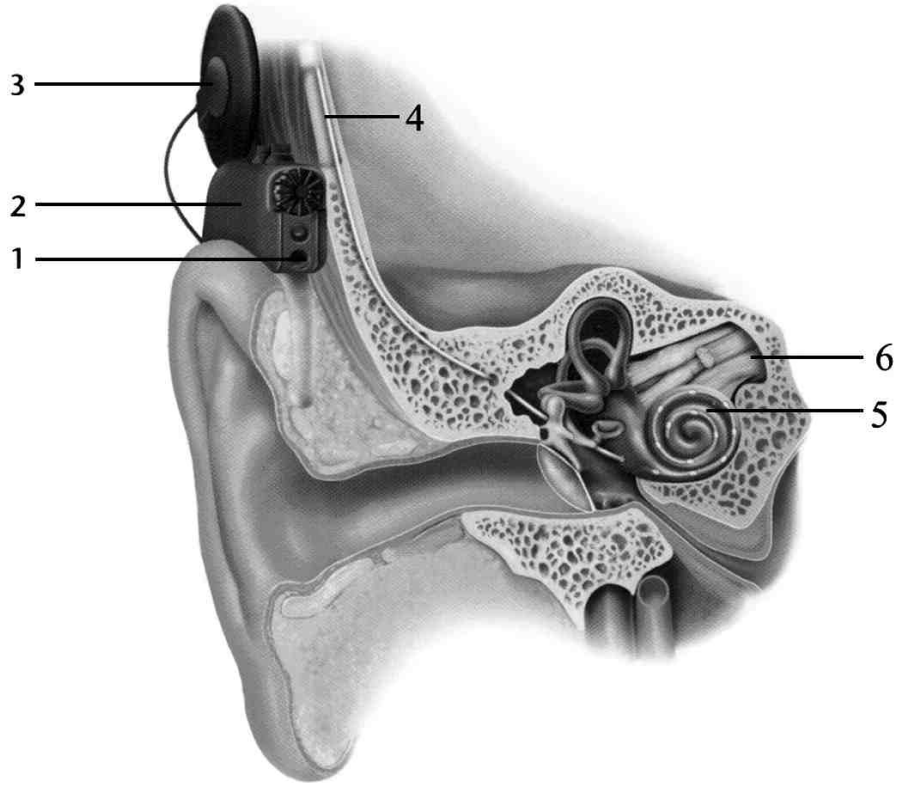
Resim 3: Koklear İmplantın dış parçaları

İç Parçalar:

1. İç Anten: Elektrik akımını alıcı – uyarıcıya (receiver - stimulator) iletir.
2. Alıcı-Uyarıcı: Gelen sinyale göre ilgili elektrotların uyarılmasını sağlar.
3. Elektrot Demeti: Elektriksel uyarıyı iç kulağa aktarır ve koklea içinde ilgili lokalizasyonların uyarılmasını sağlar.



Resim 4: Koklear İmplantın iç parçaları



Şekil 6: Koklear implantın şematik çizimi.

1.mikrofon, 2.konuşma işlemcisi, 3.alıcı – uyarıcı, 4.elektrotlar, 5.koklea (elektrot yerleşmiş), 6.koklear sinir

2.4.2. İşitme Kaybının Maliyeti

Ağır ve derin işitme kaybı her yıl 1000 yenidoğandan birini etkilemektedir. Yeni çalışmalar bunun 2-3'e kadar çıkabileceğini göstermektedir.⁷³ Koklear implantlar bilateral işitme kayıplı çocukların sese ulaşımını belirgin bir şekilde arttırarak iletişim becerilerinde artışa yol açmış.⁷⁴ ve yaşam kalitelerini arttırmıştır.⁷⁵ Bu çocukların bazıları normal işiten yaşlılarıyla aynı derecede konuşma ve dil gelişimi göstermiştir.^{74,76}

ABD’de yapılan araştırmalara göre ağır veya derin işitme kaybı nedeniyle kaybedilen iş gücü ABD ekonomisine yılda 2.5 milyar dolara mal olmaktadır. Ağır veya derin işitme kaybı olan 18 – 44 yaş arası bireylerin yaklaşık %42’si çalışmamaktadır. Bu oran genel toplumda %18’dir. Bu bireylerin eğitim masraflarına 120 milyar doların üstünde harcama yapılmaktadır. Bununla birlikte eğitimleri için ciddi kaynaklar ayrılmasına rağmen bu bireylerin %44’ liseyi dahi bitirememektedir. Normal işiten popülasyonda bu oran %19’dur. Bu bireylerin sadece %5’i üniversiteyi bitirebilmektedir (işitmesi normal olan popülasyonda %13). Ağır veya derin işitme kayıplı bir hastanın eğitim maliyeti normal işiten bir çocuğun yaklaşık 50 katıdır ve masraf yarım milyon dolara ulaşmaktadır. Koklear implantasyon ve ilgili rehabilitasyon servislerinin maliyeti ise 29,000 – 46,000 dolar arasında değişmektedir ki bu kıyas kabul etmez bir farktır. Bu değerlere göre koklear implantasyon yapılan her 10 çocuktan biri normal eğitim sürecine geirilebilirse bu, diğerlerinin maliyetini karşılayabilmektedir. Bugünkü bilgilerimiz bu konudaki başarı oranının 1/10’dan daha yüksek olduğunu gösteriyor.⁷⁷

Ağır veya derin işitme kayıplı hastalara uygulanan koklear implantasyonun cost effective olduğu bir çok çalışmayla ispatlanmıştır.⁷⁸⁻⁸² Bu konuda dikkat edilmesi gereken doğru adayların seçilmesidir.

2.4.3. Koklear İmplant İçin Adayların Belirlenmesi

Koklear implant adaylarının değerlendirilmesinde, odyometrik ve medikal kriterlerin yanında incelenmesi gereken bir çok faktör vardır (Tablo 1).⁸³

Değerlendirmenin amaçları:

1. Hastanın implanttan fayda görüp görmeyeceğini belirlemek
2. Sonuçlar hakkında gerçekçi beklentiler tesis etmek
3. Hasta ve hasta yakınlarının ihtiyaç ve beklentilerini değerlendirmek

Dünyanın bir çok yerinde koklear implantasyon için finansal kısıtlamalar vardır. Odyometrik ve medikal kriterlere sahip olunması implantasyon için yeterli görülmemelidir. Hasta ve hasta yakınlarının mantıklı beklentilere sahip olması, implantasyon sonrası yapılması şart olan rehabilitasyon ve programlama işlemlerini aksatmama konusunda sıkı taahhütler alınması şarttır.

Tablo 1: Koklear İmplant Adaylığı İçin Genel Kriterler⁸³

Prelingual ve Postlingual Çocuklar

- Bilateral ağır veya derin işitme kaybı (2 yaş altı hastalarda sadece derin işitme kaybı)
- Bilateral işitme cihazı kullanımına rağmen işitsel gelişmenin olmaması (objektif testlerle veya eğer çocuk çok küçükse aileye verilecek soru formları ile araştırılmalı)
- Uygun cihazla open-set work recognition skorlarının % 20–30’un altında olması (teste uyum sağlayabilen çocuklarda)
- Uygun işitsel gelişimsel eğitim planı
- Medikal bir kontrendikasyonun bulunmaması
- Koklea ve işitme sinirinin varlığı

Postlingual Erişkinler

- 18 yaş
- Bilateral ağır veya derin işitme kaybı
- Uygun cihazla sentence (HINT) recognition skorlarının %40’ın altında olması
- Medikal bir kontrendikasyonun bulunmaması
- Koklea ve işitme sinirinin varlığı

Prelingual Erişkinler

- 18 yaş
- Bilateral derin işitme kaybı
- Uygun işitme cihazından minimal fayda görme
- Medikal bir kontrendikasyonun bulunmaması
- Koklea ve işitme sinirinin varlığı

2.4.4. İmplant Başarısını Etkileyen Faktörler

Prelingual işitme kayıplı hastalarda CI sonuçları değişkenlik gösterir. İletişim becerilerini etkileyebilecek bir çok faktör tanımlanmıştır fakat bunların etkileri hakkındaki görüşler farklıdır.⁸⁴ Zorluklardan biri de bir çok değişken arasından hangi veya hangilerinin probleme yol açtığını anlayabilmektir.

İmplantasyonun Zamanlaması: Koklear implantasyonun zamanlaması çok önemlidir. Derin işitme kayıplı çocuklarda dil yeteneklerinin kazanılmasında en iyi sonuçların erken yaşta implantasyonla elde edildiği anlaşılmıştır.^{73,85,86} Doğumda yakalanan bir adayda optimal gelişimsel sonuçların alınması için implantasyonun ne zaman yapılması gerektiği konusu hala tartışmalı olmakla birlikte daha erken dönemlerde yapılan implantasyonlarda elde edilen başarı bu süreyi giderek daha da aşağıya çekme eğilimindedir.⁸³ Bazı çalışmalar dil gelişiminin sadece belirli bölümlerinde fayda görüldüğünü^{87,88} bazıları ise herhangi bir fark bulunmadığını⁸⁹ söylese de prelingual derin işitme kayıplı çocuklar artık en kısa sürede implante edilmektedir. Waltzman ve Roland 12 aydan önce implante edilen (ortalama 10 ay) çocukların konuşmayı hem algılamada hem de ifade etmede yaşla uyumlu sonuçlar gösterdiğini gösterdiler.⁷⁶ Uzun vadede, belirli özelliklere sahip çocukların (konjenital veya çok erken dönemde ortaya çıkmış işitme kaybı, normal IQ, güçlü bir aile desteği ve katılımı) 1-2 yaş arasında implante edilmeleri durumunda okul öncesi dönemde yaşlarına uygun kelime dağarcığını kazanabilecekleri gösterilmiştir.⁸⁴ Bununla birlikte bazı yazarlar yaştan etkisi konusunda aksi görüşe sahiptir.⁸⁷⁻⁸⁹

Ülkemizde 12 ay ve üzerindeki hastalar için piyasadaki 4 koklear implant modelinin kullanımı resmi olarak finanse edilmektedir. Yaş konusunda bir üst sınırlama yoktur.

İşitme kaybı meydana geldiği yaşa göre üç grup altında incelenir:

1. **Prelingual:** Dilin karakteristik özelliklerini öğrenmeden oluşan işitme kayıplarıdır. İşitme kaybı doğuştan mevcut olabileceği gibi ilk iki - üç yaş içinde de meydana gelebilir. Bu hasta grubunda en iyi sonuçlar dört-beş yaşa kadar yapılacak implantasyonla elde edilebilir.

2. **Perilingual:** Dil öğrenilirken oluşan kayıplardır. Bu grupta iki - altı yaş arasındakiler yer alır. Koklear implantasyon prelingual gruba göre genellikle daha iyi sonuç verir.

3. **Postlingual:** Altı yaşından büyük çocuklarda ve erişkinlerde meydana gelen işitme kayıplarıdır. İşitme kaybı, dil öğrenildikten sonra oluştuğu için koklear implantasyon sonrası en iyi sonuçlar bu grupta alınmaktadır.

İşitme kaybından sonra geçen süre koklear implantasyonun başarısındaki en önemli faktörlerden birisidir. Prelingual hastalarda en iyi sonuçların, tanı konulduktan sonra ilk 4-5 yaş içerisinde yapılacak implantasyonla alınacağı kabul edilmektedir. Bu süreden sonra hiç cihaz kullanmamış bir prelingual hastaya implantasyon yapıldığında, olasılıkla postlingual bir hastayla aynı işitsel uyarıları almasına rağmen, beyin plastisitesi tam olarak gelişmediği için bilgiden aynı derecede yararlanamayacaktır. Postlingual hastalarda da aradan çok uzun

süre geçtiğinde başarı şansı azalmaktadır. Burada olasılıkla santral sinir sisteminde oluşan uzun süre işitmeye bağlı deprivasyon sonucu, iletilen bilgilerin kullanılmaması söz konusudur.

Özellikle çocuk hastaların koklear implantasyon öncesinde en az altı aylık bir işitme cihazı deneyiminin olması gerekmektedir. Bu süre, hem hastanın implanta hazırlanması hem de işitme cihazından yeterince yararlanıp yararlanmadığını görmek açısından şarttır. Altı aylık işitme cihazı kullanımı ve izleme dönemi sonrasında, hastanın koklear implant için uygun bir aday olup olmadığına karar verilir. Ancak menenjit geçiren hastalarda iç kulakta ossifikasyon başlarsa bu 6 aylık süre beklenmeden cerrahi yapılmalıdır.⁹⁰

İmplantasyon Öncesi Rezidüel İşitme: Rezidüel işitmesi olan çocuklarda dil becerisi gelişimi diğerlerine göre daha iyidir.^{23,84,91} Bu, rezidüel işitmesi olan çocukların daha önce işitsel uyarıyla oral dil gelişimini tecrübe etmiş olmalarına bağlanabilir. Rezidüel işitmesi olan ve konvansiyonel işitme cihazlarından fayda görmeyen hastalarda koklear implant sonuçlarını inceleyen bir çok çalışma yapılmıştır.^{91,92,93} Koklear implantasyon öncesi işitsel deneyimin önemli faydaları olduğu saptanmıştır.^{84,94} Bununla birlikte rezidüel işitmenin faydaları değişkendir çünkü fonksiyonel bir rezidüel işitmesi olan çocuklara daha geç yaşlarda implant takılması gerekebilir. Yaşın negatif etkisinin rezidüel işitmenin pozitif etkisinden daha güçlü olması gibi bir risk de vardır. İmplantasyon yaşının geciktirilmesi işitsel uyarıdan mahrum kalma süresini

uzatılabilir ve rezidüel işitmeden sağlanacak faydanın tamamen yitirilmesine yol açabilir.

Eşlik Eden Hastalıklar: Normal işiten çocuklarda olduğu gibi kognitif sorunlar, davranış bozuklukları veya zeka geriliği dil gelişimini bozmaktadır.^{84,91,95-97} Bu tip hastaların implantasyonu konusunda bir konsensus olmamakla beraber bir çok yazar koklear implantasyonun bu çocuklarda etkili olduğu savını desteklemektedir.^{96,97} Gelişimleri daha yavaş ve daha az başarılı olsa da eşlik eden hastalığı olan hastalarda koklear implantasyon artık bir kontrendikasyon değildir. Sonuçlar değişken olsa da konuşmayı anlama, konuşma becerileri ve yaşam kalitesi açısından pozitif gelişme görülmektedir.⁹⁷ Eşlik eden hastalıkların varlığında hastalar daha yavaş bir gelişme gösterse de iletişim becerilerini zaman içinde ilerletmektedirler. Gelişim kapasiteleri diğer çocuklara yakın ve ilerleme eğrileri onlara paraleldir. İşitsel yoksunluk, eşlik eden hastalıkların çocuğun genel gelişimine olan etkisini arttırmaktadır. Daha iyi işitme ile daha iyi bir gelişim şansı artmaktadır.

İşitme Kaybının Etyolojisi: Çocuklardaki işitme kayıplarının yarısından fazlası genetik orjinlidir⁹⁸ ve sendromik olmayan işitme kayıplarının en sık görülen sebebi Cx26'yı kodlayan GJB2'deki bir mutasyondur.⁹⁹ Bu mutasyona genellikle iç kulak malformasyonları eşlik etmez. Bazı yazarlar bunun bu hastalarda bildirilen başarılı sonuçların sebeplerinden biri olduğunu düşünmektedir.^{99,100} Bunun yanında bazı yazarlarsa Connexin mutasyonu grubunda bir üstünlük saptayamamıştır.^{26,101}

Yapılan bazı çalışmalarda menenjit ya da meningoensefalit gibi post enfeksiyöz nedenlerle işitme kaybı gelişen hastalarda dil gelişiminin diğerlerinden farklı olmadığı gösterilmiştir.^{95,102}

Ailenin Sosyoekonomik Durumu: Hem normal işiten¹⁰³⁻¹⁰⁵ hem de implantlı^{23,84,106} çocuklarda, yüksek sosyoekonomik seviyedeki ailelerin çocukları iletişim becerileri açısından düşük sosyoekonomik seviyeli ailelerin çocuklarına göre daha başarılıdır. Sosyoekonomik durum indirekt olarak ailenin işitme kayıplı çocukla entellektüel, emosyonel ve finansal ilişkisini de etkilemektedir.

Cinsiyet: Normal işiten popülasyonda konuşma üretme konusunda kızlar erkeklere göre biraz daha başarılıdır.¹⁰³ İmplantlı çocuklarda kızlar konuşma üretme, konuşmayı anlama, dil ve okuma konularında erkeklere göre daha başarılı bulunmuştur.⁸⁴ Bununla birlikte Ge'ard ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada erkek ve kız hastalar arasında koklear implantı kabullenme, algılayıcı dil performansı, oral uyarıları kavrama, ifade edici dil ve konuşma anlaşılabilirliğinden oluşan 5 parametreyi değerlendirmek için geliştirilmiş bir skala olan APCEI skorlarında anlamlı bir fark bulunamamıştır.²³

Postoperatif Rehabilitasyon: Postoperatif rehabilitasyon, koklear implantasyon sürecinin en önemli basamaklarından biridir. Özellikle prelingual işitme kaybı olan çocuklarda işlemin başarısını belirlemede kritik bir role sahiptir. Bu nedenle bir çok implant kullanıcısı için sıkı ve özenli bir rehabilitasyon süreci şarttır.

Rehabilitasyonun amacı hastanın implant tarafından sağlanan bilgiyi uygun bir şekilde kullanmasını sağlamaktır. Rehabilitasyon özel eğitilmiş konuşma ve dil uzmanları tarafından verilir fakat çocuk hastalar için bu süreçte aileler çok önemli bir rol oynar. Ailenin rehabilitasyon sürecine aktif katılımı çocuğun dil gelişimine ciddi şekilde ivme kazandırır.⁷⁷

İmplant Seçimi: Mevcut 4 implant markası da kusursuz çalışmakta ve birinin diğerine tercih edilmesi için nadiren geçerli sebepler bulunmaktadır. Cihazların başarıları benzer seviyededir. Bununla birlikte cihazların birbirine tercih edilmesi gerektiği birkaç klinik vaka bildirilmiştir. Örneğin iç antene ait magnetin çıkarılabilir olması gelecekte MR çekilmesine ihtiyaç duyulacak hastalarda bir tercih sebebi olabilir. Bazı firmaların ürettiği birden fazla elektrod konfigürasyonu içeren modeller oblitere veya malforme koklealar için tercih edilebilir. Bununla birlikte eğer bir fark görülüyorsa ailenin fikri sorulmalı ve tercih onlara bırakılmalıdır.⁸³

Ülkemizde piyasaya sunulan koklear implant modelleri:

Nucleus®: 22 adet intrakoklear elektrot içerir. Ossifiye vakalar için özel elektrot modeli de bulunmaktadır.

Med El®: 12 adet elektrot içerir. Kısmen ve tam ossifiye koklea için ayrı modelleri bulunur.

Clarion®: 16 adet elektrot içerir.

Digisonic®: 15 elektrot içerir. Ossifiye vakalar için özel modelleri bulunmaktadır.

Tablo 2: Koklear İmplantasyonda Genel Olarak Daha İyi Sonuç Beklenen Durumlar⁸³

Erişkinler ve Çocuklar

- İşitme kaybının kısa süredir var olması
- Operasyon öncesi kelime ve/veya cümle anlama skorlarının iyi olması
- Dudak okuma yeteneği
- Yüksek zeka seviyesi (intelligence quotient - I.Q.)
- Preoperatif rezidüel işitmenin iyi olması
- Seçilecek optimal implant teknolojisi ve işlem stratejisi
- İşitme kaybının sebebi
- İntakt ve ossifiye olmamış koklea

Çocuklar İçin Ek Faktörler

- Erken yaşta implantasyon
- İyi motive olmuş bir ailenin yardımı
- Preoperatif oral eğitim
- Total iletişim yerine Oral eğitim* rehabilitasyon programı uygulanması

2.4.5. Koklear İmplantasyonda Sonuçların Değerlendirilmesi

Sonuçların değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntemlerden biri de EARS (Evaluation of Auditory Response to Speech – Konuşmaya İşitsel Cevapın Ölçümü) test bataryasıdır.¹⁰⁷ EARS, 1 ila 18 yaşlar arasındaki çocukların işitsel gelişmesini değerlendirmek için geliştirilmiş ve bir çok dile uyarlanmış bir test bataryasıdır. Bataryaya dahil olan testler: LİP^{108,109}, MTP¹¹⁰, Kapalı Set Cümle Testi¹¹¹, Tek Heceli Kapalı Set Kelime Testi¹⁰⁷, GASP¹¹² ve Tek Heceli Açık Set

Kelime Testi¹⁰⁷ ile birlikte aileler veya eğitimciler tarafından doldurulabilen MAIS¹¹³ ve MUSS¹¹⁴ anketleridir. EARS test bataryası 2002 yılında *Sevinç* ve arkadaşları tarafından Türkçe'ye de uyarlanmıştır.¹¹⁵ Bu testlerin bazıları linguistik ve kognitif açıdan 2 yaş altındaki hastaların uyum sağlayamayacağı kadar karmaşıktır. 2 yaş altındaki hastalara ancak LiP ve MTP testleri, MAIS ve MUSS anketleri uygulanabilir.

MAIS ve MUSS anketleri çok küçük yaştaki implant hastaları için motor ve kognitif olarak uygun olmayan bazı yöntemler içerir. Bu da 2 yaş altındaki implant hastaları için daha uygun anketlerin geliştirilmesini gündeme getirmiştir. Bu amaç doğrultusunda MED-EL, çocuklarda işitsel davranış biçimlerini saptamak ve bu davranışların gelişiminin doğumdan itibaren takibini sağlamak için yeni bir test bataryası olan LittleARS'ı geliştirmiştir.¹¹⁶

İşitsel Girdilerin Anlamlandırılmasının Ölçeği - MAIS (Meaningful Auditory Integration Scale)

MAIS çocuklarda işitsel gelişimi değerlendirmeye yönelik, aileler ve öğretmenler için hazırlanmış 10 soruluk bir ankettir. Çocuğun konuşmayı anlama yeteneklerini (örn.: çocuk konuşmayı gürültüden ayırt edebiliyor mu?) ve sesleri anlamla birleştirme kapasitesinin gelişimini değerlendirir. Aynı zamanda implantın kullanımının ve implanta olan güvenin değerlendirilmesi üzerinde durur (örn.: çocuk cihazı bütün gün takıyor mu?). Ailelere, çocuklarının konuşma işlemcisi kullanma alışkanlığı, çevresel sesleri fark edip edemediği ve seslerden ne kadar anlam çıkarabildiği sorulur.¹¹³

Konuşmanın Anlamalı Kullanımının Ölçeği – MUSS (Meaningful Use of Speech Scale)

MUSS da yine MAIS gibi aileler ve öğretmenler için hazırlanmış 10 soruluk bir ankettir. MAIS'ten farklı olarak MUSS'ta amaç çocuğun iletişim stratejilerinin, ana dilinde kullanılan seslerin oluşmasının ve kendi seslerini kontrol etme becerisinin değerlendirilmesidir.

MAIS ve MUSS her yaştan çocuklara uygulanabilir. Değerlendirmede 5 puanlı Likert skalası kullanılır (0: hiç bir zaman, 1: nadiren, 2: bazen, 3: sıklıkla, 4: her zaman). Anket, görüşme şeklinde yapılır. Uzman ailelere sesli olarak soruları okur, açıklık getirir ve aileden gelen cevapları değerlendirip puanlamasını yapar. Eğer aileler bu görüşmeyi daha önce 2 kere yapmışlarsa, anket ailelere posta yoluyla da gönderilebilir.¹¹⁴

LittleARS: *Coninx* ve arkadaşları tarafından geliştirilen bir test bataryasıdır.¹¹⁶ Amaç infant ve küçük bebeklerdeki yaşa bağlı işitsel gelişimi değerlendirmek ve bu sayede erken müdahale programları için gerekli bilgiyi elde edebilmektir.¹¹⁷ LittleARS test bataryası 3 bölümden oluşur:

- 1- LittleARS İşitsel Anketi (LittleARS Auditory Questionnaire - LEAQ)
- 2- LittleARS Günlük (LittleARS Diary)
- 3- LittleARS Erken Konuşma Üretme Anketi (LittleARS Early Speech Production Questionnaire - LEESPQ)

LEAQ, çok küçük çocukların işitsel uyarılara cevap olarak algısal, anlamsal ve erken ifade edici dil becerilerini test eder. Ailelerin “evet” ya da “hayır” diye cevaplayacağı 35 sorudan oluşan bir ebeveyn anketidir. Aileler tarafından rutin kontroller sırasında veya evde doldurulabilir. Toplam “evet” cevap sayısı, *Coninx* ve arkadaşlarının belirlediği eğriyle kıyaslanır. Bu testte işitme problemi olan infantlar ve küçük bebeklerin gelişimi hakkında elde edilen bilgiler ailelerin yönlendirilmesinde de kullanılabilir. Çocuklar standardize edilmiş subjektif testlerin uygulanabilmesi için çok küçük oldukları için test ebeveynlerin gözlemlerine dayanmaktadır. Ebeveyn anketleri yüksek doğruluk oranlarına sahip, güvenilir ve uygun testlerdir. LEAQ cevaplanması kolay sorulardan oluşur ve 10 dakikadan daha kısa bir süre içerisinde tamamlanabilir.

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 2006 – 2008 yılları arasında genetik sendromik olmayan bilateral sensorinöral işitme kaybı nedeniyle koklear implant takılan 65 çocuk hasta dahil edildi. Hastaların 36'sı kız, 29'u erkekti. Hastaların yaşları 1 ila 14 yıl arasında değişiyordu ve yaş ortalaması 3.8 yıldır. Çalışma için etik kuruldan ve hastaların ailelerinden onay alındı.

3.1. HASTA SEÇİM KRİTERLERİ VE TANI

Genetik sendromik olmayan işitme kaybı tanısı hikaye, fizik muayene, odyolojik değerlendirme, laboratuvar bulguları ve radyolojik görüntülemeyle faydalanılarak konuldu.

Hikayede, ailede kaç çocuk olduğu, kaçında işitme kaybı bulunduğu, yakın akrabalar da dahil olacak şekilde ailede başka işitme kayıplı bireylerin olup olmadığı, işitme kaybının başlangıç yaşı ve şiddeti, ebeveyn akrabalığı, perinatal faktörler, ototoksisite, travma sorgulandı.

Muayenede, genel kulak burun boğaz muayenesi yapıldı.

Odyolojik olarak bilateral sensorinöral işitme kaybı değerlendirildi.

Preoperatif dönemde yapılan laboratuvar tetkiklerinde biyokimyasal ve hematolojik parametreler değerlendirildi.

Hikayesinde etyolojide iatrojenik işitme kaybı yapacak bir sebep bulunmayan, fizik muayenede sendrom düşündürecek ek bir rahatsızlığı olmayan, odyometride ağır işitme kaybı (>90 dB) olan ve laboratuvar bulguları herhangi bir sendromu düşündürmeyen hastalar genetik sendromik olmayan işitme kaybı olarak kabul edildi.

Hastaların tümünde operasyonda implant tam olarak yerleştirilmişti.

3.2. EĞİTSEL DEĞERLENDİRME

Tüm hastalara eğitim odyoloğu tarafından preoperatif dönemde, postoperatif 1., 6. ve 12. aylarda MAIS ve MUSS anketleri uygulandı. Duyma yaşı 2 yıl ve altında olan hastalara ek olarak aynı dönemlerde LEAQ uygulandı, LEAQ için üst yaş 4 olarak belirlendi. Anketler eğitim odyoloğu tarafından ailelerin görüşü alınarak dolduruldu ve değerlendirilerek skorlandı.

Hastanın işitsel performansını etkileyebilecek parametreler yine eğitim odyoloğu tarafından değerlendirildi. Buna göre cihaz kullanımı; “1 = 3 aydan az veya düzensiz” ve “2 = 3 aydan fazla ve düzenli” olarak skorlandı. Aile ilgisi; “yeterli” ve “yetersiz” olarak skorlandı. Hastaların düzenli eğitime katılması ve eğitimi etkileyebilecek ek problemler “var” ya da “yok” şeklinde skorlandı. Tüm

hastalar Çocuk Psikiyatrisi ve kliniğimiz Odyoloji Bölümü'nde eğitim odyoloğu ve özel eğitim uzmanı tarafından; gelişimsel gerilik, mental retardasyon, hiperaktivite, yaygın gelişimsel bozukluk ve öğrenme güçlüğü gibi patolojiler açısından değerlendirildi. Gelişimsel gerilik değerlendirmesinde Gazi Erken Çocukluk Değerlendirme Aracı (GEÇDA) kullanıldı. Gelişimsel ve mental problem saptanan hastalar Çocuk Psikiyatrisi Bölümü tarafından takibe alındı.

3.3. MOLEKÜLER ANALİZ

DNA ekstraksiyonu ve moleküler analizler, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Bölümü Genetik Merkezi Moleküler Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Connexin 26 (Cx26) genini kodlayan bölgedeki ve mitokondriyal DNA'daki mutasyonlar incelendi.

3.3.1. DNA Ekstraksiyonu

Hasta kanları 2 ml olacak şekilde 0.5 M EDTA'lı (Etilendiamin tetraasetikasit, greiner bio-one, ABD) tüp içerisine alındıktan sonra kanların 200 µl'si 1,5 ml'lik mikrosantrifüj tüplerine (greiner bio-one, ABD) aktarıldı ve üzerine 25 µl Proteinaz K (Macherey-Nagel, Almanya) ve 200 µl Lysis Buffer B3 (Macherey-Nagel, Almanya) eklendi. Karışım vortekslendikten (Biosan,...) sonra kan hücrelerinin parçalanması amacıyla kuru ısıtıcı blokta (Biosan,...) 70°C'da

10-15 dakika bekletildi. Bu aşamadan sonra, karışıma 210 µl etanol (%96-100) (Riedel-de Haën, Almanya) ilave edildi ve vortekslendi. Her bir örnek, 2 ml'lik santrifüj tüpü içine yerleştirilmiş Nucleospin® Blood kolonuna (Macherey-Nagel, Almanya) yüklendi ve 11000 g'de 1 dakika santrifüj (Hermle, Almanya) edilerek DNA'nın kolondaki filtreye bağlanması sağlandı. Santrifüjden sonra 2ml'lik toplama tüpü içindeki sıvı ile birlikte atılarak kolon yeni bir toplama tüpü içerisine yerleştirildi ve yıkama amacıyla 500 µl Buffer BW (Macherey-Nagel, Almanya) ilave edilerek 11000 g'de 1 dakika santrifüjlendi. Santrifüj sonrasında kolon yeni bir toplama tüpü içerisine yerleştirildi ve 600 µl Buffer B5 (Macherey-Nagel, Almanya) ile 2 dakika 11000 g'de santrifüj edilerek ikinci bir yıkama işlemi gerçekleştirildi. Bu sefer Nucleospin® Blood kolon 1,5 ml'lik mikrosantrifüj tüpü içine yerleştirildi ve 100 µl önceden 70°C'a ısıtılmış Elution Buffer (Macherey-Nagel, Almanya) ilave edilerek 11000 g'de 1 dakika santrifüj edildi. Bu aşamada kolona bağlı bulunan DNA, Elution Buffer yardımıyla filtreden çözülerek 1,5 ml'lik mikrosantrifüj tüpü içinde elde edildi.

3.3.2. Polimeraz Zincir Reaksiyonu

Bu çalışmada, connexin 26 (Cx26)yı kodlayan bölgedeki 35delG, M34T, L90P, R184P, 167delT ve 235delC mutasyonlarının olduğu bölgeleri içeren 680 baz çiftlik (bç) bölge, mitokondriyal DNA'daki A1555G mutasyonunun olduğu bölgeyi içeren 180 bç'lik bölge ve Cx26 promotor bölgesindeki IVS1+1 A→G

mutasyonunun oluştuğu b6lgeyi içeren 380 bç'lik b6lge PCR ile çoğaltılmıştır. PCR için, Nanogen® Genetik İşitme Kaybı Amplifikasyon Kiti kullanılmış ve üretici firmanın talimatları doğrultusunda, bahsedilen 680, 180 ve 380 b uzunluğundaki fragmentler son hacim 50 µl olacak şekilde Primus 96^{plus} PCR cihazı (MWG-Biotech, Almanya) kullanılarak çoğaltılmıştır. PCR sıcaklık şartları; 95°C'da 15 dakikalık bir başlangıç denatürasyonu, 2 d6ng 95°C'da 1 dakika(dak) 15 saniye(sn) 72°C'da 4 dak. 15 sn, 2 d6ng 95°C'da 1 dak. 15 sn. 70°C'da 3 dak. 15 sn. 72°C'da 1 dak. 15 sn., 2 d6ng 95°C'da 1 dak. 15 sn. 68°C'da 3 dak. 15 sn. 72°C'da 1 dak. 15 sn, 2 d6ng 95°C'da 1 dak. 15 sn. 66°C'da 3 dak. 15 sn 72°C'da 1 dak. 15 sn., 2 d6ng 95°C'da 1 dak. 15 sn. 64°C'da 3 dak. 15 sn. 72°C'da 1 dak. 15 sn., 35 d6ng 95°C'da 1 dak. 15 sn. 62°C'da 3 dak. 15 sn. 72°C'da 1 dak. 15 sn. ve 72 °C'da 10 dakika son bir uzama evresi şeklinde gerçekleştirilmiştir.

3.3.3. PCR rnlerinin Agaroğ Jel Elektroforezi ile İncelenmesi

PCR reaksiyonlarının olup olmadığının kontrolü için, agaroğ jel elektroforezi, incelenecek PCR rnlerinin büyüklüğüne yani içerdikleri bazçifti sayısına g6re değişik yüzdelerde uygulanmaktadır. Bu alışmada, Cx26'yı kodlayan b6lgenin 680 bç'lik PCR ürünü, mitokondriyal DNA'ya ait 180 bç'lik PCR ürünü ve Cx26 promotor b6lgesinin 380 bç'lik PCR ürünü %2'lik agaroğ jelde yürütüldü. Agaroğ (Applichem, Almanya); 2 gr olacak şekilde tartıldı ve 1XTBE solüsyonu ile (Tris–HCl, Borik asit, EDTA) 100 ml'ye tamamlandı.

1XTBE solüsyonu, stok 5XTBE solüsyonundan su ile 1/5 oranında seyreltilerek hazırlandı. 5XTBE solüsyonu, Trisma® (Sigma, ABD) 54 g, Borik asit (Merck, Almanya) 27.5 g, 0.5 M EDTA (Sigma, ABD) 20 ml olacak şekilde deiyonize suyla (ddH₂O) 1 litreye tamamlanarak hazırlandı. Agaroz istenilen yüzdede hazırlandıktan sonra mikrodalga fırında kaynatıldı (Arçelik, Türkiye). Üzerine (% 0.5'lik stoktan) 2 µl Etidyum Bromide (Sigma, ABD) ilave edildi. İyice karıştırıldıktan sonra jel tepsisine (CLP, ABD) döküldü. Agarozun polimerleşmesi için yaklaşık olarak 30 dakika beklendi. PCR ürünlerinden toplam hacmin 1/5'i olacak şekilde yani 10 µl jele yüklendi. PCR işleminin istenilen uzunluktaki doğru bölgeyi çoğalttığını görebilmek için marker (100bp DNA Ladder, Fermentas, Litvanya) PCR ürünleriyle birlikte jele 5 µl olacak şekilde yüklendi. Jele 75-100 Volt kadar akım uygulanarak PCR ürünleri 20-30 dakika yürütüldü (Labnet; ABD). Jel, ultraviyole ışıktaki (Syngene; İngiltere) incelendi ve Image Analyser programında (Syngene; İngiltere) fotoğraflandı.

3.3.4. Pürifikasyon

Agaroz jele yükledikten sonra kalan, 40 µl PCR ürünü 110 µl distile su (Kibbutz Beit Haemek, İsrail) ile sulandırılarak 150 µl ye tamamlandı ve vakum yardımıyla pürifikasyon işlemini gerçekleştiren milipor plate'in (Montage, ABD) her bir kuyucuğuna bir örnek olacak şekilde yüklendi. Daha sonra plate'e bağlı vakum pompası açılarak basınç 9-10 lnHg değerine ayarlandı. Böylece vakum ile

su PCR ürünlerindeki tuzu da yıkayıp götürürken, DNA molekülleri filtreye takıldı. İlk sulandırma işlemini takiben DNA moleküllerini içeren filtrelerin üzerine 2 kere 100 µl distile su eklendi ve aynı basınç değerinde pürifikasyon gerçekleştirildi. Son sulandırma ve vakum uygulanmasından sonra milipor plate'in altı temiz bir bez ya da mendille kurulanıp bu sefer her bir kuyucuğa 65 µl distile su ilave edildikten sonra 15 dakika beklemeye bırakıldı. 15 dakika sonunda örnekler bir pipet yardımıyla en az 20-30 defa pipetajlanarak mikrosantrifüj tüplerine aktarıldı. Pipetaj yapılarak filtreye takılan DNA'nın distile su içinde iyice çözünmesi sağlanmış oldu. Pürifiye örneklerin işlem sırasında kaybedilmediğinin gösterilmesi için örneklerin 5 µl'si %2'lik agaroz jelde yürütölüp gözlemlendi.

3.3.5. Örneklerin Nanochip® Moleküler Biyoloji Çalışma İstasyonuna Yüklmesi

Pürifiye örnekler SNP analizi için Nanochip Moleküler Biyoloji Çalışma İstasyonunun (Nanogen, Almanya) yükleyici bölümünde elektronik hibridizasyon işlemiyle elektronik çipe (Nanogen, Almanya) yüklendi. Öncelikle +4°C'da muhafaza edilen elektronik çip buzdolabından çıkarılıp oda sıcaklığına gelmesi beklendi. Buzdolabında muhafaza edilen 50 mM'lık histidin (Appllichem, Almanya) buzdolabından çıkarılıp oda sıcaklığına gelmesi beklendi. Oda sıcaklığına gelince, kullanmaya başlamadan önce iletkenliğine bakıldı,

iletkenliğinin 100 μ S'den büyük olmaması gerekir. 50 mM'lık histidinin hazırlanmasının üzerinden 1 hafta geçince de histidin hemen dökülmeli ve yenisi hazırlanmalıdır. Histidin kontrol edildikten sonra histidin ile çipin yüzeyi her defasında pipet ucu değiştirilerek 2 defa yıkanıp yıkama işleminden sonra histidin çipin yüzeyinde bırakıldı. ip bu şekilde 15-20 dakika kadar bekletilmelidir. "Yükleme haritası" yani örneklerin plate üzerine ve ip üzerine hangi konumda yükleneceği belirlenerek cihazda program oluşturuldu. Yükleme haritası oluşturulduktan sonra, yükleme haritası izlenerek 96'lık plate'e (Nunc, Danimarka) yükleme yapıldı. Yükleme sırasında yükleme haritasında histidin için belirlenen kuyucuğa 60 μ l 50 mM'lık histidin'den ilave edildi. Pürifiye PCR rnleri pipetlenirken ise, önce pürifiye PCR rnlerinin pipetleneceği her bir kuyucuğa 30 μ l 100 mM histidin pipetlenip, daha sonra üzerlerine pürifiye PCR ürünlerinden 30 μ l pipetaj yapılarak, karıştırılarak pipetlendi. Yalnız bu basamakta da 100 mM'lık histidin kullanılmadan önce iletkenliği ölçülmelidir, değer 200 μ S'in üzerinde olmamalıdır. Pürifiye örneklerden sonra 0,1 M NaOH (Merck, Almanya), 60 μ l olarak yükleme haritasında belirlenen kuyucuğa pipetlendi. Burada önemli olan; histidin ve pürifiye örnekler yüklenirken son konsantrasyonun 50 mM olmasıdır. Bu nedenle 50 mM'lık histidinden 60 μ l konurken, pürifiye PCR rnekleri 100mM'lık histidinle yarı yarıya sulandırılarak yani son konsantrasyon 50 mM'a düşürülerek pipetlendi. Yükleyici'de çalışmaya başlamadan önce sistemin kendini çalışılacak çözelti ile yıkaması sağlandı. Yıkama işlemi bittikten sonra, yükleyicinin kapısı açıldı ve 96'lık plate ile ip

uygun bölgelere konduktan sonra kapı kapatıldı. Bu işlemden sonra cihaz çipi tanır ve çip üzerindeki barkodu okuyarak tanımlar.

3.3.6. Örneklerin Nanochip® Moleküler Biyoloji Çalışma İstasyonunda Okutulması

Yükleyicideki yükleme işlemi bittikten sonra çip ve plate yükleyicinin kapısı açılarak çıkarıldı. Çiple hemen çalışılmayacaksa, çip distile su ile muamele edilerek +4°C'a kaldırıldı. Eğer hemen okutulacaksa “high salt buffer (HSB)” (Nanogen, Almanya) 2 kere (her defasında pipet ucu değiştirilerek) yıkanıp ve üçüncüsünde HSB çipin yüzeyinde bırakıldı. Çip bu şekilde 10-15 dakika kadar bekletildi. Bekleme zamanı 15 dakikayı geçmemelidir.

Çip beklerken, bir taraftan da “reporter mix” hazırlanır. Bunun için; 95 µl HSB+1 µl stabilizer (1 µM) + 1µl yabancı tip reporter (0,5 µM)+ 1 µl mutant tip reporter (0,5 µM)+ 1 µl yabancı tip universal reporter + 1µl mutant tip universal reporter kullanılır. Toplam hacim 100 µl'dir. 5-10 dakika sonunda çipteki HSB çekilir ve yerine 100 µl olarak hazırlanmış reporter mix konur. Reporter mix konduktan sonra okutma işlemine geçilir. Fakat okuyucuda okutma işlemine başlamadan önce okuyucu en az 45 dakika açık beklemeli ve lazeri ısınmalıdır. Okuyucu protokolünü uygulanmaya başlamadan önce de okuyucudaki su şişeleri HSB ve low salt buffer (LSB) ile değiştirilir ve cihaza yıkama yaptırılır. Eğer çip o okutmadan sonra tekrar aynı test ya da farklı test için okutulacaksa, okutmadan

sonra yüksek ısı ile denatürasyon protokolü uygulanır. Yüksek ısı ile denatürasyon işlemi, çipin 55°C gibi yüksek bir sıcaklığa maruz bırakılması ve bu sayede PCR ürünlerine bağlı bulunan reporterların ayrılmasını sağlayan bir işlemdir. Sonra çip okuyucudan çıkarılır ve eğer çiple başka bir okutma daha yapılacaksa o çalışmaya özgü reporter mix hazırlanır ve yukarıda anlatılan işlemler tekrarlanır, eğer yeni bir okutma yapılmayacaksa çipe distile su yüklenir ve +4°C'a kaldırılır.

3.3.7. Okuma Sonuçlarının Değerlendirilmesi

İşlenmemiş okuma sonuçları, cihaza ait monitörde yabancı tip allel için yeşil ve mutant tip allel için kırmızı renkte sayısal değerler olarak halinde görüntülenir. Hastaların genotip sonuçlarının elde edilmesi için ise Nanochip® Moleküler Biyoloji Çalışma İstasyonu Data Analiz programı kullanılır. Data analiz programına heterozigot olduğu daha önceden saptanmış olan bir heterozigot kontrol, normalizör olarak tanıtılır. Heterozigot bir örnekte yabancı tip ve mutant tip allel dozu birbirine eşit olduğundan, program bu kontrol örneğinin kırmızı ve yeşil sinyal değerini birbirine eşitler, 1'e 1 olarak kabul eder, değerlendirilecek diğer örneklere de aynı işlemi uygular ve sonuçları hem diyagram hem de yazılı olarak verir.

3.4. VERİ GİRİŞİ VE İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Hastaların işitsel skorlarının istatistiksel olarak karşılaştırılmasında Paired T – Test kullanıldı. Mutasyon olan ve olmayan hastaların ek problem görülmesi açısından karşılaştırılmasında Ki – Kare testi kullanıldı. Ek problemlerin işitsel performansa etkisi Mann – Whitney U Testi ile değerlendirildi. Cihaz kullanımı ve aile ilgisinin işitsel performansa etkileri Bağımsız Gruplarda T – Test ile değerlendirildi. Düzenli eğitimin işitsel gelişime etkisinin istatistiksel değerlendirmesinde ise Kruskal Wallis Test kullanıldı.

4. BULGULAR

Koklear implant takılan konjenital sendromik olmayan işitme kayıplı 65 hastadan (36 K, 29 E) alınan DNA örnekleri incelendiğinde 22 hastada GJB2 mutasyonu saptandı (%33). Mutasyon saptanan hastalardan 11'i kız, 11'i erkekti. Mutasyon saptanan hastalarda izlenen genotipler; 35delG homozigot, del120E homozigot, Val153Ile heterozigot polimorfizm (GTC>ATC) c457G>A, L90P CTA>CCA homozigot c.269 T>C, c.487 A>G, 163 M>V heterozigot, c.100A>G M34V heterozigot. Heterozigot hastalarda diğer alleller normaldi. En sık saptanan genotip 35delG homozigot'tu ve hastaların 16'sında görüldü (%72). Mutant allellere bakıldığında 35delG mutasyonu 40 mutant allelin 32'sini oluşturuyordu (%80).

Hastaların 54'ü (%83) eğitimlerine düzenli olarak gelmişti. Aile ilgisi 23 (%35) hastada çok iyiiken diğer 42 (%65) hastada yetersizdi. 35 (%54) hasta preoperatif dönemde en az 3 ay süreyle düzenli cihaz kullanmıştı, 30 (%46) hastada ise cihaz kullanımı düzensiz veya kullanım süresi 3 ayın altındaydı. Hastaların 22'sinde (%33.8) işitsel ve eğitimsel gelişmeyi etkileyebilecek ek problemler saptandı.

Tablo 3: Çalışmaya dahil edilen hastalarda görülen genotipler ve sıklıkları

Genotip	Sayı	Yüzde
35delG homozigot	16	%72
Val153Ile heterozigot polimorfizm (GTC>ATC) c457G>A	2	%9
del120E homozigot	1	%4.5
L90P CTA>CCA homozigot c.269 T>C	1	%4.5
c.487 A>G, 163 M>V heterozigot	1	%4.5
c.100A>G M34V heterozigot	1	%4.5

Eğitim sonuçlarında preoperatif, 1. ay, 6. ay ve 12. aylardaki MAIS, MUSS ve LittleEARS test bataryalarının skorları kıyaslandı.

Mutasyon olmayanlarda preoperatif MAIS ortalama değeri 7.12 iken, bu değer postoperatif 1. ayda 15.2'ye, 6. ayda 25.7 ve 12. ayda ise 31.8'e yükselmişti. Mutasyon olanlarda preop MAIS skor ortalaması 8'di. Bu değer 1. ayda 16.1, 6. ayda 27.5 ve 12. ayda 35'e yükseldi. Paired T Test uygulandığında, her iki grupta da preoperatif skorlara göre 1. ay, 6. ay ve 12. ay skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir gelişme olduğu saptandı ($p<0.01$).

Preoperatif MUSS ortalama değeri mutasyon olmayanlarda 5.7 olarak hesaplandı, bu skor postoperatif 1. ayda 7.7, 6. ayda 13.2 ve 12. ayda 20'ye yükseldi. Mutasyon olanlarda ise preoperatif MUSS ortalama değeri 5.6 iken 1. ayda 8, 6. ayda 14.5, 12. ayda ise 21.9 olarak saptandı. Paired T Test'te yine her iki grupta da preop skorlara göre 1. ay, 6. ay ve 12. ay skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir gelişme olduğu saptandı ($p<0.01$).

LittleEARS skorlarına bakıldığında mutasyon olmayanlarda preoperatif ortalama değeri 0.5 olarak saptandı, bu değeri 1. ayda 3, 6. ayda 13 ve 12. ayda 21'e yükseldi. Mutasyon olanlarda ise preoperatif değeri 0.3'tü, 1. ayda 2.5, 6. ayda 13.7 ve 12. ayda 23.7 olarak saptandı. Paired T Test'te yine her iki grupta da preop skorlara göre 1. ay, 6. ay ve 12. ay skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir gelişme olduğu saptandı ($p<0.01$).

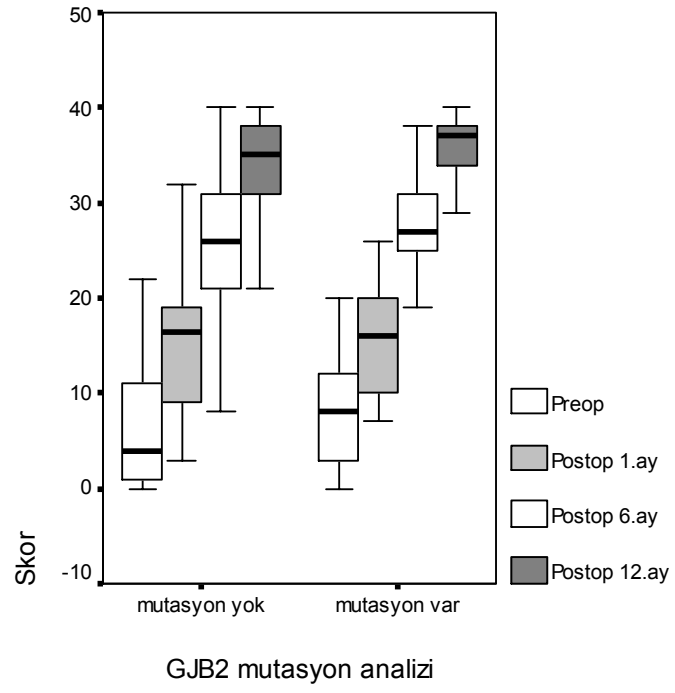
Tablo 4: Mutasyon olmayan hastalarda işitsel skorların istatistiksel karşılaştırması

Mutasyon yok		Paired Differences		Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	
Pair 1	poMAIS - MAIS1	-8,1613	6,14870	<0,01
Pair 2	poMAIS - MAIS6	-19,2222	8,81578	<0,01
Pair 3	poMAIS - MAIS12	-25,0625	8,24988	<0,01
Pair 4	poMUSS - MUSS1	-1,9677	2,48306	<0,01
Pair 5	poMUSS - MUSS6	-7,7407	3,08336	<0,01
Pair 6	poMUSS - MUSS12	-14,3750	5,17905	<0,01
Pair 7	poLEARS - LEARS1	-2,5000	2,11511	<0,01
Pair 8	poLEARS - LEARS6	-12,7368	6,10867	<0,01
Pair 9	poLEARS - LEARS12	-21,2500	6,40621	<0,01

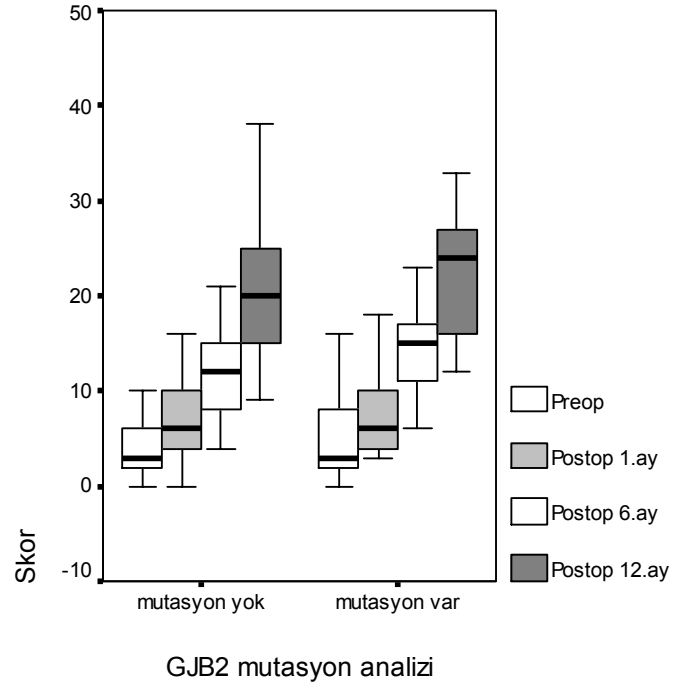
Tablo 5: Mutasyon olan hastalarda işitsel skorların istatistiksel karşılaştırması

Mutasyon var		Paired Differences		Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	
Pair 1	poMAIS - MAIS1	-8,1364	5,65092	<0,01
Pair 2	poMAIS - MAIS6	-19,7619	7,34782	<0,01
Pair 3	poMAIS - MAIS12	-27,1905	6,60014	<0,01
Pair 4	poMUSS - MUSS1	-2,4091	2,15272	<0,01
Pair 5	poMUSS - MUSS6	-9,0952	2,82674	<0,01
Pair 6	poMUSS - MUSS12	-16,4762	4,97613	<0,01
Pair 7	poLEARS - LEARS1	-2,2143	1,76193	<0,01
Pair 8	poLEARS - LEARS6	-13,4286	3,13085	<0,01
Pair 9	poLEARS - LEARS12	-23,4286	5,10978	<0,01

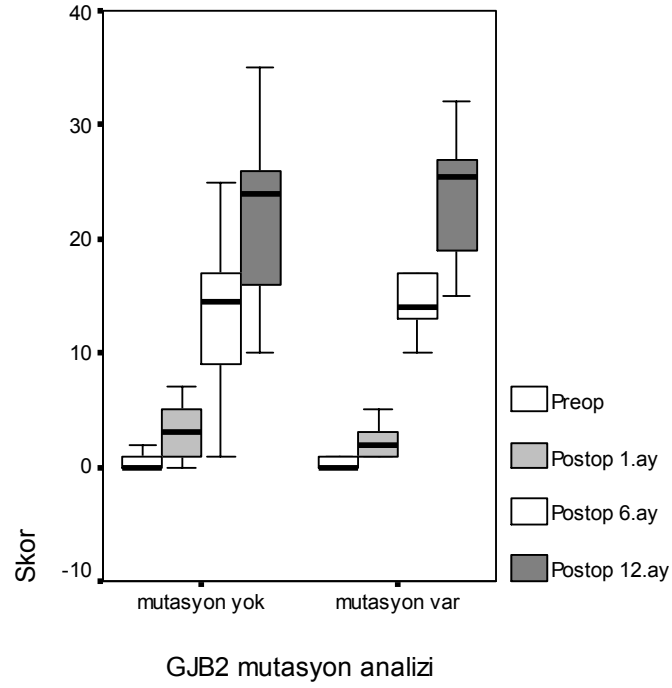
Mutasyon olan ve olmayan hastalar MAIS, MUSS ve LittleARS skorlarındaki gelişme (12. ay ve preoperatif skorlar arasındaki fark) açısından karşılaştırıldığında, MAIS skorlarındaki gelişme mutasyon olanlarda ortalama 27.1, olmayanlarda ise 25 olarak saptandı, bu değerler MUSS skorları için; mutasyon olanlarda 16.4, olmayanlarda 14.3 ve LittleARS skorları için ise mutasyon olanlarda 23.4, olmayanlarda 21.2 olarak saptandı. Buna göre mutasyon olan hastalar MAIS, MUSS ve LittleARS ölçeklerine göre mutasyon olmayanlardan daha yüksek gelişim skorları elde etmiş olmakla birlikte sonuçlar T-Test ile değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir.



Şekil 7: MAIS Skorlarına göre hasta dağılımı



Şekil 8: MUSS Skorlarına göre hasta dağılımı



Şekil 9: LittleEARS skorlarına göre hasta dağılımı

Tablo 6: Mutasyon olan ve olmayan hastalarda işitsel skorlardaki gelişimin istatistiksel karşılaştırması

T-test for Equality of Means	MAIS değişim	MUSS değişim	LEARS değişim
Sig. (2-tailed)	,326	,149	,146

Hastaların 22'sinde (%33.8) işitsel ve eğitimsel gelişmeyi etkileyebilecek ek problemler saptandı. En sık rastlanan problem gelişimsel gerilikti ve hastaların 11'inde tespit edildi. Gelişimsel gerilik saptanan hastaların 6'sı postoperatif dönemde mental retardasyon tanısı aldı. Beş hasta preoperatif dönemde mental retardasyon tanısı almıştı. Hastaların 4'üne hiperaktivite tanısı konmuştu. Bir hasta yaygın gelişimsel bozukluk, bir diğer hasta da öğrenme güçlüğü tanısı

almıştı. Ek problem görülme sıklığı kıyaslandığında mutasyon olan hastalarda oran %40.9, mutasyon olmayanlarda ise %30.2 olarak saptandı. Mutasyon olanlarda bu oran daha yüksek görülmekle birlikte Ki-kare testine göre iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($p=0,389$).

Tablo 7: Mutasyon olan ve olmayan hastalarda ek problem görülme oranları

			EK PROBLEM		Total
			Yok	var	
MUTASYON	var	Sayı	13	9	22
		Yüzde	59,1%	40,9%	100,0%
	yok	Sayı	30	13	43
		Yüzde	69,8%	30,2%	100,0%
Total		Sayı	43	22	65
		Yüzde	66,2%	33,8%	100,0%

Ek problem varlığının performansa etkisi incelendiğinde;

Mutasyon olan ve olmayan hastalarda ek problem varlığının performansı olumsuz etkilediği görüldü. Ek problemi olmayan hastalar tüm test parametrelerinde ek problemi olanlardan daha iyi sonuçlar elde ettiler. Sonuçlar Mann – Whitney Testi ile değerlendirildiğinde mutasyon olan hastalarda postoperatif 12. ay MAIS değerlerinde, mutasyon olmayan hastalarda ise postoperatif 1., 6. ve 12. ay MAIS değerleri ile preoperatif MUSS, postoperatif 1., 6. ve 12. ay MUSS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir negatif korelasyonun olduğu görüldü.

Tablo 8: Mutasyon olan hastalarda ek problem varlığının işitsel skorlara etkisinin istatistiksel değerlendirmesi

Mann-WhitneyU	Po MAIS	MAIS 1	MAIS 6	MAIS 12	Po MUSS	MUSS 1	MUSS 6	MUSS 12	Po LEARS	LEARS1	LEARS 6	LEARS 12
Exact Sig. [2*(1-tailedSig.)]	,744(a)	,744(a)	,345(a)	,015(a)	,471(a)	,512(a)	,277(a)	,058(a)	,298(a)	1,000(a)	,147(a)	,438(a)

Tablo 9: Mutasyon olmayan hastalarda ek problem varlığının işitsel skorlara etkisinin istatistiksel değerlendirmesi

Mann-WhitneyU	Po MAIS	MAIS 1	MAIS 6	MAIS 12	Po MUSS	MUSS 1	MUSS 6	MUSS 12	Po LEARS	LEARS1	LEARS 6	LEARS 12
Exact Sig. [2*(1-tailedSig.)]	,153(a)	,043(a)	,018(a)	,003(a)	,024(a)	,031(a)	,011(a)	<0,01(a)	,932(a)	,643(a)	,120(a)	,049(a)

Cihaz kullanımının performansa etkisine bakıldığında;

Mutasyon olanlarda postoperatif 12. ay MAISS ($p < 0.01$), postoperatif 6. ay ($p = 0.20$) ve 12. ay ($p = 0.19$) MUSS skorlarında T – Test ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Mutasyon olmayanlarda ise preoperatif ($p = 0.01$) ve postoperatif 12. ay MAISS ($p = 0.21$), preoperatif MUSS ($p < 0.01$), postoperatif 1. ay ($p = 0.05$) ve 6. ay ($p = 0.03$) MUSS skorları ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulundu.

Aile ilgisi iyi olan hastaların skorlarının daha yüksek olduğu gözlemlendi. Skorlar T – Test ile değerlendirildiğinde mutasyon olmayan hastalarda postoperatif 12. aydaki MUSS ($p = 0.017$) ve LittleARS ($p = 0.05$) skorları

açısından anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Bununla birlikte mutasyon olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilemedi.

Hastaların eğitim seanslarına düzenli gelmelerinin eğitim sonuçlarına etkisi Kruskal Wallis Testi ile değerlendirildiğinde bu iki parametre arasında her iki grup için de anlamlı bir ilişki gösterilemedi.

5. TARTIŞMA

Sensorinöral işitme kaybı (SNİK) insanlarda en sık görülen özürlerden biridir. Genetik, özellikle de çocuklarda SNİK için önemli bir nedendir.² Son 10 yılda SNİK'in genetik sebepleri hakkındaki bilgilerimizde ciddi bir artış olmuştur. Bu gün bu bilgiler tanı için de kullanılmakta ve sonuçlara göre tedavi protokolleri uygulanmaktadır. Herediter işitme kayıpları sendromik ve sendromik olmayan olarak ikiye ayrılabilir.⁴ Sendromik olmayan işitme kayıplarıyla ilgili 40'tan fazla gen ve 100'den fazla lokus tanımlanmıştır. Bunun yanında işitme kayıpları ile ilişkisi olan 300'den fazla sendrom tanımlanmıştır.^{52,118,119} Çocukluk çağı işitme kayıplarında konuşma ve dilin normal gelişimi için tıbbi müdahale dışında erken bir eğitimsel müdahale de şarttır. Bu şekilde, işitme cihazları ve koklear implantlar vasıtasıyla ağır ve derin işitme kayıplarının bile tedavisi mümkündür. Genetik sebeplerin etkili ve doğru bir şekilde tanımlanabilmesi için bir çok genetik test mevcuttur. Sonuçlar, işitme kaybının sebebini açıklamak, işitsel özellikleri saptamak, sağırlığı önlemek, eşlik eden semptomların tedavisini sağlamak, tedaviyi belirlemek ve genetik danışmanlık için kullanılabilir.²⁹ İç kulaktaki hasar görmüş hücrelerin ve altta yatan mekanizmanın genetik testlerle belirlenmesi, kuşkusuz değişik SNİK tipleri için yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine ve mevcut yöntemlerin ilerletilmesine olanak sağlayacaktır.

Sendromik olmayan işitme kaybı ile ilişkili ilk gen 1993'te keşfedildi.¹²⁰ Sonrasında 100'den fazla lokus ve 40'tan fazla gen tanımlandı.⁵² Bu genlerin çoğu

sadece koklea içinde fonksiyon görmektedir. Bu nedenle hereditör işitme kayıpları hemen her zaman sadece koklear disfonksiyona bağlıdır.^{121,122} Sendromik olmayan işitme kaybına yol açan bir çok gen bilinse de GJB2, GJB6 ve SLC26A4 mutasyonları konjenital işitme kayıplarının 1/3'ünden fazlasını kapsar. GJB2 mutasyonları genetik sendromik olmayan işitme kaybının en sık nedenidir.¹²³ GJB2 mutasyonları otozomal resesif işitme kayıplarının %50'sini, tüm konjenital işitme kayıplarının ise %20'sini oluşturur.^{15,27} GJB2, kokleada eksprese edilen bir gap junction proteini olan connexin 26'yı kodlar. Connexin 26 hücreler arası bileşkede küçük moleküllerin ve iyonların doğrudan transferini sağlayan geniş bir protein ailesinin üyesidir. Connexin 26 molekülleri kendi aralarında birleşerek homomerik, diğer connexin molekülleri (örn: Cx30) ile birleşerek de heteromerik heksamerler halinde connexonları meydana getirir ve "gap junction"ları oluştururlar. Gap junctionlar, kokleada potasyum iyonlarının tüylü hücrelerden stria vascularis'e geçişine olanak sağlayarak normal işitme için kritik bir öneme sahip olan yüksek endokoklear potansiyeli oluştururlar.¹²⁴ Connexinler GJ α ve GJ β olmak üzere iki grupta incelenir. Bu iki grubun birbirinden farkı intrasellüler halkalarının uzun veya kısa olmasıdır. Aktif bölge olan intrasitoplazmik C terminali her connexinde farklılık göstermektedir.^{54,61} İşitme kayıplarıyla ilişkili 4 connexin molekülü bulunmuştur bunlar; Cx26 (GJB2 - DFNB1/DFNA3), Cx30 (GJB6 - DFNA3), Cx31 (GJB3 - DFNA2) ve Cx 32'dir (GJB1 - X'e bağlı *Charcot- Marie-Tooth Hastalığı*).² Otozomal resesif sendromik olmayan işitme kaybının en sık sebebi Cx26 mutasyonları olarak belirlenmiştir.² İlk otozomal resesif sendromik olmayan işitme kaybı lokusu, *Guilford* tarafından belirlenen

kromozom 13q12-13 olmuştur. En sık görülen Cx26 mutasyonları Askenazi Yahudileri'nde 167delT^{68,125}, Japonlar'da 235delC^{13,67}, Afrika toplumlarında R143W^{126,127} olarak saptanmışken, beyaz ırkta en sık görülen mutasyon 35 del G olarak bulunmuştur.^{14,18,125} GJB2'deki mutasyonlar ciddi varyasyonlar gösterir fakat genotip – fenotip çalışmaları, spesifik genotipi baz alarak GJB2 ile ilişkili işitme kayıplarının önceden öngörülebileceğini göstermiştir.¹²⁸

İşitme kaybı ile ilgili bir çok genin keşfedilmesinin SNİK hastalarına yaklaşım üzerine önemli etkileri olmuştur. Öncelikle bir çok vakada hasta ya da aileye işitme kaybının sebeplerinin açıklanabilmesi mümkün olmuştur. Kesin bir açıklama bulamadıkları taktirde hastalar işitme kaybının altında yatan sebebin açığa çıkarılamadığını düşünerek endişeye kapılmakta, başka hastanelere giderek bir takım test ve tedavilere gereksiz yere tekrar tekrar tabi tutulmaktadırlar. Bu da konuşma ve dil kazanımı için bir an önce başlanması gereken rehabilitasyonun gecikmesine yol açmaktadır.¹²⁹ Genetik testlerle erken ve kesin bir tanı konması rehabilitasyona daha hızlı bir geçişi de sağlayacaktır. Sebep olan mutasyonların saptanması, özellikle subjektif işitme testlerine uyum sağlayamayan çocuklar için doktora işitme ve işitmenin prognozu ile ilgili fikir verecektir. Bu da klinik takip için uygun bir plan yapılması, uygun cihaz için işitme seviyelerinin tahmin edilmesi ve hastaların uygun iş alanlarına yönelmeleri için değerli bilgiler verecektir.¹³⁰ Bununla birlikte mutasyonlar, işitme kaybindan sorumlu olan hücreleri ve hasarın çeşidini de ortaya çıkarır. Bu, koklear implant adaylarının belirlenmesinde önemli bilgiler verir. Başarılı bir koklear implantasyon için şart olan spiral ganglion nöronları bir çok herediter işitme kaybında iyi korunmuştur.⁷

İşitme kaybı genlerinde mutasyon saptanması koklear implantasyon için, özellikle de ayrıntılı odyolojik testlere uyum sağlayamayacak kadar küçük yaştaki hastalarda iyi bir endikasyondur.²⁹ Bir işitme kaybının GJB2 ile ilişkisinin kanıtlanması genetik danışmanlık açısından da önemlidir. Otozomal resesif kalıtım göz önüne alınırsa, GJB2 ilişkili işitme kaybı olan bir çocuğa sahip normal işiten bir çiftin ikinci çocuğunda da işitme kaybı gelişme riski yaklaşık %25'tir. Buna karşılık GJB2 ile ilişkisiz işitme kayıplarında bu oran yaklaşık %14'tür.¹³¹

Koklear implantasyon, ağır ve derin işitme kayıplı hastalar için yaygın olarak kullanılan bir rehabilitasyon seçeneğidir. Koklear implantın performansı hastalar arasında büyük değişiklikler gösterir.²² Çocuklarda ek olarak sonucu etkilediği bilinen faktörler: erken yaşta implantasyon¹³², sosyoekonomik durum^{23,133} ve işitme kaybının etyolojisidir.¹³⁴ Fakat tüm bu faktörler incelendiğinde dahi konuşmayı algılama sonuçlarındaki farkların %50'sinden azı açıklanabilmektedir.¹³⁵ Geriye kalan kısım ise ek faktörlerle ilişkilendirilebilir.

Koklear implant başarısını belirleyici muhtemel bir faktör de işitme kaybının altında yatan sebeptir.¹³⁴ Koklear implantlar Corti organını baypas ederek elektriksel uyarıyı direk olarak işitme siniri hücre gövdelerine ve spiral ganglion hücrelerine verir.¹³⁶ İşitsel sistemin nöral ve/veya santral komponentlerinde hasara yol açan, CMV enfeksiyonu, menenjit ve işitsel nöropati gibi rahatsızlıkların, koklear implantasyon sonrası konuşmayı algılama performansını herediter sendromik olmayan işitme kayıpları gibi primer olarak tüylü hücreleri etkileyen patolojilere kıyasla kötü yönde etkileyeceği kabul edilir

^{24,25} İzole olarak kokleayı etkilediği bilinen benzer bir sebep de GJB2’de oluşan ve sendromik olmayan işitme kaybına neden olan genetik mutasyonlardır. Çalışmamızda bu bilgidен hareketle GJB2 mutasyonlarının koklear implant performansları üzerine etkilerini araştırdık.

İnsanda⁷ ve farelerde¹³⁷ yapılan temporal kemik çalışmalarında GJB2 ile ilişkili işitme kaybı olanlarda spiral ganglion hücre sayısının normal olabileceği gösterilmiştir. GJB2 ile ilişkisiz işitme kaybı olanlarda ise spiral ganglion hücrelerinde azalma saptanmıştır.⁷

Spiral ganglion hücrelerinin sağlam olmasının yanında koklear implantın başarısında santral işitsel yolların da önemli bir rolü olduğu bilinmektedir.¹³⁸ GJB2 ile ilişkili işitme kaybı olan hastalarda, beyindeki GJB2 ekspresyonu eksikliğine rağmen işitme kaybı dışında bir nörolojik probleme rastlanmamaktadır.¹² GJB2 ile ilişkili işitme kayıpları tipik sendromik olmayan işitme kayıplarından biridir, yüksek beyin fonksiyonları korunmuştur. GJB2 ile ilişkisi olmayan işitme kayıplarında ise ağır perinatal hipoksi ve konjenital viral enfeksiyonlar gibi kognitif ve davranışsal fonksiyonları etkileyen bir çok etyolojik sebep göz önünde bulundurulmalıdır.¹³⁹ Bu durum GJB2 ile ilişkili işitme kayıplarında erken dönemde implantasyonu gündeme getirmektedir. İlk 18 ayda hastaların işitme kapasiteleri ile ilgili kesin bilgiler elde edilemeyebildiği için genellikle koklear implant kararı geciktirilmektedir. Psikomotor testler yüksek beyin fonksiyonlarındaki anormallikleri saptamakta yardımcı olmakla birlikte bu testler, özellikle bebeklerde her zaman güvenilir değildir.¹³⁹ Connexin 26

mutasyonu genel olarak işitme kaybının sağlam bir göstergesi olduğu için bu durumlarda karar vermede yardımcı rol oynayabilir. Sonuç olarak herhangi bir hastada işitme kaybının sebebinin açığa çıkarılması tanı, prognoz ve tedaviye yönelik önemli bilgiler verecektir. Bu da medikal ve odyolojik tedavinin geliştirilmesinde rol oynayacaktır.¹⁴⁰

Literatüre bakılacak olursa şu ana kadar yapılan çalışmalarda GJB2 mutasyonlarının koklear implant performansı üzerine etkisi konusunda birbiriyle çelişen sonuçlar bildirilmiştir.

Matsushiro ve arkadaşlarının genetik sendromik olmayan işitme kayıplı 15 hastada IT-MAIS (Infant-Toddler–Meaningful Auditory Integration Scale) anketi kullanarak yaptıkları bir çalışmada implantasyondan 6 ay sonraki sonuçlara bakıldığında, konuşmayı anlamada Connexin 26 mutasyonu olan gruptaki 4 hastanın başarı oranı mutasyon olmayan diğer gruptaki 11 hastadan belirgin bir şekilde yüksek olarak saptanmıştır.¹⁴¹

Fukushima ve arkadaşlarının 7 çocukta yaptıkları bir başka çalışmada, 3 hastada GJB2 mutasyonu saptanmış ve bunların konuşma performanslarının daha iyi olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada GJB2 ilişkili işitme kayıplarının özel eğitimden normal eğitim sistemine kayma olasılığının daha yüksek olduğu belirtilmiştir.¹³⁹ Yine bu çalışmada GJB2 ile ilişkili işitme kaybı olan gruptaki çocukların sadece dil gelişiminde değil aynı zamanda kognitif yeteneklerde de diğerlerine göre daha başarılı oldukları saptanmıştır. Mutasyon bulunmayan 4 çocuktan oluşan gruptaki 2 çocukta dikkat bozukluğu ve bir başka hastada da

metilfenidat kullanımı saptanmıştır. Bu ve bunun gibi uyumsuz veya yıkıcı davranış bozukluklarında koklear implantasyon sonrası konuşma başarısı daha kötüdür.^{142,143} Dikkat bozuklukları yüksek beyin fonksiyonlarında soruna neden olacak minimal beyin hasarına işaret edebilir.^{144,145} Bununla birlikte GJB2 ile ilişkisi olmayan işitme kayıplarında da koklear implantasyon büyük başarı göstermektedir. Bilişsel veya gelişimsel problemleri olan çocuklarda dahi dil gelişiminde ve yeteneğinde ciddi faydalar sağlamakta, bu da kognitif yetenekleri arttırmaktadır.¹⁴⁵

Sinnathuray ve arkadaşları 39 sendromik olmayan prelingual işitme kayıplı çocukta yaptıkları bir çalışmada, 14 hastadan oluşan Cx26 grubunu konuşma anlaşılabilirliği açısından daha başarılı bulmuşlardır. Bu çocukların normal eğitim sistemine geçiş olasılıkları da daha yüksek olarak saptanmıştır.¹⁴⁶ Yine *Sinnathuray* ve arkadaşlarının 31 hastada yaptıkları bir başka çalışmada, 11 kişilik Cx26 grubu işitsel anlama ve konuşmayı ayırt etme açısından daha başarılı bulunmuştur. Aynı çalışmada Cx 26 grubu pür ton odyogram performansları açısından da daha başarılı bulunmuşlardır.¹⁴⁷

Dahl ve arkadaşları 52 hastada yaptıkları bir çalışmada hastaların 15'inde Cx 26 mutasyonu saptamışlardır. Konuşmayı anlama ve dil gelişimini etkileyecek faktörler de hesaba katıldığında mutasyon olan ve olmayan hastalar arasında dil ve konuşmayı anlama açısından bir fark olmadığına karar vermişlerdir.¹⁴⁸

Cullen ve arkadaşları, gelişme geriliği ve iç kulak malformasyonları gibi eşlik eden problemlerin olmaması durumunda tüm konjenital işitme kayıplı

pediatrik hastaların koklear implantasyon ve işitme eğitimi ile iyi bir performans gösterdiklerini belirtmiş ve implantasyon sonrası 12,24 ve 36. aylarda yapılan testlerde GJB2 mutasyonunun var olup olmasının konuşmayı anlama performanslarını değiştirmedığını saptamışlardır.¹⁴⁹

Lustig ve arkadaşlarının yaptıkları bir başka çalışmada GJB2 mutasyonu olan ve olmayan gruplarda rehabilitasyon sonuçlarında değişkenlikler olsa da genel koklear implant popülasyonundan istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı saptanmıştır.¹⁵⁰

Bauer ve arkadaşları da 55 konjenital sendromik olmayan sensorinöral işitme kayıplı çocukta yaptıkları bir çalışmada hastaların 22'sinde Cx26 mutasyonuna rastlamış ve benzer şekilde konuşmayı anlama, konuşma üretme ve dil konularında iki grup arasında fark bulamamışlardır. Fakat aynı çalışmada Cx. 26 grubunun okuma performansları diğer gruptan belirgin bir şekilde üstün bulunmuştur.¹⁰⁰

Green ve arkadaşlarının çalışmaları da Cx 26 grubunda okuduğunu anlama oranının daha yüksek olduğunu göstermiştir.¹⁵¹

Taitelbaum yapılan çalışmalardaki farklı bulguları, hasta sayısının az olması, kontrol grubunun seçiminde farklı kriterlerin tercih edilmiş olması, implantasyon yaşı ve işitme kaybının süresinin iyi değerlendirilmemesi gibi bir çok karışık nedene bağlamış, oluşturduğu homojen gruplarda Cx mutasyonu olanlar ve olmayanlar arasında konuşmayı anlama sonuçları açısından istatistiksel

olarak anlamlı bir fark olmadığını, her iki grubun da implantasyon sonrası konuşmayı anlama yeteneklerinde benzer bir gelişme gösterdiklerini belirtmiştir.²⁶

Reinert ve arkadaşları 44 koklear implant hastasında yaptıkları retrospektif çalışmada GJB2 ilişkili işitme kaybı olan grubun pür ton odyogram performans sonuçlarının *Sinnathuray* ve arkadaşlarının daha önceki çalışmalarını¹⁴⁷ destekleyecek şekilde GJB2 ilişkili olmayan herediter işitme kayıplı ve herediter olmayan işitme kayıplı hastalardan daha iyi olduğunu saptamışlardır. Fakat bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı anlaşılmıştır.¹⁵² 6.5 yıllık takibin ardından LiP (Listening Progress Profile) testi ve MTP'de (Monosyllabic-Trochee-Polysyllabic-Word Test) ise 3 grup arasında bir fark bulunamamıştır. Yine eğitim konusunda da *Sinnathuray* ve arkadaşlarının¹⁴⁶ aksine bu gruplar arasında bir fark saptanamamıştır. Aynı çalışma 6.5 yıllık bir takip süresince yapılan ölçümlerde MTP ve LiP test performanslarında GJB2 ilişkili işitme kayıplı hastalar arasında değişkenliğin diğer gruplar arasındakinden çok daha az olduğunu, bir başka deyişle MTP ve LiP değerlerine göre daha homojen sonuçlar ortaya koyduklarını göstermiştir.¹⁵² Bu sonuçlar GJB2 mutasyonlu hastalarda implantasyon sonrası konuşma test sonuçlarının önceden tahmin edilebileceğini göstermiştir. Bu da aileye verilecek danışmanlıkta oldukça önemlidir.

Sonuç olarak *Sinnathuray*¹⁴⁶, *Bauer*¹⁰⁰, *Fukushima*¹³⁹, *Matsushiro*¹⁴¹, *Kawasaki*¹⁵³ ve *Green*¹⁵¹ implant performansının GJB2 ilişkili işitme kayıplarında daha iyi olduğunu iddia etmişlerdir.

Buna karşılık *Dahl*¹⁴⁸, *Cullen*¹⁴⁹, *Taitelbaum*²⁶, *Lustig*¹⁵⁰ ve *Reinert*¹⁵² yaptıkları çalışmalar sonucunda koklear implant performansının GJB2 mutasyonu ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi olmadığını iddia etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda mutasyon varlığının koklear implant performansına etkisi olmadığı saptanmıştır. Mutasyon olan hastalar, MAIS, MUSS ve LittleEARS ölçeklerinde daha yüksek gelişim skorları elde etmiş olmakla birlikte sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Mutasyon olan hastalarda implant performansının daha yüksek olduğunu iddia eden çalışmalarda bu başarıyı açıklamak için tüm yazarlar farklı açıklamalar önermiş olsalar da önermelerin temelini genel olarak GJB2 ile ilişkili işitme kayıplarında spiral ganglion hücre sayısının normal olması ve GJB2 ilişkisiz işitme kayıplarında heterojen bazı hastalıkların daha sık görülmesi, bunun da düzgün bir dil gelişimini etkileyeceği teorisi oluşturmaktadır. *Fukushima* ve arkadaşları çalışmalarında implantın başarısının kognitif aktivitelerle de ilişkisi olduğunu belirtmişlerdir.¹³⁹ *Rajput* ve arkadaşları, işitme kayıplı bir hastada sendrom varlığı, görme veya denge problemleri ve işitme kaybına ek olarak bulunan tüm problemlerin, implantasyon sonrası konuşma ve dil gelişimi için negatif prognostik faktörler olabileceğini saptamışlardır.¹³⁴ *Kawasaki* ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, düzgün bir dil gelişimini etkileyebilecek heterojen bir takım hastalıkların bu teoriyi destekleyecek şekilde, GJB2 ile ilişkisiz hastalarda daha yüksek bir sıklıkta görüldüğü ve bu hastalarda yüksek beyin fonksiyonlarının, GJB2 ilişkili işitme kayıplı hastalara kıyasla daha düşük

olduğu saptanmıştır. *Kawasaki* ve arkadaşları GJB2 taranmasını dil gelişimi için potansiyel bir araştırma ve öngörme metodu olarak göstermişlerdir.¹⁵³

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastanın işitsel ve eğitimsel performansını etkileyecek ek problemlerin implant performansını olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir. Ek problemi olmayan hastalar tüm test parametrelerinde ek problemi olanlardan daha iyi sonuçlar elde etmiş olmakla birlikte sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde mutasyon olan hastalarda postoperatif 12. ay MAIS değerlerinde, mutasyon olmayan hastalarda ise postoperatif 1., 6. ve 12. ay MAIS değerleri ile preoperatif MUSS, postoperatif 1., 6. ve 12. ay MUSS değerlerinde anlamlı bir negatif korelasyonun olduğu görüldü.

Bununla birlikte yaptığımız çalışmada mutasyon olan ve olmayan hastalar arasında bu tür ek problemlerin görülme sıklığı açısından anlamlı bir fark saptanamadı. Bu bulgular *Wiley* ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmadaki bulgular ile örtüşmektedir. *Wiley* ve arkadaşları apraksi, gelişim geriliği gibi implant performansını kötü etkileyecek işitme dışı bazı sorunların GJB2 ilişkili ve ilişkisiz hastalarda aynı oranlarda görüldüğünü iddia etmişlerdir. Her iki alleli de tutan GJB2 mutasyonlarının varlığının konuşma, dil ve öğrenme üzerine etkisi bulunan işitme ile ilgisiz bazı bozuklukların olmayacağı anlamına gelmeyeceğini, GJB2 ile ilişkili işitme kaybı olan çocukların %44'ünde implantasyon sonrası performansı direk etkileyebilecek ek problemler bulunduğunu belirtmişlerdir. Bu oran bizim hastalarımızda %40.9 olarak saptanmıştır. *Wiley* ve arkadaşları bu oranın işitme kayıplı çocukların genel popülasyonundakiyle benzer olduğu ve işitme kaybının

etyolojisinden bağımsız olarak, tüm çocukların gelişimsel ve davranışsal açıdan geniş bir araştırmaya tabi tutulmaları gerektiği üzerinde durmuşlardır.¹⁵⁴

Koklear implantasyon öncesi işitsel deneyimin önemli faydaları olduğu saptanmıştır.^{84,94} Bizim çalışmamızda da implantasyon öncesi işitme cihazı kullanan hastaların kullanmayanlara nazaran daha iyi performans gösterdikleri görülmüştür.

Postoperatif rehabilitasyon, koklear implantasyon sürecinin en önemli basamaklarından biridir. Özellikle prelingual işitme kaybı olan çocuklarda işlemin başarısını belirlemede kritik bir role sahiptir. Bu nedenle bir çok implant kullanıcısı için sıkı ve özenli bir rehabilitasyon süreci şarttır. Rehabilitasyonun amacı hastanın implant tarafından sağlanan bilgiyi uygun bir şekilde kullanmasını sağlamaktır. Rehabilitasyon özel eğitilmiş konuşma ve dil uzmanları tarafından verilir fakat çocuk hastalar için bu süreçte aileler çok önemli bir rol oynar. Ailenin rehabilitasyon sürecine aktif katılımı çocuğun dil gelişimine ciddi şekilde ivme kazandırır.⁷⁷ Hem normal işiten¹⁰³⁻¹⁰⁵ hem de implantlı^{23,84,106} çocuklarda, yüksek sosyoekonomik seviyedeki ailelerin çocukları iletişim becerileri açısından düşük sosyoekonomik seviyeli ailelerin çocuklarına göre daha başarılıdır. Sosyoekonomik durum indirekt olarak ailenin işitme kayıplı çocukla entellektüel, emosyonel ve finansal ilişkisini de etkilemektedir.

Bizim çalışmamızda aile ilgisinin ve implantasyon sonrası özel eğitimin performansa anlamlı katkısı olmadığı saptanmıştır. Bunda en önemli nedenlerden biri çalışmada alıcı – ifade edici dil gelişimine bakılamamış olmasıdır. Alıcı –

ifade edici dil gelişiminin değerlendirilmesi ancak lisan testleri ile mümkün olabilmektedir fakat henüz dilimizde standardizasyonu tamamlanmış bir lisan testi yoktur. Bu nedenle hastalar sadece işitsel algı gelişimi açısından değerlendirilebilmiştir. Bununla birlikte ideal olan implantasyon yapılan hastaların bireysel olarak değerlendirilmesidir. Hastalar ek problemlerin varlığı ve çeşitleri, sosyokültürel ortam, eğitim şartları açısından çok ciddi farklılıklar göstermekte ve belli bir gruba dahil edilmeleri her zaman mümkün olmamaktadır.

6. SONUÇ

Bu çalışmada, kliniğimizde koklear implant takılmış olan sendromik olmayan işitme kayıplı hastalardan GJB2 mutasyonu olanlar ve olmayanlar implantasyon sonrası gösterdikleri işitsel performans açısından karşılaştırılmıştır. İşitsel performans değerlendirmesinde MAIS, MUSS ve LittleEARS test bataryalarından faydalanılmıştır. Sonuç olarak GJB2 mutasyonu olan ve olmayan hastalar arasında koklear implantasyon sonrası işitsel performans açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Bununla birlikte hastalar diğer bazı parametreler açısından da değerlendirilmiştir. Buna göre hastanın eğitimsel ve gelişimsel performansını etkileyebilecek ek problemlerin koklear implantasyonu olumsuz yönde etkilediği görülmüştür. Preoperatif dönemde en az 3 ay düzenli cihaz kullanan hastaların implantasyon sonrası daha iyi işitsel performans sergiledikleri saptanmıştır. Yine aile ilgisinin yüksek olmasının işitsel performansı olumlu yönde etkilediği belirlenmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Fortnum HM, Summerfield AQ, Marshall DH, Davis AC, Bamford JM., Prevalence of permanent childhood hearing impairment in the United Kingdom and implications for universal neonatal hearing screening: questionnaire based ascertainment study, BMJ volume 323 8 September 2001
2. Lalwani A.K., Castelein C.M. Cracking the auditory genetic code: nonsyndromic hereditary hearing impairment. Am J Otol 1999;20:115-132.
3. Bayazit Y.A., Yilmaz M. An Overview of Hereditary Hearing Loss. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 2006 ;68:57-63
4. Gürtler N, Lalwani AK. Etiology of syndromic and nonsyndromic sensorineural hearing loss. Otolaryngol Clin North Am. 2002 Aug;35(4):891-908
5. Rabionet R, Gasparini P, Estivill X. Molecular genetics of hearing impairment due to mutations in gap junction genes encoding beta connexins. Hum Mutat. 2000;16:190-202
6. Guilford P, Ben Arab S, Blanchard S, Levilliers J, Weissenbach J, Belkahia A, Petit C., A non-syndromic form of neurosensory, recessive deafness maps to the pericentromeric region of chromosome 13q, Nature Genet. 6 (1994): 24-28.
7. Jun AI, McGuirt WT, Hinojosa R, Green GE, Fischel-Ghodsian N, Smith RJ. Temporal bone histopathology in connexin 26-related hearing loss, Laryngoscope 110 (2000) 269–275.

8. Lefebvre PP, Van De Water TR., Connexins, hearing and deafness: clinical aspects of mutations in the connexin 26 gene, *Brain Res. Brain Res. Rev.* 32 (2000) 159—162.
9. Battey J.F. Jr., A genetic approach to understanding inner ear function, *J. Clin. Invest.* 106 (2000) 1431—1432.
10. Tekin M, Akar N, Cin S, Blanton SH, Xia XJ, Liu XZ, Nance WE, Pandya A. Connexin 26 (GJB2) mutations in the Turkish population: implications for the origin and high frequency of the 35delG mutation in Caucasians. *Hum Genet.* 2001 ;108:385-9.
11. Grundfast KM, Atwood JL, Chuong D, Genetics and molecular biology of deafness, *Update Otorhinolaringol. Clin. North Am.* 33 (2000) 6.
12. Denoyelle F, Weil D, Maw MA, Wilcox SA, Lench NJ, Allen-Powell DR et al., Prelingual deafness: high prevalence of a 30delG mutation in the connexin 26 gene. *Hum Mol Genet* 1997;6:2173–7.
13. Abe S, Usami S, Shinkawa H, Kelley PM, Kimberling WJ., Prevalent connexin 26 gene (GJB2) mutations in Japanese. *J Med Genet.* 2000;37:41-3
14. Carrasquillo MM, Zlotogora J, Barges S, Chakravarti A., Two different connexin 26 mutations in an inbred kindred segregating non-syndromic recessive deafness: implications for genetic studies in isolated populations. *Hum Mol Genet.* 6:2163-72, 1997
15. Kelley PM, Harris DJ, Comer BC, Askew JW, Fowler T, Smith SD, Kimberling WJ. Novel mutations in the connexin 26 gene (GJB2) that cause autosomal recessive(DFNB1) hearing loss. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 792—729

16. Scott DA, Kraft ML, Carmi R, Ramesh A, Elbedour K, Yairi Y. et al., Identification of mutations in the connexin 26 gene that cause autosomal recessive nonsyndromic hearing loss. *Hum Mutat* 1998;11:387-394
17. Yan D, Park HJ, Ouyang XM, Pandya A, Doi K, Erdenetungalag R et al., Evidence of a founder effect for the 235delC mutation of GJB2 (connexin 26) in east Asians. *Hum Genet.* 2003 Dec;114:44-50.
18. Zelante L, Gasparini P, Estivill X, Melchionda S, D'Agruma L, Govea N et al., Connexin26 mutations associated with the most common form of non-syndromic neurosensory autosomal recessive deafness (DFNB1) in Mediterraneans. *Hum Mol Genet.* 1997 ;6:1605-9.
19. Brookhouser P.E., Nongenetic sensorineural hearing loss in children. Canalis RE, Lambert PR (eds) in *The Ear* (ed 1) Massachusetts, Lippicott Williams and Wilkins 2000.p.489
20. Kalay E, Caylan R, Kremer H, de Brouwer AP, Karaguzel A. , GJB2 mutations in Turkish patients with ARNSHL: prevalence and two novel mutations. *Hear Res.* 2005 May; 203 :88-93.
21. Morton N.E., Genetic epidemiology of hearing impairment. *Ann N Y Acad Sci* 1991;630:16-31
22. Vlahović S, Sindija B., The influence of potentially limiting factors on paediatric outcomes following cochlear implantation, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 68 (9) (2004) 1167–1174.

23. Gérard JM, Deggouj N, Hupin C, Buisson AL, Monteyne V, Lavis C. et al., Evolution of communication abilities after cochlear implantation in prelingually deaf children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 74 (2010) 642–648
24. Francis HW, Pulsifer MB, Chinnici J, Nutt R, Venick HS, Yeagle JD, Niparko JK., Effects of central nervous system residua on cochlear implant results in children deafened by meningitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130: 604-611.
25. Pyman B, Blamey P, Lacy P, Clark G, Dowell R. The development of speech perception in children using cochlear implants: effects of etiologic factors and delayed milestones. *Am J Otol.* 2000;21:57-61.
26. Taitelbaum-Swead R, Brownstein Z, Muchnik C, Kishon-Rabin L, Kronenberg J, Megirov L et al., Connexin-associated deafness and speech perception outcome of cochlear implantation, *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 132 (5) (2006) 495–500.
27. Estivill X, Fortina P, Surrey S, Rabionet R, Melchionda S, D'Agruma L et al., Connexin-26 mutations in sporadic and inherited sensorineural deafness. *Lancet* 1998; 351: 394—398
28. Snoeckx RL, Huygen PL, Feldmann D, Marlin S, Denoyelle F, Waligora J. et al., GJB2 mutations and degree of hearing loss: a multicenter study. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 945—957
29. Matsunaga T., Value of Genetic Testing in the Otological Approach for Sensorineural Hearing Loss *Keio J Med* 2009; 58(4): 216—222

30. Akyıldız N. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi Vol 1 Bilimsel Tıp Yayınevi. Ankara, 1998; Temporal Kemik ve İşitme Organının Anatomisi s: 22-57
31. Ballenger JJ., Snow JB. Otolaryngology Head and Neck Surgery. 15th edition. Williams and Wilkins. Baltimore. Anatomy of the Ear. 1996 838-857
32. Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Schüller DE. 3th ed. Mosby Year Book, St. Louise, 1998. Vol 4. Anatomy of the Skull Base, Temporal Bone, External Ear and Middle Ear. 2533-2546
33. Çakır N. Otolaringoloji, Baş ve Boyun Cerrahisi. 2. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri 1999. Kulak Anatomisi ve İşitme Fizyolojisi 2-15.
34. Paparella MM, Schumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL Otolaryngology 3th edition W.B. Saunders Company, Philadelphia. 1991 Volume 1 Basic Sciences and Related Principles. 199-205
35. Kuran O. Sistemik Anatomi. İstanbul 1983. 759-788
36. Brownell WE. Outer Hair Cell Electromotility and Otoacoustic Emissions. Ear Hear 1990;11:82-92
37. Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Schüller DE. 3th ed. Mosby Year Book, St. Louise, 1998. Vol 4. Meniere Disease and Other Peripheral Disorders 2672-2705
38. Akyıldız N. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi Vol 1 Bilimsel Tıp Yayınevi. Ankara, 1998; İşitme Fizyolojisi s:77-128

39. Ballenger JJ., Snow JB. Otorinolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. 15. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri 2000. İşitme ve Vestibüler Sistemlerin Fizyolojisi 879-900
40. Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Schüller DE. 3th ed. Mosby Year Book, St. Louise, 1998. Vol 4. Physiology of the Auditory System. 2831-2875
41. Paparella MM, Schumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL Otolaryngology 3th edition W.B. Saunders Company, Philadelphia. 1991 Volume 1 Dynamic Properties of the Fluids 206-217
42. Paparella MM, Schumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL Otolaryngology 3th edition W.B. Saunders Company, Philadelphia. 1991 Volume 1 Electrophysiology of the Peripheral Auditory System 219-253
43. Willems P.J., Genetic causes of hearing loss. New Eng J Med.2000;342:1101-1109
44. Harrell RW .Puretone evaluation. Katz JBurkard RF,Medwedsky L eds. 5.baskı. Handbook of Clinical Audiology. 2002.s.82
45. Denoyelle F, Marlin S, Weil D, Moatti L, Chauvin P, Garabédian EN, Petit C. 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.
46. Fischel Ghodsian N. Mitochondrial mutations and hearing loss: paradigm for mitochondrial genetics. Am J Hum Genet 1998;62:15-19
47. Kenna MA. Neonatal hearing screening. Pediatr Clin N Am. 2003;50:301-313

48. Josephson GD, Grundfast KM. Genetic hearing impairment in children. Canalis RE, Lambert PR (eds) in The Ear 1. baskı Massachusetts, Lippicott Williams and Wilkins 2000 p.511
49. Bitner-Glindzicz M. Hereditary deafness and phenotyping in humans. Br Med Bull 2002;63:73-94
50. Petersen MB. Non-syndromic autosomal dominant deafness. Clin Genet 2002;62:1-13
51. Ensink RJ, Huygen PL, Cremers CW. The clinical spectrum of maternally transmitted hearing loss. Adv Otorhinolaryngol. 2002;61:172-83
52. Estivill X, Gasparini P., The Connexin-deafness homepage: <http://davinci.crg.es/deafness/index.php>
53. Van Camp G., Smith R., Hereditary hearing loss home page, <http://hereditaryhearingloss.org/>
54. Bruzzone R, White TW, Paul DL. Connections with connexins:the molecular basis of direct intercellular signaling. Eur J Biochem. 238:1-27,1996
55. Denoyelle F, Lina G, Petit C. DFNA3. Adv Otorhinolaryngol 2002;61: 47-52
56. Kelsell DP, Dunlop J, Stevens HP, Lench N, Liang JN, Parry G et al., Connexin 26 mutations in hereditary non-syndromic sensorineural deafness. Nature 1997;387:80-83
57. McGuirt WT, Prasad SD, Cucci RA, Gren GE, Smith RJH Clinical presentation of DFNB1 Adv Otorhinolaryngol 2002;61:113-119

58. Kikuchi T, Adams JC, Paul DL, Kimura RS. Gap junction systems in the rat vestibular labyrinth: immunohistochemical and ultrastructural analysis. *Acta Otolaryngol.* 1994 Sep;114(5):520-528.
59. Usami S, Koda E, Tsukamoto K, Otsuka A, Yuge I, Asamura K et al., Molecular diagnosis of deafness: impact of gene identification. *Audiol Neurotol* 2002;7: 185–90.
60. Morton C.C. Genetics, genomics and gene discovery in the auditory system. *Hum Mol Genet* 2002;11:1229–40.
61. Thönissen E, Rabionet R, Arbones ML, Estivill X, Willecke K, Ott T. Human connexin26 (GJB2) deafness mutations affect the function of gap junction channels at different levels of protein expression. *Hum Genet* 2002;111:190-197
62. Kumar NM, Gilula NB: The gap junction communication channel. *Cell* 1996;84:381-388
63. Petit C, Levilliers J, Hardelin JP. Molecular genetics of hearing loss. *Annu Rev Genet.* 2001;35:589:646
64. Grundfast KM, Atwood JL, Chuong D. Genetics and molecular biology of deafness. *Otolaryngol Clin North Am* 1999;32:1067-1088
65. Gasparini P, Estivill X, Volpini V, Totaro A, Castellvi-Bel S, Govea N et al., Linkage of DFNB1 to nonsyndromic neurosensory autosomal recessive deafness in Mediterranean families. *Europ J Hum Genet* 1997;5:83-88
66. Gasparini P, Rabionet R, Barbujani G, Melchionda S, Petersen M, Brøndum-Nielsen K et al. Genetic Analysis Consortium of GJB2 35delG: High carrier

frequency of the 35 delG deafness mutation in European populations. *Europ J Hum Genet* 2000;8:19-23

67. Fuse Y, Doi K, Hasegawa T, Sugii A, Hibino H, Kubo T. Three novel connexin26 gene mutations in autosomal recessive non-syndromic deafness. *Neuroreport*. 1999 ;10:1853-1857.
68. Morell RJ, Kim HJ, Hood LJ, Goforth L, Friderici K, Fisher R et al. Mutations in the connexin 26 gene (GJB2) among Ashkenazi Jews with nonsyndromic recessive deafness. *N Engl J Med*. 1998;339:1500-5.
69. Park HJ, Hahn SH, Chun YM, Park K, Kim HN. Connexin 26 mutations associated with nonsyndromic hearing loss. *Laryngoscope* 2000;110:1535-1538
70. Usami S, Abe S, Akita J, Namba A, Shinkawa H, Ishii M et al. Prevalence of mitochondrial gene mutations among hearing impaired patients. *J Med Genet*. 2000 Jan;37(1):38-40.
71. Francis HW, Niparko JK. Cochlear implantation update. *Pediatr Clin N Am* 50 (2003) 341–361
72. Djourno A, Eyries C. Prothese auditive par excitation electrique a distance du nerf sensoriel a l'aide d'un bobinage inclus a demeure. *Presse Med* 1957;35:14–7
73. Centers for Disease Control and Prevention. National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities. Hearing loss (1999). <http://www.cdc.gov/ncbddd/dd/ddhi.htm>.
74. A. McConkey Robbins, D.B. Koch, M.J. Osberger, S. Zimmerman-Phillips, L. Kishon-Rabin, Effect of age at cochlear implantation on auditory skill

- development in infants and toddlers, *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 130 (May (5)) (2004) 570–574.
75. A.L.M. Moret, M.C. Bevilacqua, O.A. Costa, Cochlear implant: hearing and language in pre-lingual deaf children, *Pro-Fono Revista de Atualizac,ao Cientifica* 19 (July–September (3)) (2007) 295–304.
 76. S.B. Waltzman, J.T. Roland, Cochlear implantation in children younger than 12 months, *Pediatrics* 116 (October (4)) (2005) 487–493.
 77. Glasscock-Shambaugh *SURGERY of the EAR* Fifth Edition 2003 chapter 30 (s. 576-612)
 78. Cheng AK, Rubin HR, Powe NR, Mellon NK, Francis HW, Niparko JK., Cost-utility analysis of the cochlear implant in children. *JAMA* 2000;284:850–6.
 79. O'Neill C. A cost-utility analysis of pediatric cochlear implantation. *Laryngoscope* 2000;110:156–60.
 80. Summerfield AQ, Marshall DH, Davis AC. Cochlear implantation: demand, costs, and utility. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1995;166:245–8.
 81. Palmer CS, Niparko JK, Wyatt JR, Rothman M, de Lissovoy G., A prospective study of the cost-utility of the multichannel cochlear implant. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:1221–8.
 82. Wyatt JR, Niparko JK, Rothman M, deLissovoy G. Cost utility of the multichannel cochlear implants in 258 profoundly deaf individuals. *Laryngoscope* 1996;106:816–21.
 83. *Current Otolaryngology e-book / XVI. Implants > Chapter 69. Cochlear Implants*

84. A. Geers, J. Nicholas, J. Moog, Estimating the influence of cochlear implantation on language development in children, *Audiol. Med.* 5 (2007) 262–273.
85. M.E. Tait, T.P. Nikolopoulos, M.E. Lutman, Age at implantation and development of vocal and auditory preverbal skills in implanted deaf children, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 71 (April (4)) (2007) 603–610.
86. I. Anderson, V. Weichbold, P.S. D’Haese, J. Szuchnik, M.S. Quevedo, J. Martin, et al., Cochlear implantation in children under the age of two—what do the outcomes show us? *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 68 (2004) 425–431.
87. M. Manrique, A. Ramos, C. Morera, C. Cenjor, M.J. Lavilla, M.S. Boleas, et al., Analysis of the cochlear implant as a treatment technique for profound hearing loss in pre and post locative patients, *Acta Otorrinolaringol. Esp.* 57 (January (1)) (2006) 2–23.
88. A. Geers, Speech, language and reading skills after early cochlear implantation, *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 130 (2004) 634–638.
89. R.F. Holt, Svirsky MA, An exploratory look at paediatric cochlear implantation: is earliest always best? *Ear Hear.* (March) (2008).
90. Sennaroğlu L., Koklear İmplantasyon. Onur Çelik. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi, İstanbul: Turgut Yayıncılık; 2002. s.326-38.
91. P.E. Spencer, Individual differences in language performance after cochlear implantation at one to three years of age: child, family, and linguistic factors, *J. Deaf Stud. Deaf Educ.* 9 (Fall (4)) (2004) 395–412.

92. M. Mondain, M. Sillon, A. Vieu, A. Levi, F. Reuillard-Artieres, O. Deguine, et al., Cochlear implantation in prelingually deafened children with residual hearing, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 63 (2002) 91–97.
93. E. Fitzpatrick, R. McCrae, D. Schramm, A retrospective study of cochlear implant outcomes in children with residual hearing *BMC Ear, Nose Throat Disord.* 6 (2006) 7.
94. F. Artie` res, A. Vieu, M. Mondain, A. Uziel, F. Venail, Impact of early cochlear implantation on the linguistic development of the deaf child, *Otol. Neurotol.* 30 (2009) 736–742.
95. T.P. Nikolopoulos, S.M. Archbold, G.M. O'Donoghue, Does cause of deafness influence outcome after cochlear implantation in children? *Pediatrics* 118 (October (4)) (2006) 1350–1356.
96. R.F. Holt, Kirk KI Speech and language development in cognitively delayed children with cochlear implants, *Ear Hear.* 26 (April (2)) (2005) 132–148.
97. S. Berrettini, F. Forli, E. Genovese, R. Santarelli, E. Arslan, A.M. Chilosi, et al., Cochlear implantation in deaf children with associated disabilities: challenges and outcomes, *Int. J. Audiol.* 47 (April (4)) (2008) 199–208.
98. R.L. Snoeckx, P.L. Huygen, D. Feldmann, S. Marlin, F. Denoyelle, J. Waligora, et al., GJB2 mutations and degree of hearing loss: a multicenter study, *Am. J. Hum. Genet.* 77 (December (6)) (2005) 945–57.
99. S.S. Connell, S.I. Angeli, H. Suarez, A.V. Hodges, T.J. Balkany, X.Z. Liu, Performance after cochlear implantation in DFNB1 patients, *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 137 (October (4)) (2007) 596–602.

100. Bauer PW, Geers AE, Brenner C, Moog JS, Smith RJ. The Effect of *GJB2* Allele Variants on Performance After Cochlear Implantation / *Laryngoscope*, 113:2135–2140, 2003
101. A. Ramos, C. Rodri'guez, S. Borkoski, J.M. Cuya' s, J.C. Falco' n, L. Goenaga, et al., Cochlear implant in hypoacusis with alteration of connexin 26, *Acta Otorrinolaringol. Esp.* 58 (May (5)) (2007) 198–201.
102. H.W. Francis, M.B. Pulsifer, J. Chinnici, R. Nutt, H.S. Venick, J.D. Yeagle, et al., Effects of central nervous system residua on cochlear implant results in children deafened by meningitis, *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 130 (2004) 604–611.
103. M.T. Le Normand, C. Parisse, H. Cohen, Lexical diversity and productivity in French preschoolers: developmental, gender and sociocultural factors, *Clin. Linguist. Phon.* 22 (1) (2008 Jan) 47–58.
104. R.I. Ariaga, L.C.T. Fenson, S.J. Pethick, Scores on the MacArthur communicative development inventory of children from low- and middle-income families, *Appl. Psycholing.* 19 (1998) 209–223.
105. K.G. Noble, B.D. McCandliss, M.J. Farah, Socio-economic gradients predict individual differences in neurocognitive abilities, *Dev. Sci.* 10 (July (4)) (2007) 464–480.
106. S. Powers, Influences of student and family factors on academic outcomes of mainstream secondary school deaf students, *J. Deaf Stud. Deaf Educ.* 8 (2003) 57–58.
107. Allum JHJ, Baumgartner WD. Multi-language international perceptual test battery for comparing performance of children in different countries:

evaluation of auditory responses to speech (EARS), in: Proceedings of the 3rd European Symposium on Paediatric Cochlear Implantation, 5-8 June 1996.

108. Archbold S., Organisation of the Nottingham paediatric cochlear implant programme, *Central East Eur. J.* 1 (1) (1996) 20—27.
109. Archbold S., Monitoring progress in children at the preverbal stage, in: B. McCormick et al. (Eds.), *Cochlear Implants for young children*, Whurr, London, 1994, pp. 197—213.
110. Erber NP, Alencewicz CM. Audiologic evaluation of deaf children, *J. Speech Hear. Dis.* 41 (1976) 256—267.
111. Tyler R.S., Holstad BA. A closed-set speech perception test for hearing-impaired children, Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, University of Iowa, Iowa City, IA, 1987.
112. Erber N.P. *Auditory Training*, A.G. Bell Association for the Deaf, Washington DC, 1982.
113. Robbins AM, Renshaw JJ, Berry SW. Evaluating meaningful auditory integration in profoundly hearing-impaired children, *Am. J. Otol.* 12 (Suppl.) (1991) 114—150.
114. Robbins A.M., Osberger MJ. *The meaningful use of speech scale*, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN., 1992.
115. Sevinç Ş., Ataş A., Özkan S., Sennaroğlu L., Saraç S., Gürsel B. Normalization and Adaptation of a Turkish Version of EARS, 7th International Cochlear Implant Conference, September 4th-6th, 2002, Manchester/ UK.

116. Coninx F., Weichbold V., Tsiakpini L., LittleEARS Auditory Questionnaire, MED-EL, Innsbruck, 2003.
117. May-Mederake B, Kuehn H, Vogel A, Keilmann A, Bohnert A, Mueller S et al., Evaluation of auditory development in infants and toddlers who received cochlear implants under the age of 24 months with the LittleEARS Auditory Questionnaire, *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 74 (2010) 1149–1155
118. Kremer H, Hoefsloot LH. Molecular diagnosis of hereditary hearing impairment. *Adv Otorhinolaryngol.* 2002; 61:11-27.
119. Nance WE. The genetics of deafness. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2003;9(2):109-119
120. Prezant TR, Agapian JV, Bohlman MC, Bu X, Oztas S, Qiu WQ. et al., Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness. *Nat Genet* 1993; 4: 289–294
121. Morton CC, Nance WE. Newborn hearing screening-a silent revolution. *N Engl J Med* 2006; 354: 2151–2164
122. Smith RJ, Bale JF Jr, White KR. Sensorineural hearing loss in children. *Lancet* 2005; 365: 879–890
123. Steel KP, Kros CJ. A genetic approach to understanding auditory function *Nat Genet* 2001;27:143-149
124. Kikuchi T, Kimura RS, Paul DL, Takasaka T, Adams JC. Gap junction systems in the mammalian cochlea. *Brain Res Brain Res Rev* 2000;32:163–6.

125. Rabionet R, Zelante L, Lopez –Bigas N, D’Aruma L, Melchionda S, Restagno G. et al. Molecular basis of childhood deafness resulting from mutations in the GJB2 (connexin26) gene. *Hum Genet* 2000;1:40-44
126. Brobby GW, Muller-Mhysok B, Hortsman RD. Connexin 26 R143W mutation associated with recessive nonsyndromic sensorineural deafness in Africa. *N Engl J Med*. 1998;338:548-550
127. Hammelmann C, Amedofu Gk, Albrecht K, Muntau B, Gelhaus A, Brobby GW, Hortsman RD. Pattern of connexin 26 (GJB2) mutations causing sensorineural hearing impairment in Ghana. *Hum Mutat*. 2001;18:84-85
128. Jaber L, Shohat M, Bu X, Fischel-Ghodsian N, Yang HY, Wang SJ, Rotter JI. Sensorineural deafness inherited as a tissue specific mitochondrial defect. *J med Genet* 1992;29:86-90
129. Yoshinaga-Itano C, Sedey AL, Coulter DK, Mehl AL., Language of early- and later-identified children with hearing loss. *Pediatrics* 1998; 102: 1161–1171
130. Matsunaga T, Hirota E, Bito S, Niimi S, Usami S. Clinical course of hearing and language development in GJB2 and non-GJB2 deafness following habilitation with hearing aids. *Audiol Neurotol* 2006; 11: 59–68
131. Green GE, Scott DA, McDonald JM, Woodworth GG, Sheffield VC, Smith RJ. 1999. Carrier rates in the midwestern United States for GJB2 mutations causing inherited deafness. *JAMA* 281:2211–2216.
132. Tong MC, Leung EK, Au A, Lee W, Yue V, Lee KY et al., Age and outcome of cochlear implantation for patients with bilateral congenital

deafness in a Cantonese- speaking population, *Ear Hear.* 28 (2 Suppl.) (2007) 56S–58S

133. Connor C.M., Zwolan T.A. , Examining multiple sources of influence on the reading comprehension skills of children who use cochlear implants, *J. Speech Lang. Hear. Res.* 47 (3) (2004) 509–526.
134. Rajput K, Brown T, Bamiau DE., Aetiology of hearing loss and other related factors versus language outcome after cochlear implantation in children, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 67 (5) (2003) 497–504.
135. Clark G.M., ed. *Cochlear Implants*. Bologna, Italy: Monduzzi Editore; 1997.
136. Clopton BM, Spelman FA, Miller JM. Estimates of essential neural elements for stimulation through a cochlear prosthesis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1980;89:5–7.
137. Cohen-Salmon M, Ott T, Michel V, Hardelin JP, Perfettini I, Eybalin M. et al., Targeted ablation of connexin26 in the inner ear epithelial gap junction network causes hearing impairment and cell death. *Curr Biol* 2002;12:1106–11.
138. Nadol JB Jr, Shiao JY, Burgess BJ, Ketten DR, Eddington DK, Gantz BJ. et al., Histopathology of cochlear implants in humans. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110: 883–91.
139. Fukushima K, Sugata K, Kasai N, Fukuda S, Nagayasu R, Toida N. et al., Better speech performance in cochlear implant patients with *GJB2* -related deafness. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 62 (2002) 151–157
140. Mesolella M, Tranchino G, Nardone M, Motta S, Galli V. Connexin 26 mutations in nonsyndromic autosomal recessive hearing loss: speech and

hearing rehabilitation / International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology (2004) 68, 995—1005

141. Matsushiro N, Doi K, Fuse Y, Nagai K, Yamamoto K, Iwaki T. et al., Successful cochlear implantation in prelingual profound deafness resulting from the common 233delC mutation of the GJB2 gene in the Japanese. *Laryngoscope* 2002;112:255–61.
142. Knutson JF, Ehlers SL, Wald RL, Tyler RS., Psychological predictors of pediatric cochlear implant use and benefit, *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* (Suppl.) 185 (2000) 100–103.
143. Loundon N, Busquet D, Roger G, Moatti L, Garabedian EN. Audiophonological results after cochlear implantation in 40 congenitally deaf patients: preliminary results, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 56 (2000) 9–21.
144. Catroppa C. Anderson V. Attentional skills in the acute phase following pediatric traumatic brain injury, *Child Neuropsychol.* 5 (1999) 251–264.
145. Hamzavi J, Baumgartner WD, Egelierler B, Franz P, Schenk B, Gstoettner W. Follow up of cochlear implanted handicapped children, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 56 (1999) 169–174
146. Sinnathuray AR, Toner JG, Clarke-Lytle J, Geddis A, Patterson CC, Hughes AE. Connexin 26 (*GJB2*) Gene-Related Deafness and Speech Intelligibility After Cochlear Implantation / *Otology & Neurotology*, Vol. 25, No. 6, 2004 , Nov;25(6):935-42.
147. Sinnathuray AR, Toner JG, Geddis A, Clarke-Lytle J, Patterson CC, Hughes AE. Auditory perception and speech discrimination after cochlear

implantation inpatients with connexin 26 (GJB2) gene-related deafness. *Otol Neurotol.* 2004;25:930-934.

148. Dahl HH, Wake M, Sarant J, Poulakis Z, Siemering K, Blamey P. Language and speech perception outcomes in hearing-impaired children with and without connexin 26 mutations, *Audiol. Neurotol.* 8 (5) (2003) 263–268.
149. Cullen RD, Buchman CA, Brown CJ, Copeland BJ, Zdanski C, Pillsbury HC 3rd, Shores CG. Cochlear implantation for children with GJB2-related deafness, *Laryngoscope* 114 (8) (2004) 1415–1419.
150. Lustig LR, Lin D, Venick H, Larky J, Yeagle J, Chinnici J. et al., GJB2 gene mutations in cochlear implant recipients: prevalence and impact on outcome, *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 130 (5) (2004) 541–546.
151. Green GE, Scott DA, McDonald JM, Teagle HF, Tomblin BJ, Spencer LJ. et al., Performance of cochlear implant recipients with GJB2-related deafness. *American Journal of Medical Genetics* 109:167–170 (2002)
152. Reinert J, Honegger F, Gürtler N. High homogeneity in auditory outcome of pediatric CI-patients with mutations in Gap-Junction-Protein Beta2 / *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 74 (2010) 791–795
153. Kawasaki A, Fukushima K, Kataoka Y, Fukuda S, Nishizaki K. Using assessment of higher brain functions of children with GJB2-associated deafness and cochlear implants as a procedure to evaluate language development, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 70 (8) (2006) 1343–1349.
154. Wiley S, Choo D, Meinen-Derr J, Hilbert L, Greinwald J. GJB2 mutations and additional disabilities in a pediatric cochlear implant population, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 70 (3) (2006) 493–500.

8. ÖZET

Genetik Sendromik Olmayan İşitme Kayıplarında GJB2 (Connexin 26) Gen Mutasyonlarının Koklear İmplant Performansı Üzerine Etkileri

Bu çalışma genetik sendromik olmayan işitme kayıplı hastalarda GJB2 (Connexin 26) gen mutasyonlarının koklear implant performansı üzerine etkilerinin saptanması için yapılmıştır.

Bu amaçla Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 2006 – 2008 yılları arasında genetik sendromik olmayan bilateral sensörinöral işitme kaybı nedeniyle koklear implant takılmış 65 çocuk hastada Cx-26 gen mutasyonu taranmıştır. İşitsel performans değerlendirmesi MAIS, MUSS ve LittleEARS test bataryaları ile preoperatif dönemde ve postoperatif 1, 6 ve 12. aylarda yapılmıştır.

Altmış beş hastanın 22'sinde Cx-26 mutasyonları saptanmıştır. Tüm hastalar implantasyon sonrası performans değerlendirmelerinde anlamlı bir artış göstermiştir ($p<0.01$). Bununla birlikte mutasyon olan ve olmayan hastalar koklear implantasyon sonrası işitsel performans açısından kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı görülmüştür.

Çalışmamızda ayrıca hastanın eğitimsel ve gelişimsel performansını etkileyebilecek ek problemlerin koklear implantasyonun işitsel sonuçlarını olumsuz yönde etkilediği görülmüştür. Preoperatif dönemde en az 3 ay düzenli cihaz kullanan hastaların implantasyon sonrası daha iyi işitsel performans sergiledikleri saptanmıştır. Yine aile ilgisinin yüksek olmasının işitsel performansı olumlu yönde etkilediği belirlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Koklear İmplant, işitsel performans, connexin mutasyonu

9. ABSTRACT

Effects of GJB2 (Connexin 26) Gene Mutations on Cochlear Implant Performance in Genetic Non-Syndromic Hearing Loss

The aim of this study was to analyse the effects of GJB2 (Connexin 26) gene mutations on the cochlear implant performance genetic non-syndromic hearing loss.

Sixty-five children who underwent cochlear implantation due to genetic non-syndromic bilateral sensorineural hearing loss in Gazi University Faculty of Medicine ORL & HNS Department between 2006 and 2008 were screened for Cx-26 gene mutations. MAIS, MUSS and LittleEARS tests were performed for the analysis of the auditory performance after cochlear implantation.

Twenty-two of 65 patients had Cx-26 mutations. All the patients have had a comprehensive evaluation of development in auditory performance ($p < 0.01$). However, no significant differences were found between the mutation positive and negative groups in the term of auditory performance.

The patients with associated disabilities that can effect educational and developmental performance had poor outcomes of auditory performance after cochlear implantation. Patients who used hearing aids at least 3 months preoperatively had better auditory outcomes. This study also showed that higher family enthusiasm resulted in better outcomes.

Key words: Cochlear Implant, auditory performance, connexin mutation

10. ETİK KURUL ONAYI

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ, TIBBİ ETİK KURULU
MEDICAL ETHICS COMMITTEE OF MEDICAL FACULTY, UNIVERSITY OF GAZİANTEP
GAZİANTEP-TÜRKİYE

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU			
	ARAŞTIRMA ADI	Genetik sendromik olmayan işitme kayıplarına neden olan GJB2 (connexin 26) gen mutasyonlarının araştırılması		
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Doç. Dr. Yıldırım Bayazıt		
	KOORDİNATÖR MERKEZ			
	DESTEKLEYİCİ FİRMA			

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Değişiklik No./Tarihi	Dili
	PROTOKOL		
	ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLURU		
	OLGU RAPOR FORMU		

ÇALIŞMA ESASI	İYİ KLİNİK UYGULAMALAR KILAVUZU
----------------------	--

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2005-04-2	Tarih: 08/04/2005
	Fakültemizde yapılması tasarlanan ve yukarıda adı geçen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgelerin araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak 28/03/2005 tarihli Etik Kurul toplantısında incelenmesi sonucunda, adı geçen klinik araştırmanın yapılmasının uygunluğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL ÜYELERİ						
Ünvanı / Adı / Soyadı Etik Kurul Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. A. Tuncay Demiryürek Başkan	Farmakoloji	Gaziantep Ü. Tıp F. Farmakoloji AD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Levent Elbeyli Başkan Yardımcısı	Göğüs Cerrahisi	Gaziantep Ü. Tıp F. Göğüs Cerrahisi AD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Metin Kılınç Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Gaziantep Ü. Tıp F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof. Dr. Münife Neyal Üye	Nöroloji	Gaziantep Ü. Tıp F. Nöroloji AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dr. Hasan Herken Üye	Psikiyatri	Gaziantep Ü. Tıp F. Psikiyatri AD.	E	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	Katılmadı
Doç. Dr. Cemil Savaş Üye	Gastroente roloji	Gaziantep Ü. Tıp F. İç Hastalıkları AD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç. Dr. Metin Karakök Üye	Patoloji	Gaziantep Ü. Tıp F. Patoloji AD.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Yrd. Doç. Dr. Belgin Alaşehirli Üye	Farmakoloji	Gaziantep Ü. Tıp F. Farmakoloji AD.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Yrd. Doç. Dr. İclal Geyikli (Meram) Üye	Biyokimya	Gaziantep Ü. Tıp F. Biyokimya ve Klinik Biyokimya AD.	K	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	Katılmadı

* Araştırma ile İlişki

** Toplantıda Bulunma

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı : RECEP

Soyadı : KARAMERT

Doğum Yeri / Tarihi : DÜZCE / 04.06.1980

Eğitim : Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB – BBC Anabilim Dalı
(2005-2011)

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (1998-2005)

Kdz. Ereğli Anadolu Lisesi (1991-1998)

Alaplı Atatürk İlkokulu (1986-1991)

Yabancı Dil : İngilizce

Bilimsel Etkinlikler:

- 9.Uluslararası Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi sözel sunum ödülü

Genetik İşitme Kayıplarında GJB2 (Connexin-26) Gen Mutasyonları 08-10 Nisan 2010

(Dr. Recep KARAMERT, Prof. Dr. Yıldırım Ahmet Bayazıt)

- Two Novel Missense Mutations in the Connexin 26 Gene in Turkish Patients with Nonsyndromic Hearing Loss

Biochem Genet (2010) 48:248–256 DOI 10.1007/s10528-009-9314-7

(Yılmaz A., Menevse S., Bayazıt Y., Karamert R., Ergin V., Menevse A.)

- Periferik Fasiyal Paralizi

Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2006;2(28):36-42

(Dr. Levent GÜRBÜZLER, Dr. Recep KARAMERT, Dr. Yıldırım Ahmet Bayazıt)

- Nörootoloji ve Lateral Kafa Tabanı Mikrocerrahisi Klinik Fellowship

Prof. Dr. Mario SANNA, Gruppo Otologico – Piacenza / İTALYA (07.06.2010 – 07.09.2010).

12. KABUL ve ONAY

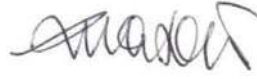
**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi Anabilim
Dalı Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma
aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.**

Tez Savunma Tarihi : 01/12/2010

BAŞKAN

**Prof. Dr. Suat ÖZBİLEN
Gazi Üniversitesi**



ÜYE

**Prof. Dr. Nebil GÖKSU
Gazi Üniversitesi**

ÜYE

**Prof. Dr. Fikret İLERİ
Gazi Üniversitesi**

ÜYE

**Prof. Dr. Ahmet KÖYBAŞIOĞLU
Gazi Üniversitesi**

ÜYE

**Prof. Dr. Yıldırım Ahmet BAYAZIT
Gazi Üniversitesi**