



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI
İÇ KULAK ANOMALİSİ TESPİT EDİLEN
HASTALARDA SINIFLANDIRMA VE
GENETİK ANALİZ

DR. ÜMİT YILMAZ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF.DR. MÜZEYYEN YILDIRIM BAYLAN



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

**İÇ KULAK ANOMALİSİ TESPİT EDİLEN
HASTALARDA SINIFLANDIRMA VE
GENETİK ANALİZ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ÜMİT YILMAZ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. MÜZEYYEN YILDIRIM BAYLAN

TEŞEKKÜR

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilimdalı'nda sürdürdüğüm asistanlık eğitimimde bilgi ve deneyimleri ile beni destekleyen, yönlendiren çok kıymetli hocalarım Prof. Dr. İsmail Topçu'ya, Doç Dr. Argun Ediz Yorgancılar'a, Doç. Dr. Vefa Kınış'a, Doç.Dr. Mehmet Akdağ'a, Doç. Dr. Aylin Gül'e, Doç. Dr. Beyhan Yılmaz'a, Doç Dr. Ferit Akil'e ve Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim dalından Doç.Dr. Mehmet Güli Çetinçakmak'a saygılarımı sunarım.

Asistanlık eğitimim sırasında her türlü zorluğu ve güzel günleri paylaştığım asistan arkadaşlarıma, Aziz koçak ve diğer tüm KBB personeline teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık sürecimdeki ve tezimin her aşamasında desteğini hiç esirgemeyen tez yöneticisi hocam Prof. Dr. Müzeyyen Yıldırım Baylan'a, şükranlarımı sunar ve teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında katkılarından dolayı Doç. Dr. Duygu Duman'a, Dr. Güney Bademci'ye ve Prof. Dr Mustafa Tekin'e teşekkür ederim.

Dr. ÜMİT YILMAZ

ÖZET

Amaç

Bu çalışmada sensörinöral işitme kaybıyla kliniğimize başvuran, görüntüleme yöntemleri ile iç kulak anomalisi tespit edilen hastaların değerlendirilmesi, sınıflandırılması ve bu hastaların genetik mutasyon analizinin saptanması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Dicle üniversitesi Kulak Burun Boğaz hastalıkları polikliniğine 2016 ile 2019 yılları arasında işitme kaybıyla başvuran ve çekilen temporal tomografi (BT) ve kulak manyetik rezonans (MR) ile iç kulak anomalisi tespit edilen hastalar üzerinde çalışılmıştır. Hastaların ayrıntılı anamnezleri, muayeneleri, işitme eşikleri bt ve mr bulguları kaydedilmiştir. Hastaların kan örnekleri alınarak uygun şartlarda Ankara Üniversitesi Çocuk Genetik Bilim Dalı tarafından incelenmiştir. DNA dizi analizi yöntemi ile Konneksin 26 (GJB2) ve enzimle kesim yöntemi ile mitokondriyal gen mutasyonları taranmıştır. Konneksin 26 ve mitokondriyal gen mutasyonları saptanmayan hastaların DNA örnekleri Miami Üniversitesi John P. Hussman Institute of Human Genomics laboratuvarında yeni nesil sekanslama yöntemlerinden olan tüm ekzom sekanslama yöntemi ile diğer nonsendromik işitme kaybı yaptığı bilinen bütün gen mutasyonları ve iç kulak anomalisi ile ilişkili olabilecek gen mutasyonları taranmıştır.

Bulgular

Çalışmamız iç kulak anomalisi bulunan 22 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda 22 hastada 44 kulak değerlendirildi. Bunlar içerisinde 40 kulakta iç kulak malformasyonları izlendi. Hastaların 18'sinde her iki kulakta iç kulak malformasyonu mevcut iken 4 hastada tek kulakta iç kulak malformasyonu mevcut idi. Bu dört kulağın ikisi sağ kulak, diğer ikisi sol kulak idi. Çalışmamızda 40 kulakta tespit edilen iç kulak anomalileri 8 kulakta (%20) inkomplet partiyon tip 2 (mondini deformitesi), 7 kulakta (%17,5) inkomplet partiyon tip 1, 6 kulakta (%15) izole genişlemiş vestibuler akuadukt, 6 kulakta (%15) koklear hipoplazi, 5 kulakta (%12,5) michel anomalisi, 2 kulakta (%5) koklear aplazi, 1 kulakta (%2,5) ortak kavite ve 1

kulakta (%2,5) VII ve VIII kranial sinir agenezi izlendi. 4 kulakta (%10) koklear hipoplazi ve genişlemiş vestibuler akuadukt mevcut idi. Bu hastalarda vestibül normal izlendi. Hiçbir hastada sendrom bulgusu yoktu.

Çalışmamızda iç kulak anomalisi tespit edilen yirmi iki hastamızın 12'sinin genetik analizleri sonuçlandırılabilirdi. Bu 12 hastanın altısında herhangi bir mutasyon saptanmadı. Dört hastada SLC26A4 mutasyonu, iki hastada GJB2(CX26) tespit edildi. SLC26A4 mutasyonu saptanan dört hastanın bir tanesinde bilateral hipoplazik koklea, birinde bilateral genişlemiş vestibuler akuadukt mevcut. Diğer iki hastada bilateral genişlemiş vestibuler akuadukt ve hipoplazik koklea saptandı. GJB2(CX26) mutasyon saptanan 2 hastamızdan birinde bilateral michel anomalisi mevcutken, diğerinde bir kulakta inkomplet partision tip-1, bir kulakta inkomplet partision tip 2 mevcut idi. Geri kalan 10 hastamızın genetik analizi devam etmektedir

Sonuç

Çalışmamızda bölgemizde tespit ettiğimiz iç kulak anomalileri sınıflandırıldı. 4 hastada iç kulak anomalileri ilişkili SLC26A4 gen mutasyonları tespit edildi. 2 hastada non-sendromik işitme kaybı ile ilişkili GJB2(CX26) geninde mutasyon tespit edildi. Diğer hastalarımızda iç kulak anomalisi ilişkili yeni bir gen tespit edilmedi.

Anahtar sözcükler

Anomali, gen, iç kulak, işitme kaybı, mutasyon, sensorinöral, tüm genom dizileme

SUMMARY

Aim

In this study, it was aimed to evaluate and classify the patients who admitted to our clinic with sensorineural hearing loss and who had an inner ear anomaly by imaging methods and to determine the genetic mutation analysis of these patients.

Materials and Methods

We studied patients who presented to the Dicle University Otorhinolaryngology Outpatient Clinic with hearing loss between 2016 and 2019 and were diagnosed internal ear anomalies with temporal computerized tomography (CT) and magnetic resonance (MR). Detailed anamnesis, examination, hearing thresholds, findings ct and mr of the patients were recorded. By taking blood samples of the patients, all result were examined by Ankara University Pediatric Genetics Department under appropriate conditions. Konneksin 26 (GJB2) and mitochondrial gene mutations were screened by DNA sequencing. The DNA samples of patients, whose Connexin 26 and mitochondrial gene mutations were not identified, were scanned at Miami University, John P. Hussman Institute of Human Genomics laboratory for other gene mutations, known to cause the other non-syndromic hearing losses and gene mutations that may be associated with inner ear anomalies, by using the whole exome sequencing method, which is one of the new generation sequencing methods

Results

Our study was performed on 22 patients with an inner ear anomaly. In our study, 44 ears were evaluated in 22 patients. Internal ear malformations were observed in 40 ears. While 18 patients had inner ear malformations in both ears, 4 patients had inner ear information in one ear. Two of the four ears were the right ear and the other two were the left ear. In our study, internal ear anomalies detected in 40 ears were incomplete partition type 2 (mondini deformity) in 8 ears (20%), incomplete partition

type 1 in 7 ears (17.5%), isolated enlarged vestibular aqueduct in 6 ears (15%), cochlear hypoplasia in 6 ears (15%), michel anomaly in 5 ears (12.5%), cochlear aplasia in 2 ears (5%), common cavity in 1 ears (2.5%) and VII and VIII cranial nerves agenesis in 1 ears (2.5%) were observed. There were cochlear hypoplasia and enlarged vestibular aqueduct in 4 ears (10%). Vestibule was normal in these patients. No patient had any signs of syndrome.

In our study, genetic analysis of 12 of our twenty-two patients with an inner ear anomaly could be concluded. No mutation was detected in six of these 12 patients. SLC26A4 mutation was detected in four patients and GJB2 (CX26) in two patients. One of four patients with SLC26A4 mutation had bilateral hypoplastic cochlea and one had bilateral enlarged vestibular aqueduct. In the other two patients, bilateral enlarged vestibular aqueduct and hypoplastic cochlea were detected. In 2 patients with GJB2 (CX26) mutation, one had bilateral michel anomaly, the other had an incomplete partition type-1 in one ear and an incomplete partition type 2 in one ear. Genetic analysis of the remaining 10 patients continues.

Conclusion

In our study, inner ear anomalies that we detected in our region were classified. SLC26A4 gene mutations related to inner ear anomalies were detected in 4 patients. In 2 patients with an inner anomaly mutation in the GJB2(CX26) gene associated with non-syndromic hearing loss was detected. No other gene related to inner ear anomaly was detected in our other patients.

Key words

All genome sequencing, anomaly, gen, hearing loss, inner ear, mutation, sensorineural

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET.....	iv
SUMMARY	vi
KISALTMALAR ve ŞEKİLLER TABLOSU	3
TABLolar	4
ŞEKİLLER	5
1.GİRİŞ	6
2.GENEL BİLGİLER.....	8
2.1. İç Kulağın Embriyolojisi	8
2.1.1. Membranöz labirentin gelişimi	10
2.1.2. Osseöz labirentin gelişimi	13
2.1.3. Koklear Akuaduktus gelişimi.....	14
2.2. İç Kulak Anatomisi	15
2.2.1 Korti organı	17
2.3. İşitme Fizyolojisi.....	21
2.4. İşitme Kayıplarında Görüntüleme.....	24
2.5. Görüntüleme Protokolleri.....	25
2.5.1. BT Görüntüleme	25
2.5.2. MR Görüntüleme.....	26
2.6. İç Kulak gelişim bozuklukları	27
2.6.1. Membranöz Labirent Malformasyonları	27
2.6.2. Kemik ve Membranöz Labirent Malformasyonları.....	27
2.7. İŞİTME KAYIPLARININ SINIFLANDIRMASI.....	41
2.7.1. Genetik Kalıtım	43
2.7.2. Sendromik İşitme Kayıpları	43
2.7.3. Nonsendromik İşitme Kaybı.....	46
2.8. Nonsendromik işitme kayıplı bireylerin genetik analizi	53
2.9. Genetik İşlemler ve Teknikler.....	54
2.9.1. Mikrodizin analizi	54
2.9.2. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR).....	55
2.9.3. DNA Dizi Analizi (sequencing DNA) Sanger yöntemi	55
2.9.4. Tüm ekzom sekanslama	56
2.10. İşitme Kayıplı Hastaların Tespiti ve Dökümantasyonu	57
2.11. İşitme Tarama protokolleri.....	59
3. MATERYAL VE METOD.....	60

4.	BULGULAR	62
5.	TARTIŞMA	66
6.	SONUÇ	71
8.	EKLER.....	78
8.1.	Hasta bilgi formu.....	78
8.2.	7-18 yaş arası hasta grubu için onam formu.....	79



KISALTMALAR ve ŞEKİLLER TABLOSU

ABR (Auditory Brainstem Response): İşitsel beyin sapı cevabı

ark.: Arkadaşları

BERA (Brainstem Evoked Response Audiometry): Beyin sapı tepkisel işitsel cevabı

CX26: Konneksin 26

DKY: dış kulak yolu

DTH: dış tüylü hücreler

GVA: Genişlemiş vestibuler akuadukt

İAK: internal akustik kanal

IDH: interdental hücre

İKM: İç kulak malformasyonları

İP-1: inkomplet partisyon tip-1

İP-2: inkomplet partisyon tip-2

İTH: iç tüylü hücreler

KADV: dilate vestibul ile koklear aplazi

KLA: komplet labirent aplazisi

mtDNA: mitokondriyal DNA

SNİK: Sensorinöral işitme kaybı

SNP: Tek nükleotid polimorfizmi

TM: tektoriyal membran

TABLÖLAR

Tablo 1 Jackler ve ark. iç kulak malformasyonları sınıflaması (30).....	29
Tablo 2 Sennaroğlu ve Bajin iç kulak malformasyonları sınıflaması (2017) (33).....	30
Tablo 3 işitme kaybı sınıflamaları (5).....	42
Tablo 4 iç kulak anomalilerinin sendromik nedenleri ve ilişkili genler(54).....	45
Tablo 5 40 iç kulak malformasyonunun sınıflandırması.....	63
Tablo 6 Hastaların dağılımı (SNİK=sensörinöral işitme kaybı, Gva=geniş vestibuler akuadukt, ip-1=inkomplet partiyon 1, ip-2= inkomplet partiyon 2)	64
Tablo 7 Tespit edilen iç kulak malformasyonlarının radyolojik bulguları.....	65
Tablo 8 iç kulak yapılarındaki anomali sayıları.....	66



ŞEKİLLER

Şekil 1	Embriyo büyüklüğü ve haftasına göre otik labirent gelişimi	8
Şekil 2	Gebeliğin 3.-4. haftalarında otik plaktan otokistin (otik vezikül) şekillenmesi (10).....	9
Şekil 3	Gebeliğin 4.-9. haftalarındaki membranöz labirentin gelişimi (10).....	11
Şekil 4	Kemik labirent ve içerisinde yer alan membranöz labirent görüntüsü(20)	15
Şekil 5	Koklea kesitleri (18).....	17
Şekil 6	Korti organı	17
Şekil 7	Potasyum kanalları ve konneksinler (27)	21
Şekil 8	Koklea kesiti konneksinlerin yerleşimi, dış tüylü hücreler ve iç tüylü hücre(23)	22
Şekil 9	İşitme sistemindeki elemanlar ve kodlayan genler.....	23
Şekil 10	Normal iç kulak yapılarının yüksek çözünürlüklü BT görüntüleri.	26
Şekil 11	Ağır T2 ağırlığında elde edilen yüksek çözünürlüklü MR görüntüleri).....	27
Şekil 12	Komple labirent aplazisi (michel anomalisi).....	32
Şekil 13	Dilate vestibule sahip koklear aplazi.....	33
Şekil 14	Tip 1 inkomplet partisyon	35
Şekil 15	İnkomplet partisyon tip 2	36
Şekil 16	Vestibul ve yarım daire kanallarının malformasyonları	39
Şekil 17	Aynı hastada bilateral genişlemiş vestibuler akuadukt	40
Şekil 18	İşitme kaybı nedeni olarak tanımlanan genler ve bu genlerin genomdaki lokalizasyonları(46)	43
Şekil 19	Non-sendromik olgularda iç kulak koklea kesitinde etkili olan gen ürünlerine bazı örnekler (10)	48
Şekil 20	Tüm ekzom sekanslama yönteminin akış şeması[44]	57

1.GİRİŞ

İnsanlarda duyuşal bozukluklar içinde en sık görüleni işitme kaybıdır. Kalıcı, orta, ağır derecede sensorinöral işitme kaybının (SNİK) prevalansının 1000 canlı doğumda 1 ile 3 arasında olduğu tahmin edilmektedir (1).

Yapılan çalışmalar, sensorinöral işitme kaybının (SNİK) %50'den fazlasının genetik faktörlerden kaynaklandığını göstermektedir (1). SNİK'li olguların çoğunda ek bulgular olmamasına rağmen, 400'den fazla genetik sendromda SNİK ek bir bulgu olarak tanımlanmıştır.

Genetik veya çevresel nedenler, iç kulağın gelişimini bozabilir, iç kulak anomalilerine neden olabilir. Bamiou ve ark. (2) SNİK'li çocukların yaklaşık üçte birinde bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme yoluyla iç kulak anomalisi bulunabileceğini bildirmişlerdir

İç kulak anomalileri ile ilgili literatürde yer alan ilk sınıflandırma Jackler ve ark (1987) yaptığı sınıflandırmadır ve aynı yazarın 1995'te yaptığı düzenlemelerle Jackler ve ark yaptığı sınıflandırma olarak literatürde yer almaktadır (3) (4). Radyolojik görüntülemelerdeki ilerlemeler ve histopatolojik çalışmalar sonucunda Sennaroğlu ve ark. 2002'de ve Sennaroğlu ve ark. 2017'de yayınladıkları çalışmalarda iç kulak anomalilerini yeniden sınıflandırmışlar (5) (6). Buna göre iç kulak anomalileri; koklear, vestibüler, semisirküler kanal, internal akustik kanal, vestibüler ve koklear akuadukt malformasyonları olarak belirlenmiş başlıklara göre sıralanmaktadır. Koklear malformasyon grubunda komplet labirentin aplazisi (michel aplazisi), rudimentar otokist, koklear aplazi, ortak kavite, kokleanın inkomplet partisionları (IP-I; IP-II; IP-III), koklear hipoplaziler (Tip-I; Tip-II; Tip-III; Tip-IV), geniş vestibüler akuadukt ve koklear apertür anomalileri alt grupları yer almaktadır (5) (6) (7) (8).

Son zamanlarda, insanlarda sensörinöral işitme kaybına yol açan patolojilerin fizyolojisinin anlaşılmasında önemli ilerleme kaydedilmiş olmasına rağmen, insan iç kulağının gelişiminin altında yatan moleküler mekanizmalar hakkındaki bilgimiz sınırlıdır. Omurgalı iç kulağın gelişiminde rol oynayan temel mekanizmalara ışık tutan, özellikle zebra balığı, tavuk ve farede olmak üzere çeşitli hayvan modellerinde mükemmel çalışmalar yapılmıştır (9) (10). Bununla birlikte, hayvan modeli

sistemlerinde tanımlanan genlerin sadece birkaçındaki mutasyonların insanlarda iç kulak anomalilerine neden olduğu gösterilmiştir, bu da iç kulağın gelişimini düzenleyen moleküler mekanizmaların farklı türler arasında sadece kısmen paylaşıldığını göstermektedir.

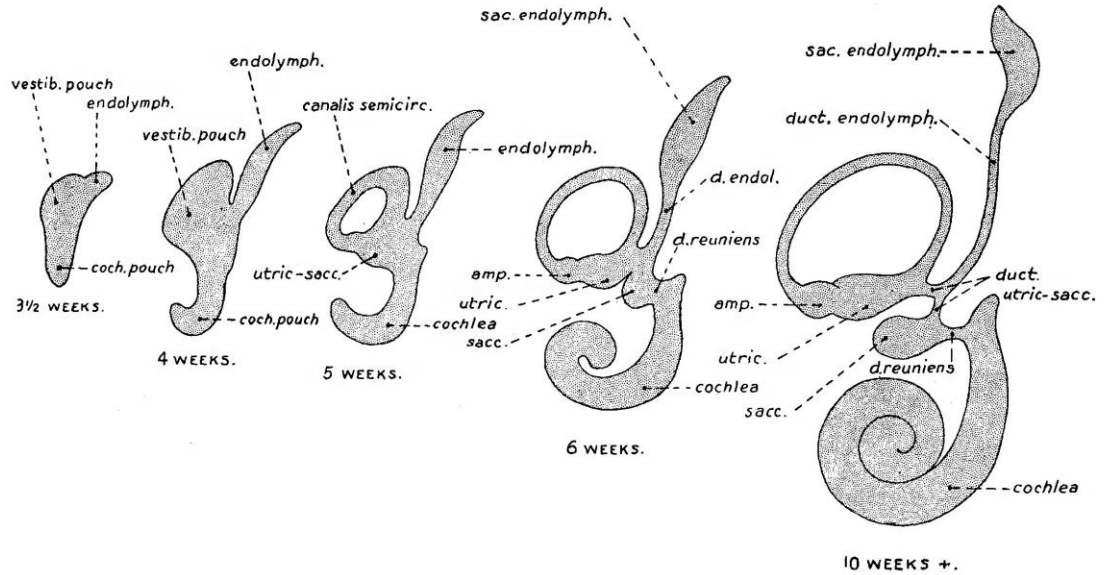
İç kulak anomalilerinin genetik temelini belirlenmesi, gelecekteki yeni tedavilerin temelini oluşturabilecek olan insan iç kulak gelişimi hakkında çok ihtiyaç duyulan bilgileri sağlayacaktır. Bu çalışmada bölgemizde sensörinöral işitme kaybı ile başvuran, iç kulak anomalisi saptadığımız hastaların anomalilerini incelemek, sınıflandırmak ve genetik analizini yapmak amaçlanmıştır.



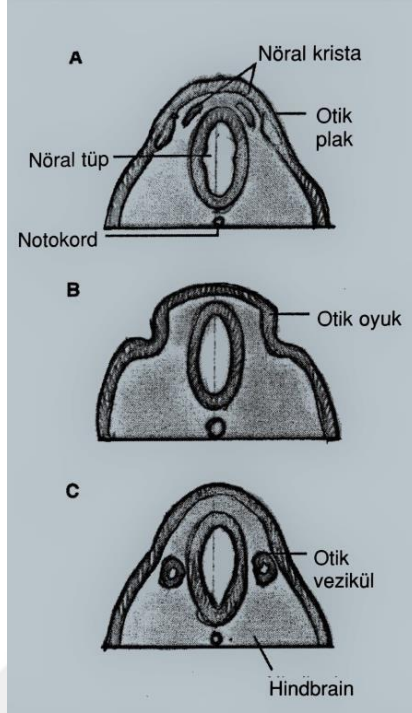
2.GENEL BİLGİLER

2.1. İç Kulağın Embriyolojisi

İç kulak filogenetik olarak ilk gelişen kulak bölümüdür. İç kulağın yapıları tamamen ektodermden gelişir. 3. gestasyonel haftada embriyonun sefalik lateral kısmındaki rhombensephalonun her iki tarafındaki yüzey ektodermin kalınlaşması olarak differansiye olur (11). Embriyo ortalama 2 ile 4 mm büyüklüğe ulaştığında (3. Haftanın sonunda), yüzey ektoderm kalınlaşmasıyla ile otik plak oluşur. Membranöz labirentin öncüsü olan otik plak, otokist ya da diğer ismiyle otik vezikülü geliştirir (şekil 2) (12). Otik plaktaki derin tabakadaki hücreler olgunlaşarak plak yapısı içe doğru çökmeye başlar. Böylece yan taraflarında akustiko-fasiyal tümsek bulunan nöral oluk ortaya çıkar. Akustikofasiyal tümsekler birleşip yüzey epitelinden ayrılıp vezikül benzeri yapı oluşturur (şekil 2). Otik vezikül oluşurken rhombencephalon ile vezikülün arasında vestibulokoklear ganglionu oluşur. Bu ganglion ortalama 4.-5. hafta civarında alt ve üst olarak iki kısma ayrılıp, spiral ve vestibüler ganglionları oluşturur (11) .



Şekil 1 Embriyo büyüklüğü ve haftasına göre otik labirent gelişimi (12)



Şekil 2 Gebeliğin 3.-4. haftalarında otik plaktan otokistin (otik vezikül) şekillenmesi (13)

Vestibülokoklear ganglionu oluşturan hücreler işitme için korti organına doğru; denge için ise duktus semisirkularis ve utrikulus içine doğru göç ederler (11). Otik vezikül ise gelişimine boyuna uzayarak devam eder (12). Embriyonun boyutu ortalama 8 mm olduğunda ise koklear ve vestibüler bölümler artık birbirinden ayrılmaya başlar (şekil 1) (11). Otik vezikülün kranial sınırı endolenfatik duktusu, kaudal sınırı ise koklear duktusu oluşturmak için yönlendirilir (12). Otik vezikülün ventralinde yer alan kısmından korti organı ve koklea oluşurken; dorsalinde yer alan kısmından ise utrikulus, duktus endolenfatikus, duktus utrikulosakkularis ve kanalis semisirkularis oluşur (11).

Vestibüler sistemin öncülüğünü utrikulosakküler bölüm yapar. Vestibüler sistem koklear sistemden önce şekillenip; vestibüler kesenin utriküler parçasından santral epitelin füzyonu sonucu semisirküler kanallara dönüşen üç adet dış cep gelişir. İlk olarak altıncı haftada süperior semisirküler kanal tamamlanırken, bunu takiben posterior ve en son gelişimini tamamlayan lateral semisirküler kanal olur. Aynı zamanda sakkül ve utrikülde gelişmeye başlayarak altıncı haftada utrikulosakküler duktusu meydana getirir.

Altıncı hafta civarında koklear duktus sakkülden köken alarak daralmaya başlar. Duktus reuniens sekizinci haftaya kadar görülebilmektedir. Koklear duktus sekizinci haftaya ulaşıldığı zaman 1.5 kıvrıma; onuncu haftaya ulaşıldığında ise 2,5 kıvrıma ulaşmaktadır (12). Yine bu dönem civarında duktus koklearisin skala vestibuli ile komşu kısmında Reissner membranı ve skala timpaniye komşu kısmında baziller membran oluşmaktadır (11).

İkinci ve üçüncü brankial arklar arasında oluşan otik vezikül içe migrasyon göstererek erişkin şekline onuncu haftada, erişkin boyutuna ise yirminci haftada ulaşmaktadır (şekil 1) (12).

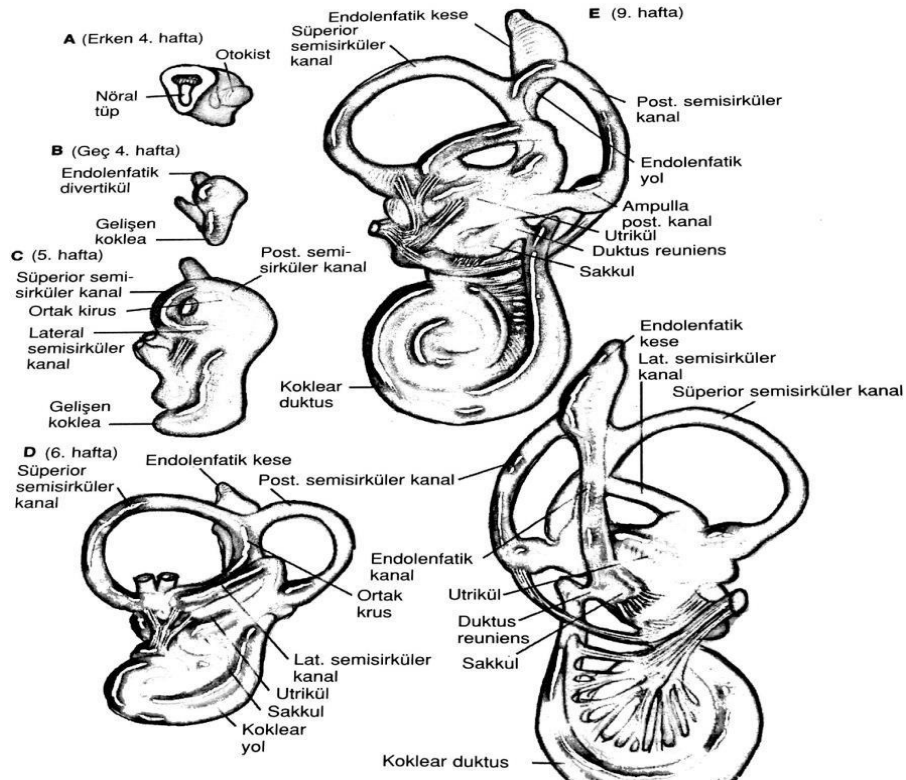
Otik vezikülün ektodermal epitelinden vestibüler sistemin duyusal epiteli, maküla, krista ve korti organı oluşur. Bu parçalar membranöz labirentin duvarında oluşur. Kokleanın duyusal epiteli ise medial duvarda iki kabarıklık şeklinde organize olarak kokleanın uzunluğu boyunca spiral şeklini almaktadır. İç kabarıklık yapan epitel yoğunlaşması; iç tüylü hücreler ve tektorial membrana dönüşürken; dış kabarıklık yapan diğer epitel yoğunlaşmasından ise dış tüylü hücreler oluşur. Destek hücreler ise iki kabarıklaşmadan da farklılaşarak oluşur (12). Korti organı koklear kanalın duvarındaki hücrelerden gelişir. Korti organının olgunlaşması bazal tabakadan apikal tabakaya doğru olmaktadır (11). Kokleanın bazal bölgesinin olgunlaşması 1-2 hafta önce olur. Ancak korti tüneli oluşumu 21. hafta civarında tamamlanırken, bu haftalarda bazal tabaka fonksiyon kazanmaya başlıyor (12). Ortalama 22. hafta civarında iç ve dış tüylü hücreler ve destek hücreleri oluşmaya başlar (11). Diğer yapıların aksine endolenfatik duktus ve kese gelişimi son trimesterde da devam eden nadir iç kulak oluşumlarından; bu yapılar erişkin yaşlarda gelişimini tamamlamaktadır (12).

Yaklaşık 12. hafta civarında koklear duktusun şekli, ilk olarak bazal kıvrımda değişim başlayarak ovalden üçgene doğru değişmeye başlamaktadır. Kemik labirentin etrafındaki mezodermden bu işleme katılır (12).

2.1.1. Membranöz labirentin gelişimi

Gebeliğin üçüncü haftasında fasiyoakustik primordium meydana gelmektedir. Üçüncü haftada vestibulokoklear ganglion epitelinden ayrılarak otikistinin ektoderminden oluşur. Vestibulokoklear gangliondan kaynaklanan lifler hedef organlara doğru

yönelerek gelişir. Dördüncü hafta civarında Otokist üzerinde yarım daire kanallarının kabartıları oluşur. Bunu takiben otokist yüzeyinde üç derin cep oluşur ve utrikulus ile ona açılan üç yarım daire kanalı, endolenfatik duktus ve kese ile sakkulus ve koklear duktus oluşumları birbirlerinden kopmaya başlamaktadır. Utrikulus ve yarım daire kanalları pars superior olarak isimlendirilir ve pars inferior olarak bilinen sakkulus ve koklear duktustan daha önce oluşumlarını tamamlarlar (14). Otokistin medial duvarındaki primordial maküla communis altıncı haftada iki bölüme ayrılarak, inferior bölümden sakkulusun makülası ile posterior yarım daire kanalının krista ampullaris; superior bölümden ise utrikulusun makülası ile superior ve lateral yarım daire kanallarının krista ampullarisleri oluşur (14). Altıncı haftada koklear duktus sakkulusun uzantısı olarak ve kıvrımlı şekildedir; daha sonra spiral biçimde giderek uzayan koklear duktus sekizinci haftada 2 1/2 tur dönüşünü tamamlamaktadır. Aynı dönemde yarım daire kanallarının lümenleri gelişir ve yüzey kıvrımlarının giderek derinleşmesi ile sekizinci haftada membranöz labirent yapılan arasındaki kanal bağlantıları belirginleşmektedir. Utrikuloendolenfatik valf (Bast valfi) utrikulus ile endolenfatik duktusun proksimal bölümü arasında yer alır ve otokist üzerindeki üçüncü kıvrımdan meydana gelir (14) .



Şekil 3 Gebeliğin 4.-9. haftalarındaki membranöz labirentin gelişimi (13)

Embriyonun 8. ile 16. haftalar arasında membranöz labirent erişkin şekline yaklaşır; yarım daire kanallarının krista ampullarislerindeki epitelden tüylü hücreleri içeren sensörinöral epitel ve krista üzerini örten kupula oluşmaktadır. Otolitik organlar olarak da bilinen utrikulus ve sakkulusun makülalarından tüylü hücreler ve otolitik membranlar oluşur. Aynı zamanda koklear duktusun bazal kıvrımındaki nöroepitelden Korti organı oluşmaya başlar; böylece fetüs 20. haftada sesli uyarılara tepki verebilir hale gelmektedir ve Korti organı 25. Haftada erişkindeki şekline ulaşır. Yirminci haftada önce superior yarım daire kanalının ve sonra sırasıyla posterior ve lateral kanalların oluşumu tamamlanmaktadır. Periaksin 1 ve 2 (Prx 1 ve prx 2) genleri yarım daire kanallarının gelişiminde rol almaktadır. Şimdiye dek düz bir yapıda olan endolenfatik duktus, sigmoid sinüs ve posterior fossanın giderek genişlemesi sonrası inferiora doğru yer yönelir. Bundan kaynaklı olarak endolenfatik duktusun sinüs olarak isimlendirilen ilk parçası krus communis ile yakın komşulukta olan sabit bir anatomik yapı olarak kalırken; endolenfatik duktusun distal bölümleri ve endolenfatik kesenin konumu sigmoid sinüsün migrasyonu ve posterior fossa oluşuna bağlı olarak bireysel değişkenlik göstermektedir. Endolenfatik kese daha sonraları giderek olgunlaşır ve erişkinde vestibüler akuaduktus ile olan ilişkisine göre 3 ayrı parçası olan bir yapı olur. Vestibüler akuaduktus içinde endolenfatik kesenin proksimal bölümü yer alır ve küboidal epitel ile döşelidir. Endolenfatik kesenin Orta 1/3 bölümü kıvrımlı (rugoz) bölüm ismini alır; bir kısmı vestibüler akuaduktus, bir kısmı ise dura materin kıvrımları arasında yerleşir, mikrovillus ve pinositik veziküller bulunduran uzun silindirik hücreler ile döşelidir. Lateral sinüse komşu olarak dura materin iki yaprağı arasında yer alan bölüm ise endolenfatik kesenin distal bölümüdür ve ilk bölüm gibi küboidal epitel ile döşelidir. Endolenfatik kesenin oluşumu rombomer 5 ve 6 hücreleri tarafından salgılanan fibroblast büyüme faktörü 3 tarafından düzenlenir.

2.1.2. Kemik labirentin gelişimi

Otik kapsülü çevreleyen mezenkimal dokudan önce embriyonik kıkırdak oluşur ve daha sonra bu kemikleşerek ile erişkinde temporal kemiğin petröz parçası oluşur. Otik kapsül etrafındaki mezenkim 4. haftanın sonunda kalınlaşır ve otik kapsülün kıkırdak taslağı 8. haftada meydana gelir. Bu dönemde otik kapsül içindeki membranöz labirent erişkin biçimini almıştır ancak erişkin boyutlarına gelene kadar büyümeye (16. hafta) devam eder. Membranöz labirentin genişlemesi sonucu, otik kapsülün kıkırdak retrogressif şekilde gevşek retiküler dokuya dönüşmektedir. Bu retiküler doku 14 farklı noktadan kemikleşmeye başlar ve bunların bir araya gelmesi ile otik kapsül oluşur (11). İlk kemikleşen yer 16. haftada koklea bölgesinde, son kemikleşen yer ise 20. haftada posterior yarım daire kanalında meydana gelmektedir. Otik kapsülün bazı bölümleri kemikleşmez ve kıkırdak şeklinde kalır; bu bölümler fissula ante fenestram ile lateral ve posterior yarım daire kanallarının bir parçasıdır.

Otik kapsüldeki kemik dokusu üç tabakalı bir yapıdadır; iç ve dış yüzeylerini örten perikondriumun periosteuma dönüşmesi sonucu endosteal ve periosteal kemik tabakaları meydana gelir. En içteki tabaka endosteal tabaka adını alır ve membranöz labirente bakar. Erişkin yaşamı boyunca endosteal tabaka metabolik olarak inaktiftir fakat enfeksiyon veya travma sonucu proliferasyon olarak lümeni tıkayabilmektedir. Orta kulak tarafında yer alan periosteal tabaka ise oldukça aktiftir, erken erişkin döneme dek lamellar kemik eklenmesi sonucu giderek kalınlaşır ve pnömatize olmaktadır. Dıştaki periosteal tabakada diğer kemiklerdeki gibi yaşam boyunca sürekli olarak remodelasyon izlenir ve travma ya da enfeksiyon sonrası osteojenik kemik iyileşmesi meydana gelir. Periosteal ve endosteal tabakalar arasındaki endokondral tabaka intrakondral ve endokondral kemik dokularından oluşur. Kalsifiye olmuş hiyalin kıkırdak adacıklarından oluştuğu için intrakondral kemik dokusu globuli interosseae olarak da isimlendirilir. İntrakondral tabakada yerleşen lakünlerin içinde yer alan kondrositlerdeki hipertrofi, kıkırdak matriksin kalsifikasyonu ve kapiller invazyon sonrasında kalsifiye kıkırdak dokusunun büyük kısmı ortadan kalkması sonucu sadece dağınık intrakondral adacıklar kalır. Daha sonraları da bu adacıkların lakünleri içine giren osteositler tarafından intrakondral tabaka üzerine endokondral kemik depolanır; artan kemik dokusu sonucu vasküler boşluk alanları çok azalır, bunun sonunda

vücuttaki en yoğun kemik olan petröz kemiğin damardan yoksun endokondral kemik tabakası meydana gelir. Endosteal tabakada olduğu gibi endokondral tabakada da, meydana gelen fetal dönem sonrasında çok az bir metabolik aktivite devam eder; benzer şekilde sadece travma veya enfeksiyon sonucu minimal düzeyde ve fibröz kemik iyileşmesi şeklinde bir reperatif yanıt meydana gelir. Endosteal ve endokondral tabakalardaki bu düşük iyileşme kapasitesi nedeniyle, gelişim sırasında oluşan yapısal değişiklikler ve çiğneme veya travma gibi etkenler sonucunda kemik labirent üze-rinde stres kırıklarına benzer şekilde mikrofissürler oluşur; kırığa yol açacak düzeydeki majör travmalarda ise tüm temporal kemiği kateden büyük fissürler ortaya çıkar. Otik kapsülde sıklıkla görülen mikrofissürler endosteal ve endokondral tabakaları içeren ve fibröz dokuyla birlikte osteoid benzeri aselüler matriksle dolu olan yarıklar şeklindedirler; yuvarlak pencere nişi ile posterior kanalın ampullası arasında ve oval pencere bölgesinde sıklıkla mikrofissürler bulunur. Kemik labirent üzerindeki mikrofissürlerin, orta kulak enfeksiyonlarının iç kulağa yayılmasında, ototoksik ilaçların orta kulaktan iç kulağa geçmesinde ve spontan perilenf fistülü gelişiminde rol aldığı düşünülmektedir.

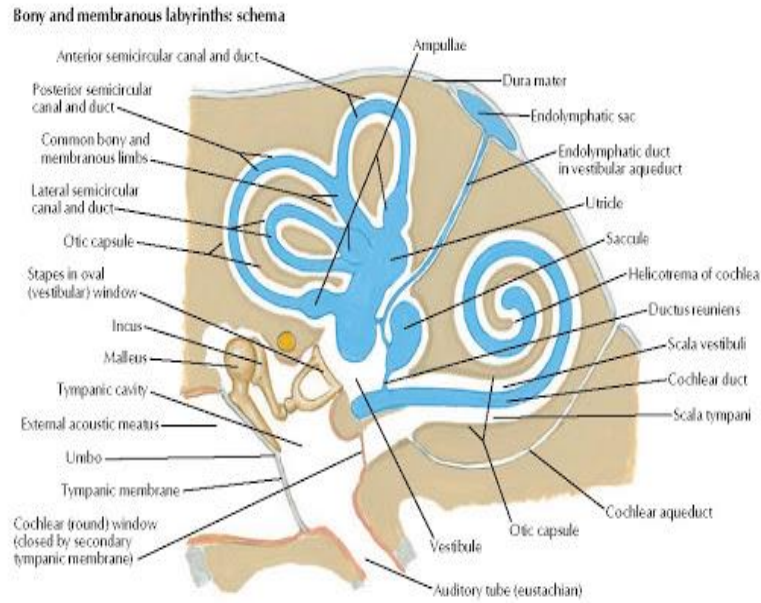
2.1.3. Koklear Akuaduktus gelişimi

Koklear akuaduktus 7. haftada bazal kıvrımın medial duvarındaki prekartilaj dokuda bir rarefaksiyon alanı olarak oluşur ve daha sonra gelişerek yuvarlak pencere ile posterior fossa arasında uzanan bir kanala dönüşmektedir. Dördüncü aydan sonra koklear akuaduktus içinde 3 farklı yapı ortaya çıkar; bunlar inferior koklear ven (koklear akuaduktus veni), timpanomenengeal hiatus (Hyrtl fissürü) ve periotik duktustur. Otik kapsülün kemikleşmesiyle birlikte 18-26. haftalar arasında yuvarlak pencere nişi timpanik kavite içinde yer alır hale gelir, inferior koklear ven Cotugno kanalı adı verilen kendi kemik kanalı içinde seyreder ve Hyrtl fissürü kapanır. Koklear akuaduktus ve içinde yer alan periotik duktus 32-40. haftalar arasında uzar, posterior fossadaki açıklığı genişler ve içine giren araknoid dokusu ile döşenerek gelişimini tamamlar. Koklear akuaduktusun kapanmayıp patent olması stapedotomi sırasında normalden daha fazla perilenf sızıntısına yol açabilir. Hyrtl fissürünün persistansı durumunda ise, otik kapsül içinde inferior petröz sinüs ile juguler bulbusun bileşkesi düzeyinde yuvarlak pencere nişinden posterior fossaya uzanan bir açıklık vardır; bu

durumda spontan beyin omurilik sıvısı (BOS) oture ve tekrarlayan menenjit tablosu ortaya çıkabilir.

2.2. İç Kulağın Anatomisi

İç kulak, denge ve işime sistemlerini içerir ve temporal kemiğin petröz kemik iç kısmında oluşur. Kemik labirent ve membranöz labirent olarak 2 kısımdan meydana gelir. Yuvarlak ve oval pencere yoluyla orta kulağa, vestibuler ve koklear akuaduktuslar yoluyla kafa içi bağlantılıdır. İç kulağın çevresinde vücudun en sert kemiği olan otik kapsül (kemik labirent) yer almaktadır (13) (15). Membranöz labirent otik kapsül içinde bulunur (şekil 4). Yuvarlak pencere ve oval pencere haricinde kemikten meydana gelir. Otik kapsül ve membranöz labirent arasını perilenf adı verilen sıvı doldurur. Membranöz labirentin bütün kanallarının arasını ise endolenf adı verilen sıvı doldurur.

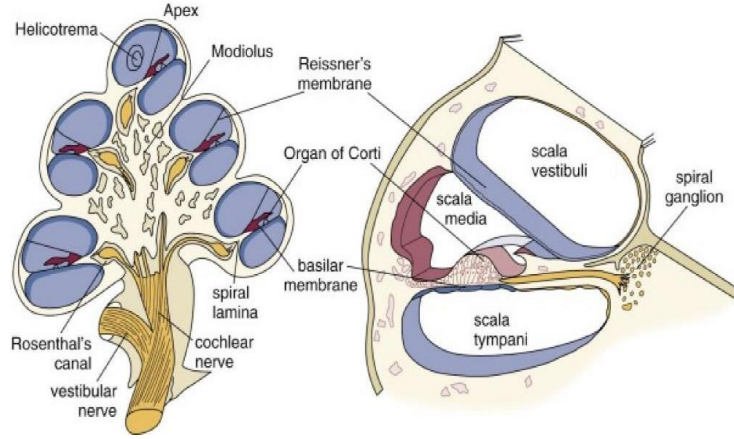


Şekil 4 Kemik labirent ve içerisinde yer alan membranöz labirent görüntüsü (16)

İç kulak morfolojisi Alphonso Corti tarafından kokleanın kesitleri alınması ve çizimlendirilmesiyle Korti organının tanımlanması başlanmıştır. Daha sonra Deiters, Reissner, Cladius, Boettcher, Hensen ve Retzius kokleanın ayrıntılı çizimlerini gerçekleştirmiştir. Koklea yunanca kökenli bir kelime olan cochlos kelimesinden

köken almakta salyangoz anlamına gelir. Koklea sarmal biçimli bir organ olup, insanlarda 35 mm uzunluğunda ve 2 tur $\frac{3}{4}$ lük bir dönüşe sahiptir. Koklea çapı bazalden apekse doğru daralarak apekte kör bir şekilde sonlanır. Kokleanın kemik kısmı olan otik kapsül birkaç bölüme ayrılır. Oval pencereye bakan kısım vestibüldür ve sarmal içinde skala vestibüli şeklinde devam etmektedir. Yuvarlak pencerede sonlanan kısım ise skala timpanidir. Skala timpani ve skala vestibuli uç kısımda birleşir. Buna helikotrema adı verilir. Skalaların çevresinde yerleştiği kemik şeklindeki iç kısma ise modiolus ismi verilir (şekil 5). Kokleanın içinde bulunan membranöz labirent parçasına skala media veya koklear duktus ismi verilir. Bu kanalın boyu yaklaşık 35 mm uzunluğunda ve zar ile çevrili üçgen gibi bir tüp şeklindedir. Skala vestibuli ile arasında Reissner membranı yer alır, skala timpani ile arasında baziller membran yer alır ve lateral kısımda spiral ligament, stria vaskularis, spiral prominens ve dış sulkus bulunur. Koklear duktus, sakkulus ile duktus reuniens aracılığıyla bağlantılıdır (17).

Koklea içindeki boşluklar sıvı ile doludur. Skala vestibuli ve timpani, 4 mEq/L potasyum ile 139 mEq/L sodyum konsantrasyonu içeren perilenf sıvısını içermektedir. Bu içeriğiyle ekstraselüler sıvıya benzemektedir. Perilenf duktus perilenfatikus aracılığıyla beyin omurilik sıvısından gelir. Skala media, reissner membranı, baziller membran, kemik spiral lamina ve lateral duvar ile sınırlandırılmıştır. Skala media ise 144 mEq/L potasyum ve 13 mEq/L sodyum konsantrasyonlu, intraselüler sıvıyan benzeyen endolenf içermektedir. Stria vaskularis endolenfi üretir ve endolenf endolenfatik kesede emilerek dural venöz sinüslere boşalır. Korti organı içindeki Korti tüneline ve Nuel boşluğunda ise kortilenf vardır. Kortilenf perilenf ile aynı yapısal özelliklere sahiptir (12) (13).

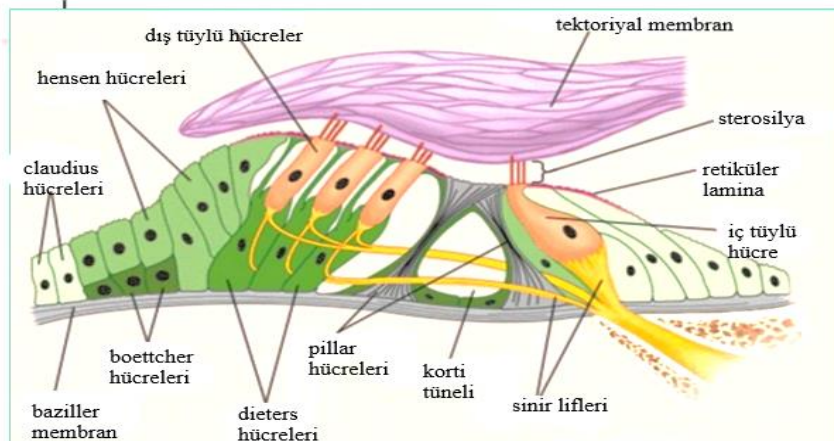


Şekil 5 Koklea kesitleri (25)

2.2.1 Korti organı

Kokleada sesin iletiminden sorumlu sinirsel organ Korti organıdır. Baziler membran üzerinde bulunur ve birçok hücreden oluşur (Şekil 6). Üç sıra şeklinde dış tüylü hücreler ve tek sıra şeklinde iç tüylü hücreler, tektöriyal membran ve destek hücrelerinden oluşur.

Tüylü hücreler mekanik enerjiyi nöral impuls haline getiren sensoriyel hücrelerdir. İnsanlarda yaklaşık 3500 iç tüylü hücre (İTH) ve 12500 dış tüylü hücre (DTH) bulunmaktadır (12) (şekil 6).



Şekil 6 Korti organı (12)

Baziler membranının en dış bölümünde Boettcher ve Cladius hücreleri yerleşir. Daha sonra dıştan içe doğru Hensen hücreleri, dış korti tüneli, dış tüylü hücreler, Deiters hücreleri, Nuel aralıkları, pillar (dış sütun) hücreleri, iç tüylü hücreler, iç parmaksı hücreler ve iç sınır hücreleri yer alır. Dış tüylü hücrelerin etrafını saran geniş ekstraselüler boşluk Nuel boşluğu, dış tüylü hücreler ile iç tüylü hücreler arasındaki tünel şeklindeki boşluk ise Korti tüneli ismini alır. Claudius hücreleri, Hensen hücrelerinden spiral prominense kadar olan kısımda bulunan, kübik ve endolenf ile direkt teması olan hücrelerdir. Üst taraflarında mikrovillusları yerleşir ve büyük partiküllerin geçişine izin vermezler. Boettcher hücreleri, taban ile baziler membran arasına yerleşmiş, tek katlı kuboid hücrelerdir ve görevleri fibronektin ve bazal membran komponentlerinden bazılarını üretmektir. Hensen hücreleri, Deiters hücreleri ve pillar hücreleri destek hücreleri adını alırlar. Hensen hücreleri, dış tüylü hücrelerden daha dışarıda yerleşen, birkaç dizi halinde ve koklea apeksine doğru uzunlukları artan hücre grubudur. Deiters hücreleri, dış tüylü hücrelerin altında yer alırlar. Deiters hücreleri, dış tüylü hücrenin tabanının oturduğu, silendirik hücrelerdir. Altta baziler membrana bağlıdırlar. Deiters hücrelerinin görevi baziler membran ile dış tüylü hücre arasındaki vizkosite ve elastiki dengeyi sağlamaktır. Deiters hücrelerinin yan duvarı kortilenf ile ilişkilidir. Pillar hücreler, iç ve dış olmak üzere 2 gruptur. Bu hücrelerin parmaksı çıkıntıları Korti tünelini oluştururlar. Bu parmaksı çıkıntılar hem dış, hem iç tüylü hücrelerin yan sınırlarını oluştururlar. İç ve dış tüylü hücrelerin apikal kısmında yer alan, uzunlukları kokleanın bazal kıvrımından apikale doğru giderek artan (bazalde 2 μ m, apikalde 7 μ m) titretilmiş tüylere stereosilya adı verilir. İç titretilmiş tüylerin stereosilyaları dıştakilere göre iki kat daha kalındır. Stereosilyaların sertliğini aktin filamanı sağlar. Dış tüylü hücrelerdeki w, iç tüylü hücrelerdeki v şeklinde yerleşmişlerdir. Dış tüylü hücrelerin siliyasının en uzun boylu sırasının uçları, tektorial membran denen, renksiz liflerden oluşan, yumuşak, şerit tarzında bir doku ile temastadır. Dış tüylü hücreler silendirik yapıda, nükleusları bazal yerleşimli, retiküler lamina içerisinde yer alan hücrelerdir. Tüyleri üç sıralı 46-148 adet stereosilyadan oluşur. Bu hücrelerin tabanları geniş veziküller içeren sinir lifleri ile kaplıdır. İç tüylü hücreler; vestibüler hücreleri andırırlar. Bu hücreler basık ve bülböz yapıda, genelde tek katlı hücre dizileri halinde yerleşirler. Her hücre iki sıralı ve çift v şeklinde düzenlenmiş yaklaşık 120 stereosilya içerir (18).

DTH; 3-4 sıralı olup, üzerinde bulunan stereosilyalar, tektorial membran ile

temas halindedir. Bu sterosilyaların omurgası paket halinde birlikte hareket edip; sıradışı bir miyozin ve aktinden oluşur. Tektorial membranın dalga hareketi, tüylü hücreleri bükmesi sonrası gelişen potasyum iyonlarının ve diğer katyonların saçlı hücrelere girişi, aksiyon potansiyellerinin başlatılması mekanizması aydınlatılamamıştır (13) (19). Saçlı hücrelerin depolarizasyonu ile kalsiyum iyon kanalları aktive olup akustik siniri uyaran norötransmitterlerin salınımına neden olur. Sıradışı miyozinler ise nötral pozisyonun sağlanmasında rol oynarlar. Normal işitmenin korunabilmesi için saçlı hücrelere potasyum iyonlarının geri dönüşümlü olarak girmesi gerekir. İyon akışı ve aksiyon potansiyeli başladıktan sonra, saçlı hücre zarının bazolateral tarafında yerleşen ve KCNQ4 geni tarafından kodlanan kanal aracılığıyla aksiyon potansiyelini destek hücrelerine ulaştırır (20). Spiral limbus ve spiral ligamentte bulunan hücreler arası konneksin proteinlerinden oluşan gap junctionlar vasıtasıyla iyonlar pasif olarak hücrelere yayılırlar. Stria vaskularise ulaşan potasyum iyonları KVLQT1 ve KCNE1 genleri ile kodlanan voltaj bağımlı potasyum kanallarıyla endolenfe tekrar geri pompalanırlar (21) (22). Asellüler olan tektorial membranın normal işitmede primer mekanik bir fonksiyonu olmasının yanı sıra, proteinleri de kokleanın önemli yapısal bir bileşenini oluşturmaktadır. Tektorial membranın yarıdan fazlasını oluşturan proteinleri ise çeşitli kollajenlerden oluşur. Bunlar içinde tip 2 kollajen baskın iken tip 9 ve tip 11 kollajen daha az bulunur. En sık bulunan nonkollajen protein ise α -tectorindir (23).

İTH, üstündeki tektoriyel membranla temas etmeyip, altındaki nervus koklearisin dentritleri ile temas halindedir. İTH afferent nöronların birçoğunun terminal liflerini içerir. DTH ise hem afferent hem efferent lifleri alır. DTH'in asıl görevi, İTH'in motor aktivitelerini arttırarak modüle etmek ve frekans çözünürlüğünü sağlamaktır (24). Bu sensoriyel karakterli hücrelerin asıl görevi, mekanik enerjiyi elektrik enerjisine çevirip dentritler aracılığıyla koklear sinire iletmektir (12) (Şekil 6).

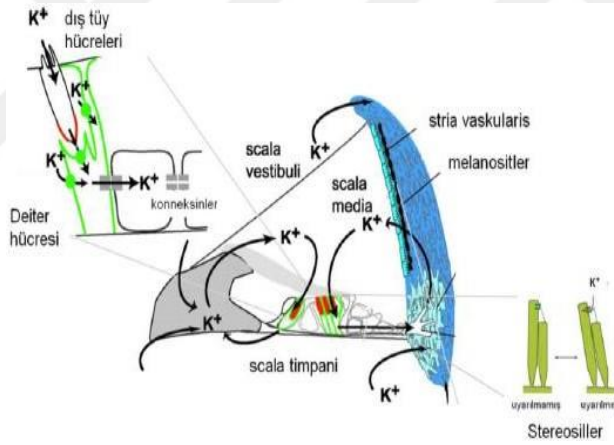
Normal işitme için endolenfin pH'sı ile kokleanın pH'sı eşit olmalıdır. H^+ ATPaz pompası zar labirentin endolenfatik kesesinde pH regülasyonunda rol oynar. ATP6B1 geni tarafından kodlanan bu protein kompleksinin B1 altbiriminin değişimi, bazı hastalarda, resesif sağırılık ve renal tübüler asidoz nedenidir (25).

Kemik labirentin anteroinferiorunda koklea yer alırken, posterosüperiorunda vestibül bulunur. Vestibüler parça ise dengenin periferik end organıdır. Vestibule

açılan superior, lateral ve posterior semisirküler kanallarıyla ile vestibulun içinde bulunan utrikulus ve sakkulus birlikte yapıyı oluşturlar. Semisirküler kanallar, ampullalarında hareketi algılayan tüylü hücreleri bulundurmaktadır. Bu tüylü hücrelerden çıkan uzantılarsa kupula isimli jelatinöz bir maddenin içine doğru uzanır. Utrikulus denen yapıda yerçekimine karşı hassasiyeti olan tüylü hücreler bulunur. Sakkulus ile utrikulusun içinde, üzerinde kalsiyumdan oluşan otokonialar bulunan maküla isimli jelatinöz kıvamdaki madde bulunur. Utriküler ve sakküler duktusun Y harfi şeklinde birleşmesiyle süperior ve inferior zar labirentin tek bağlantısı olan endolenfatik duktus oluşur. Durayla endolenf bağlantısı; endolenfatik kese ve duktusu vasıtasıyla sağlanır. Sakkülüsün koklea ile bağlantısını sağlayan kanal duktus reuniens iken, sakkülüsün utrikülüse bağlantısını sağlayan kanal ise utrikülosakküler duktustur. Koklear sinirin ganglionu, koklea içinde yer alan spiral gangliondur. Vestibular sinirin ganglionu olan skarpa ganglionu ise internal akustik kanalda yerleşmiştir. Vestibüler sistemden çıkan lifler nervus vestibularisi; kokleadan çıkan lifler ise nervus koklearisi oluşturarak 8. kraniyal sinir çifti olan nervus vestibülokoklearis diğer adıyla statoakustik siniri meydana getirir. Sinir, internal akustik kanaldan çıkıp beyin sapında bulunan koklear ve vestibüler nükleuslarda sonlanır (11) (12) (15) (26).

2.3. İşitme Fizyolojisi

Ses, dış kulaktan timpanik membrana (TM) doğru yönelir. Oluşan ses basıncıyla TM titreşir. TM'ye yapışık olan malleustan, inkusa; inkusdan da stapes ses iletilir. Ses stapes tabanındaki oval pencere ile perilenfe iletilir. Stapes hareketi vestibuler skala içindeki perilenfi hareket ettirir. Endolenfin hareketi ise reissner ve baziller membraların hareketine yol açar. Baziller membranın hareketi; membranın üzerinde bulunan İTH ve DTH'in silyalarının eğilmesine ve stereosilyaların uçlarında bulunan harekete hassas K^+ kanallarının açılmasına neden olur. Böylece K^+ endolenf içinden hücreye girerek hücrenin depolarizasyonunu sağlar. Depolarize hücrelerin bazolateralindeki Ca^{++} kanalları aktive olarak nervus koklearisi aktive edecek olan nörotransmitterlerin salınmasına neden olur (Şekil 7). Böylece sesin mekanik enerjisinin iç kulakta elektriksel enerjiye dönüşümü safhası oluşur (27) .

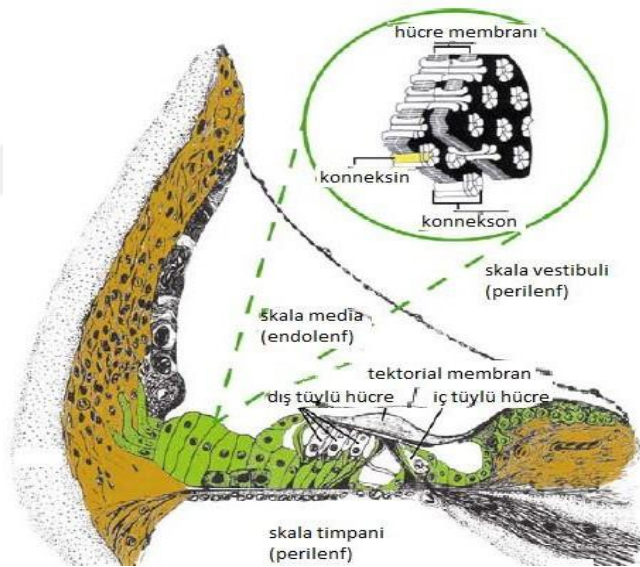


Şekil 7 Potasyum kanalları ve konneksinler (27 nolu kaynaktan alınmıştır)

İşitmenin devam etmesi için; tüylü hücelere giriş yaparak aksiyon potansiyeli oluşturan K^+ 'ların endolenfe geri pompalanması gerekir. Hücre içinde Ca^{++} miktarının artması; Ca^{++} duyarlı K^+ geçişini başlatır. Böylece K^+ 'un hücreden dışarı salınmasını sağlar (16).

K⁺ ilk başta tüylü hücrenin bazolateralindeki kanalı gap junction aracılığı ile geçer. Stria vaskularisteki hücrelere K⁺ ulaşınca voltaj bağımlı potasyum kanallarından geçerek endolenfe geri pompalanırlar (14) .

Hücreler arasında bulunan; gap junctionlar, tight junctionlar ve bu bağlantı bölgelerini oluşturan proteinler koklear hemostazı sağlayan iyon alışverişinde rol alırlar. Hücreler arasındaki geçiş bölgeleri ise; birbiri arasında iyon geçişine imkan veren komşu hücrelerde bulunur. Konneksin isimli bu kanallar; 6 tane konneksin denen proteinin bir araya gelmesiyle oluşur. (Şekil8) İç kulağın konneksin kanalları K⁺ dengesini sağlar. Dört çeşit konneksin (Konneksin 26, 30, 31 45) iç kulakta görev alırlar (Şekil 8). GJB2 geni konneksin 26yı, GJB3 geni konneksin 31'i, GJB6 geni ise konneksin 30'u kodlarlar. Konneksin 26,30,31 mutasyonlarında ise sensörinoral işitme kaybı nedeni olduğu tanımlanmıştır. Konneksin 26 mutasyonları en sık görülen sensörinoral işitme kaybı olarak bildirilmiştir (1) (28) .



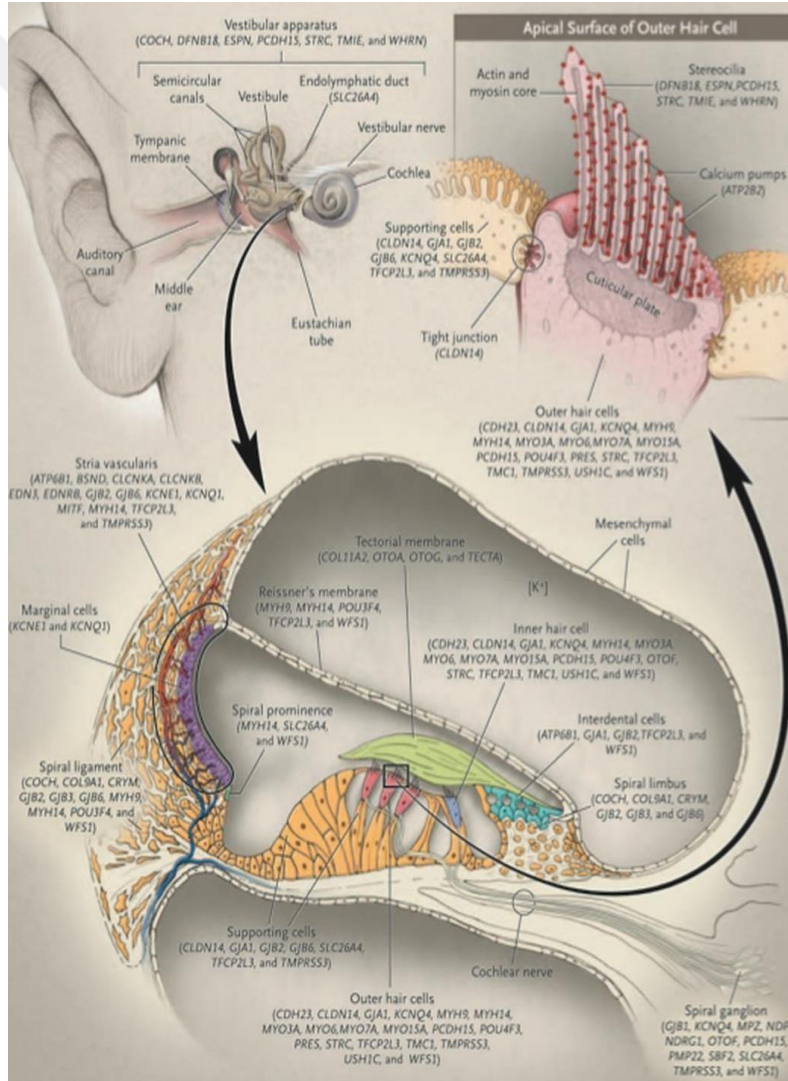
Şekil 8 Koklea kesiti konneksinlerin yerleşimi, dış tüylü hücreler ve iç tüylü hücre (29)

Yeşil: Non-sensörinoral epitelyal hücreler (spiral limbusun interdental hücreleri, spiral ligamentteki kök hücreler, iç ve dış sulkus hücreleri, diğer duyu destek hücreleri)

Kahverengi: Fibrositlerden oluşan hücreler arası bağ doku

Korti organında potasyumdan zengin endolenfi ile sodyumdan zengin perilenfini ayıran bariyer görevini tight junction olarak adlandırılan hücreler arası sıkı bağlantı sağlayan bölgeler görür. Klaudin 14 ve trisellülin proteinleri ise tight junction yapısında görev alır. Klaudin proteinlerinden olan Q4, Q1 ve E1 proteinleri K⁺ kanallarında görev alırlar

Klaudin proteinlerinden olan anyon taşıyıcı pendrini SLC26A4 geni, tip 2 serin proteazı TMPRSS3 geni, 6 geçişli integral membran proteini ise TMC1 geninin kodladığı ve bu genlerin mutasyonunda da sensörinoral işitme kaybına neden oldukları tanımlanmıştır (24). Tektorial membranda yapısal olarak görevli proteinleri ise STRC, OTOA, OTOG, TECTA, COL2A1, COL11A2, COL11A1 genleri kodlar. Nöral iletimde görevli proteinleri OTOF ve POU4F3 genleri kodlarken, transkripsiyon faktörü proteinlerini POU3F4 ve POU4F3 genleri kodlarlar. Miyozin genleri olan; MYO3A, MYO6, MYO7A ve MYO15A ile kodlanan proteinler hücre iskeletinde görevlidirler (30) (şekil 9).



Şekil 9 İşitme sistemindeki elemanlar ve kodlayan genler (100)

Kokleada sesin meydana gelip yayılmasındaki biyomekanik işlemlerde ekstraselüler koklear matrix proteinleri önemli rol alır (30) . Ağırlıklı olarak kokleanın bazal kıvrımlarında yüksek frekanslı sesler; apikal kıvrımlarında düşük frekanslı sesler algılanır (15).

Sesin oluşturduğu impulstan sonra ganglion spiraledeki 1. bipolar nöronlardan başlayan N. koklearis, internal akustik kanaldan geçerek serebellopontin köşede bulunan area vestibularisteki koklear çekirdeklerde sonlanır. Bu çekirdeklerden başlayan 2. nöron lifleri lemniskus lateraliste çapraz yaparak talamusta korpus genikulatum medialeeye ulaşır. Üçüncü nöron hücrelerinin lifleri ise Radiatio Akustikayı oluşturarak Heschl gyrusunda sona erer (18).

Sonuç olarak, kulak fizyolojisinde görevli yapılardan dış kulak, sesi timpanik membrana yönlendirirken; orta kulak, ses dalgalarının neden olduğu titreşimleri yükseltip iç kulağa iletir; iç kulak ise mekanik olan ses enerjisini elektrik enerjisine çevirip sinirler yardımı ile beyin sapındaki çekirdeklerine iletir (11) (26).

2.4. İşitme Kayıplarında Görüntüleme

Konjenital sensorinöral işitme kaybı, iç kulaktaki anormallikler, vestibulokoklear sinir veya beyin işlem merkezlerinin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Anormallik genetik bir nedene sahip olabilir veya doğumda enfeksiyon veya yaralanma sekeli olabilir; Bazı durumlarda, hiçbir sebep tanımlanmamıştır (31).

Temporal kemiklerin yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntülemesi, iç kulak malformasyonlarının mükemmel şekilde gösterilmesini sağlar ve pediatrik sensorinöral işitme kaybının değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılır.

BT her zaman karmaşık kemik anatomisini ve iç kulağın malformasyonlarını tanımlamak için tercih edilen görüntüleme yöntemi olmuştur, ancak yüksek çözünürlüklü MR görüntüleme, membranöz labirent ve sekizinci kranial sinirin (vestibulokoklear sinir) incelenmesi için daha sıklıkla kullanılmaktadır (32) (33). İç kulak MR ile aynı anda beyin MR incelemesi yapıldığında, var olan beyin parankimal anormalliklerinin değerlendirilmesine olanak sağlar (33). Temporal kemiğin preoperatif yüksek çözünürlüklü BT'si orta ve dış kulak anormalliklerinin ek

tanımlanmasına izin verir ve cerrahi planlama için önemli olan anatomik bilgi sağlar.

Bu yöntemlerin birlikte kullanılması işitme kayıplı hastaların değerlendirilmesinde önemli rol oynamaktadır.

Konjenital sensorinöral işitme kaybı olan çocuklarda elde edilen yüksek çözünürlüklü BT ve MR görüntülerinin en iyi şekilde yorumlanması için radyolog, normal iç kulak yapılarının embriyolojik gelişimi ve ayrıca karşılaşılabilecek malformasyonların spektrumu hakkında kapsamlı bir bilgiye sahip olmalıdır. Hiçbiri her şey dahil olmayan çok sayıda sınıflandırma sistemi önerilmiştir. Embriyolojik tutuklamanın tanımları, şartları ve aşaması hakkında makul miktarda tartışma vardır (34) (35).

2.5. Görüntüleme Protokolleri

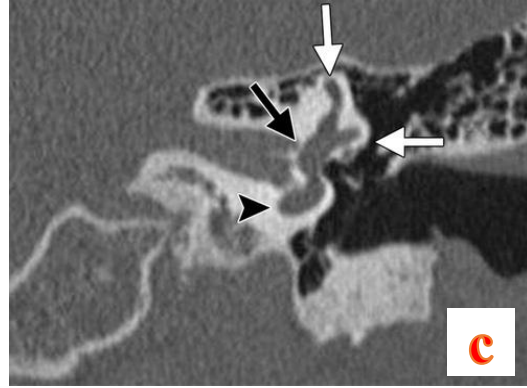
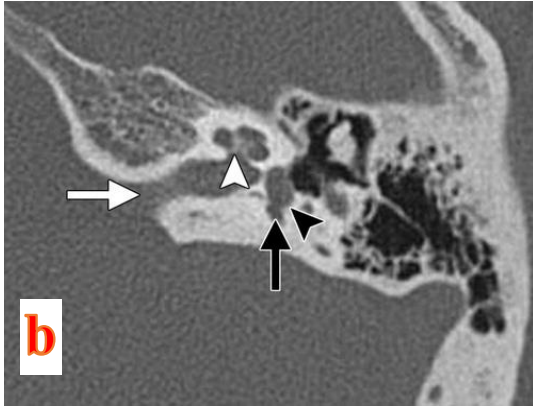
2.5.1. BT Görüntüleme

Temporal kemiğin yüksek çözünürlüklü BT'sinin aksiyal ve koronal düzlemlerde görüntü rekonstrüksiyonları kullanılarak iç kulak yapıları değerlendirilebilir. Aksiyal tarama, infraorbitomeatal çizgiye paralel düzlemlerde yapılır. Multidetektörlü bir CT tarayıcıda, aksiyal görüntü veri seti, yüksek kaliteli koronal görüntüler elde etmek için 0,3 mm kadar bir kesit kalınlığında yeniden oluşturulabilir. 512×512 matris kullanılır ve tüm görüntüler sağ ve sol kulakların ayrı dokümantasyonu için yüksek çözünürlüklü bir kemik algoritması ve küçük bir görüş alanı (9 cm) ile gözden geçirilir. Aksiyal görüntüler, petroz kemiğin apeksinden mastoid kemiğin alt ucuna kadar elde edilir. Koronal görüntüler, petroz apeksin ön kenarından mastoidin arka kenarına kadar elde edilmektedir (şekil 10).



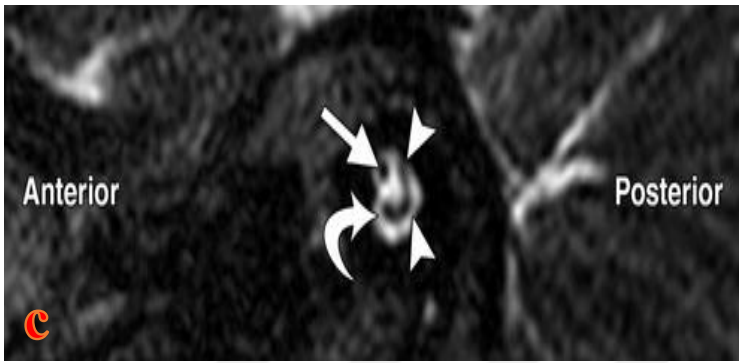
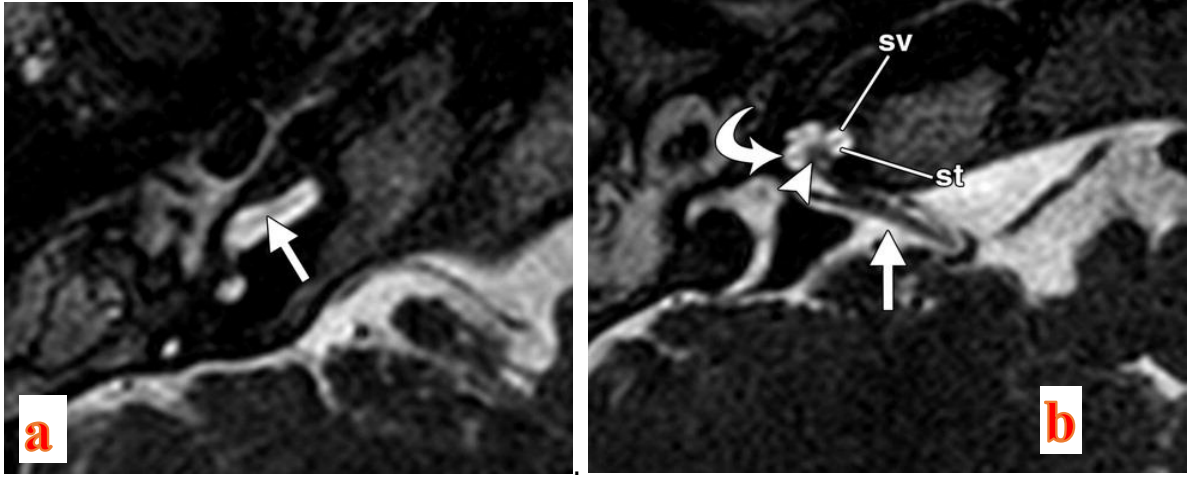
Şekil 10 Normal iç kulak yapılarının yüksek çözünürlüklü BT görüntüleri.

(a) Koronal görüntü normal koklea (b) Temporal kemiğin aksiyal görüntüsünde, normal koklea (beyaz ok ucu ile), IAC (beyaz ok ile), vestibül (siyah ok ucu ile) ve arka yarım daire kanalını (siyah ok ile). (c) koronal kesitte süperior ve lateral yarım daire kanalları görünmektedir (beyaz oklar) Siyah ok = girişi, ok ucu = koklea'nın bazal dönüşünü gösterir.



2.5.2. MR Görüntüleme

İç kulak muayenelerinde 1,5 veya 3 T MR görüntüleme sisteminin kullanılması tercih edilir ve çoğu çocukta sedasyon kullanılır. Ağır T2 ağırlıklı bir ince kesit gradyan-eko dizisi, membranöz labirent ve sekizinci kranial sinirin sıvı ile doldurulmuş alanlarının değerlendirilmesi için en uygun olanıdır. Optimal tasvir için ve yüksek kaliteli çok dilli yeniden biçimlendirilmiş görüntülerin oluşturulmasına izin vermek için 0,4-0,7 mm kadar küçük bir kesit kalınlığı tercih edilir. Küçük bir görüş alanı kullanılır ve sagittal ve koronal yeniden biçimlendirme ile aksiyal düzlemde hacimsel bir kazanım gerçekleştirilir. Eğik sagittal yeniden biçimlendirilmiş görüntüler, internal akustik kanal (IAK) ve serebellopontin açısındaki yedinci ve sekizinci sinirlerin ilerleyişine göre düzlemlerde elde edilir (33) (şekil 11).



Şekil 11 Ağır T2 ağırlığında elde edilen yüksek çözünürlüklü normal MR görüntüleri: iç kulağın ve yedinci ve sekizinci kranyal sinirlerin sıvı dolu alanlarını gösterir. **(a)** aksiyal görüntü kokleaların bazal dönüşünü osseous spiral lamina (ok ile) göstermektedir. **(b)** aksiyal görüntü, kokleayı scala vestibuli'yi (sv) ve scala tympani'yi (st) ayıran modiolus (ok başı) ve spiral lamina (eğri ok) ile orta ve apikal dönüşleri göstermektedir. Sinirler serebellopontin açıda ve IAC'da (düz ok) görülmektedir. **(c)** Sagittal görüntü, IAC içindeki dört siniri gösterir: fasiyal sinir (düz ok), koklear sinir (kavisli ok) ve üst ve alt vestibüler sinirler (ok başları).

2.6. İç Kulak gelişim bozuklukları

İç kulağın konjenital malformasyonları iki geniş kategoride değerlendirilebilir. Sadece membranöz labirenti etkileyen ve hem membranöz hemde kemik labirentini de etkileyen malformasyonlar (3).

2.6.1. Membranöz Labirent Malformasyonları

Birçok membranöz labirent malformasyon tipi tanımlanmıştır. Kokleo Sakküler Displazi (Scheibe Malformasyon), Komplet Membranöz Labirent Displazisi (Bing-Siebenmann Malformasyonu) ve Kohleo Bazal Dönüş Displazisi (Aleksander Displazisi) içermektedir. Bu anomaliler histopatolojik olarak değerlendirilebilir (3).

2.6.2. Kemik ve Membranöz Labirent Malformasyonları

Bu malformasyonlar gestasyonel yaşta gelişimsel duraklama veya yetersizlikle

ilişkilidir. İç kulak malformasyonları (İKM), radyolojik olarak tespit edilen doğumsal işitme kaybı vakalarının yaklaşık %20'sini oluşturur. Bu hastaların büyük çoğunluğu derin iki taraflı işitme kaybına sahiptir. Bu çalışmada İç kulak malformasyonları sınıflandırması Sennaroğlu ve ark ile Jackler ve arkadaşları tarafından geliştirilen sınıflandırma yöntemlerine göre anlatılmıştır.



Tablo 1 Jackler İç Kulak Malformasyonları Sınıflaması (3)

JACKLER İÇ KULAK MALFORMASYONLARI SINIFLAMASI	
I. Membranöz labirent ile sınırlı anomaliler	
A. Komplet membranöz labirent displazisi (Siebenmann-Bing)	
B. Sınırlı membranöz labirent displazisi	
1. Kokleosakküler displazisi (Scheibe)	
2. Koklear bazal turn displazisi (Alexander)	
II. Membranöz ve Kemik labirent anomalileri	
A. Komplet labirent aplazisi (Michel)	
B. Koklear anomalileri	
1. Koklear aplazi	
2. Koklear hipoplazi	
3. İncomplete partisyon(Mondini)	
4. Ortak kavite	
C. Labirent anomalileri	
1. Semisirküler kanal displazisi	
2. Semisirküler kanal aplazisi	
D. Aquadukt anomalileri	
1. Vestibuler akuadukt genişlemesi	
2. Koklear akuadukt genişlemesi	
E. İnternal akustik kanal anomalileri	
1. Dar internal akustik kanal	
2. Geniş intenal akustik kanal	

Jackler ve ark. koklear malformasyon insidansını, Mondini anomalisi %55, ortak kavite %26, koklear hipoplazi %15, koklear aplazi %3, komplet labirent aplazisi (michel) % 1 olarak tespit etmiştir (3)(tablo 1).

Sennaroğlu ve ark. yaptıkları son çalışmalarda (2017) iç kulak

malformasyonları sınıflandırmak için yeni bir sınıflandırma önermişlerdir (6) (tablo 2)

Tablo 2 Sennaroğlu&Bajin İç Kulak Malformasyonları Sınıflaması (2017) (6)

A-İç Kulak Malformasyonları	B-Koklear Sinir Anomalileri
1. Komplet labirent aplazisi (KLA) (Michel anomalisi) a) Hipoplastik veya aplastik petroz kemikle ilişkili KLA b) Otik kapsül olmadan KLA c) Otik kapsüllü KLA	1. Normal koklear sinir 2. Hipoplastik koklear sinir 3. Koklear sinir yokluğu 4. Normal kokleovestibuler sinir
2. Rudimenter otokist	
3. Koklear aplazi a) Normal labirent ile beraber koklear aplazi b) Dilate vestibul ile beraber koklear aplazi	
4. Ortak kavite	
5. Koklear hipoplazi a) Tomurcuk benzeri koklea b) Kistik hipoplastik koklea c) 2 turdan az olan koklea d) Hipoplastik orta ve apikal dönüşlü koklea	
6. İnkomplet partiyon a) İnkomplet partiyon 1 b) İnkomplet partiyon 2 (Mondini anomalisi) c) İnkomplet partiyon 3	
7. Genişlemiş vestibuler akuadukt	
8. Koklear apertür anomalileri	

2.6.2.1. Komplet Labirent Aplazisi (Michel Deformitesi)

İlk olarak Michel tarafından 1863 yılında tanımlanan komplet labirent aplazisi (KLA) iç kulak malformasyonlarının en ağır formudur. Koklea, vestibül, semisirküler kanallar, vestibüler ve koklear akuadukt yapılarının tamamen yokluğu ile karakterizedir (3) (6). Üçüncü gestasyonel haftada otik plak gelişiminde duraklama nedeniyle oluşur. Tüm iç kulak malformasyonlarının %1 'ini oluşturur (3) (şekil 12).

Hastaların çoğunda yüksek çözünürlüklü BT'de dar ve atrezik bir internal

akustik kanal (İAK) mevcuttur. İAK içinde sadece fasial sinir içermektedir. Temporal kemikte fasial sinirin diğer segmentleri gözlenebilir. Vestibulokoklear sinir MR görüntülemeye görülmez (36) (37).

Eşlik eden pek çok otik kapsül anomalisi de tanımlanmıştır (38) (3). Petröz kemiğin hipoplazisi, orta kulak medial duvarının düzleşmesi, oval ve yuvarlak pencerelerin oluşmaması karakteristik özellikleridir. Orta kulak ve mastoid kemik farklı derecelerde hipoplazik görülebilir. Stapes displastik olabilir (38).

Bu anomaliler, tek taraflı veya bilateral olabilir. Tek taraflı labirent aplazide genellikle diğer kulakta iç kulak yapıları displastiktir (38).

Bu anomalide orta kulak kemikçikleri genellikle mevcuttur. Odyolojik değerlendirme de ya hiç cevap alınmaz ya da 125, 250 ve 500 Hz frekanslarında maksimum odyolojik limitler saptanan ileri derecede işitme kaybı bulunur (6).

Sennaroğlu ve ark. son çalışmalarına göre radyolojik olarak üç tip komplet labirent aplazisi (KLA) mevcuttur (6).

a-Hipoplastik veya Aplastik Petroz Kemiği olan KLA

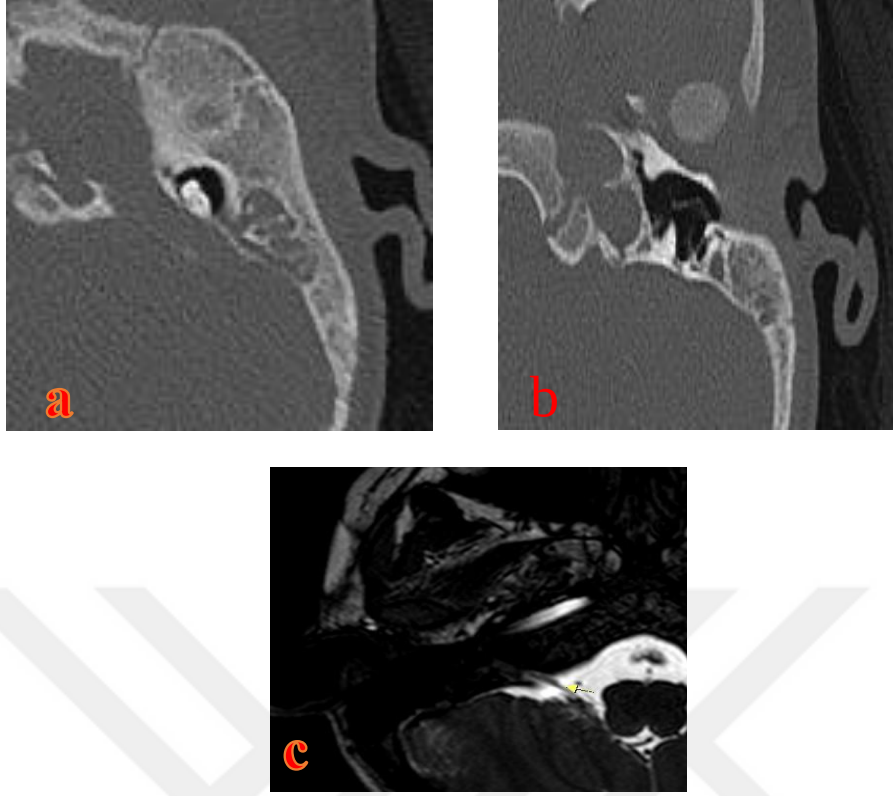
Bu durumlarda KLA'sine petroz kemiğin hipoplaziye veya aplazisi eşlik eder. Orta kulak, arka fossaya bitişik olabilir.

b-Otik Kapsül olmadan KLA

Bu KLA grubunda, petroz kemiğin oluşumu normaldir, ancak otik kapsül hipoplastik veya aplastiktir.

c- Otik Kapsül ile KLA

Petröz kemiğinin ve otik kapsülün oluşumu normaldir. Otik kapsül gelişimi olan bu CLA grubunda fasial kanalın labirent segmenti normal konumdadır. Bu, otik kapsül oluşumunun fasial kanalının normal pozisyonunu alması için gerekli olduğunu göstermektedir.



Şekil 12 Komplet labirent aplazisi (Michel Anomalisi) (a) ve (b) Aksiyal temporal kemik tomografi görüntüsünde koklea, vestibül, semisirküler kanallar, vestibüler ve koklear akuaduktların izlenmemektedir. Orta kulak kemikçikleri genelde bulunur. (c) Aksiyal MR görüntüsünde sadece fasial sinir izlenmektedir. (sarı ok)

2.6.2.2. Rudimenter Otokist

Yuvarlak veya oval bir otik kapsül yapısı mevcut. İAK gelişmemiştir. Bazen semisirküler kanalların bazı bölümleri bulunabilir. Bu anomali Michel deformitesi ve ortak kavite (OK) arasında bir yerde sınıflandırılabilir. Michel deformitesinde hiçbir iç kulak yapısı gelişmemiştir. Ortak kavitede koklea ve vestibül yerine, oval veya yuvarlak bir kistik boşluk vardır. İAK ile serebellopontin köşe arasında ilişki vardır. Rudimenter otokist ise birkaç milimetre çapında, OK'den küçük ve İAK gelişmediğinden subaraknoid bölge ile bağlantılı değildir (6).

2.6.2.3. Koklear Aplazi

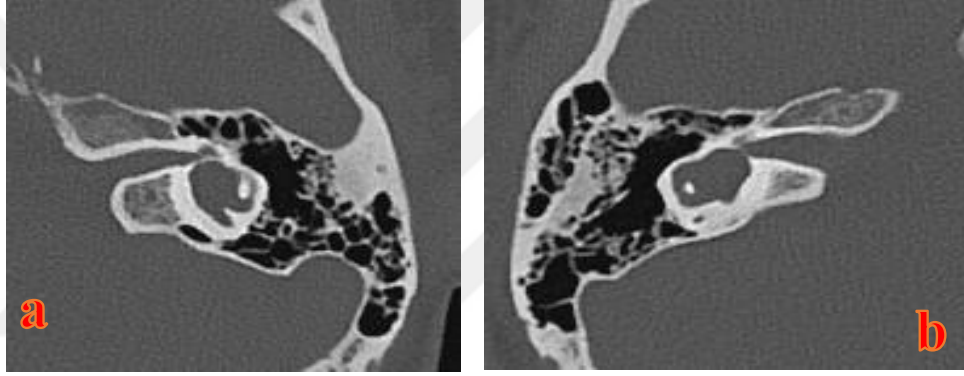
Bu malformasyonda koklea gelişmemiştir. Eşlik eden vestibüler sistem

normaldir veya geniş bir vestibül bulunabilir. Her iki durumda da fasial kanal normalden önde yerleşmiş bulunabilir.

Koklear aplazili hastalarda, fasial sinirin labirentin segmenti genellikle daha anterior yerleşimlidir ve kokleanın normal yerini işgal eder. Eşlik eden vestibüler sisteme göre iki alt grup vardır

A) Normal labirentli koklear aplazi: Vestibul ve Semisirküler kanallar normal gelişir. Fasial sinirin labirentin segmenti anterior yerleşimlidir.

B) Dilate vestibül ile olan koklear aplazi (KADV): Vestibül ve SCC'ler dilatasyon gösterir. KADV'yi ortak kavite (OK) deformitesinden ayırmak önemlidir. (şekil 13)



Şekil 13 Dilate vestibüle sahip koklear aplazi. Aynı hastanın sol (a) ve sağ (b) kulağının her ikisinde de koklear aplazi görülmektedir.

Koklear aplazili hastalarda odyolojik testlerden ya hiç cevap alınmıyor ya da alçak frekanslarda ileri derecede işitme azlığı tespit edilir. Tam labirentin aplazi ve rudimenter otokist deformitesinde olduğu gibi; koklear aplazide elde edilen bu alçak frekanslarda ileri derecede işitme azlığı esasen bir vibrotaktil cevaptır ve işitme olarak değerlendirilmemelidir (6).

2.6.2.4. Ortak Kavite

Gestasyonun 4. Haftasında gelişimsel duraklama sonucu meydana gelir ve koklear malformasyonların %25'ini oluşturmaktadır (3). Bu malformasyonda koklea ve vestibul oval veya yuvarlak görünümde ortak bir boşluk şeklindedir.

Kavite içinde vestibuler ve koklear nöral yapılar bulunur. İAK mevcut ve genellikle kaviteye merkezden girmektedir. Semisirküler kanallar veya rudimenter

parçaları bulunabilir. Labirentin normal yerinin anterior veya posteriorunda yerleşmiş olabilir.

BT ve MR görüntüleri koklea ve vestibülün kistik bir kavite içerisinde iç yapılar oluşmadan birleştiğini göstermektedir. Kavitenin yüksekliği genişliğinden daha küçüktür. Ortalama yatay çapı 10 mm, dikey yatay çapı 7 mm'dir (3).

Odyolojik olarak, bu anomalide maksimum odyolojik sınırlarda ve sadece alçak frekanslarda işitme eşikleri mevcuttur (6).

2.6.2.5. İnkomplet Partisyon Anomalileri

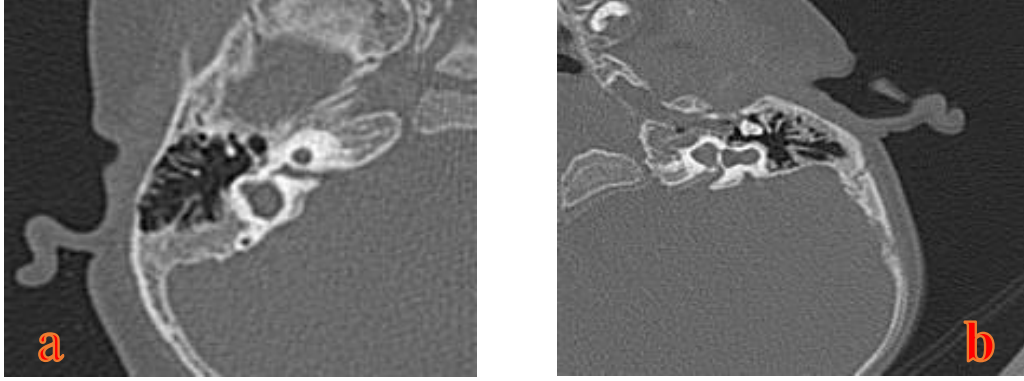
Kokleanın eksternal boyutlarının normal olup, ancak internal yapısının malforme olduğu malformasyonlardır. Modiolus ve interskalar septumdaki defektlere göre üç farklı tipte tanımlanmıştır (6).

2.6.2.5.1. İnkomplet Partisyon Tip 1 (İp-1)

Bu anomali 2002 yılında Sennaroğlu ve ark. tarafından kokleovestibüler malformasyon olarak tanımlanmıştır (5). İç kulak malformasyonlarının %20'sini oluşturur. Çoğunlukla gebeliğin 5 haftasında gelişimsel duraklama sonucunda olması beklenir. Bu anomali de kokleada modiolus ve interskalar septum gelişimi yoktur. Koklea boş kistik bir şekilde görülüyor. Vestibül büyük ve dilate şeklinde ve 8 rakamına benzer görülür. Vestibüler aquadukt normaldir. Koklea İAK'ın fundusunun anterolateralindeki normal yerinde yerleşmiştir. Normal eksternal boyutlara sahiptir. Koklear apertürün defektif gelişimi ve modiolus yokluğu kaynaklı İAK ve koklea arasında bir defekt vardır. Bundan kaynaklı olarak koklea BOS ile doldurulmuş olabilir. Tekrarlayan menenjit ve cerrahi sırasında perilenfatik gusher açısından predispozan rol oynamaktadır (5) (şekil 14).

İP-1 hastalarında çoğunlukla ileri derecede sensörinöral işitme kaybı (SNİK) mevcuttur. İşitme cihazları bu hastalarda dil gelişimini sağlamak için yeterli değildir.

Neredeyse tümü koklear implant adayıdır. Bu anomalili bazı hastalarda koklear sinir aplazisi görülebilir. Bu hastalar koklear implant için kontraendikedir. Bunlara işitsel beyin sapı implantı (İBSİ) yapılması gerekmektedir. Bundan dolayı MR ile koklear sinir gösterilmesi önemlidir (6).



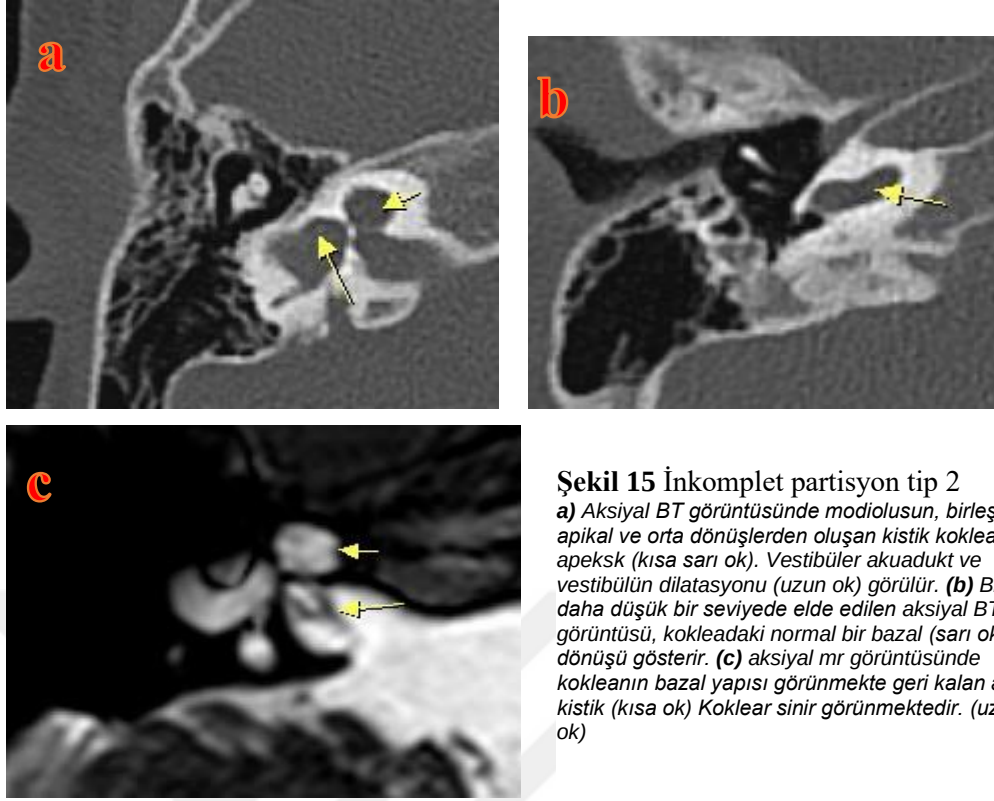
Şekil 14 Tip 1 inkomlet partision (a) Sağ temporal kemik aksiyal BT görüntüsünde, vestibul genişlemiş ve koklea kistik görünmektedir. (b) Başka bir hastada elde edilen aksiyal BTgörüntüsünde sol kulakta kistik koklea ve genişlemiş vestibul görünmektedir.

2.6.2.5.2. İnkomplet Partisyon Tip 2

Carlo Mondini tarafından yapılan tanımlama ile inkomplet partision, minimal dilate vestibül ve genişlemiş vestibuler aquaduktus Mondini deformitesini oluşturur. Gestasyonel gelişimin 7. haftasındaki gelişimsel duraklama sonucu gelişmektedir (6).

Modiolusun apikal kısmı ve beraberindeki interskalar septumda defekt olması sonucunda apikal kıvrımlardaki birleşme nedeniyle kokleanın apeksi kistik ancak bazal bölümü normal görünümündedir.

Koklear malformasyonların en sık görülen tipidir. Bütün koklear malformasyonların %50' den fazlasını oluşturmaktadır. Kokleanın bazal dönüş normal izlenmekte ama orta ve apikal dönüşler kaynaşarak kistik görünmektedir. Modiolus sadece bazal seviyede görünmektedir. Sıklıkla büyümüş endolenfatik kanal ve kese ile genişlemiş vestibuler aquaduktus ile ilişkilidir (şekil 15) (39). Semisirküler kanallar normal görünümündedir. MR görüntülemeye; scala timpani ve scala vestibüli ayrımı, interskala septal defekt ile orta ve apikal dönüşlerde osseöz spiral laminanın olmaması izlenir.



Şekil 15 İnkomplet partision tip 2

a) Aksiyal BT görüntüsünde modiolusun, birleşik apikal ve orta dönüşlerden oluşan kistik koklear apeks (kısa sarı ok). Vestibüler akuadukt ve vestibülün dilatasyonu (uzun ok) görülür. **(b)** Biraz daha düşük bir seviyede elde edilen aksiyal BT görüntüsü, kokleadaki normal bir bazal (sarı ok) dönüşü gösterir. **(c)** aksiyal mr görüntüsünde kokleanın bazal yapısı görünmekte geri kalan alan kistik (kısa ok) Koklear sinir görünmektedir. (uzun ok)

İşitme seviyeleri normalden ileri derece işitme kaybına kadar değişebilmektedir. En karakteristik odyolojik bulgu alçak frekanslarda hava kemik aralığıdır. Olası neden, endolenfatik kanal ve kesenin genişlemesini içeren geniş vestibüler kanalın, hacim artışı veya basınç etkisine bağlı sebep olduğu mekanik endokoklear problemler olabilir. Hastaların işitmeleri yaşam boyunca değişebilmektedir. Doğumda normal işitme olabilir, fakat çoğunlukla zamanla ilerleyen işitme kaybı mevcuttur.

2.6.2.5.3. İnkomplet Partision Tip 3

İP-3 koklear malformasyon ilk olarak 1971 yılında Nance tarafından tarif edilen X'e bağlı kalıtım gösteren bir anomalidir (40). İnkomplet partision anomalilerinin en nadir tipidir. Koklea da interskalar septum vardır ancak modiolus hiç gelişmemiştir (41). Radyolojik olarak bülböz bir İAK bulunduğu, koklea halkalarının İAK'dan tam olmayan bir ayrım gösterdiği, intratemporal fasial kanalın ilk ve ikinci bölümlerinin normalden geniş olduğu, fasial sinir labirentin segmentin kokleaya göre daha superior yerleşimli, modiolusun olmadığı, vestibüler akuaduktusun geniş olabildiği ve daha medial yerleşimli olduğu anomalidir. Kokleanın

boyutları normale yakındır. Fakat yerleşim olarak İAK'ın direk olarak lateralinde bulunmaktadır. İnterskalar septum olduğundan daha kalın ile koklea ve vestibul çevresindeki otik kapsül daha incedir.

Odyolojik olarak sensörinöral ve mikst tip işitme kaybı görülebilir. Mikst işitme kaybının iletim patolojisi stapedial fiksasyon veya üçüncü perde fenomenine bağlı olabilir. Koklear kayıp ise büyük ihtimalle modiaolar defekt kaynaklıdır.

2.6.2.6. Koklear Hipoplazi

Kokleanın normalden daha küçük ve internal yapısında anomaliler bulunun bir grup koklear malformasyondur. Bu anomalilerde koklea ve vestibul normal yerindedir. Gestasyonun 6. haftasında koklear duktusun gelişiminde duraklama sonucu oluşmaktadır. Histopatolojik ve radyolojik olarak 4 farklı hipoplazi tipi tanımlanmıştır (6).

2.6.2.6.1. Tip 1 (Tomurcuk Şeklinde Koklea)

İç yapısı aşırı derece deforme, modiolus veya interskalar septumun olmadığı yuvarlak veya oval şeklinde tomurcuk yapısında koklea bulunur.

2.6.2.6.2. Tip 2 (Kistik Hipoplazik Koklea)

Dış şeklinin normal ama daha küçük olduğu modiolus ve interskalar septumun olmadığı anomalidir. İAK ile geniş bağlantısı mevcut. Vestibul ve vestibuler akuadukt geniş olabilir.

2.6.2.6.3. Tip 3 (İkiden Az Kıvrımı Olan Koklea)

Normalden daha kısa modiolus ve interskalar septumun olduğu kokleanın bulunduğu tiptir. İnternal ve eksternal görüntüsü normal kokleaya benzer ancak boyutları küçük ve kıvrımları daha azdır. Koklear apertür hipoplastik veya aplastik olabilir. Vestibül ve semisirkuler kanallar hipoplastiktir.

2.6.2.6.4. Tip 4 (Hipoplastik Orta ve Apikal Kıvrımları Olan Koklea)

Bazal kıvrımlarının büyüklüğü ve görünümünün neredeyse normal olan ama orta ve apikal kıvrımlarının hipoplastik olduğu ve normal yerinden daha anterior medialde yerleşmiş olan koklea mevcuttur. Fasial sinir labirentin segment daha anterior yerleşimli olabilir.

Odyolojik olarak hipoplazi vakalarında çeşitli derecede mikst ve sensörinöral tip işitme kaybı olabilir. İletim komponenti stapes fiksasyonuna bağlıdır.

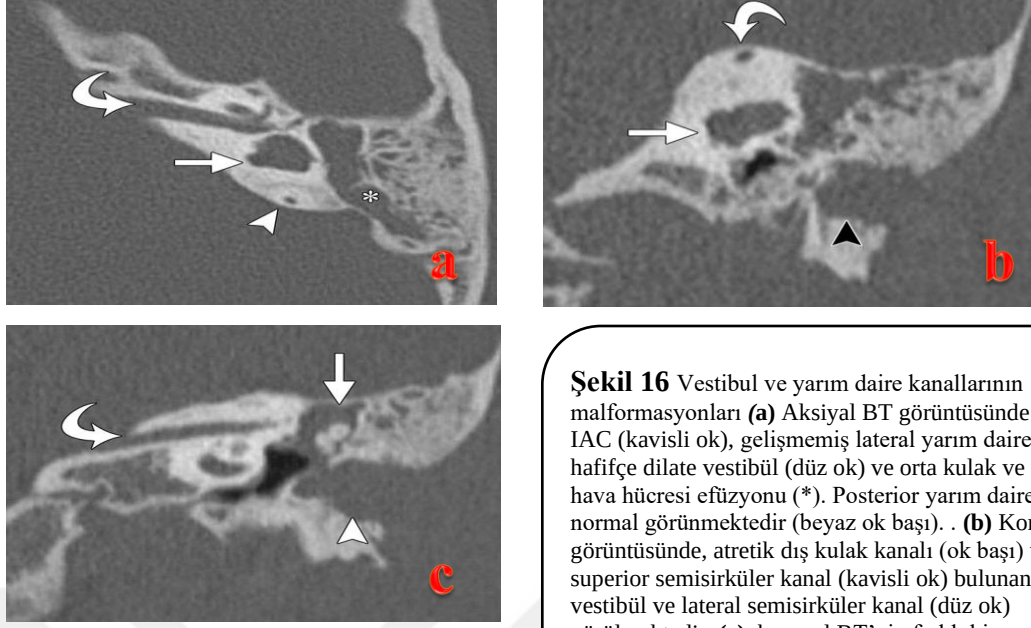
2.6.2.7. Vestibul ve Semisirkuler kanal Malformasyonları

Gestasyonun 6-8 haftalarında semisirkuler kanalların gelişimi başlar, 19-22. haftalarda tamamlanır (42). Süperior semisirkuler kanal ilk gelişir, en son ise lateral semisirkuler kanal gelişimini tamamlar.

Malformasyona uğramış kanallar çoğunlukla kısa ve geniştir, bazen daralmış olabilirler. Malformasyon ilerlemişse vestibul dilatedir ve lateral kanalla beraber ana lümen oluşturur. Bu anomali tipi lateral semisirkuler kanal ve vestibul displazisi olarak tanımlanır. Gelişim aşamasının duraklama dönemine göre koklear malformasyonda eşlik edebilir (şekil 16) (42).

Semisirkuler kanalların aplazisi, displazisinden nadirdir. Kanal aplazisi olan hastalarda fasial sinir anormal seyredebilir, oval pencere atrezisi görülebilir. CHARGE sendromunda semisirkuler kanalların tamamen yokluğu görülebilir. Waardenburg sendromu ve Alagille sendromunda posterior semisirkuler kanalın izole aplazisi tanımlanmıştır (43).

Vestibuler malformasyonlar izole olarak nadirdir. Sıklıkla eşlik eden anomalilerle vestibulun dilatasyonu ve vestibul içine doğru semisirkuler kanalların parsiyel ya da komplet birleşmesi izlenir (44).



Şekil 16 Vestibul ve yarım daire kanallarının malformasyonları **(a)** Aksiyal BT görüntüsünde stenotik IAC (kavisli ok), gelişmemiş lateral yarım daire kanal ile hafifçe dilate vestibül (düz ok) ve orta kulak ve mastoid hava hücresi efüzyonu (*). Posterior yarım daire kanalı normal görünmektedir (beyaz ok başı). **(b)** Koronal BT görüntüsünde, atretik dış kulak kanalı (ok başı) ve normal superior semisirküler kanal (kavisli ok) bulunan malforme vestibül ve lateral semisirküler kanal (düz ok) görülmektedir. **(c)** koronal BT'nin farklı bir kesitinde stenotik IAC (kavisli ok), orta kulak hastalığı (düz ok) ve atretik dış kulak kanalını (ok başı) görülmektedir.

2.6.2.8. Genişlemiş Vestibuler Akuadukt (GVA)

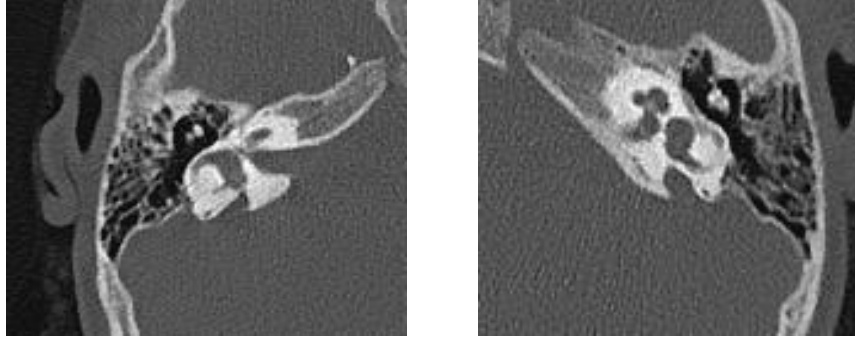
Geniş vestibuler akuadukt, erken başlangıçlı sensörinöral işitme kaybı olan hastalarda tespit edilen en sık BT veya MR bulgusudur. En sık izlenen iç kulak malformasyonudur. Vakaların %90'ında bilateral olarak görülmektedir. Asimetrik görülebilir ve kadınlarda daha sık görülmektedir.

Vestibuler kanalın genişlemesi gestasyonun 7. haftasındaki gelişim anomalisi sonucunda olması beklenir. Vestibuler kanalın gelişmesi gestasyon sonrası da devam etmektedir. Bundan kaynaklı olarak her zaman konjenital değildir. Şiddetli dalgalanan ani başlayan işitme kaybı ile başvururlar. İntrakraniyal basınç artışı, minör baş travması tetikleyebilir.

BT' de vestibuler kanalın osseöz genişlemesi izlenir. MR'da endolenfatik kanal ve kesenin genişlemesi görülür. Temporal BT de Vestibuler kanal posterior labirent ile operculum arasında çapın 1.5 mm'den büyükse genişlemiş olarak değerlendirilir (şekil 17).

Hastaların %84'ünde GVA'ya diğer iç kulak anomalileri eşlik eder. Koklear anomaliler hafif modiolar yetmezlikten ağır displaziye kadar görülebilir.

GVA, guatr ve konjenital sensörinöral işitme kaybı ile karakterize Pendred sendromunda izlenir.



Şekil 17: Aksiyal temporal bt görüntüsünde aynı hastanın bilateral genişlemiş vestibuler akuadukt görüntüsü

2.6.2.9. Koklear Apertür Anomalileri

Koklear apertür koklear sinirin İAK'dan kokleaya transfer eden koklear sinir kanalıdır. Genişlik 1.4 mm'den az ise dar olarak kabul edilmektedir. Kanal tam olarak kemik ile kapalı veya midmolar görüntüde kanal yok ise aplastik olabilir. Koklear apertür aplastik olduğunda koklear sinirde aplastik bulunur. Koklear apertür aplazisi veya hipoplazisi genellikle koklear hipoplazi ile birlikte olur (6).

İnternal akustik kanal (İAK), normal çapı ortalama 4 mm ve 2-8 mm arasında değişmektedir. İAK çapı 2 mm'den dar ise stenotik olarak tanımlanmaktadır. Bu anomali birçok malformasyona eşlik edebilir ancak normal koklea ile de görülebilir. Kanalin atrezik ve hipoplastik olması koklear sinirin bütünlüğü hakkında güvenilir gösterge değildir. Yüksek rezolüsyonlu MR görüntülemesinde koklear sinir değerlendirilmelidir.

İAK'ın uzun aksına dik sagittal oblik planda alınmış MR görüntülemesinde İAK'daki 4 temel sinir yapısı en iyi şekilde gözükür. Fasial sinir, koklear sinir, superior ve inferior vestibuler sinirler. Koklear sinir anomalileri 3 tipte tanımlanmıştır. Tip 1 koklear sinir anomalisinde, stenotik İAK birlikte vestibulokoklear sinirin yokluğu görülmektedir. Tip 2 koklear sinir anomalisinde ana vestibulokoklear sinir görülmekte ama koklear dalında hipoplazi ya da aplazi mevcut. Bu anomali diğer iç kulak

malformasyonlarıyla birlikte ise tip 2A, izole ise tip 2B olarak tanımlanır.

2.7. İşitme Kayıplarının Sınıflandırması

İşitme kaybı en yaygın duyuşal fonksiyon bozukluğudur. Dünyadaki insidansı 1/800- 1/5000 arasındadır. Dünya sağık örgütünün 2018 verilerine göre dünyada yaklaşık 466 milyon insanda işitme kaybı bildirilmiştir.

İşitme kayıplarının sebepleri incelendiğinde yarısında çevresel faktörler yarısında da genetik faktörler sorumlu tutuluyor. Hamilelik sırasında annenin geçirdiğı sitomegalovirus, kızamıkçık gibi enfeksiyonlar, prematürite, anoksiye-hipoksiye maruz kalma, ototoksik ilaç kullanımı, doğum sonrası dönemde menejit geçirme, mastoidit, kronik otitis media ve travma öyküsü çevresel faktörlerden sayılabilir. Genetik sebepler non-sendromik ve sendromik işitme kayıpları adı altında incelenebilir.

İşitme kayıplarını; hem odyolojik fenotipine göre hemde çevresel ve genetik gibi etyolojik faktörlere göre sınıflandırılabilir (tablo 3).

Tablo 3 İşitme Kaybı Sınıflamaları (5)

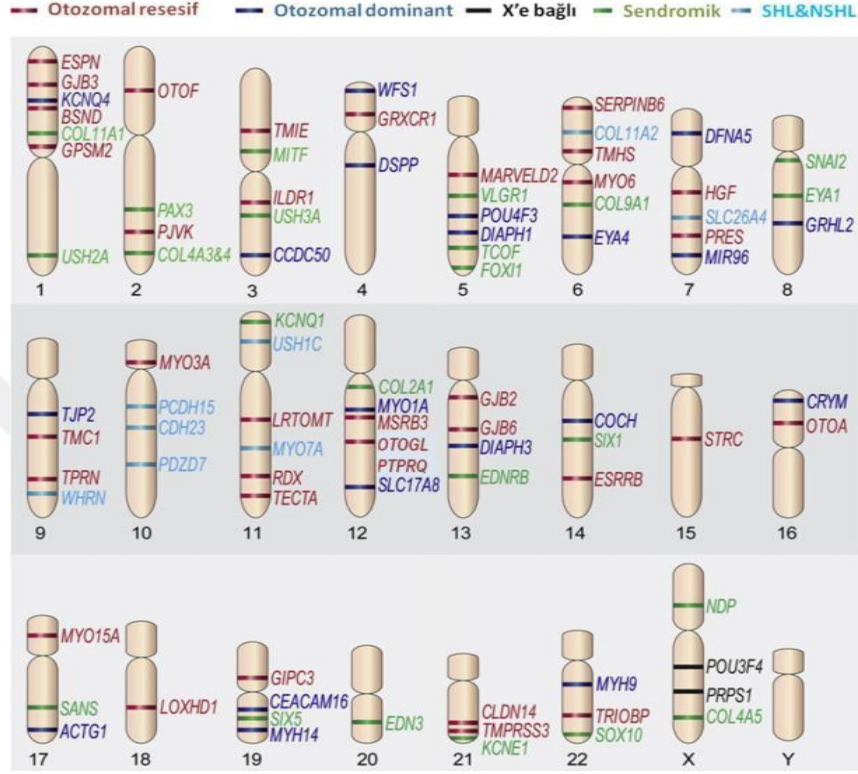
A. Odyolojik fenotipe göre sınıflandırma				
1.Tip	2.İlerleme	3.Frekans	4.Şiddet	5.Başlangıç
Sensorinöral	Progresif	Düşük	Hafif	Konjenital
Konduktiv	Non-progresif	Orta	Orta derece	Çocukluk
Mixed	Fluctuate	Yüksek	Yüksek derece	Erişkin
B.Etkene göre sınıflandırma				
1.Genetik nedenler (%50-60)			2.Genetik olmayan etkenler (%40-50)	
<u>1a. Fenotip</u>	<u>1b. Kalıtsal</u>	<u>1c. Multigenik**</u>	Terotojen etkiler (CMV, Rubella)	
Sendromik (%30-40)	Otozomal resesif (%70-80)	Kromozomal anomaliler Trizomi 13;18;21	Prematüre	
Non-sendromik (%60-70)	Otozomal dominant (%10-20)	Mozaik trizomi 8 Turner sendromu 22q11 delesyonu	Postnatal enfeksiyon (menengitis, cititis media)	
	Cinsiyete bağlı (%1-2)		Ototoksik ilaçlar	
	Mitokondriyal (%0-20)*		Akustik veya kranial travma	

TÜİK'in (Türkiye İstatistik Kurumu) 2011 yılında yapılan çalışmadaki verilerine göre Türkiye'de %1,1 oranında işitme kaybı veya işitme yokluğu olan hastanın bulunduğunu göstermektedir (45).

Tekin ve arkadaşlarının (28) yaptığı çalışmada Türkiye'deki görülen işitme kayıplıların %76,8'inin ise genetik bir nedenden kaynaklı ve %23,2'sinin çevresel bir nedenden kaynaklı olduğu tespit edilmiştir. Genetik kaynaklı işitme kaybı olguların ise %93,4'ünden resesif kalıtım ve %6,6'sından dominant kalıtımın sorumlu olduğu belirtmişlerdir (46).

2.7.1. Genetik Kalıtım

İşitme kayıplarının %50-60'nın sorumlusu genetik bir nedendir. Genetik olarak aktarılma çeşitleri ise; otozomal resesif ya da dominant kalıtım; X'e bağlı resesif ya da dominant kalıtım ve mitokondriyal kalıtım şeklinde olabilir (47).



Şekil 18 İşitme kaybı nedeni olarak tanımlanan genler ve bu genlerin genomdaki lokalizasyonları (83)

2.7.2. Sendromik İşitme Kayıpları

Genetik kaynaklı işitme kayıplarının yaklaşık %20-30'unu sendromik işitme kayıplı hastalar oluşturmaktadır. Klinik bulgularında işitme kaybı gözlenen 700'ün üzerinde sendrom bulunmaktadır (48).

Sendromik işitme kayıplı hastaların klinik ve genetik özelliklerinin tanımlanması klinik etkilerinin bilinmesi önemlidir. Sendromik işitme kayıplı hastalarda böbrek hastalıkları, görme bozuklukları, kas iskelet istemi bozuklukları gibi çeşitli klinik semptomlar görülmekte olup, işitme kaybı genellikle çift taraflı olmaktadır. İşitme kaybının eşlik ettiği en sık görülen sendromlar; Pendred, Usher, Brankio-oto-renal (BOR), Waardenburg ve Alport sendromlarıdır (tablo 4).

Pendred sendromu otozomal resesif geçişli olup görülme sıklığı 1/10000 olup doğumsal işitme kayıplarının %5'ini oluşturmaktadır (49). İşitme kaybına ek olarak guatr bulunmaktadır. Bir kısmında iç kulak anomalilerinden monodini malformasyonu

ya da GVA gözlenmektedir (50). Pendred sendromuna 7. kromozomun uzun kolundaki (7q31) PDS geni neden olur. Bu gen pendrin denilen iyon/klor taşıyıcı proteini üretmektedir (51).

Usher sendromu işitme ve görme kaybının en sık beraber görüldüğü, doğumsal bilateral sensörinöral işitme kaybı ve retinitis pigmentosa ile seyreder. Otozomal resesif geçiş gösterir. 1/6000-1/10000 oranında görülür. Usher sendromundan sorumlu 13 gen ve farklı kromozomlarda 16 lokus tespit edilmiştir. Lokuslar USH1A-G, USH2A-C ve USH3A olarak sınıflandırılmıştır (52).

Brakio-oto-renal (BOR) sendrom otozomal dominant geçişlidir. 40000'nde 1 görülür. Sendromda dış, orta ve iç kulakta yapısal defektler, üriner sistem patolojileri, brakial fistül ve kist ile sensörinöral ve iletim tipi işitme kayıpları görülebilir. Sendromdan 8. kromozomun uzun kolundaki (8q13.3) bulunan EYA1 geni sorumludur (53).

Waardenburg sendromu otozomal dominant geçişli olup doğumsal sensörinöral işitme kaybı, pigmentasyon bozuklukları ve kraniofasial anomalilerle seyreder. Saçlarda beyaz perçem, vitiligo, heterokromi, özefagial kısıklık ve darlık ile çok ileri derecede sensörinöral işitme kaybı görülmektedir. Toplumda 1/42000 oranında görülmekte ve doğumsal işitme kayıplarının %1-3'ünü oluşturur (48). Klinik olarak 4 tipi mevcuttur. Tip 1 de işitme kaybı, distopia kantorum (iç kantuslar arasındaki mesafenin uzun olması) ile gözler ve deride pigmentasyon değişiklikleri ile birliktedir. Tip 2'de tip 1'den farklı olarak distopia kantorum yoktur. Tip 3'te tip 1 bulgularına ek olarak ekstremitte kontraktürleri mevcuttur. Tip 4'te ise tip 1 ek olarak hirschprung hastalığı vardır. PAX3 geni tip 1 ve tip 3'ten sorumludur. İkinci kromozomun uzun kolunda(2q35) bulunmakta ve MITF geninin aktivasyonunu sağlamaktadır. MITF geni ise üçüncü kromozomun kısa kolunda (3p14.1) bulunur ve tip 2'den sorumludur. ENDRB, EDN3 ve SOX10 genleri de 13q22 ve 20q13 kromozomal bölgelerde bulunmakta ve tip 4'ten sorumludur (13).

Tablo 4 İç Kulak Anomalilerinin Sendromik Nedenleri ve İlişkili Genler (54)

SENDROM	Klinik özellikler	İlişkili genler
Waardenburg	Saçlarda beyaz perçem, vitiligo, heterokromi, özefagial kısalık ve darlık ile çok ileri derecede sensörinöral işitme kaybı karakterize işitsel-pigmente sendrom. 4 tip mevcut tip 4 OR diğerleri OD	EDN3, PAX3, MITF, SOX10, SLUG
Brakiootorenal	OD. 40000'nde 1 görülür. Sendromda dış, orta ve iç kulakta yapısal defektler, üriner sistem patolojileri, brakial fistül ve kist. Displastik vestibul, koklear hipoplazi, GVA, dilate İAK ve hipoplastik SSK gibi iç kulak anomalileri içerir.	EYA1, SIX1
Pendred	OR geçişli. İşitme kaybına ek olarak guatr bulunmaktadır. Bir kısmında iç kulak anomalilerinden monodini malformasyonu ya da GVA gözlenmektedir	SLC26A4
Kabuki	OD geçişli tipik yüz görünümü, iskelet anomalileri, dermatoglik anormallikler, postnatal büyüme geriliği ve mental retardasyon ile karakterize bir sendromdur. İç kulak anomalilerinden koklear aplasi, vestibuler displazi ve GVA görülür.	KMT2D, KDM6A
Charge	Koloboma, kalp defektleri, koanal atrezi, gelişim ve büyüme geriliği, genital anomaliler ve kulak anomalileri ile ilişkili OD geçişli sendrom	CHD7, SEMA3E
LAMM	OR geçişli Labirent Apilazisine bağlı doğuştan işitme kaybı, Mikroşi ve Mikrodonti ile karakterize sendrom. Serebellopontin köşede bilateral kokleovestibuler sinir olmaması	FGF3
Brakio okulo fasial	OD geçişli, katarakt gibi oküler anomaliler, fasial anomaliler, malforme pinna ve işitme kaybı karakterize sendrom. GVA, koklear displazi ve yetersiz koklear dönüş gibi iç kulak anomalileri görülür.	TFAP2A

Alport sendromu ilerleyici nefrit, oküler bozukluklar ve bilateral sensörinöral işitme kaybı ile karakterize bir sendromdur. Özellikle onlu yaşlarda başlayıp yüksek frekansları tutan, progresif karakterde bir işitme kaybı mevcuttur. %50-85 arasında X'e bağlı dominant geçiş (COL4A5) ve %10-15 oranında otozomal dominant ve nadiren otozomal resesif kalıtım (COL4A3 ve COL4A4) gösterir (55).

Bu sendromlara ek olarak Goldenhar sendromu, Digeorge sendromu, Stickler sendromu ve Treacher-Collins sendromlarında işitme kaybı görülmektedir. Goldenhar sendromunda işitme kaybı çoğunlukla doğuştan tek taraflı ve iletim tipi olarak görülmektedir. Treacher-Collins'te iletim tipi işitme kaybı görülür. Stickler sendromunda iletim tipi ya da progresif sensörinöral işitme kaybı görülebilir. Digeorge sendromunda işitme kaybı, orta kulak kulak anomalileri ile iletim tipi olduğu gibi, iç kulakta bilateral monodini bulunduğu durumlarda sensörinöral tipte olabilmektedir.

2.7.3. Nonsendromik İşitme Kaybı

İşitme kaybıyla gelen hastaların yaklaşık olarak %70 inde diğer organ ve sistemlerle ilgili patoloji gözlenmemektedir. Non-sendromik işitme kaybı olarak değerlendirilen grupta mitokondriyal ve mendel kalıtımına uyan 50'den fazla gen tespit edilmiştir (şekil 19). Tespit edilen genlerin lokusları DFN(DeaFNess) olarak adlandırılmış ve Otozomal dominant olan lokuslar için DFNA, otozomal resesifler lokuslar için DFNB, X'e bağlı olan lokuslar için ise DFN ile isimlendirilmiş; lokusların numaralandırılması ise (DFNA1, DFNB2) kronolojik olarak tanımlanmasına göre isimlendirilmiştir (54).

Otozomal dominant non-sendromik işitme kaybı için 50'den fazla lokus tanımlanmıştır. Otozomal resesif non-sendromik işitme kaybı için 70'den fazla lokus tanımlanmıştır. X'e bağlı resesif ve mitokondriyal kalıtım için de yapılan çalışmalarda çeşitli genler ve mutasyonlar belirlenmiştir. İşitme kaybına neden olan mitokondriyal hastalıklar MELAS, MERRF, Kearns-Sayre Sendromu örnek verilebilir. Bunlara ek olarak non-sendromik işitme kaybı yapan iki mitokondriyal mutasyon mevcuttur. Bunlar Trna: A7445G ve 12S Rrna:A1555G. Yapılan bir araştırmada bizim toplumumuzda yapılan A1555G mutasyonu işitme kayıplı hastalarda %1.8 oranında bulunmuştur.

Non-sendromik işitme kayıpları ile ilgili genlerin hücrelerde adezyon molekülü, iyon kanalı veya taşıyıcı, integral membran proteini olabildikleri gibi; hücre iskeletinde, nekzuslarda, nöron ya da sinapslarda, ekstraselüler matrikste, translasyon ve transkripsiyon regülasyonunda görev alabilirler.

2.7.3.1. Nonsendromik İşitme Kayıplarında Tespit Edilen Genler

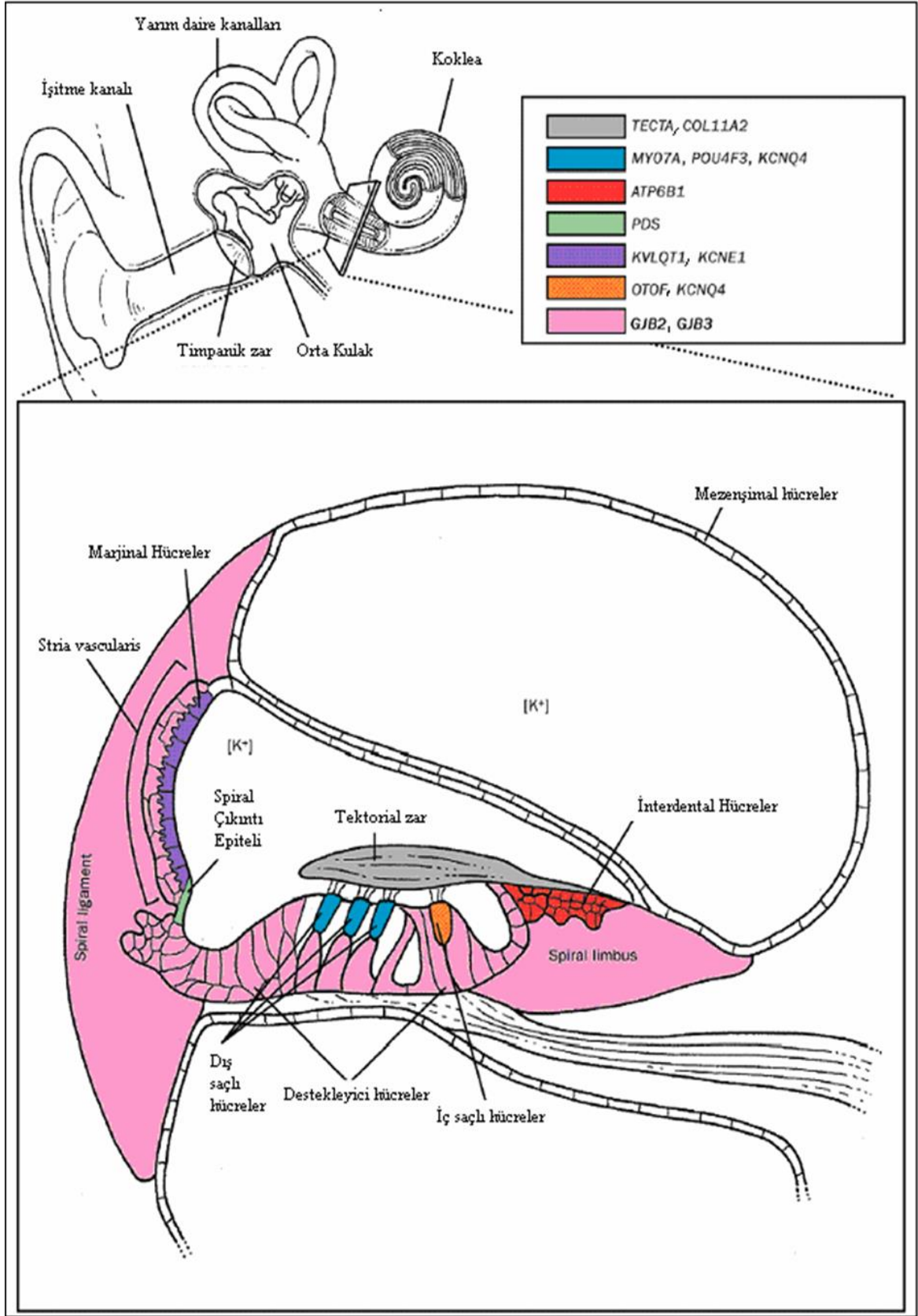
Başlıca otozomal resesif, otozomal dominant, X'e bağlı kalıtım ile aktarılan bazı gen mutasyonları nonsendromik sensörinöral işitme kaybı ile ilişkilendirilmiştir (30). Potasyum iyon kanallarının ve değişik gap junction proteinlerini kodlayan genler membranlardan iyonların, solüt yükün transportu ile PH'ın ayarlanmasını sağlarlar. MYO7A, α -tectorin ve kollojen genleri yapısal bütünlükte rol oynar. POU gen ailesi ve EYA4 genleri ağırlıklı olarak düzenleyici genler ve transkripsiyon faktörleri içerir

GJB2 (GAP JUNCTION BETA 2)

Çoğu toplumda genetik kaynaklı işitme kayıplarının en sık nedeni GJB2 geni mutasyonu olarak kabul edilmektedir. Bu gen 13. Kromozomun q11-q12 bölgesindeki DFNB1 lokusunda bulunmaktadır. Şu ana kadar GJB 2 150'den fazla mutasyon belirlenmiştir. Çoğu toplumda genetik kaynaklı işitme kayıplarının %20-50 sini oluşturduğu belirtilmiştir. Bu gendeki ekzon 2 bölgesi mutasyonların çoğunun bulunduğu yerdir. Türkiye de ve dünya genelinde c.35delG mutasyonu non-sendromik işitme kayıplarının en önemli sebeplerindendir. İkinci sıklıkta c.167delT mutasyonu gelmektedir. c.235delC mutasyonu da bu mutasyonlara ek olarak doğu asya toplumlarında sıklıkla görülmektedir. Bu mutasyonlar dışında GJB2 geninde c.IVS1+1G>A , delE120, c.233delG, c.310del1, p.W24X, p.Q80R, c.167delT, c.299-300delAT, c.167delT, p.L90P, p.R173S ,p.R127H ,p.Q80K mutasyonları da Türkiyede görülmüştür.

MYO7A (MYOSİN 7A)

Bu gen 11. Kromozomun q13.5 bölgesindeki DFNB2 lokusunda bulunur.49 ekzondan oluşur. Bu gendeki mutasyonlar otozomal dominant ve otozomal resesif non sendromik işitme kaybından sorumlu olmakla beraber, usher sendromu tip1b ve resesif kalıtılan atipik usher sendromundanda sorumlu tutulur. Bu mutasyon sperm hücrelerinde, fotoreseptör hücrelerindeki mikrotübüllerde, nazal silia hücrelerinde anormal organizasyona sebep olmaktadır. Bu gen aynı zamanda iç kulakta semisirkuler kanal ve utrikulun tip 1 ve tip 2 tüysü hücrelerinde, steriyosilialarda, kutikular yapılarda ve hücre gövdesinde eksprese olur. Buradaki mutasyonlar korti organında dejenerasyona sebep olarak işitme kaybına neden olur (56).



Şekil 19 Non-sendromik olgularda iç kulak koklea kesitinde etkili olan gen ürünlerine bazı örnekler (13)

MYO15A (MYOSİN 15A)

Bu gen DFNB3 lokusunda, 17p11.2 kromozomal bölgesinde bulunur ve myozin 15 A proteinini kodlar. 66 ekzondan oluşmaktadır. İç kulaktaki kutikular plak üzerinde yer alan tüylü hücrelerde eksprese olup, bu hücrelerdeki aktin organizasyonunda yer alır. Bu gendeki mutasyonlar non-sendromik işitme kaybı ile ilişkili bulunmuştur (57).

SLC26A4(SOLUTE CARRIER FAMILY 26, MEMBER 4)

Bu gen pendrin adlı anyon taşıyıcısı proteini kodlamaktadır. PDS geni olarakta bilinmektedir. Böbrek, tiroid bezi ve iç kulakta eksprese olur. İç kulakta kokleada endolenf geri emilim bölgesinde etkin olduğu ve mutasyonları sonucu endolenf sıvısının dengesi bozularak işitme kaybına yol açtığı tespit edilmiştir. Gen 7q31 bölgesinde bulunmakta ve 21 ekzondan oluşmaktadır. Bu gen mutasyonları pendred sendromuna ve temporal kemik anomalilerinin eşlik ettiği progresif işitme kaybına yol açabilmektedir. Mondini displazisi, geniş vestibuler akuadukt ve koklea spiral kanal hipoplazisi gibi temporal kemik anomalisi görülmektedir. Non-sendromik işitme kayıplı hastaların %4'ünde bu gendeki mutasyonlar görülmektedir. SLC26A4 'te şimdiye kadar 120'den fazla mutasyon tanımlanmıştır (58) (59).

TECTA (TECTORİN ALPHA)

Tektoryal membranın kollajen olmayan temel bileşeni olan a-tektorin adlı proteini kodlamaktadır. Tektoryal membran iç kulaktaki özelleşmiş tüylü hücrelerle bağlantılıdır. Bu gen 11q23-25 kromozom bölgesinde bulunmakta ve 23 ekzondan oluşmaktadır. Bu gendeki mutasyon hem otozomal resesif hem de otozomal dominant işitme kaybı yapabilmektedir. Şu ana kadar 13 farklı mutasyon belirlenmiştir (60).

TMPRSS3 (TRANSMEMBRANE PROTEASE, SERİNE 3)

Transmembrane serin proteaz 3 adlı proteini kodlayan gen 21q22.3 kromozom bölgesinde bulunmaktadır. Gen korti organının destek hücreleri ve stria vaskülariste ortaya çıkmakta. Kodlanan protein amilorid duyarlı sodyum kanallarında bulunur ve

endolenften sodyum geri alımında rol almaktadır. Bu gendeki mutasyon otozomal resesif işitme kaybına neden olmaktadır. İşitme kaybı doğuştan veya çocukluk çağında başlayabilir. Şimdiye kadar 19 farklı mutasyon bildirilmiştir (61).

OTOF (OTOFERLİN)

OTOF geni DFNB9 lokusunda ve 2p23-22 kromozomal bölgede belirlenmiştir. Otoferlin adlı proteini kodlamaktadır. Bu gen iç kulakta korti organındaki iç tüylü hücrelerinde sakkulus ve utrikulusta bulunmaktadır. Bu gendeki mutasyon non-sendromik resesif işitsel nöropatiye neden olmaktadır. 40'tan fazla mutasyon tespit edilmiştir (62).

TMIE (TRANSMEMBRANE INNER EAR-EKSPRESSED)

3p21 kromozomal bölgede bulunan ve transmembran iç kulak proteinini kodlamaktadır. Bu gen DFNB6 lokusunda yer almaktadır. Bu gen kokleada ki iç tüylü hücrelerinin ve sterosilyaların gelişiminde rol almaktadır. Burdaki mutasyonlar otozomal resesif işitme kaybına yol açmaktadır. Bu işitme kaybı tam ve ağır derece olabilir. Doğuştan ve prelingual olarak gelişebilir. İç kulak anomalileri gözlenmez (58).

PCDH15 (PROTOCADHERİN 15)

Bu gen 10q21-22 adlı kromozomal bölgede yer almaktadır. Kaderin protein ailesinde bulunan ve kalsiyum bağımlı hücre-hücre birleşme glikoproteini kodlar. Bu protein normal koklea işlevinde yer alır. Bu gen iç kulak tüylü hücrelerinin sterosilyalarında immunohistokimyasal çalışmalar sonucu yer aldığı tespit edilmiştir. Bu gendeki mutasyonlar, otozomal resesif işitme kaybı ve usher sendromu tip 1F ile ilişkili bulunmuştur (63).

CDH23 (CADHERIN 23-OTOCADHERIN)

CDH23 geni 10q21-22 kromozomal bölgesinde ve DFNB12 lokusunda yer almaktadır. Bu gen kalsiyum bağlı hücre-hücre tutunma glikoproteinini kodlamakta ve bu protein kokleada ki sterosilyaların tüy hücreleri kohezyonunda görevlidir. Burdaki mutasyonlar, otozomal resesif geçişli işitme kaybına yol açar. Bu gendeki mutasyonlar aynı zamanda Usher sendromu tip 1D' ye neden olmaktadır (64).

TMC1 (TRANSMEMBRANE CHANNEL-LIKE PROTEİN 1)

Bu gen 9. Kromozomun q13-q21 bölgesinde bulunmakta ve TMC gen üyesi olup transmembran proteinini kodlamaktadır. Bu protein iç kulaktaki tüy hücrelerinin dış tüylü hücrelerinde bulunur. Bu gendeki mutasyonlar hem otozomal resesif, hem de otozomal dominant işitme kaybına yol açmaktadır. Resesif mutasyonları doğuştan, tam veya ağır derece işitme kaybına neden olmaktadır. Dominant mutasyonları ise progresif işitme kaybına yol açar (65).

2.7.3.2. Nonsendromik İşitme Kaybı Yapan Genlerden İç Kulak Anomalileri ile İlişkili Olanlar

Non-sendromik işitme kayıplarında tek klinik bulgu işitme bozukluğudur. Bu durumlarda, altta yatan etyoloji genellikle tek bir gen mutasyonudur. Sendromik olmayan işitme kaybı olan tüm hastalar arasında mutasyonu iç kulak anomalisine neden olan birkaç gen keşfedilmiştir.

SLC26A4

1997'de Pendred sendromundan sorumlu olan gen SLC26A4 olarak tanımlandı. SLC26A4, pendrin olarak adlandırılan bir transmembran proteinini kodlamaktadır (66). Daha sonra, SLC26A4 mutasyonları, vestibüler akuadukt genişlemesiyle ilişkili otozomal resesif non-sendromik sağırılığı olan kişilerde de keşfedilmiştir (67). Şimdiye kadar, 200'den fazla mutasyon bildirilmiştir; bunlar, Pendred sendromunun sporadik ve ailesel formları ve vestibüler akuadukt genişlemesi ile non-sendromik sensörinöral işitme kaybı ile ilişkili olabilir.

SLC26A4 mutasyonları ve temporal kemiklerin radyolojisi görüntülenmesi içeren son çalışmalar, vestibüler akudukt genişlemesinin Pendred

sendromunun en karakteristik özelliği olarak kabul edilebileceğini göstermiştir (68). Vestibüler akuadukt genişlemesi, iç kulağın en yaygın radyolojik anomalisi olup, başlıca non sendromik işitme kayıplı hastada veya pendred sendromuyla sendromik işitme kaybı olarak görülebilir. Her ne kadar SLC26A4'ün mutant allellerinin işitsel ve tiroid fenotipleri ile korele olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, mutasyon tipi ile tiroid fenotipi arasında bağlantı bildirilmemiştir (69). SLC26A4 genindeki mutasyon, non-sendromik SNHL'nin önde gelen nedenlerinden biridir ve otozomal resesif şekilde kalıtılır.

POU3F4

DFN3 lokusunda yer alan POU3F4 geninin varyantları X'e bağlı sağırlığın dünya çapında önemli bir nedenidir. X'e bağlı POU3F4 geni, non-sendromik sağırlığı karışan ilk nükleer gendir. İşitme kaybı tipi sensörinöral veya mikst olabilir ve IP-III (eksik bölüm 3 tipi), koklear hipoplazi ve / veya stapes fiksasyonu (DFN3)) ile ilişkili olabilir (70).

Klinik bir perspektiften, POU3F4 işitme kaybına neden olan gen olarak tanımlandığında, cerrahın stapes ameliyatı sırasında perilenfatik gusher için tetikte olması gerekir. Dikkate alınması gereken bir diğer önemli husus, eğer işitme kaybının X'e bağlı ve bir iç kulak malformasyonu ile ilişkili olduğu tespit edilirse, *POU3F4* genindeki mutasyonların değerlendirilmesi gerektiğidir.

COCH

COCH geni 14q11.2-Q13 bulunur ve Cochlin adı ile bilinen bir salgılama proteini kodlar (71). COCH geni ile ilişkili işitme kaybının patogenetik mekanizması, spiral kemik laminası, spiral ligament ve vestibüler sinir kanalları alanında asidofilik birikintilerin birikimidir (72). Çeşitli raporlar COCH genindeki mutasyonlar ile iç kulak anomalileri arasında ilişkinin yüksek bir olasılık olduğunu belirtir. Hildebrand ve diğ. (73), COCH genindeki bir mutasyona bağlı yarım daire kanal dehisansı ile başvuran bir hastayı tarif etmişlerdir. Dodson ve diğ. (74) bir hastada bilgisayarlı tomografi görüntülemesinde vestibüler akuadukt genişlemesi olan ve COCH geninde heterozigot mutasyon tarif etmiştir. Son olarak, de Varebeke COCH geninde aynı mutasyon tespit edilen dokuz hastada bilgisayarlı tomografi incelemesinde, sekizinde sklerotik lezyonlar ve / veya yarım daire kanallarının daralması tespit edildi ve bir

hastada posterior vestibül de etkilendiği görüldü (75). Bu bulgulara dayanarak, COCH mutasyonları, iç kulak anomalilerinin kalıtsal olası otozomal dominant nedenidir ve tip II kollajen demetleri ile birlikte iç kulağın yapısını belirlemede rol oynadığı düşünülmektedir (76).

ROR1

ROR1, hücre dışı ve hücre içi korunmuş alanlardan oluşan bir entegral transmembran proteinidir. Konjenital otozomal resesif sendromik olmayan sensörinöral işitme kaybı ve ortak kavite anomalisine sahip iki çocuğu olduğu bildirilmiş bir ailede ROR1 geninde mutasyon tespit edilmiştir (77).

FOXF2

Fox transkripsiyon faktörleri gelişim ve yetişkin yaşamı boyunca çeşitli biyolojik süreçleri düzenler. Bazı Fox genlerindeki mutasyonlar insan hastalıkları ile ilişkilidir. Çok yeni bir makalede, çalışma grubunda koklear gelişim için gerekli olan *FOXF2* geninde homozigot bir mutasyon yayınlandı. Bu çalışmada, *FOXF2* gen mutasyonunun IP-I anomalisinden sorumlu olduğu bulundu (78).

İç kulağın embriyolojik gelişimi, çeşitli moleküllerin farklı aşamalarda yer aldığı karmaşık bir süreçtir. Bugüne kadar, işlevlerinin mutasyonlar tarafından kesilmesi durumunda iç kulak anomalilerine neden olduğu sadece birkaç gen bulunmuştur. Genetik ve iç kulak anomalileri arasındaki bağlantı iyi kurulduğundan, gelecekteki çalışmalar iç kulak anomalilerinin moleküler biyolojisi ile ilgili bilginin artırılmasına yardımcı olacaktır.

2.8. Nonsendromik İşitme Kayıplı Bireylerin Genetik Analizi

Nonsendromik işitme kaybı yapan genetik nedenleri ortaya koymak bazı nedenlerden dolayı güçlük göstermektedir. Bunlardan en önemlisi iç kulağın yapısında görev alan proteinlerin çok sayıda olması ve bu proteinlerden herhangi birindeki bir sorunun işitme kaybıyla sonuçlanabilmesidir. Bugüne kadar mutasyonu sonucu nonsendromik işitme kaybına neden olan genler tablo halinde sunulmuştur (30).

2.9. Genetik İşlemler ve Teknikler

Bu çalışmada DNA'nın izolasyonu için, fenol-kloroform yöntemi kullanılmıştır. Çalışmamızda; genomik DNA'yı görüntülenmesi için %1 olarak, PCR ürünlerini görüntülenebilmesi ve diğer kalan işlemler içinse %2'lik agaroz jel (Sigma-Aldrich A9539, Amerika Birleşik Devletleri) kullanılmıştır.

2.9.1. Mikrodizin analizi

Mikrodizin teknolojisi genomun tümünün bir çip üstünde görüntülenip böylece aynı anda sayısız genin birbirleriyle etkileşimlerinin görülebilmesine imkan veren bir yöntemdir. cDNA parçalarının ya da oligonükleotidlerin moleküllerinin yoğun biçimde yan yana dizilemek suretiyle sağlanmıştır. Bu yöntem temel olarak Southern Blot ve Northern Blot tekniklerindeki hibridizasyona dayanır, yani baz eşleşmesidir. Mikrodizin analizinde farklı olarak membran yerine cam, radyoaktivite yerine ise florosan işaretçiler kullanılır. Reaksiyon sırasında üzerinde çalışılan tek zincirli işaretlenmiş DNA çipteki oligonükleotidlere bağlanır ve cihazda okuma işlemi yapılırken ışımaya yapar. Bu ışımalar ise değerlendirilip çalışılan örneğin genotiplendirilmesi yapılır (79).

SNP mikroarrayleri ise genetik nedenli hastalıklara olan yatkınlıktan sorumlu olarak düşünülen tek nükleotid polimorfizmini belirlerken, kanser nedeni olarak değerlendirilen somatik mutasyonlar, heterozigote kaybı ya da DNA'daki bölgelerin delesyon ve insersio bölgelerini belirlerken kullanılmaktadır. Ayrıca adli tıptaki çalışmalarda, ya da DNA temeline dayanan ilaç adaylarını tanımlamasını yaparken de kullanılmaktadır. Mikrodizin analizi; gen ekspresyon paternlerindeki değişimi izlemek için, genlerdeki polimorfizmlerin ve gen mutasyonların analiz ederken, bağlantı analiz çalışmalarında ve yeniden sekanslama çalışmalarında kullanılabilir. Ayrıca

potansiyel olarak yeni terapötik maddelerin bulunması, yeni bulunan ilaç ve terapötik maddelerin geliştirilmesi, bu maddelerin optimizasyonu ve klinik sonuçlarının değerlendirilmesinde bu mikroarraylerden yararlanılmaktadır (80) (81).

2.9.2. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)

DNA üzerinde özgün bir bölge in-vitro bir ortamda enzimatik çoğaltılmasıdır. PCR yöntemi polimeraz enzimi yardımı ile gerçekleştirildiğinden dolayı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ismini almaktadır (82). PCR metodu kabaca tüp içinde nükleik asitlerin konulması sonrası uygun şartlarda çoğaltılması temel mantığıyla çalışır ve aslında in vitro ortamdaki bir çeşit klonlamadır. PCR yöntemi çok az miktarda DNA örneğiyle çalışma imkânı sağlar (83).

PCR diğer adıyla belirlenen bir bölgeyi amplifiye etme reaksiyonu temelde üç aşamadan oluşmaktadır. Bu basamaklar DNA'daki çift zincir yapısını çok yüksek bir ısıda zincirlerin birbirinden ayrılması işlemi yani denatürasyon işlemi, ardından düşük ısıda ortama eklenen sentetik oligonükleotid moleküllerinin hedefteki DNA'ya bağlanması işlemi yani hibridizasyon, en son olarak ise kısmen yüksek bir ısıda gerçekleşen DNA zincirinin uzaması işlemi yani polimerizasyondan oluşan basamaklarıdır. Buna PCR döngüsü denir. Bu işlemden sonra elde edilecek olan ürün miktarı ise PCR döngüsünün tekrar miktarına bağlıdır. Herbir PCR işleminde “n” adet döngü sonucunda kalıp olarak kullanılan DNA'nın hedeflenen bölgesi 2^n defa çoğaltılır (82).

2.9.3. DNA Dizi Analizi (sequencing DNA) Sanger yöntemi

DNA'nın nükleotid dizilerinin saptanmasıdır. Fred Sanger yöntemi olarak bilinir. Bu yöntemde DNA zinciri sentezi belirli bir bazda sonlanarak gerçekleştirilir (84). Yöntemde dizisi saptanacak DNA zinciri DNA polimeraz yardımı ile katalizlenerek kalıp DNA olarak kullanılır. Sanger yöntemide PCR'a benzer olarak denatürasyon, hibridizasyon ve polimerizasyon döngülerini belli sayıda tekrar ederek gerçekleştirilir. Ancak Sanger yöntemindeki ddNTP moleküllerinin 3' ucunda hidroksil grubu bulunmamaktadır. Böylece molekül yeni sentezlenen DNA'ya katılır

ve 3' ucunda hidroksil olmadığından moleküle nükleotid ilavesi olmadan sentez tamamlanıp bir DNA parçası elde edilebilir (82).

Sanger yönteminde, dört reaksiyon karışımı hazırlanır. Her bir reaksiyon karışımında kalıp DNA, uygun primer molekül, işaretli nükleotid trifosfatların dördü ve birazda ddNTP'lerden sadece bir ddNTP içerir. Yeni sentezlenecek zincirin son bulması için ise dört ayrı reaksiyon karışımında da farklı bir ddNTP bulunmaktadır. Eskiden elektroforezle elde edilen DNA bantları otoradyografi görüntülenip bantlar yukarıdan aşağıya okunarak DNA dizi saptanırken bugün ise yeni nesil otomatik dizi analizi cihazları kullanılır ve işaretleme içinse ilk zamanlarda radyoaktif izotoplar kullanılırken bugün floresan boyalar kullanılmaktadır. Yeni sistem, üzerinde bulunan lazer yardımı ile farklı özelliklerdeki floresan boyaları algılayıp ve her bir nükleotid için ayrı renklerde pikler oluşturarak nükleotid dizisini belirler (82) (84).

Çalışmamız sırasında CX26 gen mutasyonları ve mitokondriyal işitme kaybı yapan gen mutasyonları Ankara Üniversitesinde sanger yöntemi ile tarandı. Herhangi bir mutasyon saptanamayan ailelerin numuneleri ise Miami Üniversitesindeki John P. Hussman Institute of Human Genomics'te tüm ekzom sekanslama (whole-exome sequencing) yöntemi ile nonsendromik işitme kaybı yaptığı bilinen genlerinin tüm ekzonları sekanlanarak tarandı. Bilinen işitme kaybı yapan gen mutasyonu saptanamayan hastalarda ise insan genomunda bulunan tüm genler yani yaklaşık 20000 gen taranarak işitme kaybı yapan yeni gen mutasyonları saptanmaya çalışıldı.

2.9.4. Tüm ekzom sekanslama

Yeni nesil sekanslama teknolojilerinden tüm ekzom sekanslama yöntemi bugün genetik işitme kaybı gibi mendeliyan kalıtım gösteren hastalıkların tanımlamasında vazgeçilemez bir yöntem haline gelmiştir (85).

İnsan genomu ortalama 3.2 milyar bazdan oluşur. Bu bazların ise yaklaşık %1-1.5'i fonksiyonel olup protein üretir. Ekzon terimi türkçede ifade olunan bölge diye çevrimi yapılan EXpressed regiON teriminin kısaltmasından oluşmuştur. Genom içindeki bütün protein kodlayan ekzonların tanımlamasında ise ekzom terimi kullanılır. Mevcut araştırmalara göre tüm insan genlerinin ancak yüzde 1'in işitmede rol aldığını ortaya koymaktadır. Bu genlerin çoğunun tespiti 2009'dan beri kullanıma

giren tüm ekzom sekanslama yöntemleri aracılığı ile olmuştur. Tüm ekzom sekanslama yöntemi; capture denilen hedef bölgelerin seçimi, seçilen bölgenin sekanslaması ve en son olarakta veri analizinden oluşan 3 temel basamaktan oluşur (şekil 20) (83).



Illumina HiSeq 2000 cihazı yeni nesil dizileme için kullanıldı. Agilent Sureselect Human all exon 50 Mb enrichment kit ise genlerin ekzonik bölgelerinin seçilmesi ve zenginleştirilmesi için kullanıldı.

Veri analizi ise University of Miami’de geliştirilen ‘‘genesis’’ isimli program kullanılarak ekzom verileri analiz edilmiştir (www.genesis-app.com).

2.10. İşitme Kayıplı Hastaların Tespiti ve Dökümantasyonu

Çalışmamıza dahil edilen hasta gruplarımızın kaynağını; hastanemizde doğup yenidoğan tarama programımızda işitme kaybı teşhisi alan bebekler; dış merkezde doğup tarama programlarında kalarak refere edilip ileri testlerimiz sonrası işitme kaybı teşhisi konan bebekler ve polikliniğimize başvuran her yaştan işitme kayıplı hastalar oluşturmaktadır.

Hastanemizde doğan her bebek T.C. Sağlık Bakanlığının 2014 yılı 67414668 sayılı genelgesi ve rehberi uyarınca yenidoğan işitme programı kapsamına alınır (86).

Joint Committee on Infant Hearing (JCIH) komitesinin 2007 de yayınladığı klavuzda belirtilen kalıcı konjenital, geç başlangıçlı ya da çocuklukta progresif işitme kaybı risk faktörlerinin baz alındığı kriterlere göre değerlendirilir (87).

Bu risk faktörleri şunlardır:

1. Yoğun bakımda 5 günden fazla kalmış olmak.
(Yoğun bakımda kalma süresi; aşağıdaki durumlardan biri söz konusu ise dikkate alınmadan riskli kategoriye alınır.)
 - 2.15.2 ECMO (Extracorporeal membran oxigenation, kanın vücut dışında oksijenendirilmesi)
 - 2.15.3 Ventilasyon desteği
 - 2.15.4 Ototoksik medikasyon (gentimycin, tobramycin, furosemid)
 - 2.15.5 Kan değişimini gerektirecek hiperbilirübinemi
2. Ailesinde kalıcı çocukluk çağı işitme kaybı öyküsünün olması
3. CMV, herpes, rubella, sifilis ve toksoplazma gibi intrauterin enfeksiyon öyküsünün olması
4. Kraniofasial anomaliler, auricula ve dış kulak yolu anomalileri, temporal kemik anomalileri
5. Çocukla beraber yaşayan kişinin çocukta işitme, konuşma, dil veya gelişimsel gecikmeye ilişkin endişe duyması
6. Sensörinöral veya iletim tipi işitme kaybı yapan sendromların bulgularının bulunması
7. İlerleyici işitme kaybıyla beraber görülen sendromların varlığı (Nörofibromatozis, Osteopetrosis, Usher Sendromu, Waardenburg Sendromu, Alport Sendromu, Pendred Sendromu, Jervell and Lange-Nielson Sendromu)
8. Nörodejeneratif hastalıklar (Hunter Sendromu) veya sensörimotor nöropatiler (Friedreich ataxia ve Charcot-Marie-Tooth sendromu)
9. Bakteriyel ve viral (herpes virüsleri ve varisella zoster) menenjit de içeren, sensörinöral işitme kaybı ile birlikte görülen postnatal enfeksiyonlar
10. Hospitalizasyon gerektiren temporal kafa travmaları
11. Kemoterapi (87)

2.11. İşitme Tarama Protokolleri

Yenidoğanlarda işitme taraması otoakustik emisyon (OAE) ya da otomatik ABR (Auditory Brainstem Response (İşitsel Beyin Sapı Cevabı) ile yapılır.

Yenidoğanlar klinikte ya da yenidoğan yoğun bakımda yatağında taranır.

Sağlıklı yenidoğan ve risk faktörü taşıyan yenidoğan işitme taraması için farklı tarama yöntemleri kullanılmaktadır. Tüm risk faktörleri sorgulanır ve <https://isitmetarama.saglik.gov.tr/> web adresinden T.C. Sağlık Bakanlığında Web kaydı oluşturulur.

- Sağlıklı bebek tarama protokollerinde OAE veya otomatize ABR ile işitme taraması yapılabilir ancak imkan varsa otomatize ABR ile taranması tavsiye edilir
- Risk faktörü taşıyan yenidoğanlar mutlaka otomatize ABR taranmalıdır. Bu hastalarda sonuç sağlam olsa bile geç başlangıçlı ya da progresyon gösteren işitme kaybı olabileceği için bu çocuklar 3 yaşına kadar referans merkezlerinde yılda 1 kez odyolojik kontrolleri yapılmalıdır
- Tarama testinden 2 defa kalan yenidoğanlar referans merkeze yönlendirilirler.

Hastanemizde OAE veya otomatize ABR ile taranmış ya da dış merkezlerden tarama testinden geçemeyerek yönlendirilmiş bebeklerin 2. tarama testleri otomatize ABR (Madsen Accuscreen, Danimarka) ile yapılır.

ABR testini (otomatize) geçemeyen riskli bebekler Kulak Burun Boğaz ile konsulte edilir. Hastanemizden konsulte edilen ya da polikliniğimize dış merkez negatif tarama sonucuyla başvuran hastaların anemnezi işitme kaybı açısından ayrıntılandırılarak varsa etkilenmiş aile bireylerinin odyolojik fenotipik bulguları not edilir. Genel fizik muayene ve ayrıntılı kulak burun boğaz muayenesi yapılır. Bu aşamadan sonra otitis media gibi durumlar tedavi edilerek kontrol takibe alınır. Gereğinde timpanometri, stapes refleksi (interacoustic AT235 h, Danimarka) ile dökümente edilir. Hastalara bu aşamadan sonra klinik (diagnostik) ABR (interacoustics EP 15, Danimarka) yapılır.

Klinik yaklaşımımız Sağlık Bakanlığı ulusal yenidoğan işitme tarama programı doğrultusunda ilk 1 ayda tarama testlerini ilk 3 ay içinde diagnostik işitme testlerinin

tamamlanması, 6 aya kadar ise tanı sonrası cihazlama ve rehabilitasyon, uygun hastaların ise koklear implant ile tedavisi hedeflenir.

İşitme kaybı ile başvuran erişkin ve uygun çocuk hastalar ise anamnez ve fizik muayeneden sonra yaşına uygun odyometrik bataryalar ile işitme kaybı dökümente edilir.

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamız 2016-2019 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde doğan ve çevre hastanelerde yenidoğan işitme tarama programlarında işitme kaybı şüphesi ile hastanemize refere edilen ve polikliniğimize işitme kaybı ile başvuran, sensörinöral işitme kaybı tanısı konulan hastalar üzerinde yapılmıştır.

Kliniğimize işitme kaybı ile başvuran erişkin hastalarda saf ses odyometri ve gerekli görülenlerde ABR yapılırken, pediatrik hastalarda saf ses odyometri, OAE, ABR, serbest alan odyometri, timpanometri ve stapes refleksi bakılarak sensörinöral işitme kaybı olan hastalar tespit edildi.

Sensörinöral işitme kaybı olan görüntüleme teknikleri ile iç kulak anomalisi tespit edilen ve çalışmamıza katılmayı kabul ederek yaşına uygun onam formunu imzalayan her yaş ve cinsiyetten hastalar çalışmamıza dahil edilmiştir.

Çalışmamıza katılmayı kabul eden sensörinöral işitme kaybı olan hastaların ayrıntılı anamnezi alındıktan sonra, tüm sistem muayeneleri yapılmıştır. Bütün hastalardan temporal kemik bilgisayarlı tomografi ve gerekli görülen hastalarda beyin ve kulak MR görüntüleme tetkikleri çalışılmıştır.

Çalışmamız 2006 yılından beri NİH (National Institute of Health) destekli Ankara üniversitesi ve Miami üniversitelerinin yürüttüğü ortak çalışmanın parçası niteliğindedir.

Etik kurul: Yeni İşitme Kaybı Genlerinin Bulunması İçin Ortak Bir Araştırma (A Collaborative search for new genes for non-syndromic deafness). Miami Üniversitesi- Ankara Üniversitesi NIH (National Institute of Health) proje no: RO1 DC009645 (AÜ no: 2011ABH06739003) ortak projesi. Etik kurul kararları; karar no:85-2215 tarih: 30.01.2006 ve karar no: 130-3710 tarih: 26.05.2008

Hasta ve ebeveynlerine çalışmamız ve amaçlarımız anlatıldıktan sonra çalışmamıza katılmayı kabul eden hastalar ekte sunulan Ankara Üniversitesi Etik Kurulunun onayladığı 30.01.2006 tarihli 85-2215 karar numaralı onam formlarını imzalayarak çalışmaya dâhil edilmiştir.

İç kulak anomalisi tespit edilen bireylerden kan numuneleri alındı. Numuneler uygun şartlar altında Ankara Üniversitesi çocuk genetik bilim dalı laboratuvarına numuneler ulaştırıldı. DNA'nın nükleotit dizilerinin belirlenebilmesi için Fred Sanger'in enzimatik yöntem temeline dayalı, tam otomatik olarak kapiller sistemle çalışan DNA dizi analizi yapan cihaz kullanılmıştır (CEQ8800, Beckman Coulter, Amerika Birleşik Devletleri). Kullanılan cihazın bağlandığı bilgisayarda bulunan CEQ Sequencing Software isimli program yardımı ile elde edilen sonuçlar görünür şekle getirilmiştir. Proband bireylerde DNA dizi analizi (sanger) yöntemi ile GJB2 (konneksin 26) ve enzimle kesim yöntemi ile mitokondriyal 12SrRNA da A1555G mutasyonu taranmıştır.

Bu tarama yöntemlerinde mutasyon saptanmayan bireylerin DNA'ları Miami Üniversitesindeki John P. Hussman Institute of Human Genomics laboratuvarına ulaştırıldı. Miami Üniversitesindeki John P. Hussman Institute of Human Genomics laboratuvarında Illumina HiSeq 2000 cihazı yeni nesil dizileme için kullanıldı. Agilent sureselect human all exon 50 Mb enrichment kit ise genlerin ekzonik bölgelerinin seçilmesi ve zenginleştirilmesi için kullanıldı. University of Miami'de geliştirilen "genesis" isimli program ile ekzom verileri analiz edilmiştir (www.genesis-app.com).

Çalışmamız sırasında CX26 gen mutasyonları ve mitokondriyal işitme kaybı yapan gen mutasyonları Ankara Üniversitesinde sanger yöntemi ile tarandı. Herhangi bir mutasyon saptanamayan ailelerin numuneleri ise Miami Üniversitesindeki John P. Hussman Institute of Human Genomics'te tüm ekzom sekanslama (whole-exome sequencing) yöntemi ile nonsendromik işitme kaybı yaptığı bilinen mutasyonlar; hasta birey ve ailelerinde genlerinin tüm ekzonlarında tarandı. Bilinen işitme kaybı yapan mutasyonun saptanamadığı hastalarda ise insan genomunda bulunan tüm genler yani yaklaşık 20000 gen taranarak işitme kaybı yapan yeni gen mutasyonları saptanmaya çalışıldı.

4. BULGULAR

Kliniğimize sensörinöral işitme kaybı ile başvuran 260 hastada yapılan görüntüleme teknikleri ile 22 hastada iç kulak anomalisi tespit edildi. Çalışmamızda 22 hastada 44 kulak değerlendirildi. Bu hastalarda görüntüleme teknikleri ile 40 kulakta iç kulak malformasyonları izlendi. Bu hastaların 11'i (%50) erkek ve 11'i(%50) kadın idi. Hastaların yaş ortalaması 10.41 ± 8.104 , yaş aralığı 1-31 arasındadır. Hastaların işitme kayıpları odyometri ve ABR ile tespit edildi. Hastaların 19'unda bilateral derin sensörinöral işitme kaybı saptandı. Üç hastada tek taraflı derin sensörinöral işitme kaybı mevcut idi. İşitme kaybı ortalaması sağ kulak $85,50 \pm 9,987$ ve sol kulakta $88,10 \pm 6,796$ idi (Tablo 6).

Her hastanın aksiyal kesitlerde yüksek çözünürlüklü temporal bt ve 20 hastanın kulak mr çekimi yapıldı. Hastaların 18'sinde her iki kulakta iç kulak malformasyonu mevcut iken 4 hastada tek kulakta iç kulak malformasyonu mevcut idi. Bu dört kulağın ikisi sağ kulak, diğer ikisi sol kulak idi. Görüntüleme teknikleri ile tespit edilen 40 iç kulak anomalisi en çok kullanılan sınıflamalar olan Sennaroğlu sınıflandırmasına göre sınıflandırıldı. Ancak iki hasta bu sınıflandırma kriterlerine uymamaktaydı. Bu hastalarda koklear hipoplazi (2 turnden az), genişlemiş vestibuler akuadukt mevcuttu ve vestibül normal izlendi. Malformasyonların radyolojik bulguları tablo 7'de özetlenmiştir.

Beş hastada tek bir iç kulak yapısını etkileyen malformasyon izlendi. Kalan tüm hastalarda birden fazla iç kulak yapısı etkilenmişti. Bu beş hastanın üçünde bilateral genişlemiş vestibuler akuadukt izlendi. Diğer iki hastanın birinde tek taraflı hipoplazik koklea izlendi. Bu hastanın karşı kulağın iç kulak yapıları tamamen normal

idi. Diğer hastada ise bilateral hipoplazik koklea izlendi.

Onbeş hastanın her iki taraftaki patolojileri aynı olarak değerlendirildi. Sadece üç hastada iki kulaktaki patolojiler farklı idi. Kalan dört hasta tek taraflı iç kulak anomalisine sahipti.

Kırk kulağın 5'inde Michel anomalisi, 8'inde inkomplet partiyon tip 2, 7'sinde inkomplet partiyon tip 1, 6'sında koklear hipoplazi, 1'inde ortak kavite, 1'inde koklear aplazi, 6'sında izole genişlemiş vestibuler akuadukt ve bir kulakta vestibulokoklear ve fasial agenezi tespit edildi. Dört kulaktaki anomaliler Sennaroğlu sınıflandırmasına göre tiplendirilememiştir (6). Bu hastalarda hipoplazik koklea (2 turnden az) ve geniş vestibuler akuadukt eşlik ettiği malformasyon tespit edilmiştir (tablo 5). İç kulak yapılarına ait anomaliler tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 5 Tüm hastaların iç kulak malformasyonlarının sınıflandırması

İç kulak malformasyonları	Total
Michel anomalisi	5 (%12,5)
Ortak kavite	1 (%2,5)
Koklear aplazi	2 (%5)
İnkomplet partiyon tip I	7 (%17,5)
İnkomplet partiyon tip II (mondini)	8 (%20)
Hipoplazik koklea	6 (%15)
İzole Genişlemiş vestibuler akuadukt (GVA)	6 (%15)
VII ve VIII kranial sinir agenezi	1 (%2,5)
Hipoplazik koklea + GVA	4 (%10)

Tablo 6 Hastaların dağılımı (SNİK=sensörinöral işitme kaybı, Gva=geniş vestibüler akuadukt, ip-1=inkomplet partiyon 1, ip-2= inkomplet partiyon 2)

Hasta no	Yaş	İşitme kaybı	taraf	Anomali	Gen patolojisi
1	2	Konjenital derin SNİK	Sol	Michel anomali	3172G(GJB2)
1	2	Konjenital derin SNİK	Sağ	Michel anomali	3172G(GJB2)
2	17	Derin SNİK	Sol	Hipoplazik koklea	SA
3	16	Derin SNİK	Sol	İp-2	SA
3	16	Derin SNİK	Sağ	İp-2	SA
4	2	Derin SNİK	Sol	İp-2	SA
4	2	Derin SNİK	Sağ	İp-2	SA
5	9	Derin SNİK	Sol	İp-2	SA
5	9	Derin SNİK	Sağ	İp-2	SA
6	3	Derin SNİK	Sol	İp-1	Mutasyon yok
6	3	Derin SNİK	Sağ	İp-1	Mutasyon yok
7	11	Derin SNİK	Sol	İp-2	Mutasyon yok
7	11	Derin SNİK	Sağ	İp-1	Mutasyon yok
8	12	Derin SNİK	Sol	Hipoplazik koklea	Mutasyon yok
8	12	Derin SNİK	Sağ	Hipoplazik koklea	Mutasyon yok
9	1	Derin SNİK	Sol	Hipoplazik koklea	SLC26A4
9	1	Derin SNİK	Sağ	Hipoplazik koklea	SLC26A4
10	4	Orta-ileri derece SNİK	Sol	Gva	Mutasyon yok
10	4	Orta-ileri derece SNİK	Sağ	Gva	Mutasyon yok
11	18	Derin SNİK	Sol	Gva	SLC26A4
11	18	Derin SNİK	Sağ	Gva	SLC26A4
12	31	Derin SNİK	Sol	Koklear aplazi	SA
12	31	Derin SNİK	Sağ	Koklear aplazi	SA
13	7	Derin SNİK	Sol	Michel anomalisi	Mutasyon yok
13	7	Derin SNİK	Sağ	Michel anomalisi	Mutasyon yok
14	7	Derin SNİK	Sol	Mondini? gva?	SLC26A4
14	7	Derin SNİK	Sağ	Mondini? gva?	SLC26A4
15	14	İleri derece SNİK	Sol	Mondini? gva?	SLC26A4
15	14	İleri derece SNİK	Sağ	Mondini? gva?	SLC26A4
16	9	Derin SNİK	sağ	İp-1	SA
17	10	Derin SNİK	sol	Ortak kavite	SA
18	1	Derin SNİK	Sol	İp-1	Mutasyon yok
18	1	Derin SNİK	Sağ	İp-1	Mutasyon yok
19	25	Derin SNİK	Sol	Michel anomalisi	SA
19	25	Derin SNİK	Sağ	Hipoplazik koklea	SA
20	6	Derin SNİK	Sol	VII ve VIII agenezi	SA
21	20	Derin SNİK	Sol	Gva	SA
21	20	Derin SNİK	Sağ	Gva	SA
22	4	Derin SNİK	Sol	İp-1	p.V153I(GJB2)
22	4	Derin SNİK	Sağ	İp-2	p.V153I(GJB2)

(SNİK=Sensörinöral işitme kaybı, Gva=Geniş Vestibüler akuadukt, ip-1=inkomplet partiyon 1, ip-2= İnkomplet Partiyon 2, SA=sonuç alınmadı)

Tablo 7 Tespit edilen iç kulak malformasyonlarının radyolojik bulguları

<i>hasta</i>	<i>kulak</i>	<i>tip</i>	<i>Koklea</i>	<i>Vestibul</i>	<i>VA</i>	<i>Ssc</i>	<i>İac</i>
1	sol	micel anomali	Yok	Yok	yok	Yok	Yok
1	sağ	micel anomali	Yok	Yok	yok	Yok	Yok
2	sol	hipoplazik koklea	bazal turn tek var apex yok	Normal	normal	Normal	Normal
2	sağ	normal	Normal	Normal	normal	Normal	Normal
3	sol	İp2	bazal turn tek var apex yok	Dilate	yok	süp var eksik	Normal
3	sağ	ip2	sadece bazal turn var apek kistik	Dilate	yok	süp var eksik	Normal
4	sol	ip2	sadece bazal turn var apek kistik	Dilate	normal	Yok	Normal
4	sağ	ip2	sadece bazal turn var apek kistik	Dilate	Dilate	süp var	Normal
5	sol	ip2	sadece bazal turn var apek kistik	Dilate	normal	Yok	Normal
5	sağ	ip2	sadece bazal turn var apek kistik	Dilate	normal	süp var	Normal
6	sol	İp1	koklea kistik	Dilate	Yok	süp var, post var	Normal
6	sağ	İp1	koklea kistik	Dilate	Yok	süp var , post var	Normal
7	sol	ip2	bazal turn tek var apex yok	Dilate	dilate	süp var, post var	Normal
7	sağ	İp1	koklea kistik	Dilate	Var	süp var, post var	Normal
8	sol	hipoplazik koklea	1,5 turn	Normal	normal	Normal	Dar
8	sağ	hipoplazik koklea	1,5 turn	Normal	normal	Normal	Dar
9	sol	hipoplazik koklea	1,5 turn	Normal	normal	Normal	Normal
9	sağ	hipoplazik koklea	1,5 turn	Normal	normal	Normal	Normal
10	sol	Gva	Normal	Normal	dilate	Normal	Normal
10	sağ	Gva	Normal	Normal	dilate	Normal	Normal
11	sol	Gva	Normal	Normal	dilate	Normal	Normal
11	sağ	Gva	Normal	Normal	dilate	Normal	Normal
12	sol	Kadv	koklear aplazi	dilate	normal	sup var	Normal
12	sağ	Kadv	koklear aplazi	Dilate	normal	sup var	Normal
13	sol	micel anomali	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
13	sağ	micel anomali	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
14	sol	mondini? Gva?	1.5 turn	Normal	dilate	Normal	Normal
14	sağ	mondini? Gva?	1.5 turn	Normal	dilate	Normal	Normal
15	sol	mondini? Gva?	1.5 turn	Normal	dilate	Normal	Normal
15	sağ	mondini? Gva?	1.5 turn	Normal	dilate	Normal	Normal
16	sol	normal	Normal	Normal	normal	Normal	Normal
16	sağ	ip1	kistik koklea	Dilate	dilate	sup var, pos var	Normal
17	sol	common cavity	kistik koklea	Kistik	Yok	Yok	Dar
17	sağ	normal	Normal	Normal	normal	Normal	Normal
18	sol	ip1	kistik koklea	Dilate	dilate	Yok	Normal
18	sağ	ip1	kistik koklea	Dilate	dilate	sup var	Normal
19	sol	micel anomali	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
19	sağ	hipoplazik koklea	kistik koklea	Normal	normal	Normal	Normal
20	sol	VII ve VIII agenez	Normal	Dilate	normal	lsc dilate	Dar
20	sağ	normal	Normal	Normal	normal	Normal	Normal
21	Sol	Gva	Normal	Normal	normal	Normal	Normal
21	Sağ	Gva	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
22	Sol	İp-1	Kistik	Dilate	Dilate	Lsc ve ssc dilate	Normal
22	Sağ	İp-2	1,5 turn apeks kistik	Dilate	Dilate	Lsc dilate	Normal

Tablo 8 İç Kulak Yapılarındaki Anomali Sayıları

Koklea		Vestibule		Semisirküler kanal		İnternal akustik kanal		Vestibüler akuadukt	
Michel anomalisi	5	Michel anomalisi	5	Yok	9	Yok	5	Aplazik	10
Ortak kavite	1	Ortak kavite	1	Sadece süp var	7	Dar	4	Dilate	18
İncomplete partiyon I	7	Dilate	18	Sadece süp ve post var	5	Normal	29	Normal	12
İncomplete partiyon II	8	Normal vestibül	16	Dilate	3				
Hipoplazik koklea	6			Normal	16				
Normal koklea	13								

Çalışmamızda iç kulak anomalisi tespit edilen 22 hastamızın 12'sine ait sonuçlar tamamlanmış olup, bu hastaların 6'sında herhangi bir mutasyon saptanmamıştır. Dört hastamızda tüm genom dizileme yöntemi ile SLC26A4 mutasyonu tespit edildi. SLC26A4 mutasyonu saptanan bu dört hastanın birinde bilateral hipoplazik koklea, birinde bilateral genişlemiş vestibüler akuadukt mevcuttu. İki hastamızda Sanger yöntemi ile GJB2(CX26) geninde non-sendromik işitme kaybı ile ilişkili mutasyon tespit edildi. Geri kalan iki hastada Sennaroğlu sınıflandırması ile tiplendirilemeyen bilateral genişlemiş vestibüler akuadukt ve hipoplazik koklea izlendi. Geri kalan 10 hastamızın genetik analizi devam etmektedir. Bu hastalara ait veriler tablo 6'da verilmiştir.

5. TARTIŞMA

İşitme kaybı dünyada 1/800-1/1500, ülkemizde 1000 doğumda bir olarak görülen sık duyuşal fonksiyon bozukluğudur (88)(92). Yapılan çalışmalar, sensorinöral işitme kaybının (SNİK) yarısından fazlasının genetik faktörlerden kaynaklandığını göstermektedir (89)(93). SNİK'li olguların çoğunda ek bulgular olmamasına rağmen, 400'den fazla genetik sendromda SNİK ek bir bulgu olarak tanımlanmıştır.

Genetik veya çevresel nedenler, iç kulağın gelişimini bozabilir, iç kulak anomalilerine neden olabilir. Bamiou ve ark. (2) (94) SNİK'li çocukların yaklaşık üçte birinde bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme yoluyla iç kulak

anomalisi bulunabileceğini bildirmişlerdir. Joshi ve ark. (2012) ileri çok ileri derecede sensorinöral (SNİK) işitme kaybı olan hastalarda iç kulak anomalisi bulunma sıklığı %15-20 olarak açıklanmıştır (90). Güncel bir çalışmada ise SNİK'li bireylerde konjenital iç kulak anomalisi görülme oranı %21,19 olarak bildirilmiştir (91) Koklear implantasyon programında takip edilen 316 hastanın iç kulak yapılarını incelendiği diğer bir güncel araştırmada bu hastaların %7,5 inde (24 hastada) iç kulak anomalisi olduğu belirtilmiştir (92).

Çalışmamızda kliniğimize SNİK ile başvuran 260 hastada çekilen görüntüleme yöntemleri ile 22 (%8,5) hastada 40 kulakta tespit edilen iç kulak anomalilerini sınıflandırmak ve bu iç kulak anomalileri ilişkili gen tespiti amaçlanmıştır.

Gebeliğin ilk trimesterinde oluşan duraklamalar sonucu iç kulak anomalileri meydana gelmektedir. İç kulak embriyogenezi sırasında esnasındaki bir teratojene maruz kalma veya genetik kaynaklı bir hata sonucu meydana gelebilir (93).

Son yıllarda, BT veya MR ile iç kulak anomalileri daha net anlaşılma başlandı. Jackler ve ark. embriyogenez ve radyolojik çalışmalara dayanarak iç kulak anomalilerini sınıflandırdı (tablo 1). Bu çalışmaya göre 4. Haftadaki gelişim bozukluğu ortak kaviteye, 6. haftadaki duraklama koklear hipoplazi ve 7. haftadaki gelişim bozukluğu partision anomalisi (Mondini Deformitesi) olarak değerlendirildi (3).

Jackler koklear malformasyon insidansını, Mondini anomalisi %55, ortak kavite %26, koklear hipoplazi %15, koklear aplazi %3, komple labirent aplazisi (michel) %1 olarak tespit etmiştir (3).

Radyolojik görüntülemelerdeki ilerlemeler ve histopatolojik çalışmalar sonucunda Sennaroğlu ve ark farklı zamanlarda yayınladıkları çalışmalarda iç kulak anomalilerini yeniden sınıflandırmışlardır. (5) (8) (6). Buna göre iç kulak anomalileri; koklear, vestibüler, semisirküler kanal, internal akustik kanal, vestibüler ve koklear akuadukt malformasyonları olarak belirlenmiş başlıklara göre sıralanmaktadır Koklear malformasyon grubunda komplet labirentin aplazisi (Michel Aplazisi), rudimentar otokist, koklear aplazi, ortak kavite, kokleanın inkomplet partisionları (IP-I; IP-II; IP-III), koklear hipoplaziler (Tip-I; Tip-II; Tip-III; Tip-IV), geniş vestibüler akuadukt ve koklear apertür anomalileri alt grupları yer almaktadır (tablo 2) (6) .

Konjenital kulak anomalilerinin toplam insidansı yenidoğanlarda 1:3800'dür (94). Dış ve orta kulağın sendromik ve non-sendromik kulak malformasyonlarının görülme sıklığı 1:10000-1:20000 olarak bildirilmektedir (95). Kokleovestibüler anomalilerin görülme sıklığı ise 1:80000'dir (95). İç kulak anomalisi radyografik olarak tespit edilen bir grup hastanın %76'sında kokleanın, %39'unda semisirküler kanalların %32'sinde vestibüler akuaduktun da anomali ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu bildirilen yüzdelerde toplam değerin %100'ü aşıyor olması bazı hastalarda birden fazla bölümün etkilenmiş olduğu anlamına gelmektedir (4). Bizim çalışmamızda da hastaların %67,5'inde kokleasında, %60'ında semisirküler kanallarında ve %45 vestibüler akuaduktunda anomali görülmüştür. Toplam yüzdesi %100'ü aşıyor. Bu da aynı kulakta birden çok yapısal bozukluk bulunduğunu göstermektedir.

Konjenital işitme kaybı olan bireylerde iç kulak anomalilerinin görülme sıklığı seçim kriterlerine bağlı olarak %2-3 ila %28,4 arasında değişmektedir (6). Buna ek olarak akraba evliği gibi bölgesel faktörler nedeniyle de görülme sıklıklarının değişiklik gösterdiği de literatürde bildirilmektedir (96). Aldhafeeri ve Alsanosi (2016) yaptıkları araştırmada koklear implantasyon programında takip edilen 316 hastanın %7,5 inde (24 hastada) iç kulak anomalisi olduğunu tespit etmişlerdir. Bu iç kulak anomalisi olan 24 hastanın 8'inde (%33,3) geniş vestibüler akuadukt, 8'inde (%33,3) semisirküler kanal displazisi, 7 (%29,1) klasik Mondini deformitesi, ve 1'inde (%4,1) koklear hipoplazi olduğunu bildirmişlerdir (97). Çalışmamızda 40 kulakta tespit edilen iç kulak anomalileri 8 kulakta (%20) inkomplet partiyon tip 2 (mondini deformitesi), 7 kulakta (%17,5) inkomplet partiyon tip 1, 6 kulakta (%15) izole genişlemiş vestibüler akuadukt, 6 kulakta (%15) koklear hipoplazi, 5 kulakta (%12,5) michel anomalisi, 2 kulakta (%5) koklear aplazi, 1 kulakta (%2,5) ortak kavite ve 1 kulakta (%2,5) VII ve VIII kranial sinir agenezi izlendi. 4 kulakta (%10) Sennaroğlu ve Jackler sınıflandırmaya sistemine göre sınıflandıramadığımız koklear hipoplazi ve genişlemiş vestibüler akuadukt bir arada mevcut idi. Burada daha önce bildirildiği üzere en sık görülen anomali çeşitlerinin ve görülme sıklıklarının farklılık gösterebileceği dikkat çekmektedir (92).

Konjenital sensörinöral işitme kaybı olan hastaların %20'sini iç kulağın kemik labirentin malformasyonları oluşturmaktadır. %80'lik kısmında ise kemik labirent normal olup, patoloji membranöz yapılarda ve hücresel düzeydedir (96). Dolayısıyla

iç kulak anomalisi bulunan hastaların genetik analizini yapmak görüntüleme yöntemleri ile tanı konulamayan membranöz labirent anomalilerinde tanı koyabilmek için yardımcı olabilecek tanısal test olabilir. Bu çalışma ile iç kulak anomalilerindeki mutasyonları tanımlayarak görüntüleme ile saptanamayan bu patolojileri de saptanmasını kolaylaştırmaktadır. Ancak bu çalışmada sadece 6 hastada mutasyon saptadık ve bu 6 hastanın 4'ünde saptanan mutasyon yeni tanımlanmış bir mutasyondur. Diğer ikisinde saptanan mutasyon ise non-sendromik işitme kaybı ile ilişkili mutasyondur.

Konjenital kulak anomalileri tek taraflı görülebilmektedir. Literatürde kulak anomalilerinin sadece %15-20'sinin çift taraflı olduğu belirtilmektedir (13). Konjenital kulak anomalileri toplamda sol kulağa kıyasla, sağ kulakta daha sık görülmektedir (98). İç kulak anomalileri tek taraflı veya çift taraflı olabildiğini gösteren bir çok çalışma bulunmaktadır (15). Bizim çalışmamızda hastalarımızın çoğunluğu her iki kulağında anomali gözlenirken yalnızca 4 hastamızda tek taraflı anomali görüldü.

Konjenital kulak anomalilerinin görülme sıklığı cinsiyetlere göre de farklılık göstermektedir. Kulak anomalilerinin kadınlara oranla erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmektedir (98). Ancak bizim çalışmamızda ise yirmi iki hastanın onbiri erkek, onbiri kadın hasta olup cinsiyet farkı yoktu.

İç kulak anomalilerinde odyolojik olarak anomalinin düzeyine göre işitme kaybı normalden çok ileri derecede sensörinöral işitme kaybı (SNİK) görülebilir. Labirent aplazisi, rudimenter otokist odyolojik eşik alınmaz. Koklear aplazide odyolojik olarak ya eşik alınmaz ya da alçak frekanslarda ileri derece SNİK görülür. Ortak kavite anomalisinde odyolojik olarak sadece alçak frekanslarda ve maksimum odyolojik sınırlarda işitme eşikleri mevcut. İnkomplet partisyon anomalilerinde tip 1'de çoğunlukla ileri derece SNİK görülürken, tip 2 ve tip 3'te işitme seviyeleri normal seviyeden ileri derece SNİK'e kadar değişebilmektedir. GVA görülen hastalarda odyolojik olarak işitme normal işitme seviyesinden ileri derece SNİK'e kadar değişebilmektedir (6). Bizim çalışmamızda hastalarımız koklear implant açısından değerlendirilen hasta grubu olduğundan anomali saptanan 21 (%95) hastamızda çok ileri derece SNİK saptanmıştır. Yalnızca bilateral GVA saptanan bir hastamızda orta-ileri derece SNİK saptanmıştır.

İşitme kaybı ile ilgili klasik gen keşif yöntemlerini kısıtlayan belli başlı faktörler bulunur. Bunların başında çok az sayıda işitme kaybindan etkilenmiş ailenin ve bireyin varlığı, azaltılmış penetransı ve lokusların heterojenitesi gibi faktörler gelmektedir. Ayrıca işitme kaybı yapan genlerin çok büyük olması ve çok miktarda ekzondan teşekkül etmesi, bu genlerin klasik Sanger sekanslama yöntemi ya da genom boyunca SNP genotiplemesi gibi yöntemlerle taramak hem çok maliyetli olmakta hem de çok vakit almaktadır. Klasik genetik metodlara alternatif olarak 2009'da tüm ekzom sekanslama yöntemi tanımlanmıştır. Bu yöntem, yeni teknolojilerden faydalanarak dönüşümsel bir yaklaşımla kompleks yapıdaki ya da monogenik olan hastalıklara neden olan mutasyonu saptamak için kullanılmaktadır (83).

Bugün bilinen yaklaşık 110 tane gendeki mutasyonlar nonsendromik işitme kaybı ile ilişkilendirilmiştir (30). Günümüzde klasik dizi analizi gibi yöntemlere göre çok daha kolay ve daha az masraflı olarak tüm ekzom sekanslama yöntemiyle, özellikle otozomal resesif non sendromik işitme kaybına neden olan genlerin saptanması gerçekleştirilebilmektedir (83).

İç kulak anomalileri sporadik olabilir veya diğer sistemleri içeren bir sendromun parçası olarak ortaya çıkabilir. Çok sayıda sendrom insanlarda iç kulak anomalileri ile ilişkilendirilebilir. Bunlar tablo 4'te detaylı anlatılmıştır. Bizim iç kulak anomalisi tespit ettiğimiz hastalarımızın hiçbirinde diğer sistemlerle ilişkili patoloji görülmedi.

Nonsendromik işitme kaybı, hastadaki tek klinik bulgunun işitme kaybı olduğu bir işitme bozukluğu türüdür. Bu durumlarda, altta yatan etyoloji genellikle tek bir gen mutasyonudur. Sendromik olmayan sağırılığı olan tüm hastalar arasında, iç kulak anomalilerine neden olan birkaç gen keşfedilmiştir. Bunlar SLC26A4, POU3F4, COCH, ROR1, FOXF2 genlerindeki mutasyonlar.

SLC26A4 mutasyonları, vestibüler akuadukt genişlemesiyle ilişkili otozomal resesif non-sendromik sağırılığı olan kişilerde de keşfedilmiştir (67). Şimdiye kadar, 200'den fazla mutasyon bildirilmiştir; bunlar, Pendred sendromunun sporadik ve ailesel formları ve vestibüler akuadukt genişlemesi ile non-sendromik sensörinöral işitme kaybı ile ilişkili olabilir.

SLC26A4 genindeki mutasyonlarda Mondini displazisi, geniş vestibüler akuadukt ve koklea spiral kanal hipoplazisi gibi temporal kemik anomalisi görülmektedir

POU3FA genindeki mutasyonlar IP-III (eksik bölüm 3 tipi), koklear hipoplazi ve / veya stapes fiksasyonu (DFN3) ile ilişkili olabilir (70).

Hildebrand ve ark. (73), COCH genindeki bir mutasyona bağlı yarım daire kanal dehisansı ile başvuran bir hastayı tarif etmişlerdir. Dodson ve ark. (74) bir hastada bilgisayarlı tomografi görüntülemesinde vestibüler akuadukt genişlemesi olan ve COCH geninde heterozigot mutasyon tarif etmiştir. Son olarak, de Varebeke COCH geninde aynı mutasyon tespit edilen dokuz hastada bilgisayarlı tomografi incelemesinde, sekizinde sklerotik lezyonlar ve / veya yarım daire kanallarının daralması tespit edildi ve bir hastada posterior vestibül de etkilendiği görüldü (75). Bu bulgulara dayanarak, COCH mutasyonları, iç kulak anomalilerinin kalıtsal olası otozomal dominant nedenidir.

Konjenital otozomal resesif nonsendromik sensörinöral işitme kaybı ve ortak kavite anomalisine sahip iki çocuğu olduğu bildirilmiş bir ailede ROR1 geninde mutasyon tespit edilmiştir (77).

Çalışmamızda iç kulak anomalisi ile ilişkili tespit edilen gen mutasyonlarından SLC26A4 gen mutasyonu 4 hastamızda tespit edilmiştir. Bu hastalarımızın bir tanesinde bilateral geniş vestibüler akuadukt, bir tanesinde bilateral hipoplazik koklea ve iki hastamızda ise bilateral geniş vestibüler akuadukt ve koklear hipoplazi beraber görüldüğü anomali izlendi. Çalışmamızda iç kulak anomalisi ile ilişkili diğer gen mutasyonları tespit edilmemiştir. Altı hastamızda herhangi bir mutasyon tespit edilememişken iki hastamızda nonsendromik işitme kayıpları ile ilişkili GJB2 gen mutasyonu belirlenmiştir. Bu hastaların hiçbirinde işitme kayıpları bir sendromun parçası değildi. On hastamızın genetik analizi ise iç kulak anomalileri genetik analizi proje çalışması devam etmektedir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda 22 hastada 40 kulakta iç kulak anomalisi tespit edildi. Yirmi iki hastanın on biri erkek, on biri kadın hasta idi. Çalışmamızda 40 kulakta tespit edilen iç kulak anomalileri 8 kulakta (%20) inkomplet partision tip 2 (mondini deformitesi),

7 kulakta (%17,5) inkomplet partision tip 1, 6 kulakta (%15) izole genişlemiş vestibuler akuadukt, 6 kulakta (%15) koklear hipoplazi, 5 kulakta (%12,5) michel anomalisi, 2 kulakta (%5) koklear aplazi, 1 kulakta (%2,5) ortak kavite ve 1 kulakta (%2,5) VII ve VIII kranial sinir agenezi izlendi. 4 kulakta (%10), Sennaroğlu ve Jackler sınıflandırmaya sistemine göre sınıflandıramadığımız, aynı anda koklear hipoplazi ve genişlemiş vestibuler akuadukt mevcut idi.

Çalışmamızda iç kulak anomalisi ile ilişkili tespit edilen gen mutasyonlarından SLC26A4 gen mutasyonu 4 hastamızda tespit edilmiştir. Bu hastalarımızın bir tanesinde bilateral geniş vestibuler akuadukt, bir tanesinde bilateral hipoplazik koklea ve iki hastamızda ise bilateral geniş vestibuler akuadukt ve koklear hipoplazinin beraber seyrettiği patoloji izlendi. Çalışmamızda iç kulak anomalisi ile ilişkili diğer gen mutasyonları tespit edilmemiştir. Altı hastamızda herhangi bir mutasyon tespit edilememişken iki hastamızda nonsendromik işitme kayıpları ile ilişkili GJB2 gen mutasyonu belirlenmiştir.

Şu anda iç kulak anomalisi tanısı görüntüleme yöntemleri ile yapılmaktadır. Ancak görüntüleme yöntemlerini yetersiz kaldığı vakalar (membranöz labirent anomalileri) veya görüntüleme yöntemi uygulanamayan vakalar atlanabilmektedir. Bu hastalarda genetik mutasyonları saptamak yardımcı tanı yöntemi olabileceği gibi ilerde gen tedavileri açısından da temel oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

1. The genetics of deafness. Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2003;9(2):109-19. WE, Nance. 109-19, 2003, Cilt 9(2).
2. Temporal bone computed tomography findings in bilateral sensorineural hearing loss. Arch Dis Child 2000;82:257-60. Bamio DE, Phelps P, Sirimanna T. 257-60, basım yeri bilinmiyor : Arch Dis Child , 2000, Cilt 82.
3. Congenital malformations of the inner ear: a classification based on embryogenesis. . Jackler RK, Luxford WM, House WF. 2-14, basım yeri bilinmiyor : Laryngoscope, 1987, Cilt 97.
4. Congenital Malformations of the Inner Ear. In M. A. Richardson (Ed.). Jackler, R. K. basım yeri bilinmiyor : Cummings Otolaryngology–Head And Neck Surgery (4. Edition ed. China: Mobsy Elsevier, 2005.
5. Kokleovestibüler malformasyonlar için yeni bir sınıflandırma . Sennaroğlu L, Saatçi I. 112, basım yeri bilinmiyor : Laringoskop., 2002. 230-41.
6. Classification and Current Management of Inner Ear Malformations . Sennaroğlu L., bajın md. 34, basım yeri bilinmiyor : Balkan Med J , 2017. 397-411.
7. Impact of cochleovestibular malformations in treating children with hearing loss. Audiology & Neurotology, . Sennaroglu, L., Ozkan, H., & Aslan, F. 18, basım yeri bilinmiyor : Audiology & Neurotology,, 2013. 23-27.
8. Surgical results of cochlear implantation in malformed cochlea. Sennaroglu, L., Sarac, S., & Ergin, T. 27(5), basım yeri bilinmiyor : Otology & Neurotology, , 2006. 615-623.
9. A systems-level approach reveals new gene regulatory modules in the developing ear. . Chen J, Tambalo M, Barembaum M, Ranganathan R, Simões-Costa M, Bronner ME, et al. 144, basım yeri bilinmiyor : Development, 2017. 151-43.
10. Septin7 regulates inner ear formation at an early developmental stage. Torii H, Yoshida A, Katsuno T, Nakagawa T, Ito J, Omori K, et al. 419, basım yeri bilinmiyor : Dev Biol , 2016. 217-28.
11. N., Akyıldız. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi-2. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi-2. Ankara : yazarı bilinmiyor, 2002.
12. Baş ve Boyun Cerrahisi & Otolarengoloji In: Korkut PDN, editor. Dördüncü baskı. BJBKT, Johnson. basım yeri bilinmiyor : Lippincott Williams & Wilkins, 2011. 1870-915..
13. Advances in hereditary deafness. Tekin M, Arnos KS, Pandya A. 358(9287), basım yeri bilinmiyor : Lancet, 2001. 1082-90..
14. Sulik KK CD. embryology of the ear . Toriello HV, Reardon W, Gorlin RJ (eds). basım yeri bilinmiyor : oxford university press: , 2004.
15. Paul W. Flint BHH, John K. Niparko, Mark A. Richardson, Valerie J. Lund, K. Thomas Robbins, Marci M. Lesperance, J. Regan Thomas. Cummings Otolaryngology - Head and Neck Surgery. 5 th ed.. . Philadelphia : yazarı bilinmiyor, 2010.
16. Yasamda ve Hekimlikte Fizyoloji. A., Noyan. Ankara : Meteksan, 1999.
17. Santi pa, mancini p. cochlear anatomy and sentral auditory pathway. . [kitap yaz.] Flint PW, Harker LA, Haughey BH, Richardson MA, Robbins KT, Schuller DE, Thomas JR, eds. In cummings CW. Otolaryngology Head and Neck Surgery vol 4. 4thed philadelphia: Otolaryngology Head and Neck Surgery vol 4. 4thed . Philadelphia : Elsevier mosby.
18. Aslan A., Belgin E. Kulak anatomisi, İşitme fizyolojisi. . [kitap yaz.] Koç C. Kulak Burun Boğaz hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi Ankara. ANKARA : Güneş Tıp kitabevleri, 2013:47-72.
19. Cell and molecular basis of hearing. . Lim DJ, Kalinec F. 65, basım yeri bilinmiyor : Kidney international Supplement, 1998. 104-13.
20. Mutations in the KCNQ4 gene are responsible for autosomal dominant deafness in four DFNA2 families. Coucke PJ, Van Hauwe P, Kelley PM, Kunst H, Schatteman I, Van Velzen D, et al. 8, basım yeri bilinmiyor : Hum Mol Genet., 1999. 1321-8..
21. KCNE1 mutations cause jervell and Lange-Nielsen syndrome. Schulze-Bahr E, Wang Q, Wedekind H, Haverkamp W, Chen Q, Sun Y, et al. 17, basım yeri bilinmiyor : Nature genetics., 1997. 267-8.
22. A novel mutation in the potassium channel gene KVLQT1 causes the Jervell and Lange-

- Nielsen cardioauditory syndrome. Neyroud N, Tesson F, Denjoy I, Leibovici M, Donger C, Barhanin J, et al. 15, basım yeri bilinmiyor : Nature genetics., 1997. 186-9.
23. Mutations in the human alpha-tectorin gene cause autosomal dominant non-syndromic hearing impairment. Verhoeven K, Van Laer L, Kirschhofer K, Legan PK, Hughes DC, Schatteman I, et al. 19, basım yeri bilinmiyor : Nature genetics., 1998. 60-2.
24. İç kulak anomalisi olan koklear implant kullanıcılarında koklear implant sonuçları. E., Onan. adana : çukurova üniversitesi, 2015.
25. Evidence for autosomal recessive inheritance of the syndrome of renal tubular acidosis with deafness. Nance WE, Sweeney A. 07, basım yeri bilinmiyor : Birth defects original article series, 1971. 70-2.
26. Otorinolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. Şenocak D, editor. istanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2000. p:829-857. JBS, John Jacop Ballenger.
27. Genetic causes of hearing loss. N Engl J Med. 2000 Apr 13;342(15):1101- 9. PJ., Willems.
28. Genetic epidemiological studies of congenital/prelingual deafness in Turkey: population structure and mating type are major determinants of mutation identification. Tekin M, Arici ZS. 143A, basım yeri bilinmiyor : American journal of medical genetics Part A. 2, 2007. 1.
29. Sensorineural hearing loss in children. . Smith RJH, Bale JF, White KR. 365, basım yeri bilinmiyor : The Lancet, 2005. 879-90.
30. <http://hereditaryhearingloss.org> [database on the Internet]. 2016 [cited 7 june 2016].
31. Hearing loss. In:Bluestone CD, Stool SE, Alper CM, et al, eds. Pediatric Otolaryngology. Vol 1. Philadelphia, Pa: Saunders, 2003;306-350. Grundfast KM, Siparsky NF.
32. Advantages of magnetic resonance imaging over computed tomography in preoperative evaluation of pediatric cochlear implant candidates. Parry da, booth t, roland ps. 26, basım yeri bilinmiyor : Otol neurotol , 2005. 976-982.
33. Ct and mr imaging of congenital abnormalities of the inner ear and internal auditory canal. Casselman jw, offeciers ef, de foer b, govaerts p, kuhwide r , Somers t. 40, basım yeri bilinmiyor : Eur j radiol , 2001. 94-104.
34. Temporal bone: congenital anomalies. In: Som PM, Curtin HD, eds. Head and neck imaging. 4th ed. Vol 2. St Louis, Mo: Mosby, 2003; 1119–1140. Romo LV, Casselman JW, Robson CD.
35. The inner ear and otodystrophies. In: Swartz JD, Loevner LA, eds. Imaging of the temporal bone. 4th ed. Swartz JD, Mukherji SK. New york, NY : Thieme,, 2009. 298-411.
36. Complete labyrinthine aplasia: clinical and radiologic findings with review of the literature. AJNR Am J Neuroradiol 2009;30(4):774–780. 15. Ozgen B, Oguz KK, Atas A, Sennaroglu L.
37. CT and MR findings of Michel anomaly: inner ear aplasia. AJNR Am J Neuroradiol 1999;20(2):281–284. Marsot-Dupuch K, Dominguez-Brito A, Ghasli K, Chouard CH.
38. Two temporal bone computed tomography measurements increase recognition of malformations and predict sensorineural hearing loss. Laryngoscope. 2006;116:1439-46. Purcell dd, fischbein nj, patel a, et al.
39. Cochlear implantation in children with congenital inner ear malformations. Buchman ca, copeland bj, yu kk, et al. 114, basım yeri bilinmiyor : Laryngoscope, 2004. 309-16.
40. X-linked mixed deafness with congenital fixation of the stapedial footplate and perilymphatic gusher. Birth Defects Orig Artic Ser 1971;7:64-9. Nance WE, Settleff R, McLeod A, Sweeney A, Cooper C, McConnell F.
41. Special Article: Incomplete Partition Type III., in Pediatric Ear Diseases Diagnostic Imaging Atlas and Case Reports. L, Sennaroglu. basım yeri bilinmiyor : In: Naito Y, editor. Karger, 2013. 106-8.
42. Cochlear implantation in children with anomalous cochleovestibular anatomy. Laryngoscope. 2005 Jan;115(1 Pt 2 Suppl 106):1-26. Papsin bc.
43. Evaluation of Pediatric Sensorineural Hearing Loss With Magnetic Resonance Imaging. Arch otolaryngool head necksurg. 2008;134:945-52. McClay JE, Booth TN, Parry DA, et al.
44. İmaging findings of cochlear nerve deficiency . AJNR Am J Neuroradiol. 2002;23:635-43. Glastonbury CM, Davidson hc, harsnbergger hr, et al.
45. Kurumu Tİ. NÜFUS VE KONUT ARAŞTIRMASI 2011.
46. Spectrum of GJB2 Mutations in Turkey Comprises Both Caucasian and Oriental Variants:

- Roles of Parental Consanguinity and Assortative Mating. *Human mutation*. 2003;608. Mustafa Tekin TD, Gönül Bogoçlu, Armagan Incesulu, Elif Çomak, İnci İlhan,, Akar aN.
47. Konjenital işitme kayıplarında genetik tarama. P., Arıcı. adana : Çukurova üniversitesi, 2010.
48. Avraham Genetics of Hearing Loss – Syndromic otolaryngology clin North Am. 2015;48(6):1041-61. Tal Koffler, Kathy Ushakov, and Karen B.
49. Pendred's syndrome: identification of the genetic defect a century after its recognition. *Thyroid*. 1999;9(1):65-9. p., Kopp.
50. Enlarged vestibular aqueduct: a radiological marker of pendred syndrome and mutation of the PDS gene. *QJM*. 2000;93:99-104. Reardon w., o mahoney cf, trembath r, jan h, phelps pd.
51. The Pendred syndrome gene encodes a chloride-iodide transport protein. *Nat Genet*. 1999;21:440-3. Scotth da, wang r, kreman tm, Sheffield vc, karnishki lp.
52. Cilinical diagnosis usher syndromes. *Am j med genet*. 1994;50:32-8. Smitth rjh, berlin cl, hejtmancik jf, keats bjb, kimberling wj, lewis ra, et al.
53. A family with the branchio-oto-renal syndrome: clinical and genetic correlations. *Nephrol dial transplant*. 2002;17(8):1014-8. Pierides am, athanasiou y, demetriou k, koptides m, deltas cc.
54. Genetic Causes of Inner Ear Anomalies: a Review from the Turkish Study Group for Inner Ear Anomalies *Balkan Med J* 2019;36:206-11. Tekin m, duman d, ocak e,.
55. Molecular aspects of alport's syndrome. *Clin investig. Review*. 1992;70(9):809-15. Weber m, netzer ko, pulling o.
56. Novel missense mutations in MYO7A underlying postlingual high- or low-frequency non-syndromic hearing impairment in two large. Sun Y1, Chen J, Sun H, Cheng J, Li J, Lu Y, Lu Y, Jin Z, Zhu Y, Ouyang X, Yan D, Dai P, Han D, Yang W, Wang R, Liu X, Yuan H.
57. Molecular genetics of non-syndromic deafness. *Rev bras otorinolaringol (engl ed)* 2005;71(2):216-23. Piatto vb, nascimento ec, alexandrino f, et al.
58. Mutation of the novel gene Tmie results in sensory cell defects in the inner ear of spinner, a mouse model of human hearing loss DFNB6. *Hum mo genet* . 2002;11(16):1887-98. Mitchem KL, Hibbard E, Beyer LA, et al.
59. SLC26A4 gene is frequently involved in nonsyndromic hearing impairment with enlarged vestibular aqueduct in Caucasian populations. *Eur J Hum Genet*. 2006;14(6):773-9. Albert S, Blons H, Jonard L, et al. 14, basım yeri bilinmiyor : *Eur J Hum Genet*, 2006. 773-9.
60. Nonsyndromic, autosomal-recessive deafness. *Clin Genet*. 2006;69:371-92. Petersen MB, Willems PJ,.
61. Novel TMPRSS3 variants in pakistani families with autosomal recessive non-syndromic hearing impairment. *Clin Genet*. 2012;82(1):56-63. Lee K, Khan S, Islam A, Ansar M, Andrade PB et al.
62. OTOF encodes multiple long and short isoforms : genetic evidence that the long ones underlie recessive deafness DFNB9. *Am J Hum Genet*. 2000;67(3):591-600. Yasunaga S, Grati M et al.
63. PCDH15 is expressed in the neurosensory epithelium of the eye and ear and mutant alleles are responsible for both USH1F and DFNB23. *Hum Molec Genet*. 2003;12:3215-23. Ahmed ZM, Ahmad J et al. 12, basım yeri bilinmiyor : *Hum Molec Genet*, 2003. 3215-23.
64. Usher syndrome 1D and nonsyndromic autosomal recessive deafness DFNB12 are caused by allelic mutations of the novel cadherin-like gene CDH23. 2001;68;26-37. Bork JM, Peters LM, et al. 68, basım yeri bilinmiyor : *Am J Hum Genet*., 2001. 26-37.
65. Mutations in TMC1 are a common cause of DFNB7/11 hearing loss in the Iranian population. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2010;119(12):830-5. Hildebrand MS, Kahrizi K, et al.
66. Pendred syndrome is caused by mutations in a putative sulphate transporter gene (PDS). *Nat Genet* 1997;17:411-22. Everett LA, Glaser B, Beck JC, Idol JR, Buchs A, Heyman M, et al.
67. A mutation in PDS causes non-syndromic recessive deafness. *Nat Genet* 1998;18:215-7. Li XC, Everett LA, Lalwani AK, Desmukh D, Friedman TB, Green ED, et al.
68. Radiological malformations of the ear in Pendred syndrome. *Clin Radiol* 1998;53:268-73. Phelps PD, Coffey RA, Trembath RC, Luxon LM, Grossman AB, Britton KE, et al.

69. Phenotypes of SLC26A4 gene mutations: Pendred syndrome and hypoacusis with enlarged vestibular aqueduct. *Neuro Endocrinol Lett* 2008;29:29-36. Maciaszczyk K, Lewiński A.
70. Audiological and surgical evidence for the presence of a third window effect for the conductive hearing loss in DFNX2 deafness irrespective of types of mutations. Choi BY, An YH, Park JH, Jang JH, Chung HC, Kim AR, et al. basım yeri bilinmiyor : *Eur Arch Otorhinolaryngol* .
71. Identification of a rare COCH mutation by whole-exome sequencing : Implications for personalized therapeutic rehabilitation in an Austrian family with non-syndromic au. Parzefall T, Frohne A, Koenighofer M, Kirchnawy A, Streubel B, Schoefer C, et al.
72. Mutations in a novel cochlear gene cause DFNA9, a human nonsyndromic deafness with vestibular dysfunction. *Nat Genet* 1998;20:299-303. Robertson NG, Lu L, Heller S, Merchant SN, Eavey RD, McKenna M, et al.
73. Mutation in the COCH gene is associated with superior semicircular canal dehiscence. *Am J Med Genet A* 2009;149A:280-5. Hildebrand MS, Tack D, Deluca A, Hur IA, Van Rybroek JM, McMordie SJ, et al.
74. Etiology of unilateral hearing loss in a national hereditary deafness repository. *Am J Otolaryngol* 2012;33:590-4. Dodson KM, Georgolios A, Barr N, Nguyen B, Sismanis A, Arnos KS, et al.
75. Focal sclerosis of semicircular canals with severe DFNA9 hearing impairment caused by a P51S COCH-mutation: is there a link? de Varebeke SP, Termote B, Van Camp G, Govaerts PJ, Schepers S, Cox T, et al. 35, basım yeri bilinmiyor : *Otol Neurotol*, 2014. 1077-86.
76. Spatiotemporal expression of cochlin in the inner ear of rats during postnatal development. *Neurosci Lett* 2008;444:148-52. Shindo S, Ikezono T, Ishizaki M, Sekiguchi S, Mizuta K, Li L, et al.
77. ROR1 is essential for proper innervation of auditory hair cells and hearing in humans and mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016;113:5993-8. Diaz-Horta O, Abad C, Sennaroglu L, Foster J, DeSmidt A, Bademci G, et al.
78. FOXF2 is required for cochlear development in humans and mice. . Bademci G, Abad C, Incesulu A, Elian F, Reyahi A, Diaz-Horta O, et al. 28, basım yeri bilinmiyor : *Hum Mol Genet* , 2019. 1286-97.
79. Oligonucleotide hybridizations on glass supports: a novel linker for oligonucleotide synthesis and hybridization properties of oligonucleotides synthesised in situ. *Nucleic Acids Res.* 1992 Apr 11;20(7):1679-84. Maskos U, Southern EM.
80. Otozomal resesif işitme kayıplı ailelerde otozigozite taraması ile myo7a mutasyonlarının gösterilmesi. Ankara: Ankara üniversitesi; 2011. D., Duman. Ankara : Ankara üniversitesi, 2011.
81. Comparative analysis of transcript abundance in *Pinus sylvestris* after challenge with a saprotrophic, pathogenic or mutualistic fungus. Adomas A, Heller G, Olson A, Osborne J, Karlsson M, Nahalkova J, et al. 28, basım yeri bilinmiyor : *Tree Physiol*, 2008. 885-97.
82. Klinik Moleküler Patolojiye Giriş. . N., Akar. Ankara : AÜTF Antip AS Yayınları, 1999.
83. Otozomal Resesif Sendromik Olmayan İşitme Kayıplı Üç Ailede İşitme Kaybından Sorumlu Genlerin Tüm Ekzom Sekanslama Yöntemi ile Belirlenmesi. Ankara: Ankara Üniversitesi; 2012. A., Sırmacı.
84. Concepts of Genetics (Genetik Kavramlar). Sibel Sümer RÖ, Cihan Öner, Ay öğüş, Leyla Açık editor. Ankara: Palme yayıncılık; 2011. W., Klug.
85. Whole-exome sequencing and its impact in hereditary hearing loss. Atik T, Bademci G, Diaz-Horta O, Blanton SH, Tekin M. 97, basım yeri bilinmiyor : *Genetics research*, 2015.
86. <http://cocukergen.thsk.saglik.gov.tr/>. Ulusal Yenidoğan İşitme Tarama Uygulama Rehberi. In: Bakanlık TCS, editor. Ankara 2014.
87. Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. JCoIH., American Academy of Pediatrics. 120, basım yeri bilinmiyor : *Pediatrics*, 2007. 898-921.
88. The fundamental and medical impacts of recent progress in research on hereditary hearing loss. *Hum Mol Genet* 1998;7:1589–1597. Kalatzis, V, Petit, C.
89. Genetic causes of hearing loss. *N Engl J Med.* 2000 Apr 13;342(15):1101-9. PJ., Willems.

90. CT and MR imaging of the inner ear and brain in children with congenital sensorineural hearing loss. *Radiographics*, 32(3), 683-698. Joshi, V. M., Navlekar, S. K., Kishore, G. R., Reddy, K. J., & Kumar, E. V. 2012.
91. Imaging and audiology analysis of the congenital inner ear malformations. *Lin chuang er bi yan hou tou jing wai ke za zhi*= Journal of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surge. Zhou, B., Lin, S., Lin, Y., Fang, Z., Ye, S., & Zhang, R. 2015.
92. Prevalence of inner ear anomalies among cochlear implant candidates. . Aldhafeeri, A. M., & Alsanosi, A. A. 37, basım yeri bilinmiyor : Saudi medical journal, 2016. 1096.
93. Cummings CW. Otolaryngology Head and Neck Surgery, 2.baskı. 1993: 4: 2756-71, 3080-02. [kitap yaz.] Cummings CW. Otolaryngology Head and Neck Surgery. 1993.
94. Classification and diagnosis of ear malformations. GMS current topics in otorhinolaryngology, head and neck surgery, 6. Bartel-Friedrich, S., & Wulke, C. 2007 : GMS current topics in otorhinolaryngology, head and neck surgery, 6.
95. Malformations of the Ear. In M. B. B. Sprekelsen, V. Bradley, P. J. Lurato, S. ve Anniko, M. (Ed.), European manual of medicine otorhinolaryngology, head and Neck Surgery. (pp. 33-41). Germany: Springer. Kiefer, J., Somers, T., ve Arnold, W. 2010.
96. Cochlear implantation in inner ear malformations—a review article. *Cochlear implants international*. L., Sennaroğlu. 2009.
97. Septin7 regulates inner ear formation at an early developmental stage. *Dev Biol* 2016;419:217-28. Torii H, Yoshida A, Katsuno T, Nakagawa T, Ito J, Omori K, et al.
98. cochlear anatomy and sentral auditory pathway. In cummings CW, Flint PW, Harker LA, Haughey BH, Richardson MA, Robbins KT, Schuller DE, Thomas JR, eds. Otolaryngology Head and Neck Surgery vol 4. 4thed philadelphia: Elsevier mosby. Santi pa, mancini p.
99. Temporal bone computed tomography findings in bilateral sensorineural hearing loss. Bamiou DE, Phelps P, Sirimanna T. 82, basım yeri bilinmiyor : Arch Dis Child, 2000. 257-60.
100. Newborn Hearing Screening — A Silent Revolution. *New England Journal of Medicine*. 2006 2006/05/18;354(20):2151-64. Morton CC, Nance WE.
101. Zhou, B., Lin, S., Lin, Y., Fang, Z., Ye, S., & Zhang, R. (2015). Imaging and audiology. 2015.

8. EKLER

8.1. Hasta bilgi formu

SAGIR COCUKLARDA OYKU VE FIZIK MUAYENE

İsim: Tarih:
Doğum Tarihi: Anamnesi:
Doğum Tarihi:
Doğum Yeri:
Cinsiyet:
Anne-Baba İsimleri:
Aile Adresi:
Telefon No:
Sagirlığın Nedeni (Bilmiyorsa):
Sagirlık Prelingual/Postlingual(Kısa Oyku):

Tek İletişim Sekli işaret Diti?
(Bilinen Kadarıyla):
Annemin Yaşı (Doğumda):
Gebelikte İlaç Kullanımı:
Diğer Gebelik Sorunları:
Preterm?:
Yenidogan Donemi Problemleri:
Exchange Transfusion Gerektiren Sarılık:
Yenidogan Doneminde Enfeksiyon:
Herhangibir Nedenle Amniyotikozad Kullanımı (Ayrıntılı):
Gelişme Oykitu (Özellikle Motor Ve Dil):
Zeka Sorunu:
Kronik Orta Kulak İltihabı:
Menenjit/Ensefalit:
Görme Bozukluğu? (Ayrıntılı- Kırtma Kusuru, Gece Koriğu Vs.):
Guatr/Hipotroidit(Ayrıntılı):
Sık İdrar Yolu Enfeksiyonu Veya Bilinen Böbrek/Üriner Sistemi Malformasyonu:
Yarık Damak/Dudak:
Diğer Konjenital Anomaliler:
Senkop/Ritm Bozukluğu:
Nörolojik Problemler (Hidrosefal/Nolet Vs):
Tanıyım Yetersizliği:
Fizik Muayene:
Boy: (%) VA: (%) Bas Çevresi:
Tanıyım: Dış Kuntallar Arası: İle Kuntallar Arası: Pupiller Arası:
Kulak Boyu (Sag/Sol):
Bas Sekli (Normal/ Brakosefal/ Dolikosefal/Plagiosefalı vs):
Saçlar (Özellikle Erken Beynizlana ve Beyaz Bar Tutan var mı?):
Gözler (Renk, İki Göz Rengi Birbirinden Farklı mı?, Kırtma Bozukluğu?, Retinitis Pigmentosa?):
Palpebral Fissürler Asağı Veya Yukarı Çekik mi?:
Kaslar Ortada Burlesiyor Mu?:
Burun Kanalları Az Gelişmiş Mi?:
Kulakların Yerleşimi Ve Yapısı:
Kulak Önünde Delik veya Tumor Var Mı ?(Tanımla):
Ağız ve Boğaz:
Boyun (Fistul?):
Göğüs:
Karın:
GUS:
El/Ayak/Parmaklar/Turnaklar:
Deri (İlpo-Hiperpigmente Lekeler, Çillenme):
Skolyoz:
Nörolojik Muayene:
Laboratuvar (Daha Önce Yapılmış):
Odyogramlar (Yoksa En Azından Sensorimoral Veya İletim Tipi Ve Sıddeti):
CT/MRI:
IVP/RENAL US:
EEG/BAER:
EKG:
Aile İletişiminin Laboratuvar Bilgileri:
Pedigree (Akrabalık Mutlak Sorulacak, Her Ailede Mümkünse En Az Ebeveynlerin Anne-Babasına Kadar Gidilecek, Akrabalık Durumunda Ortak Ataya Kadar Gidilecek, Bütün Sagirlık- Retinitis Pigmentosa-Guatr-Yarık Damak-Dudak- Retina Yirtılması- Böbrek Bozuklukları-Anı Olum-Hipertansiyon Not Edilecek)

8.2. 7-18 yaş arası hasta grubu için onam formu

Form
M0343

eProst ID: 20081138
Approved

Approval Date: 10/4/2013
Exp. Date: 10/3/2014

CONSENT FOR MEDICAL RESEARCH
Genetic Studies of Deafness
John P. Hussman Institute for Human Genomics
IRB #20081138

Subject Name: _____

Date of Birth: _____

Fam: _____ Ind: _____

Aşağıdaki bilgiler, sizin veya çocuğunuzun davet edildiği araştırma çalışmasını açıklamaktadır. Lütfen bu bilgileri dikkatle okuyun. Sonunda sizden, eğer kendiniz katılmak ve/veya çocuğunuzun katılmasına izin vermek istiyorsanız belgeyi imzalamanız istenecektir.

ÇALIŞMANIN AMACI:

Sizden veya çocuğunuzdan, Miami Üniversitesi'ndeki John P. Hussman Institute for Human Genomics'te (HIHG) yürütülen bir genetik araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Genetik araştırma, genlerle ilgili araştırma anlamına gelir. Genler, ebeveynlerden çocuklara kalıtımla geçen özellikleri belirler. Genetik araştırmalar birçok önemli nedenle yapılır, örneğin:

- a) tıbbi bilgiyi artırmak
- b) yeni ilaç, test ve tedaviler geliştirmek
- c) halk sağlığı ve güvenliğiyle ilgili faydalı bilgiler edinmek

Bu çalışmanın amacı, işitme kaybına yol açan veya katkıda bulunan genetik faktörlerin tanımlanmasıdır. Tanımlandıktan sonra bu faktörler daha ileri seviyede incelenerek, sağlığa nasıl yol açtıkları veya katkıda oldukları öğrenilebilecektir. Neticede bu tür bir araştırma daha iyi teşhis, daha iyi tedavi ve muhtemelen sağlığın önlenmesiyle sonuçlanabilir. ABD Miami Üniversitesi bu araştırmayı yürütmesi için Dr. Mustafa Tekin'e ödeme yapmaktadır.

Bu onur formu size, Dr. Mustafa Tekin ve Miami Üniversitesi'ndeki meslektaşları sizin veya çocuğunuzun bilgilerini ve biyolojik örneklerini genetik araştırmaya dahil etmek ve bu örnekleri gelecekteki araştırmalarda kullanmak üzere saklamak istedikleri için verilmiştir. Bu araştırmadan sizin veya çocuğunuzun doğrudan herhangi bir fayda göreceğiniz vaadinde bulunamayız, ancak tıbbi araştırmalara katılan insanlar genellikle duydukları tatmin hissini belirtmektedir. Araştırma çalışmasıyla veya bu belgedeki herhangi bir bilgiyle ilgili soru veya endişeleriniz için doktorunuz, hemşireniz veya genetik danışmanınızla konuşmanız önem taşır.

PROSEDÜRLER:

UNIVERSITY OF MIAMI HEALTH SYSTEM
Miami, FL 33136 (305) 243-4000

CLINICAL RESEARCH CONSENT FORM

Form
D400009E



NAME: _____

MRN: _____

AGE: _____ DOB: ____/____/____

PAGE 1 OF 14

CONSENT FOR MEDICAL RESEARCH
Genetic Studies of Deafness
 John P. Hussman Institute for Human Genomics
 IRB #20081138

Subject Name: _____

Date of Birth: _____

Fam: _____ Ind: _____

Siz ve/veya çocuğunuzdan aşağıda işaretli maddeler için izin istenmektedir.
 başharfleri

- [] [] (a) **Ailenin tıbbi öyküsü.** Aile öyküsü, tıbbi öykü ve/veya çevresel risk faktörü öyküsü hakkında konuşmak için telefonla veya yüz yüze bir görüşme.
- [] [] (b) **Kan örneği.** En fazla 40 ml (3 yemek kaşığından az) kan, damardan alınacaktır.
- [] [] (c) **Kromozom çalışmaları.** Sizin veya çocuğunuzun kan örneğinin bir kısmı, kromozomlardaki değişimleri belirlemek için kullanılacaktır. Kromozomlar, hücrelerin içinde genetik bilgi taşıyan yapılardır. Kromozomların incelenmesi, sağlıklıkla ilgili bir veya birkaç genin belirlenmesine yardımcı olabilir. Bu çalışmalar yapılırsa, sizin ve/veya çocuğunuzun yazılı talebinin ardından doktorunuz yorum amacıyla bu testlerin sonuçlarına ulaşabilecektir.
- [] [] (d) **Tükürük örneği ve yanak sürüntüsü.** Sizin veya çocuğunuzun ağzının iç kısmından bir tükürük toplama kiti veya yanak fırçasıyla (yumuşak fırçalı çubuk) hücre alınacaktır. Tükürük alımı için, bir kabın içine az miktarda tükürük toplanması gerekecektir. Hücrelerin yanaktan alınması sırasında, fırça her yanağın iç kısmında 30 saniye boyunca çevrilecektir. Bu yöntemlerin ikisi de acı vermez ve iğne yapılmasını veya cildin delinmesini gerektirmez.
- [] [] (e) **Sizin veya çocuğunuzun önceden mevcut olan bir biyolojik kaynaktan DNA'sı alınarak bu araştırma çalışmasında kullanılacaktır.**
- [] [] (f) **Hücre hattı.** Sizin veya çocuğunuzun kan örneği kullanılarak, bu araştırma için bir hücre hattı oluşturulacaktır. Hücre hattı, kendi kendine üremeye devam eden bir doku örneğidir. Dolayısıyla bu çalışmada kullanılmak üzere sınırsız miktarda DNA sağlayabilir. Bu hücre hattı, çalışma devam ettiği sürece muhafaza edilebilir.
- [] [] (g) **Fizik muayene.** Özellikle işitme kaybı ve olası ilişkili bulgularla (örn. göz sorunları, guatr, yüz anormallikleri, küçük kulaklar) ilgili bir fizik muayene ve ultrason, röntgen, bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik

UNIVERSITY OF MIAMI HEALTH SYSTEM
 Miami, FL 33136 (305) 243-4000

CLINICAL RESEARCH CONSENT FORM

NAME: _____

MRN: _____

AGE: _____ DOB: ____/____/____

Form
D4000009E

CONSENT FOR MEDICAL RESEARCH
Genetic Studies of Deafness
John P. Hussman Institute for Human Genomics
IRB #20081138

Subject Name: _____

Date of Birth: _____

Fam: _____ Ind: _____

rezonans görüntüleme (MRI) yapılarak, orta ve iç kulakların anatomik yapısı veya diğer her türlü ilişkili bulgu tümüyle tespit edilecektir.

- [] [] (h) **Cilt biyopsisi.** Ön kol yüzeyinizin altından küçük bir cilt örneği alınarak, cilt fibroblast hücrelerinin bir hücre hattı oluşturulacaktır. Biyopsi alanı çeşitli antiseptik çözeltilerle ovularak işleme hazırlanır ve ardından bir lokal anestezi iğnesiyle (Xylocaine) uyandırılır. Cilt biyopsisi için 'punch' adı verilen özel bir alet kullanılarak, küçük yuvarlak bir kesi (2,5 milimetre kadar) yapılır. Tek bir deri parçası çıkarılır ve hücrelerin büyümeye devam etmesini sağlayan steril bir çözeltinin içine konulur. Bu prosedürde, Xylocaine'e alerji veya aşırı duyarlılık riski ve nadir bir enfeksiyon olasılığı vardır. Biyopsi alınan yer birkaç hafta içinde iyileşecek ve küçük bir yara izi kalacaktır. Biyopsiden sonraki birkaç gün boyunca biyopsi alanında biraz ağrı yaşayabilirsiniz. Bu dokudan DNA ve/veya RNA çıkarılarak, genlerin sağırılıkta nasıl etki ettiklerinin incelenmesi için kullanılabilir.

- [] [] (i) **Mülakat(lar)ın ses veya video kaydı** alınarak, malzemeyi aynı şekilde derecelendirdiğimizden emin olunması sağlanacaktır. Ses veya video bantınızın alınmasından rahatsız olursanız, bunlar sizin talebiniz üzerine kapatılabilir. Bantlar 6 yıl boyunca veya çalışma sona erinceye kadar muhafaza edilir (hangisi daha uzunsa).

- [] [] (j) **Sağırlıkla ilgili olabilecek özelliklerin belirlenebilmesi için,** sizin veya çocuğunuzun yüz, kulak, diş, el ve/veya ayaklarının veya sıradışı fiziksel özelliklerinin birer fotoğrafı çekilecektir.

- [] [] (k) **Sizin veya çocuğunuzun tıbbi kayıtları** gözden geçirilerek, işitme kaybı veya buna bağlı bozuklukların teşhisi ve davranış ve/veya gelişimini etkileyen her türlü sağlık sorunuyla ilgili bilgi edinilecektir.

Sizin ve/veya çocuğunuzun çalışmaya katılması beklenen toplam süre genellikle 2 saatten azdır. Katılım, güncel veya ilave tıbbi bilgi elde etmek için tekrarlayan temaslar/görüşmeler içerebilir.

Bu çalışma süresince binlerce kişi çalışmaya alınacaktır. Bu çalışma, sağırlıkla ilgili gen veya genler tanımlanuncaya ve özellikleri belirleninceye kadar yıllarca devam edecektir.

UNIVERSITY OF MIAMI HEALTH SYSTEM
Miami, FL 33136 (305) 243-4000

CLINICAL RESEARCH CONSENT FORM

Form
D4000009E



NAME: _____

MRN: _____

AGE: _____ DOB: ____/____/____

CONSENT FOR MEDICAL RESEARCH
Genetic Studies of Deafness
John P. Hussman Institute for Human Genomics
IRB #20081138

Subject Name: _____

Date of Birth: _____

Fam: _____ Ind: _____

GENETİK ARAŞTIRMALAR HAKKINDA BİLMENİZ GEREKENLER:

Bu çalışmaya katılmamız gönüllülük esasına dayalıdır. Doku veya kan örneklerinizin bu araştırmaya katılmasına onay vererseniz, aşağıdakiler yapılacaktır:

Gizlilik

1. Sizin/çocuğumuzun gizliliği yasaların izin verdiği ölçüde korunacaktır.
2. Sizin veya çocuğumuzun doku veya kan örneğiyle birlikte, araştırma veya halk sağlığı açısından önem taşıyan bilgiler depolanabilir. Bu tür bilgiler isimleri, isim(ler)le bağlantılı bir sayıyı, ırk, etnik grup, cinsiyet ve tıbbi öyküyü içerebilir. Siz, çocuğunuz veya ailenizle ilgili kimlik belirten bilgilere sadece çalışmaya hasta alma sürecinde yer alan personel üyeleri erişebilecektir. Sizin veya çocuğumuzun biyolojik örnekleri de dahil olmak üzere, çalışma süresince toplanan bilgiler, benzersiz numaralar kullanılarak kodlanacaktır. Kod anahtarı sadece Dr. Mustafa Tekin'in ve araştırma ekibinin kilit üyelerinin erişimiyle kısıtlanmış güvenli ve şifreyle korunan bir bilgisayar dosyasında saklanacaktır.
3. Sizin veya çocuğumuzun örnekleri ve kayıtlarından alınan kodlanmış bilgiler devlet görevlileriyle, kurumsal araştırma sponsorlarıyla, araştırma vakıflarıyla ve/veya Miami Üniversitesi ile birlikte çalışan diğer araştırma meslektaşlarıyla paylaşılabilir. Miami Üniversitesi sıklıkla başka organizasyonlarla birlikte çalışır ve bazen aralarında bilgi alışverişinde bulunurlar. Örnek ve bilgileriniz kodlanmış olduğundan, bu meslektaşların sizin veya çocuğumuzun kimliğini tespit etmesi mümkün değildir.
4. Bu bilgiler ayrıca bu çalışmanın Sponsorlarıyla ve çalışmayı denetlemek için Sponsorlarla birlikte çalışan kişilerle de paylaşılacaktır. ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve Sağlık ve İnsani Hizmetler Bakanlığı (DHHS) bu araştırma kayıtlarını gözden geçirebilir. Kayıtlarımız ayrıca, Miami Üniversitesi çalışanları tarafından yetkilendirilen kişilerce veya aynı gizlilik şartlarına tabi olacak diğer kurumlarca gözden geçirilebilir.

UNIVERSITY OF MIAMI HEALTH SYSTEM
 Miami, FL 33136 (305) 243-4000

CLINICAL RESEARCH CONSENT FORM

NAME: _____

MRN: _____

AGE: _____ DOB: ____/____/____

Form
D4000009E

CONSENT FOR MEDICAL RESEARCH
Genetic Studies of Deafness
John P. Hussman Institute for Human Genomics
IRB #20081138

Subject Name: _____

Date of Birth: _____

Fam: _____ Ind: _____

5. Bu araştırma sırasında toplanan ve sizin veya çocuğunuzun kimliğini ortaya çıkarabilecek nitelikte olan bilgi ve örnekler, sizin veya çocuğunuzun yasal temsilcisinin yazılı onayı olmadan, yukarıda belirtilenler haricinde, araştırma dışından hiç kimseye açıklanmayacaktır. Bu kural diğer aile fertlerini de içerir. Her türlü yazılı talep, talepte bulunan kişiyle telefonda görüşülerek doğrulanacaktır.
6. Bu çalışmadan elde edilen araştırma sonuçları örneğin bir tıbbi dergi veya bilimsel kongre gibi profesyonel bir ortamda sunulduğunda, bilgiler kodlanmış olarak verilecektir. Bu çalışmaya katılan hastaların kimliğini kimse tespit edemez.
7. Araştırma ekibi, araştırma amacıyla toplanmış olan tüm klinik ve araştırma bilgilerini, sizin veya çocuğunuzun resmi hastane tıbbi kayıtlarından ayrı bir dosyada tutacaktır. Eğer siz, çocuğunuz veya diğerleri araştırma bilgilerinizi resmi bir tıbbi kaydın içine yerleştirirseniz, bu bilgiler kayıta süresiz olarak kalacaktır.
8. Araştırma bilgileri sizin veya çocuğunuzun araştırma kayıtlarında en az 6 yıl veya çalışma tamamlanmaya kadar (hangisi daha uzunsa) muhafaza edilecektir. Bu sürenin sonunda eğer siz veya çocuğunuz araştırma bilgilerinizin gelecekteki kullanımlarına (aşağıda) izin vermemişseniz, ya araştırma bilgileri imha edilecek, ya da sizin veya çocuğunuzun kimliğinin belirlenebileceği bilgiler Miami Üniversitesi'ndeki çalışma sonuçlarından çıkarılacaktır.
9. Bu olur formunu imzalamakla, Dr. Mustafa Tekin ve ekibinin bu çalışma amacıyla gerektiğinde sizin veya çocuğunuzun çalışma bilgilerine erişmesine izin vermiş oluyorsunuz.

Gizlilik Sertifikası

Gizliliğinizi korumamıza yardımcı olması için ABD Ulusal Sağlık Kurumları'ndan bir Gizlilik Sertifikası aldık. Bu Sertifika sayesinde araştırmacılar, mahkeme celbi olsa bile, hiçbir federal, eyalet veya yerel sivil, ceza, idari, yasal veya diğer davada sizin kimliğinizi ortaya çıkarabilecek bilgileri

UNIVERSITY OF MIAMI HEALTH SYSTEM
Miami, FL 33136 (305) 243-4000

CLINICAL RESEARCH CONSENT FORM

Form
D400009E



NAME: _____

MRN: _____

AGE: _____ DOB: ____/____/____

CONSENT FOR MEDICAL RESEARCH
Genetic Studies of Deafness
John P. Hussman Institute for Human Genomics
IRB #20081138

Subject Name: _____

Date of Birth: _____

Fam: _____ Ind: _____

açıklamaya zorlanamazlar. Araştırmacılar bu Sertifikayı, aşağıda açıklanan durumlar haricinde sizin kimliğinizi ortaya çıkarabilecek her türlü bilgi edinme talebine karşı koymak için kullanacaktır.

Sertifika, Amerika Birleşik Devletleri Hükümeti personeli tarafından federal finansmanlı projelerin denetlenmesi veya değerlendirilmesine yönelik bilgi taleplerine, veya Federal Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) gerekliliklerine uymak için ifşa edilmesi gereken bilgilerle ilgili taleplere karşı koymak için kullanılamaz.

Gizlilik Sertifikası sizin veya ailenizin bir ferdinin, kendinizle veya bu araştırmaya katılımınızla ilgili gönüllü olarak bilgi açıklamanızı önlemeyecektir. Bir sigortacının, işverenin veya diğer bir kişinin araştırma bilgilerini edinmek için sizden yazılı izin alması durumunda, araştırmacılar Sertifikayı bu bilgilerin verilmesini önlemek için kullanamayacaktır.

Gizlilik Sertifikası aşağıdaki durumda, araştırmacıların araştırma projesine katıldığınıza dair kimlik tanımlayıcı bilgilerinizi sizin onayınız olmadan gönüllü olarak açıklamasını önlemez: John P. Hussman Institute for Human Genomics personelinin belirli bilgilerin saklanması sizi veya personelin bildiği başka bir kişiyi yakın bir tehlikeye soktuğunu öğrenmesi durumunda, personel mümkünse bu durumu sizinle konuşabilir veya sizi ya da diğer kişiyi korumak için başkalarından yardım isteyebilir.

Maliyetler ve Tazminat Ödemeleri

1. Bu çalışmaya katılımınız için sizden veya çocuğunuzdan herhangi bir para alınmayacaktır.
2. Sizin veya çocuğunuzun kan veya doku örneklerinin kullanımını, bunların içerdiği bilgiler veya toplanan bilgiler için size bir ödeme yapılmayacaktır.
3. Bu çalışmanın amacı, sizde/çocuğunuzda herhangi bir tıbbi bilgiye veya teşhise bakmak veya bunları size bildirmek değildir. Sizin veya çocuğunuzun bu çalışmaya katılımı, düzenli tıbbi bakım veya kontrollerin yerini alamaz.

UNIVERSITY OF MIAMI HEALTH SYSTEM
Miami, FL 33136 (305) 243-4000

CLINICAL RESEARCH CONSENT FORM



Form
D4000009E

NAME: _____

MRN: _____

AGE: _____ DOB: ____/____/____

CONSENT FOR MEDICAL RESEARCH
Genetic Studies of Deafness
John P. Hussman Institute for Human Genomics
IRB #20081138

Subject Name: _____

Date of Birth: _____

Fam: _____ Ind: _____

4. Miami Üniversitesi sizin veya çocuğunuzun sağlık bakım masraflarınızı karşılamayacaktır. Bu kural, çalışmaya katılmanızın bir sonucu olarak bulunan sağlık sorunlarıyla ilgili masraflar için de geçerlidir. Ayrıca, çalışmaya katılmamanız sizin/çocuğunuzun sağlık sigortası yaptırma veya devam ettirme kabiliyetinizi etkilese bile, sizin/çocuğunuzun sağlık bakım masrafları size ait olacaktır.
5. Bu araştırmada yaralanma riski düşüktür. Ancak siz/çocuğunuz katılmanızın bir sonucu olarak yaralandığınız takdirde, çoğu durumda tedavi mevcuttur. Sigortanız tarafından karşılanırsa da karşılanmasa da, bu tür masraflardan siz sorumlu olacaksınız. Ağrılar, harcamalar, işyerinde ücret kaybı veya yaralanmanın yol açtığı diğer hasarlar için tazminat ödemeleri, rutin olarak verilmemektedir.
6. Doku veya kan örnekleriniz üzerindeki araştırmalardan geliştirilen her türlü ilaç, test ve/veya tedavinin hakları, üniversiteye ve/veya araştırmacılara ait olacaktır. Bu tür ticari ürünlerden elde edilen gelirlerde size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

Örneklerin Kullanımı

1. Kan veya doku örnekleriniz üzerinde şimdi veya gelecekte yapılacak her türlü araştırma, bir Kurumsal İnceleme Kurulu (IRB) tarafından onaylanmış veya eğer uluslararası bir araştırmaysa, Uluslararası İyi Klinik Uygulamalar Uyum Konferansı'na (ICH-GCP) uygun nitelikte olmalıdır.
2. Bilgilerinizin ve örneklerinizin bazıları, bu olur formunda açıklanan şekilde sağlıklı genlerini tanımlama konusunda çalışan diğer kurumlardaki meslektaşlarla paylaşılabilir. Konsorsiyum haricinde paylaşılacak bilgi ve örnekler özellikle aile öyküsünün yapısı, klinik bilgiler ve mülakat bilgileri ve genetik belirteçler hakkında olacaktır. Kimliğinizi tanımlayan hiçbir bilgi meslektaşlarla paylaşılmayacaktır.

UNIVERSITY OF MIAMI HEALTH SYSTEM
Miami, FL 33136 (305) 243-4000

CLINICAL RESEARCH CONSENT FORM

Form
D4000009E



NAME: _____

MRN: _____

AGE: _____ DOB: ____/____/____

CONSENT FOR MEDICAL RESEARCH*Genetic Studies of Deafness**John P. Hussman Institute for Human Genomics
IRB #20081138*

Subject Name: _____

Date of Birth: _____

Fam: _____ Ind: _____

3. Sizin veya çocuğunuzun verdiği örnekler, kişisel kullanımınıza veya klinik (teşhis) amaçlı kullanıma açık değildir. Dolayısıyla, bu veya diğer araştırmaların bir sonucu olarak gelecekte yapılacak her türlü tıbbi testin yeni bir örnek kullanılarak yapılması gerekecektir.

Örneklerin Gelecekteki Kullanımı

Sizin veya çocuğunuzun bu çalışma kapsamında toplanan bilgilerinizin ve bazı biyolojik örneklerinizin gelecekteki çalışmalarda kullanılmak üzere depolanması için izniniz istiyoruz. Örnekler ve bilgiler John P. Hussman Institute for Human Genomics Biorepository adlı biyolojik depoda muhafaza edilecektir. Biyolojik depo, birçok insandan alınan ve gelecekteki çalışmalarda kullanılabilecek olan biyolojik örneklerin ve sağlık bilgilerinin toplandığı yerdir.

Bilgi ve örneklerinin gelecekte kullanılması için binden fazla kişi çalışmaya almaktadır. Örneklerin toplanması ve hasta alımının ne zaman sona ereceğini bilmiyoruz. Kaynaklar mevcut olduğu sürece devam etmeyi planlıyoruz.

Sadece bir kurumsal inceleme kurulu (IRB) tarafından onaylanmış olan, veya eğer uluslararası bir araştırma söz konusuysa Uluslararası İyi Klinik Uygulamalar Uyum Konferansı'na (ICH-GCP) tabi bulunan araştırmalar, gelecekteki çalışmalar için örnek ve bilgileri kullanabilir. Örneklerinize ve/veya bilgilerinize ne tür bir araştırmada ihtiyaç duyulacağına bağlı olarak, gelecekte sizinle temas kurulabilir. Bu sizden bilgilendirilmiş olur ve yeni bir HIPAA izni istemek ve/veya ilave örnek ve/veya bilgi talebinde bulunmak için olabilir. Bazı araştırmalar, bilgilendirilmiş olur ve HIPAA izninden vazgeçilmesine uygun niteliktedir. Böyle bir durum söz konusuysa, sizinle temas kurulmayacaktır.

İzin vermiş olduğunuz her türlü hücre hattı da dahil olmak üzere sizin veya çocuğunuzun bilgi ve örnekleri, gelecekteki kullanımlar için başka araştırmacılarla paylaşılırken kodlanacak, böylece araştırmacılar örnek ve bilgilerin size ait olduğu hiçbir şekilde bilemeyecektir. Yazılı izniniz olmadan, başka araştırmacıların kimliğinizi tanımlayabileceği bilgileri hiçbir koşulda açıklamayacağız.

Sizin/çocuğunuzun bilgi ve örneklerinin gelecekteki çalışmalarda kullanılmasına izin verip vermemeniz gönüllülük esasına dayanır. Siz veya çocuğunuz katılmayı reddedebilir veya herhangi bir zamanda,

UNIVERSITY OF MIAMI HEALTH SYSTEM
Miami, FL 33136 (305) 243-4000**CLINICAL RESEARCH CONSENT FORM**

NAME: _____

MRN: _____

AGE: _____ DOB: ____/____/____

Form
D4000009E

CONSENT FOR MEDICAL RESEARCH

Genetic Studies of Deafness

John P. Hussman Institute for Human Genomics

IRB #20081138

Subject Name: _____

Date of Birth: _____

Fam: _____ Ind: _____

hiçbir cezaya maruz kalmadan onayınızı geri çekebilirsiniz. Çalışmaya katılmamaya veya gelecekteki kullanımlara yönelik izninizi geri çekmeye karar verseniz bile, Miami Üniversitesi'nde sağlık hizmetlerine erişiminiz devam edecektir. Örneklerin ve bilgilerin gelecekteki kullanımı için verdiğiniz izni geri çekmeye karar vererseniz, bunu Biyolojik Depo Direktörü Dr. Jeffery Vance'e yazılı olarak haber vermenizi rica ediyoruz. Posta adresi şudur: University John P. Hussman Institute for Human Genomics, P.O. Box 019132 (M-860), Miami, FL , 33101.

Bilhassa Biyolojik Depo ve gelecekteki kullanımlarla ilgili olan yukarıdaki bilgilerin yanı sıra, bu olur formunda açıklanan ilke ve prosedürlerin ayrıları, Biyolojik Depo ve gelecekteki kullanımlara ilişkin gizliliği koruma tedbirleri, araştırma sonuçlarının kullanımı, faydalar ve riskler için de geçerli olacaktır.

Sizin veya çocuğunuzun örnekleri ve bilgilerinin gelecekteki araştırmalarda kullanımı konusundaki tercihinizi belirtmek için lütfen aşağıdaki opsiyonlardan birini seçin.

Gelecekteki çalışmalar için lütfen aşağıdaki opsiyonlardan birini seçin ve seçtiğiniz harfi buraya yazın:

- a. Benim veya çocuğumun biyolojik örnek ve bilgilerinin Biyolojik Deponun bir parçası olarak gelecekteki her türlü araştırmada kullanılmasına izin veriyorum.
- b. Benim veya çocuğumun biyolojik örnek ve bilgilerinin SADECE Biyolojik Deponun bir parçası olarak gelecekte sağlıkla ilgili araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
- c. Benim veya çocuğumun biyolojik örnek ve bilgilerinin Biyolojik Deponun bir parçası olarak gelecekteki araştırmalarda kullanılmasına İZİN VERMİYORUM.

Risikler ve/veya Rahatsızlıklar

Kan alımının riskleri şunları içerir: Bayılma, enjeksiyon alanında geçici rahatsızlık ve/veya morarma. Nadiren damarda veya çevresindeki alanda enfeksiyon veya küçük bir kan pıhtısı ya da şişlik oluşabilir.

UNIVERSITY OF MIAMI HEALTH SYSTEM
Miami, FL 33136 (305) 243-4000

CLINICAL RESEARCH CONSENT FORM

Form
D4000009E



NAME: _____

MRN: _____

AGE: _____ DOB: ____/____/____

CONSENT FOR MEDICAL RESEARCH
Genetic Studies of Deafness
John P. Hussman Institute for Human Genomics
IRB #20081138

Subject Name: _____

Date of Birth: _____

Fam: _____ Ind: _____

Cilt biyopsisinin riskleri şunları içerir: prosedürden sonraki birkaç gün boyunca biyopsi alanında ağrı, delme alanında geçici rahatsızlık ve/veya morarma, lokal şişlik, Xylocaine'e aşırı duyarlılık veya alerji ve nadiren enfeksiyon olasılığı. Biyopsi alınan yer birkaç hafta içinde iyileşecek ve küçük bir yara izi kalacaktır.

Katılımdan kaynaklanan risklerden biri de gizliliğin kaybıdır. Ancak yukarıda da belirtildiği gibi, bu riski en aza indirmek için geniş kapsamlı koruma önlemleri alınmıştır. Gizliliğinizin kaybı durumunda, araştırmada sizinle ilgili toplanan bilgi ve örnekleriniz, ayrımcılığa tabi kalma riskinizi artırabilir. Ayrımcılık, hayat sigortası veya uzun süreli sağlık sigortası açısından engellerle karşılaşmanızı da içerebilir. Araştırmaya katılan tüm hastaları önyargudan, ayrımcılıktan veya bu bilgilerin onlara zarar verecek şekilde kullanımından korumak için büyük çabalar sarfedilmektedir. Bu çabalar tüm bilgiler ve örnekler kodlanmasını, klinik bilgilerin resmi tıbbi kayıtlardan ayrı olarak bir araştırma dosyasında muhafaza edilmesini ve kimliğinizin belirlenebileceği bilgileriniz yukarıda açıklananlar haricinde çalışma dışından herhangi biriyle paylaşılmadan önce yazılı izninizin şart olmasını içermektedir.

Yukarıda belirtilen risklerin yanı sıra, genetik araştırmanın henüz bilmediğimiz başka riskleri de olabilir.

Yeni Bulgular/Araştırma Sonuçları

1. Toplanan örnekler ve bilgiler sadece araştırma amaçlıdır. Genel olarak, bu araştırmada toplanan bilgilerle yapılan laboratuvar çalışmalarından elde edilen sonuçlar geçici olacaktır. Araştırma laboratuvarının bulguları yıllarca anlaşılmayabilir ve bu nedenle herhangi bir kişiye faydası olmayabilir. Bu nedenle, bu genetik çalışmalardan elde edilen bireye veya aileye özgü sonuçların çoğu, sizinle veya çocuğunuzun doktoruyla paylaşılmayacaktır.

Nadir vakalarda, ailenizde sağlığa yol açtığına inandığımız bir gen belirleyebiliriz. Eğer bu gen için klinik (ticari) bir genetik test mevcutsa, sizi ve aile üyelerinizi, bize vermiş olduğunuz son adrese bir mektup göndererek bu bulgudan haberdar edeceğiz. Siz/çocuğunuz bireysel sonuçlar almayacak, sadece aileye özgü sonuçlar alacaksınız. Siz veya çocuğunuz bu klinik testi yaptırmayı seçerseniz, testin ve

UNIVERSITY OF MIAMI HEALTH SYSTEM
Miami, FL 33136 (305) 243-4000

CLINICAL RESEARCH CONSENT FORM

NAME: _____

MRN: _____

AGE: _____ DOB: ____/____/____

Form
D4000009E

CONSENT FOR MEDICAL RESEARCH
Genetic Studies of Deafness
John P. Hussman Institute for Human Genomics
IRB #20081138

Subject Name: _____

Date of Birth: _____

Fam: _____ Ind: _____

genetik danışmanlık gibi testle bağlantılı her türlü klinik ziyaretinin masraflarından siz sorumlu olacaksınız.

2. **Klinik** genetik testler, anlamlı klinik sonuçlar sağlayan bir klinik laboratuvarında yapılmaktadır. Eğer sizin veya çocuğunuzun örneği üzerinde bu araştırma çalışmasının bir parçası olarak klinik genetik testler yapılırsa, yazılı talebinizin ardından sizin veya çocuğunuzun doktoru yorum amacıyla bu testlerin sonuçlarına ulaşabilecektir.

3. Size düzenli aralıklarla bir bülten göndererek, Sağlıklı Genetiği bulguları ve ilerlemesiyle ilgili güncel bilgileri vereceğiz.

4. Toplanan örnekler ve bilgiler sadece araştırma amaçlıdır. Genetik sağlıkla ilgisi olmayan tesadüfi araştırma bulguları sizinle veya akrabalarınızla paylaşılmayacaktır. Genetik sağlıkla ilgili bireysel araştırma sonuçları, *sadece* eğer söz konusu bulgular sizin/yakın ailenizin sağlık sonuçlarını veya çocuk dünyaya getirme tercihlerinizi önemli ölçüde etkileyecekse sizinle paylaşılacaktır. Bununla ilgili karar, vaka bazında John P. Hussman Institute for Human Genomics tarafından ve Miami Üniversitesi Kurumsal İnceleme Kurulu'nun tavsiyelerine dayanılarak verilecektir.

Böyle bir durum meydana gelirse, size John P. Hussman Institute for Human Genomics ile irtibat kurmanızı isteyen bir mektup gönderilecektir. Mektup bize vermiş olduğumuz son adrese gönderilecektir. Bu nedenle, eğer taşınmazsanız bize haber vermeniz önem taşır. Bu araştırmanın parçası olmayan tıbbi tetkiklerle ilgili masraflar size ait olacaktır.

FAYDALARI:

Araştırma, yeni bilgiler elde ederek topluma faydalı olma amacıyla tasarlanmıştır. Siz ve/veya çocuğunuz bu çalışmaya katılmadan kişisel olarak bir fayda görmeyeceksiniz. Sağlığa yol açan genleri bulmakla, sağlığın neden meydana geldiğini ve geleceğe yönelik olarak nasıl tedavi geliştirilebileceğini öğrenmeyi umuyoruz.

DİĞER SEÇENEKLER:

UNIVERSITY OF MIAMI HEALTH SYSTEM
Miami, FL 33136 (305) 243-4000

CLINICAL RESEARCH CONSENT FORM



Form
D4000009E

NAME: _____

MRN: _____

AGE: _____ DOB: ____/____/____

CONSENT FOR MEDICAL RESEARCH
Genetic Studies of Deafness
John P. Hussman Institute for Human Genomics
IRB #20081138

Subject Name: _____

Date of Birth: _____

Fam: _____ Ind: _____

Sizin ve/veya çocuğunuzun bu çalışmaya katılmama seçeneğiniz vardır. Sizin ve/veya çocuğunuz istediğiniz herhangi bir zamanda çalışmadan ayrılmakta serbestsiniz. Çalışmaya katılmayı istemezseniz, bu durum hiçbir şekilde sizin veya çocuğunuzun tıbbi bakımını etkilemeyecektir.

REDDETME VEYA ÇEKİLME HAKKI:

Sizin veya çocuğunuzun bu çalışmaya katılımı gönüllülük esasına dayalıdır. Sizin veya çocuğunuz bu araştırmaya katılmayı reddetmekte veya herhangi bir zamanda olurunuzu geri çekmekte serbestsiniz. Sizin veya çocuğunuz çalışmadan ayrılmaya karar verseniz bile, Miami Üniversitesi'nde sağlık hizmetlerine erişiminiz devam edecektir. Araştırmacı, eğer sizin veya çocuğunuzun menfaati için gerekli görürse, sizi/çocuğunuzun siz istemeseniz de çalışmadan çıkarma hakkına sahip olacaktır.

Sizin veya çocuğunuz çalışmadan çekilmeye karar verirsiniz, sorumlu araştırmacı Dr. Mustafa Tekin ile yazılı olarak temas kurmanızı ve sizin veya çocuğunuzun çalışmadan çekildiğini kendisine haber vermenizi istiyoruz. Posta adresi şudur: John P. Hussman Institute for Human Genomics, P.O. Box 019132 (M-860), Miami, Florida, 33101. Böyle bir durumda, çekilmenizden önce çalışma kapsamında sizden/çocuğunuzdan zaten toplanmış olan tüm mevcut DNA örneklerini ve bilgileri kullanmaya devam etmek için izniniz isteyeceğiz. Sizin veya çocuğunuz mevcut DNA örnek(ler)inizi kullanmayı durdurmanızı veya bunları imha etmemizi isterseniz, lütfen bunu bize yazılı olarak da bildirin. Ancak halihazırda oluşturulmuş olan bilgiler çalışmadan çıkarılamaz.

Eğer Miami Üniversitesi'nde çalışıyor veya okuyorsanız, bu araştırmaya katılmama kararınız veya çalışmadan çekilme talebiniz Miami Üniversitesi'ndeki çalışma durumunuzu veya ders notlarınızı olumsuz etkilemeyecektir.

İRTİBAT BİLGİLERİ:

Herhangi bir zamanda çalışmayla ilgili sorularınız olursa, Dr. Mustafa Tekin veya bir hasta koordinatörüyle 877-686-6444 numaralı telefondan görüşebilirsiniz. Acil bir durum söz konusuysa lütfen 911'i arayın.

UNIVERSITY OF MIAMI HEALTH SYSTEM
Miami, FL 33136 (305) 243-4000

CLINICAL RESEARCH CONSENT FORMForm
D4000009E

NAME: _____

MRN: _____

AGE: _____ DOB: ____/____/____

CONSENT FOR MEDICAL RESEARCH
Genetic Studies on Deafness
John P. Hussman Institute for Human Genomics
IRB #20081138

Subject Name: _____

Date of Birth: _____

Fam: _____ Ind: _____

Çalışmadan (kan alma veya cilt biyopsisi prosedüründen) kaynaklanan yaralanmalarda lütfen kendi yerel doktorunuzla temas kurun veya 305-331-3023 (24 saat ulaşılabilir) telefon numarasından Tıbbi Genetikçi ile de görüşebilirsiniz. Lütfen ayrıca normal mesai saatlerinde Dr. Mustafa Tekin'i 877-686-6444 numaralı telefondan arayarak haber verin.

Sizin veya çocuğunuzun bir araştırma katılımcısı olarak haklarıyla ilgili sorularınız için lütfen University of Miami HUMAN SUBJECTS RESEARCH OFFICE (HSRO) ile 305-243-3195 numaralı telefondan görüşün.

Araştırmacılarla irtibatın devam ettirilmesi. Posta adresiniz ve/veya telefon numaranız değiştiğinde, John P. Hussman Institute for Human Genomics'teki araştırmacılara 1-877-686-6444 numaralı telefondan haber vermeniz gerekmektedir. Araştırmacıların çalışma için gereken bilgilerin güncellenmesi, haber bültenlerinin gönderilmesi ve/veya araştırmadaki yeni önemli gelişmeler veya test mevcudiyeti hakkında haber verilmesi için sizinle ve/veya çocuğunuzla irtibat kurması gerekebilir.

Önemli Notlar:

1. Örneğinizin şimdi veya gelecekteki araştırmalarda kullanılmasına izin verseniz de, bu kararınızı daha sonra istediğiniz anda değiştirebilirsiniz.
2. Katılıp katılmama kararı size aittir. Kararınız tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir.

BU SAYFA BOŞ BIRAKILMIŞTIR.

CONSENT FOR MEDICAL RESEARCH

Genetic Studies on Deafness

John P. Hussman Institute for Human Genomics

IRB #20081138

Subject Name: _____

Date of Birth: _____

Fam: _____ Ind: _____

KATILMA KARARININ KABUL Ü:

Bu bilgilendirilmiş olur formunun bir kopyası size verilecektir.

Türkçe basılmış olan bu olur formunu okudum (okuyabildiğim ve anladığım bir dil). Bu çalışma bana tatmin edici bir şekilde açıklandı ve genetik araştırma, çalışma prosedürleri, riskler ve rahatsızlıklar ve yan etkilerle ilgili tüm sorularım cevaplandı. Bu çalışmayla ilgili başka sorularım olması veya çalışmaya bağlı bir yaralanma yaşamam halinde, yukarıda adı verilen yetkili kişiyle görüşmem gerekecektir. Bu bilgilere dayanarak, benim veya çocuğumun bu çalışmaya katılmasını gönüllü olarak izin (olur) veriyorum.

Katılımcının İmzası

Tarih

Katılımcının Adı

Ebeveynin/Yasal Temsilcinin İmzası

Tarih

Ebeveynin/Yasal Yetkili Temsilcinin Adı

Çocuğun Adı (geçerliyse)

Onayı Alan Kişinin İmzası

Tarih

Oluru Alan Kişinin Adı

7-17 yaş arası katılımcılardan onay alınması gerekir. Ayrı bir onay formu tedarik edilmiştir.

8.3. 7-18 yaş arası hasta bireyler için onam formu

ePost ID: 20081138 Approved	Approval Date: 10/4/2013 Exp. Date: 10/3/2014
Assent (Permission) to Participate in a Research Study <i>Genetic Studies of Deafness</i> <i>Miami Institute for Human Genomics</i> <i>IRB # 20081138</i>	Subject Name: _____ Date of Birth: _____ Fam: _____ Ind: _____
Araştırmaya Katılmak İçin Onay (İzin)	
AŞAĞIDAKİLERİ DİKKATLE OKU	
İnsanlarla ilgili daha fazla bilgi edinmek için bir araştırma yapıyoruz. İşitme kaybının nedenleri hakkında daha fazla bilgi edinmek için bir araştırma yapıyoruz. Bu bilgileri senin genlerini inceleyerek elde edeceğiz. Genler, vücuda nasıl büyümesi ve gelişmesi gerektiğini söyleyen talimatlardır. Araştırmaya çocuklar ve büyükler de dahil olmak üzere binlerce kişi katılacak. Anne-baban, kız kardeşlerin ve erkek kardeşlerin gibi aileden diğer kişiler de katılabilecek. Bu çalışmada, birkaç saat sürecek bir veya daha fazla ziyareti yapman gerekecek. Bu çalışmayla ilgili bilmen gereken bazı noktalar var. Eğer çalışmaya katılmaya karar verirsen, şunları yapman istenecek: 1) Kan vermek. Kanından bazı tüplerin içine iki yemek kaşığı kan almak için küçük bir iğne yapılacak. İğne yapılırken, çimdikleniyormuş gibi biraz canın acıyabilir. 2) Bir doktor muayenesi 3) Resminin çekilmesi Bu çalışmaya katılan herkes bir fayda elde etmeyebilir. Fayda elde etmek, sana iyi bir şey olması anlamındadır. Günün birinde başka çocuklara yardımcı olabilecek şeyler bulmayı umuyoruz. Anne-babanın (veya velinin) de bu çalışmaya katılmaya izin vermesi gerekiyor. Bunun için senin veya ailenin para ödemesi gerekmeyecek. Çalışmayı bitirdiğimizde, bir rapor yazarak neler bulduğumuzu açıklayacağız. Senin adını bu rapora yazmayacağız. Ailenin adını veya nerede yaşadığınızı da rapora yazmayacağız. Bu projenin sonuçları hem bir raporda, hem bir doktor dergisinde yer alabilir. Bu çalışmaya katılmak zorunda değilsin. Karar sana ait. Şu anda katılmak istesen bile, sonradan vazgeçebilirsin. 'Hayır' der veya sonradan fikrini değiştirirsen, hiç kimse sana kızmayacak veya üzülmecek. Dilediğin zaman çalışmadan çıkabilirsin. Bunu bize söylemen yeterli olacaktır.	
UNIVERSITY OF MIAMI HEALTH SYSTEM Miami, FL 33136 (305) 243-4000	NAME: _____
CLINICAL RESEARCH CONSENT FORM	MRN: _____
Form D4000009E	AGE: _____ DOB: ____/____/____
	PAGE 1 OF 3

eProt ID: 20081138
Approved

Approval Date: 10/4/2013
Exp. Date: 10/3/2014

Assent (Permission) to Participate in a Research Study
Genetic Studies of Deafness
Miami Institute for Human Genomics
IRE # 20081138

Subject Name: _____

Date of Birth: _____

Fam: _____ Ind: _____

Herhangi bir zamanda çalışmayla ilgili soruların olursa, Dr. Mustafa Tekin veya bir hasta koordinatörüyle 877-6UM-MIHG (877-686-6444) numaralı telefondan konuşabilirsiniz. Acil bir durum olursa, 911'i aramalısın.

Çalışmadan (kan alma veya cilt biyopsisi prosedüründen) kaynaklanan yaralanmalarda kendi doktorunla konuşmalısın; veya 305-331-3023 (24 saat ulaşılabilir) telefon numarasından Tıbbi Genetikçi ile de görüşebilirsiniz. Ayrıca normal çalışma saatlerinde Dr. Mustafa Tekin'i 877-6UM-MIHG (877-686-6444) numaralı telefondan arayarak haber vermelisin.

Ben, _____, bu araştırma çalışmasına katılmak istiyorum.
(Adınızı buraya yazın)

Çocuğun İmzası _____ Tarih _____

Onayı Alan Kişinin İmzası _____ Tarih _____

Onayı Alan Kişinin Adı _____

Tarafsız Tanığın İmzası _____ Tarih _____

Tarafsız Tanığın Adı _____

UNIVERSITY OF MIAMI HEALTH SYSTEM
Miami, FL 33136 (305) 243-4000

CLINICAL RESEARCH CONSENT FORM



Form
D4000009E

NAME: _____

MRN: _____

AGE: _____ DOB: ____/____/____

PAGE 2 OF 3

eProt ID: 20081138
Approved

Approval Date: 10/4/2013
Exp. Date: 10/3/2014

Assent (Permission) to Participate in a Research Study
Genetic Studies of Deafness
Miami Institute for Human Genomics
IRB # 20081138

Subject Name: _____

Date of Birth: _____

Fam: _____ Ind: _____

Aşağıdakilerden birini yuvarlak içine alın: Bu onay: 1) çocuğa sözlü olarak açıklandı; 2) çocuk tarafından okundu.

UNIVERSITY OF MIAMI HEALTH SYSTEM
Miami, FL 33136 (305) 243-4000

CLINICAL RESEARCH CONSENT FORM



Form
D4000009E

NAME: _____

MRN: _____

AGE: _____ DOB: ____/____/____

PAGE 3 OF 3





