



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

**NON SENDROMİK AİLESEL İŞİTME KAYIPLI
HASTALARDA GENETİK ANALİZ**

DR. HAYRİ YILDIRIM

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR 2017



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

**NON SENDROMİK AİLESEL İŞİTME KAYIPLI
HASTALARDA GENETİK ANALİZ**

UZMANLIK TEZİ

DR. HAYRİ YILDIRIM

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. MÜZEYYEN YILDIRIM BAYLAN

DİYARBAKIR 2017

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, Prof. Dr. Faruk Meriç'e, Doç Dr. Argun Ediz Yorgancılar'a, Doç. Dr. Ramazan Gün'e, Doç. Dr. Vefa Kınış'a, Doç. Dr. Aylin Gül'e, Doç.Dr. Mehmet Akdağ'a, Yrd Doç. Dr Musa Özbay'a Yrd Doç Fazıl Emre Özkurt'a, Yrd Doç Dr. Beyhan Yılmaz'a, Yrd Doç Dr. Engin Şengül'e saygılarımı sunarım.

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

Asistanlık sürecimdeki ve tezimin her aşamasında desteğini hiç esirgemeyen tez yöneticisi hocam Doç. 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.

Ayrıca asistanlık eğitimim sırasında ve tezimi bitirme aşamasında sürekli yanımda olan eşim Bircan Yıldırım'a ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hayri YILDIRIM

Diyarbakır 2017

ÖZET

Amaç:

Bu çalışmada ailesel nonsendromik sensörinoral işitme kayıplı olan hastalar belirlenip bu hastaların genetik analizi ile bölgemize ait genetik verilerin prevalansının saptanması, fenotip ile genotipin ilişkilendirilmesi ve yeni genlerin bulunması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Dicle üniversitesi Kulak Burun Boğaz hastalıkları polikliniğine 2013 ile 2016 yılları arasında başvuran ailesel nonsendromik işitme kayıplı hastalar üzerinde çalışılmıştır. Hastaların ayrıntılı anamnezleri, yapılan muayeneleri, işitme eşikleri kaydedilmiştir. Ailelerin pedigrileri çizilip incelemeye dahil edilmiştir. Hastaların ve en az iki aile bireyinin 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 yapan bilinen bütün gen mutasyonları taranmıştır. Gen mutasyonları tarandıktan sonra işitme kaybı açıklanamayan örneklerden ise bu ailelerin gen haritamarı yapılarak yeni gen mutasyonları araştırılmıştır.

Bulgular

Çalışmamız non sendromik ailesel işitme kaybı bulunan 57 aile üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bu aileler içinden 244 birey değerlendirilmiştir. Bu 244 bireyin 92'sinde ailesel nonsendromik işitme kaybı saptanmıştır. Her aileden seçilen bir proband hasta üzerinde genetik analizlerimiz gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızın sonucunda 23 ailede (%40) işitme kaybının nedeni olarak genetik mutasyonlar tespit edilmiştir. Genetik mutasyon tespit edilen hastaların %82,6'sının ailesinde 3. derece akraba evliliği mevcuttu. Genetik mutasyon saptanan hastaların %91,3'ünde ileri-derin işitme kaybı mevcuttu. Bu hastaların 7 tanesinde *Konneksin26 (GJB2)* (%12.2), 4

tanesinde *TMIE* (%7.01), 3 tanesinde *MYO15A* (%5.2), 2 tanesinde *SLC26A4* (%3.5), 2 tanesinde *ESRRB* (%3.5), 2 tanesinde *TMPRSS3* (%3.5), 1 tanesinde *GIPC3* (%1.7), 1 tanesinde *MYO6*(%1.7), 1 tanesinde *MYO7A*(%1.7) gen mutasyonları tespit edildi.

Sonuç

Çalışmamızda en sık işitme kaybı nedeni olarak *GJB2* mutasyonları tespit edildi. *GJB2* mutasyonlarının en sık nedeni ise c.35delG olarak saptandı. Ailesel nonsendromik işitme kaybı yapan genetik mutasyonların bölgemizdeki prevalansı tespit edildi. Çalışmamız sırasında yeni gen mutasyonları tespit edilemedi.



SUMMARY

Purpose:

In this study, our main aim has been to determine those patients with familial non-syndromic sensorineural hearing loss, to identify the prevalence distribution of genetic data known in regard to our region through these patients' genetic analyses, to establish the association between their phenotype and genotype and to find new genes.

Material and Method

Patients who were diagnosed with familial non syndromic sensorineural hearing loss, and who applied to the Polyclinic of Otorhinolaryngologic diseases, Dicle University, between 2013 and 2016, were included into the study. The patients' detailed anamnesis, examinations performed and their hearing threshold tests were recorded. The families' pedigrees were drawn and included in the review. Blood samples of the patients and of at least 2 family members were taken and reviewed under appropriate conditions by the department of Child Genetic Science, Ankara University. *Connexin 26 (GJB2)*, identified by the DNA gene sequencing method, and the mitochondrial gene mutations by the cutting with enzyme method were scanned. 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, by using the whole exome sequencing method, which is one of the new generation sequencing methods. As to the samples, in whom hearing loss could not be explained after scanning for other gene mutations known to cause hearing loss, the families' genetic mappings were drawn, and new gene mutations were researched.

Findings

Our study was carried out on 57 families with familial nonsyndromic hearing loss. From among these families, 244 individuals were assessed. Familial nonsyndromic hearing loss was determined in 92 of those individuals. Our genetic analyses were performed on one proband patient chosen from each family. As a result of our study, genetic mutations were determined to be the main reason for hearing loss in 23 families (40%). There existed third degree consanguineous marriage in 82,6% and severe-to-profound hearing loss in 91,3% of those patients who were determined to have genetic mutations.

Gene mutations were determined as follows: *Connexin 26 (GJB2)* (%12.2) in 7 patients; *TMIE* (%7.01) in 4; *MYO15A* (%5.2) in 3; *SLC26A4* (%3.5) in 2; *ESRRB* (%3.5) in 2; *TMPRSS3* (%3.5) in 2; *GIPC3* (%1.7) in 1; *MYO6* (%1.7) in 1; *MYO7A* (%1.7) in 1.

Result

In our study, Connexin 26 mutations were determined to be the most frequent reason for hearing loss. As the most common reason for Connexin 26 mutations, c.35delG was identified. The prevalence of genetic mutations leading to familial non-syndromic hearing loss was also determined for our region, During our study, we were not able to identify new gene mutations, however.



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR ve ŞEKİLLER TABLOSU	viii
TABLolar	ix
AİLE TABLOLARI.....	x
ŞEKİLLER	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İç Kulağın Embriyolojisi	3
2.1.1. Membranöz labirentin gelişimi	5
2.1.2. Osseöz labirentin gelişimi	7
2.2. İç Kulak Anatomisi	8
2.3. İşitme Fizyolojisi	13
2.4. İç Kulak Gelişim Bozuklukları.....	16
2.5. İşitme Kayıplarının Sınıflaması.....	18
2.6. Genetik Kalıtım	19
2.6.1. Otozomal dominant tipte kalıtım:	19
2.6.2. Otozomal resesif tipte kalıtım:	20
2.6.3. X'e bağlı tipte genetik kalıtım:.....	21
2.6.4. Mitokondriyal kalıtım	21
2.7. Sendromik İşitme Kayıpları	22
2.8. Nonsendromik İşitme Kaybı	22
2.8.1. Nonsendromik işitme kayıplarında tespit edilen genler	24
2.8.2. Endolenf Dengesi ve Potasyum Döngüsünde Rol Alan Genler	24
2.8.3. Hücre Proteinini Kodlayan Genler	28
2.8.4. Kortinin yapısal proteinlerini kodlayan genler:	30
2.9. Mitokondriyal işitme kayıpları	32
2.10. Nonsendromik işitme kayıplı bireylerin genetik analizi.....	32

2.11. Genetik Akrabalık.....	35
2.12. Genetik İşlemler ve Teknikler	36
2.12.1. Mikrodizin analizi	36
2.12.2. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR).....	37
2.12.3. DNA Dizi Analizi (sequencing DNA) Sanger yöntemi	37
2.12.4. Tüm ekzom sekanslama	38
2.13. İşitme Kayıplı Hastaların Tespiti ve Dökümantasyonu.....	40
2.13.1. İşitme Tarama protokolleri.....	41
3. MATERYAL VE METOD.....	43
4. BULGULAR	46
5. TARTIŞMA	64
6. SONUÇ.....	71
7. KAYNAKLAR	72
8. EKLER.....	78
8.1. Hasta bilgi formu	78
8.2. 7-18 yaş arası hasta grubu için onam formu.....	79
8.3. 7-18 yaş arası hasta bireyler için onam formu.....	93
10. ÖZGEÇMİŞ.....	96

KISALTMALAR ve ŞEKİLLER TABLOSU

CX26: Konneksin 26

SNİK: Sensorinöral işitme kaybı

İTH: iç tüylü hücreler

DTH: dış tüylü hücreler

DKY: dış kulak yolu

IDH: interdental hücre

TM: tektoriyal membran

SNP: Tek nükleotid polimorfizmi

ABR (Auditory Brainstem Response) :İşitsel beyin sapı cevabı

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

mtDNA: mitokondriyal DNA

ark.: Arkadaşları



Hastaliksız erkek birey



Hastaliksız kadın birey



Hasta erkek birey



Hasta kadın birey



. Proband erkek birey



Ex erkek birey



Ex kadın birey

TABLÖLAR

Tablo 1 işitme kaybı sınıflamaları (Türkçeleştirilmiştir)(5)	18
Tablo 2 işitme kaybı ile karakterize bazı sendromlar (Türkçeleştirilmiştir)(5)	23
Tablo 3 Nonsendromik işitme kaybı yapan otozomal resesif genlerin lokusları ve referansları [5].....	32
Tablo 4 Otozomal dominant işitme kaybından sorumlu genler, lokusları ve referansları[5].....	34
Tablo 5 Otozomal dominant, işitsel nöropati nedeni olan gen, lokus ve referansı(8) 35	
Tablo 6 X'e bağlı geçip işitme kaybı yapan genler, lokusları ve referansları(8)	35
Tablo 7 Tespit Edilen Mutasyonların Dağılımı	49
Tablo 8 Mutasyonların Analizi	49
Tablo 9 <i>GJB2</i> (Connexin 26) Mutasyonları Tespit Edilen Aileler.....	50
Tablo 10 <i>TMIE</i> Mutasyonu Tespit Edilen Aileler	50
Tablo 11 <i>MYO15A</i> Mutasyonları Tespit Edilen Aileler	50
Tablo 12 <i>SCL26A4</i> Mutasyonları Tespit Edilen Aileler	51
Tablo 13 <i>ESRRB</i> Mutasyonları Tespit Edilen Aileler	51
Tablo 14 <i>TMPRSS3</i> Mutasyonları Tespit Edilen Aileler	51
Tablo 15 <i>GIPC3</i> Mutasyonu Tespit Edilen Aile	51
Tablo 16 <i>MYO6</i> Mutasyonu Tespit Edilen Aile.....	51
Tablo 17 <i>MYO7A</i> Mutasyonu Tespit Edilen Aile	52
Tablo 18 Türkiyeden ve Dünyadan En sık CX26 gen mutasyonları	67

AİLE TABLOLARI

Aile Tablosu 1—1321 nolu aile	52
Aile Tablosu 2—1328 nolu aile	53
Aile Tablosu 3—1332 nolu aile	53
Aile Tablosu 4—1347 nolu aile	54
Aile Tablosu 5—1354 nolu aile	54
Aile Tablosu 6—1355 nolu aile	55
Aile Tablosu 7—1356 nolu aile	55
Aile Tablosu 8—1364 nolu aile	56
Aile Tablosu 9—1366 nolu aile	56
Aile Tablosu 10—1367 nolu aile	57
Aile Tablosu 11—1368 nolu aile	57
Aile Tablosu 12—1369 nolu aile	58
Aile Tablosu 13—1372 nolu aile	58
Aile Tablosu 14—1402 nolu aile	59
Aile Tablosu 15—1404 nolu aile	59
Aile Tablosu 16—1405 nolu aile	60
Aile Tablosu 17—1410 nolu aile	60
Aile Tablosu 18—1418 nolu aile	61
Aile Tablosu 19—1491 nolu aile	61
Aile Tablosu 20—1493 nolu aile	62
Aile Tablosu 21—1494 nolu aile	62
Aile Tablosu 22—1580 nolu aile	63
Aile Tablosu 23—2130 nolu aile	63

ŞEKİLLER

Şekil 2.1 Embriyo büyüklüğü ve haftasına göre otik labirent gelişimi[9]	3
Şekil 2.2 Gebeliğin 3.-4. haftalarında otik plaktan otokistin (otik vezikül) şekillenmesi[10]	4
Şekil 2.3 Gebeliğin 4.-9. haftalarında membranöz labirent gelişimi(10).....	6
Şekil 2.4 Kemik labirent ve içerisinde yerleşik membranöz labirent [20].....	9
Şekil 2.5 Koklea kesitleri (18)	10
Şekil 2.6 Koklea kesiti konneksinlerin yerleşimi, dış tüylü hücreler ve iç tüylü hücre(19)	14
Şekil 2.7 Koklea kesitinde hücreler(10).....	12
Şekil 2.8 Korti organı ve tüylü hücre şekli	10
Şekil 2.9 Potasyum kanalları ve konneksinler (28).....	13
Şekil 2.10 işitme sistemindeki elemanlar ve kodlayan genler(30).....	15
Şekil 2.11 İşitme kaybı nedeni olarak tanımlanan genler ve bu genlerin genomdaki lokalizasyonları(38).....	20
Şekil 2.12 <i>GJB2</i> geninin eksprese ettiği bölgeler(8)	25
Şekil 2.13 <i>GJB3</i> geninin eksprese ettiği alanlar(8)	25
Şekil 2.14 <i>KCNQ4</i> geninin eksprese ettiği alanlar(8)	26
Şekil 2.15 <i>SLC26A4</i> geninin eksprese ettiği alanlar(8)	27
Şekil 2.16 <i>TMPRSS3</i> Geninin eksprese ettiği alanlar(8)	27
Şekil 2.17 <i>CLDN14</i> geninin eksprese ettiği alanlar(8).....	28
Şekil 2.18 <i>MYO7A</i> ve <i>MYO15A</i> geninin eksprese edildiği alanlar(8)	29
Şekil 2.19 İç ve dış tüylü hücrelerin sterosilyalarında eksprese olan genler[5].....	29
Şekil 2.20 <i>TECTA</i> ve <i>COL11A2</i> geninin eksprese edildiği alanlar(8).....	30
Şekil 2.21 <i>COCH</i> geninin eksprese edildiği alanlar(8).....	31
Şekil 2.22 İç kulakla ilişkili genler(5).....	31
Şekil 2.23 Tüm ekzom sekanslama yönteminin akış şeması[35].....	39

1. GİRİŞ

İşitme duyusu bireyin sosyal çevresinde bağımsız olarak yer edinebilmesi için en önemli duyulardan biridir. Çevresinde gerçekleşen olaylardan haberdar olabilmenin yanında kendini ifade edebilmek için gerekli olan konuşmanın da temel gereksinimidir. Doğumsal ve erken yaşlarda ortaya çıkan işitme duyusu kaybı konuşma bozukluğunun yanında kişinin eğitimini de olumsuz etkilerken; geç dönem işitme kaybı ise kişinin toplumsal iletişimini oldukça kısıtlamaktadır (1).

Yakın geçmişe bakıldığında işitme kaybı teşhisinde ve tedavisinde önemli gelişmeler olmuştur. Yeni doğan işitme tarama programları ile artık erken bebeklik döneminde hastalar teşhis edilebilmektedir. İşitme cihazları ve koklear implantasyon ameliyatları, rehabilitasyon eğitimleri sayesinde bu bireyler toplumda daha kolay yer alabilmektedir. Öte yandan genetik bilimindeki baş döndürücü hızdaki ilerlemelerle birlikte işitme kaybının genetik nedenlerinin üzerindeki sis perdesi aralanmıştır. Başta insan genom projesinin tamamlanması, gen haritalarının ortaya konmasındaki test yöntemlerindeki ilerlemeler sayesinde birçok genetik temelli hastalığın nedenleri daha kolay ortaya konabilmektedir. Teşhis yöntemlerindeki bu ilerlemeler sayesinde genetik nedenli işitme kayıplı bireylerin teşhisinin intra uterin dönemde yapılabilmesine olanak sağlamaktadır. Yakın zamanda hayatımıza girmesi ön görülen gen tedavileri için çalışmalar hızla devam etmektedir (2).

Toplumda sık görülen duyuşal bir hastalık olan işitme kayıpları konjenital ve edinsel olarak iki ana grupta incelenmektedir. Konjenital işitme kayıplarının prevalansına bakıldığında ise orta, ağır derecede kalıcı sensorinöral işitme kayıplarının (SNİK) prevalansının toplumlar arasında farklı olmakla birlikte ortalama 1000'de 1-3 civarında olduğu kabul edilmektedir (3, 4). Doğumsal işitme kayıplarına bakıldığında genetik nedenli, çevresel faktörlerin neden olduğu ya da multifaktöriyel nedenlere bağı işitme kayıpları görülebilmektedir. Çevresel nedenlerin işitme kaybı ile olan ilişkileri anlaşıldıkça alınan önlemler ve yapılan erken tedavileri sayesinde bu nedenlere bağı gelişen işitme kayıplarının sıklığında önemli bir düşüş gözlenmiştir. Bu bağlamda teratojen ilaç kullanımı, maternal kızamık, otitis media, bakteriyel menenjit gibi enfeksiyöz nedenlerden kaynaklı işitme kayıplarının sıklığında azalma mevcuttur.

Çalışmamızda travma, çocukluk çağı enfeksiyonları gibi çevresel nedenler ekarte edilerek genetik nedenlerle gelişen işitme kayıpları irdelenmiştir (5).

Genetik nedenler konjenital işitme kayıplarının yaklaşık %50-60'ndan sorumlu tutulurken; bu nedenlerin ise yaklaşık %30 civarını sendromik işitme kayıpları oluşturur. Genetik nedenli işitme kayıplarının yaklaşık %70'ini nonsendromik işitme kayıpları oluşturmaktadır (4). Konjenital nonsendromik işitme kayıplarına bakıldığında ~%80'inden OR (otozomal resesif), ~%15-18 OD (otozomal dominant), ~%2 civarında ise X'e bağımlı mitokondri aracılıklı kalıtım gösterir (6). Ülkemizde işitme kayıplarının 1000'de 3 olduğu tahmin edilmektedir (7). Genellikle otozomal resesif geçişli işitme kayıplarının şiddeti otozomal dominant işitme kayıplarından fazla olma eğilimindedir. Resesif işitme kayıpları sıklıkla konjenital ve prelingual başlangıçlıyken; otozomal dominant kalıtmı işitme kayıplarında daha geç yaşlarda ortaya çıkma eğiliminde olup presbiakuziyi taklit eden yüksek frekans tutulumlu ve progresyon gösteren tipte bir işitme kaybı paterni izlenir. Mitokondriyal kalıtmı X kromozomuna bağlı geçişli işitme kayıpları ise tüm işitme kayıplı bireyler arasında yaklaşık %1'den az sıklıkta görülmektedir (6).

İşitme kaybının genetik etyolojisinde birçok toplumda en sık neden olarak *GJB2* (Konneksin 26) mutasyonları gözlenmektedir. En sık *GJB2* mutasyonu ise c.35delG dir. Ülkemizde en sık gözlenen *GJB2* mutasyonu olup ortama %18.9 olarak saptanmıştır (7). Başta Human Genome Project'in tamamlanması ve tüm ekzom sekanslama gibi yeni nesil sekanslama yöntemlerinin kullanıma girmesiyle; etyolojisinde multifaktöriyal nedenlerin olduğu işitme kaybının genetik etyolojisinin aydınlanması hız kazanmıştır. Bugün işitme kaybına neden olan yaklaşık 110 gende mutasyon tespit edilmiştir (8).

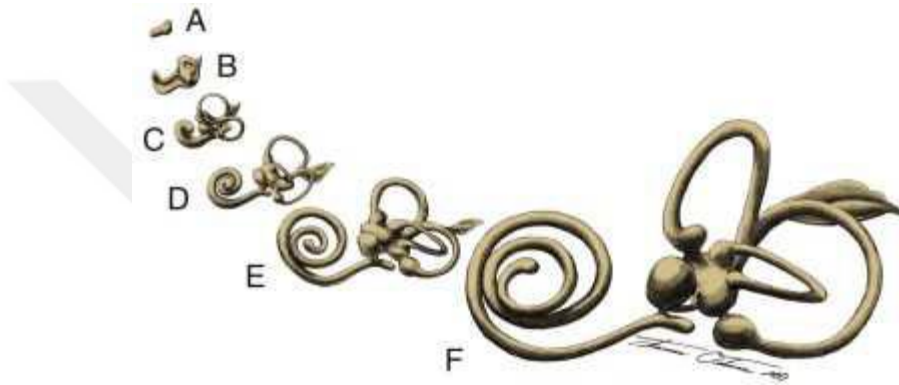
Bu çalışma Diyarbakır ve çevresindeki işitme kaybına neden olan genetik nedenlerin irdelenmesi, akraba evliliğinin sıklığının özellikle otozomal resesif işitme kayıplarındaki sıklıkla ilişkisi, bilinen işitme kaybı mutasyonlarının bölgemizdeki prevalansının ortaya konması, yeni genetik mutasyonlarının tüm ekzom sekanslama yöntemi yardımı ile saptanması, riskli ailelere genetik danışmanlık ile prenatal tanı yöntemleri ile destek sağlanması, yeni doğan tarama programlarına genetik analizin dahil edilmesine zemin oluşturulması amaçlanarak yürütülmüştür.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İç Kulağın Embriyolojisi

Kulağın ilk gelişen bölümü iç kulaktır. Maturasyonu ise 3 ana evreyi içermektedir (şekil 2.1):

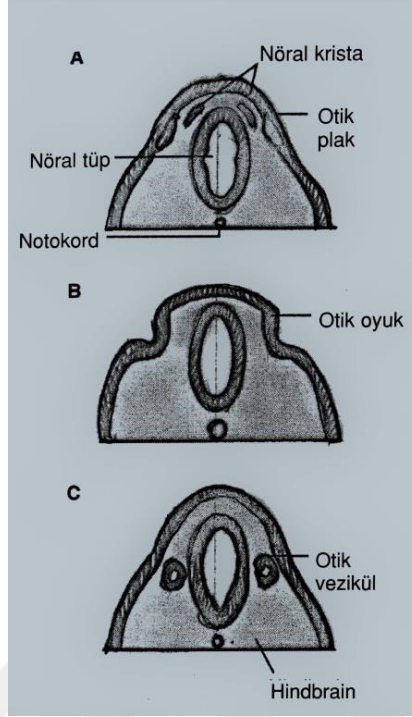
1. Gelişme (4-8. hafta)
2. Büyüme (8-16. hafta)
3. Kemikleşme (16-24. hafta)



Şekil 2.1 Embriyo büyüklüğü ve haftasına göre otik labirent gelişimi[9]

(A) 6.6 mm (4.5 hafta); (B) 13 mm (6+ hafta); (C) 20 mm (7.5 hafta); (D) 30 mm (8.5 hafta); (E) 50 mm (10 hafta); (F) 220 mm (25 hafta)

Gestasyonun 3 haftasında embriyonun sefalik lateral kısmında rhombensephalonun iki yanındaki ektodermin kalınlaşması ile differansiye olur (9). Üçüncü haftanın sonuna gelindiğinde, yani embriyo ortalama 2 ile 4 mm büyüklüğe ulaştınsınca ise, yüzey ektoderm kalınlaşarak ile otik plak meydana gelir. Otik plak; membranöz labirentin öncüsü olup otokist ya da diğer adıyla otik vezikülü geliştirir (şekil 2.2) (10). Otik plağın derin tabakasındaki hücreler gelişerek plak yapısı kısa bir zaman sonra 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 2.2) Otik vezikül meydana gelirken bir hücre kümesi ise rhombencephalon ile vezikülün arasında vestibulokoklear ganglionu meydana getirir. Bu ganglion yaklaşık 4.-5. hafta civarında alt ve üst olmak üzere iki kısma ayrılarak spiral ve vestibüler ganglionları meydana getirir (9).



Şekil 2.2 Gebeliğin 3.-4. haftalarında otik plaktan otokistin (otik vezikül) şekillenmesi[10]

Vestibülokoklear ganglionu oluşturan hücreler migrasyon göstererek işitme için korti organına doğru; denge içinse duktus semisirkularis ve utrikulus içine doğru ilerler (9). Otik vezikül ise gelişimine enine değil boyuna uzayarak devam eder (10). Embriyonun boyutu yaklaşık 8 mm olduğunda ise koklear ve vestibüler taslaklar artık birbirinden ayrılmaya başlar (9). Bu vezikülün kranial sınırı endolenfatik duktus, kaudal sınırını ise koklear duktus olarak yönlenir (10). Otik vezikülün ventralinde yeralan kısımdan korti organı ve koklea gelişirken; dorsalinde yer alan kısımdan ise utrikulus, duktus endolenfatikus, duktus utrikulosakkularis ve kanalis semisirkularis gelişir (9).

Utrikulosakküler bölüm vestibüler sistemin öncülüğünü yapar. Vestibüler sistem koklear sistemden önce şekillenerek; vestibüler kesenin utriküler kısmından santral epitelin füzyon olmasıyla semisirküler kanallara dönüşen üç adet dış cep gelişir. Süperior semisirküler kanal 6. haftada ilk olarak tamamlanırken, daha sonra posterior en son olarakta lateral semisirküler kanal gelişimini tamamlar. Altıncı haftada aynı zamanda sakkül ve utrikülde gelişmeye başlayarak utrikulosakküler duktusu meydana

getirir. Koklear duktus ise yine 6. hafta civarında sakkülden köken alarak daralmaya başlar. Duktus reuniens ise 8. haftaya kadar görülebilir. Koklear duktus 8. haftaya gelindiği zaman 1.5 kıvrıma; onuncu haftaya gelindiğinde ise 2,5 kıvrıma ulaşır (10). Yaklaşık aynı zamanda duktus koklearisin skala timpaniye komşu kısmında baziller membran, skala vestibuli ile komşu kısmında Reissner membranı oluşur (9).

İkinci ve üçüncü brankial arklar arasında gelişen otik vezikül içe migrasyon göstererek 10. haftada erişkin şekline, 20. haftadada ise erişkin boyutuna ulaşır (10).

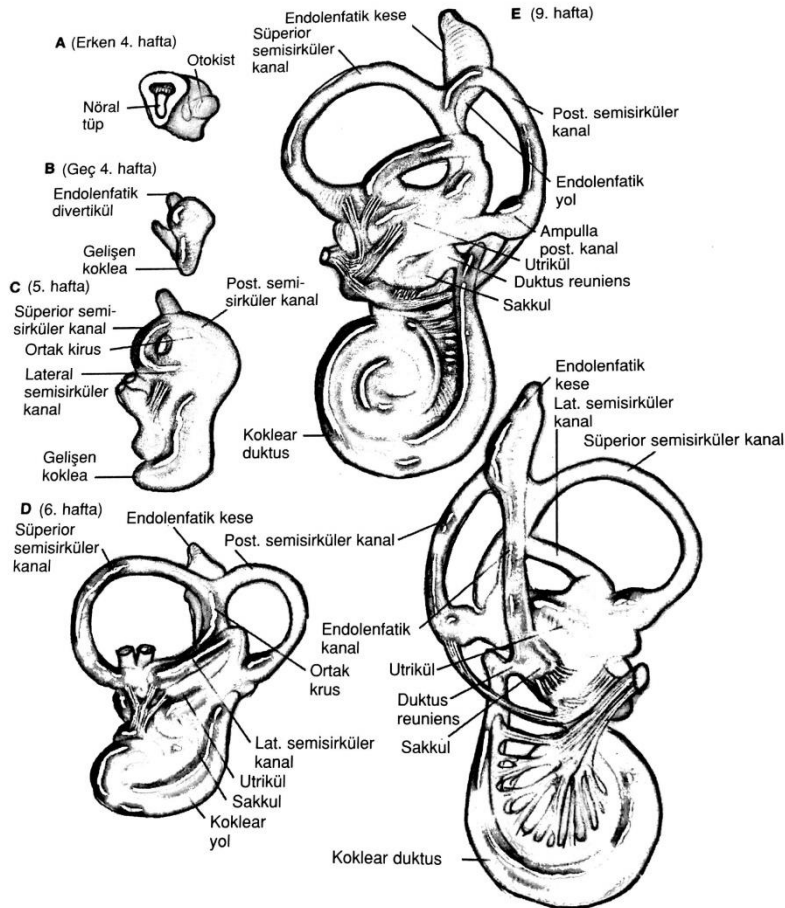
Vestibüler sistemin duyuşal epiteli, maküla, krista ve korti organı; otik vezikülün ektodermal epitelinden kaynaklanır. Bu kısımlar membranöz labirentin duvarında gelişir. Kokleanın duyuşal epiteli ise medial duvarda iki kabarıklık şeklinde organize olarak kokleanın uzunluğu boyunca spiral şeklini alır. İç kabarıklık yapan epitel yoğunlaşması; iç tüylü hücreler ve tektorial membrana farklılaşırken; dış kabarıklık yapan diğer epitel yoğunlaşmasından ise dış tüylü hücreler farklılaşır. Destek hücreler ise iki kabarıklaşmadan da farklılaşarak gelişir (10). Koklear kanalın duvarındaki hücrelerden korti organı gelişir. Korti organının gelişimi bazal tabakadan apikal tabakaya doğru olur (9). Kokleanın bazal bölge maturasyonu 1-2 hafta önce gelişir. Ancak 21. hafta civarında korti tüneli tamamlanırken bu haftalarda bazal tabaka fonksiyon kazanmaya başlar (10). Yaklaşık 22. hafta civarında iç ve dış tüylü hücreler ve destek hücreleri meydana gelir (9). Endolenfatik duktus ve kese gelişimi diğer yapıların aksine gelişimi son trimesterde da devam eden nadir iç kulak yapılarından; öyle ki bu yapılar erişkin yaşlarda gelişimini ancak tamamlar (10).

Koklear duktusun şekli yaklaşık 12. hafta civarında; ilk değişiklik bazal kıvrımda olmak üzere ovalden üçgene doğru değişmeye başlar. Kemik labirentin etrafındaki mezodermal hücrelerde bu işleme katılır (10).

2.1.1. Membranöz labirentin gelişimi

Fasiyoakustik primordium 3. gebelik haftasında ortaya çıkar. Vestibulokoklear ganglionlar 3. haftada primitif otik vezikülün ektoderminden köken alır. Bu gangliondan köken alan lifler hedef organlara doğru büyüyerek gelişir (10). Altıncı hafta civarında otik vezikülün ventral yüzünden koklear kanal gelişmeye başlarken;

dorsal yüzünden ise denge fonksiyonunu yürütecek kısımlar gelişmeye başlar. Ayrıca otokistin iç yüzeyinde ise endolenfatik duktus ortaya çıkar (9). Otokist (otik vezikül) koklear ve vestibüler kısımlara bölünürken; vestibülokoklear ganglion ise süperior ve inferior parçalara ayrılır. Süperior lifler; utrikül, süperior ve inferior semisirküler kanalların ampullalarını innerve etmek için yönelir. Inferior lifler ise sakkül ve posterior semisirküler kanal ampullasına doğru innervasyon lifleri yönelir. Kalan bölüm ise kokleanın spiral ganglionu olarak gelişir (11). Koklear duktus kıvrımları oluşup salyangoz şeklini alırken; sinir hücreleride bu kıvrımları takip ederler. Sinir lifleri 9. hafta civarında duyuşal epitele giriş yaparken; saçlı hücreler ise yaklaşık 11. haftada farklılaşmaya başlarlar. Gelişim sırasında ise iç tüylü hücreler dış tüylü hücrelerden önce; bazal kıvrım ise apikal kıvrımdan önce gelişir (10).



Şekil 2.3 Gebeliğin 4.-9. haftalarında membranöz labirent gelişimi(10)

Yarım daire kanalları yaklaşık 6. haftada gelişmeye başlar. Yaklaşık 7. haftada kanallarının ampulla kısımlarında, membranöz labirentteki epitelden kaynaklanan krista ampullaris meydana gelir. On birinci hafta civarında makülanın sensöriyal epiteli ile destek hücreleri birbirinden ayrılarak otolitler meydana gelir. Yaklaşık yirmi ikinci haftada ise bu gelişim tamamlanır (Şekil 2.3).

On dördüncü hafta civarında otik vezikülün iç kısmı kalınlaşıp önce ortak makülayı oluşturur. Daha sonrada ikiye bölünen makülanın üst kısmından utrikulus ile horizontal ve süperior yarım daire kanallarının makülaları; alttaki kısmından ise posterior yarım daire kanalları ile sakkülüs oluşur. Mezenşim ile sarılı olan otik vezikülün çevresinden de membranöz labirent gelişir. Bu mezenşim ise zamanla kıkırdağa, daha sonra ise kemik labirente (otik kapsül) dönüşür (12, 13).

2.1.2. Osseöz labirentin gelişimi

Otik kapsülün membranöz kısmının gelişmesi tamamladıktan sonra, kapsül kemikleşmeye başlar. Otik kapsül 6. ayda tamamlanmak üzere 14 noktadan kemikleşmeye başlar. Ancak kemikleşme noktaları farklı zamanlarda ortaya çıkar (9).

Perilenf sıvısı ile dolu olan labirentin gelişimindeki en önemli kısım; labirentin membranöz parçasının, gelişmekte olan otik kapsülün kemik kısmından ayıran mezodermdaki rezorpsiyon işlemidir. Sekizinci haftada membranöz labirenti çevreleyen prekartilaj yapısı içinde vakouller oluşur. Bu vakoullerden ise daha sonra perilenfatik boşluk ayrılır. Bu vakoulizasyon utrikul ve sakkül etrafında başlayıp dışa doğru ilerler. Koklear duktusun etrafındaki skala timpaniyi oluşturacak bölüm, skala vestibuliden önce gelişir. Bu perilenfatik boşluk ise 24. haftaya kadar tamamlanır. Bu prekartilaj bölümü ise ağırlıklı olarak mezodermin sefalik kısmından köken alıp nöral kristadanda az miktarda katkı alır. Aynı zamanda sefalik mezoderm reisner membranı, baziller membran ve stria vaskularise (çoğunluğu nöral krista kökenli olmasına rağmen) katkıda bulunur (10). Modiolusun gelişimi otik kapsülün gelişiminden bağımsız olarak gelişir. Modiolus kıkırdak yapıda olup duktus koklearisin iç taraf ucunun çevresinde bulunan mezenşimden gelişerek çevresindeki otik kapsülün kıkırdağıyla birleşerek gelişir. Spiral lamina ise kemik yapıda olup bazal kıvrımdan köken alıp yaklaşık yirmibeşinci haftada gelişir (9).

Kemik otik kapsül 20. haftaya gelindiğinde gelişimini erişkin boyutuna ulaştırır. Yedinci haftada sefalik mezodermden köken alan prekartilaj öncü oluşmaya başlar. 8 ile 16. Hafta arasında gelişen labirent kıkırdak bir model tarafından çevrelenip 7 haftayı aşan bir süre içinde ise 14 noktadan bu kıkırdak model kemikleşmeye başlar (14, 15). Dokuzuncu haftada stapesin, otik kapsülün kıkırdak modeline birleştiği yerde oval pencere şekillenmeye başlar. Oval (vestibuler) pencere ile stapes tabanının oturduğu bölge arası kemikleşmeyip anüler ligaman olarak gelişir. Yuvarlak (timpanik) penceredeki kıkırdak yapı ise kemikleşmeden fibröz dokuya dönüşür.

Duktus endolenfatikus ve endolenfatik kesenin etrafında vestibüler aquaduktus gelişir. Koklear aquaduktus subaraknoid boşluğun bir dış kesesi olarak belirginleşir. Kemikleşme ilerledikçe iki bölümü olan koklear aquaduktus elongasyon ile uzamaya başlar. Yuvarlak pencere membranı içinde dar koklear açıklığa sahip otik kapsül bölümü 4. haftadan 23. haftaya kadar kemikleşip daralır. Petröz apeksin medial kısmı ise 3. trimester süresince genişleyip koklear aquaduktusun postnatal elonge olduğu yerdir (14).

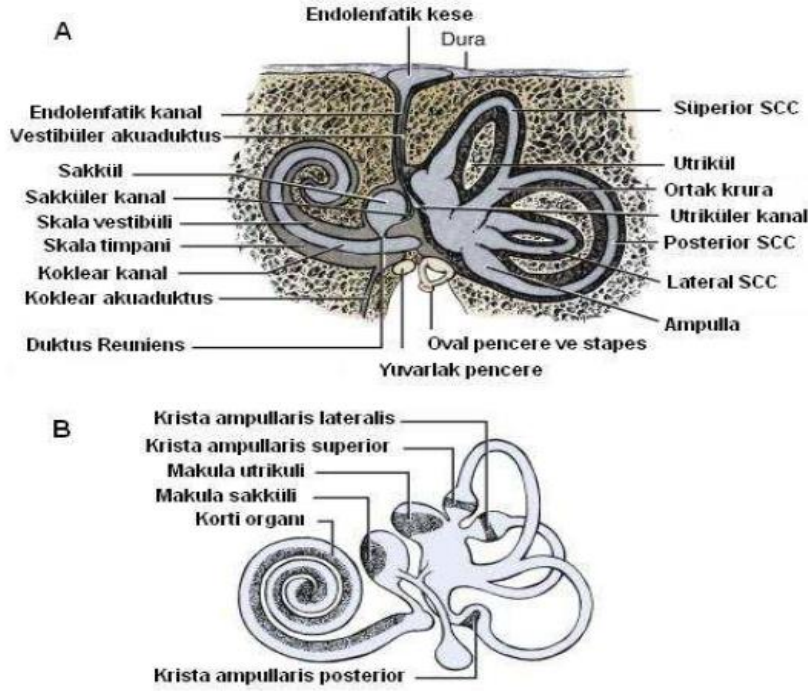
2.2. İç Kulak Anatomisi

İç kulak temporal kemiğin petroz apeks kısmında yerleşir. İşlevsel olarak koklear ve vestibuler sistem olmak üzere iki ana kısımdan oluşur. İç kulağın etrafı vücudun en sert kemiği olan otik kapsül (kemik labirent) ile çevrelenmiştir (5,16). Otik kapsül içinde zar labirent bulunur (şekil 2.4). Yuvarlak ile oval pencere dışında kemikten oluşur. Otik kapsül ve membranöz labirent arasını dolduran sıvıya perilenf adı verilir. Membranöz labirentin bütün kanallarının arasındaki sıvıya ise endolenf adı verilir.

Membranöz labirent; kendi içinde bağlantılı ancak ayrı işlevleri olan üç kısımdan oluşur:

- 1- Endolenfatik duktus ve sakkus
- 2- Utrikulus ve semisirküler kanallar (süperior kısımdan),
- 3- Sakkulus ve koklea (inferior kısımdan) (17)

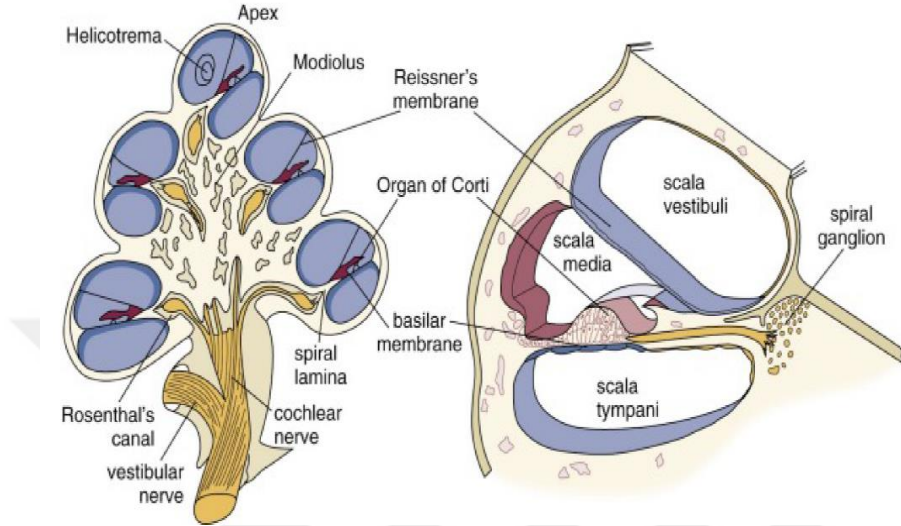
Koklea; kemik labirentin iki buçuk tur kendi üzerine dönmesi ile salyangoz şeklini alır. Kokleanın çapı ise bazaldan apekse doğru azalarak apekte kör şekilde sonlanır ve iç kulağın primer işitme organı olan kortiyi içerir. Kokleanın iç duvarında modiolus bulunur. Kokleanın salyangoz şeklindeki kanalı yaklaşık 35 mm uzunlukta olup kanal boyunca iç duvarda kemik bir lamina bulunur. Bu lamina salyangoz kanalı üst (vestibüler skala) ve alt (timpanik skala) olmak üzere iki boşluğa ayırır.



Şekil 2.4 Kemik labirent ve içerisinde yerleşik membranöz labirent [20]

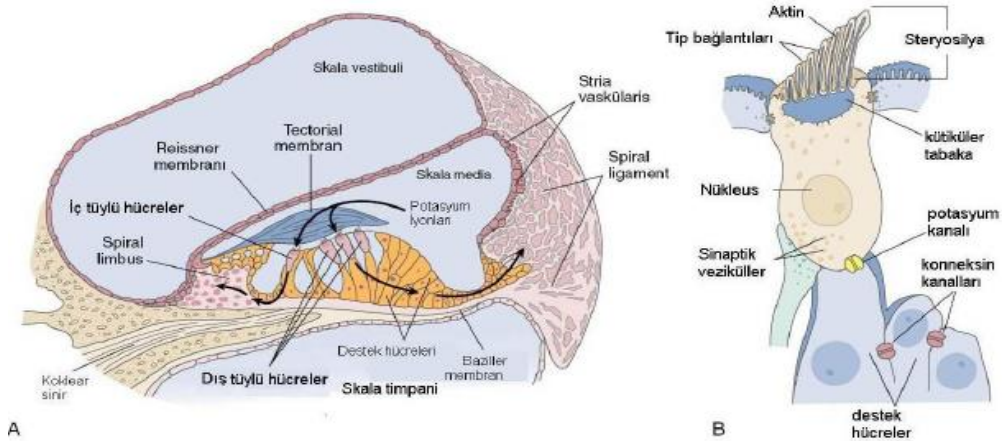
Vestibüler skala stapesin oturduğu oval pencereden başlayarak apekteki helicotremanın geçerek bağlantı kurduğu timpanik skala ile bütünlük oluşturur (5). Timpanik skala ise yuvarlak pencere ile sonlanır. Oval ve yuvarlak pencere birer membran ile örtülü olmasının yanında oval pencerede ayrıca stapes oturur. Reissner membranı ise vestibüler skalayı iki kısma böler (Şekil 2.5). Bu membran, kokleanın ortasında skala media olarak adlandırılan ve içinde endolenf bulunan izole bir kanal oluşumuna sebep olur. Duktus koklearisin lateral duvarını oluşturan stria vaskularis; kokleanın metabolizmasının temel kontrolünü sağlamaktadır. Vestibüler ve timpanik skala perilenf içerir. Perilenf içeriği tipik olarak bir ekstrasellüler sıvıdır. Perilenfin iyonik içeriği BOS ya da plazma ile benzerdir (Na yüksek, K düşük). Skala media ise

endolenf içerir. Endolenfin iyon içeriği diğer sıvılara benzemeyen bir özel ekstrasellüler sıvıdır. Bu sıvıdaki ana katyon potasyum olup, sodyum ise çok azdır (5,10).



Şekil 2.5 Koklea kesitleri (18)

Korti organı; nöro epitelyal tüylü hücreleri ve destek hücrelerini içeren, sesin mekanik enerjisini elektriksel enerjiye çeviren işitmeyi algılayan yapıdır. Sensoriyel hücreler; %20 iç tüylü hücreler (İTH) ve %80 dış tüylü hücreler (DTH) olmak üzere iki türdür. Bu tüylü hücrelerin yaklaşık 12.000 kadarını dış tüylü hücreler; 3500 kadarını ise iç tüylü hücreler oluşturur (10) (Şekil2.6).

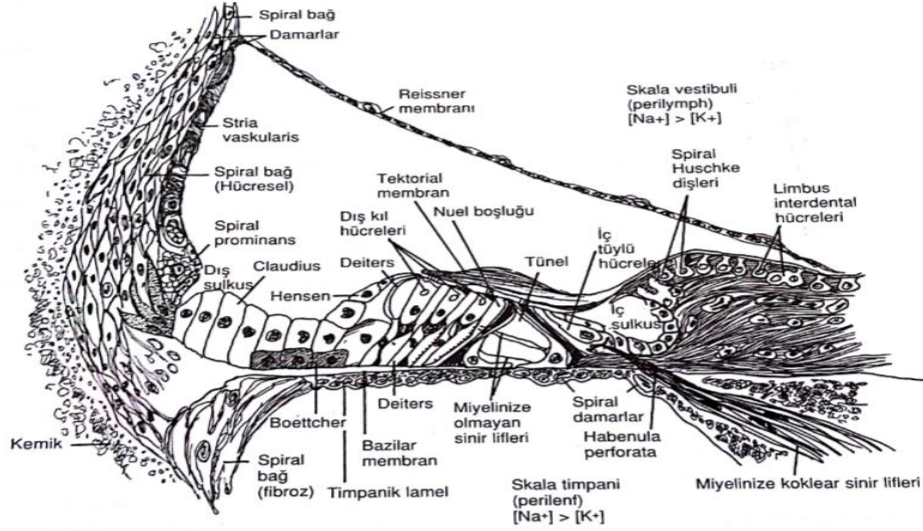


Şekil 2.6 Korti organı ve tüylü hücre şekli

A) Skala mediada K⁺ döngüsü B) Tüylü hücrelerin apikallerinde tip bağlantıları(19)

DTH; 3-4 sıralı olup, üzerinde bulunan sterosilyalar, jelatinöz bir membranla (membrana tectoria) 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 (5,20). 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 (21). 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 (22,23). Asellüler olan tektorial membranın normal işitmede primer mekanik bir fonksiyonu olmasının yanısıra, proteinleri de kokleanın önemli yapısal bir bileşenini oluşturmaktadır. Tektorial membranın yarından 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 (24).

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 (5). Bu sensoriyel karakterli hücrelerin asıl görevi, mekanik enerjiyi elektrik enerjisine çevirip dentritler aracılığıyla koklear sinire iletmektir. İTH ve DTH dışında kokleada destek fonksiyonu gören çeşitli pillar, claudius, boetcher, henssen, deiters isimli hücreler de bulunur (10) (Şekil 2.7).



Şekil 2.7 Koklea kesitinde hücreler(10)

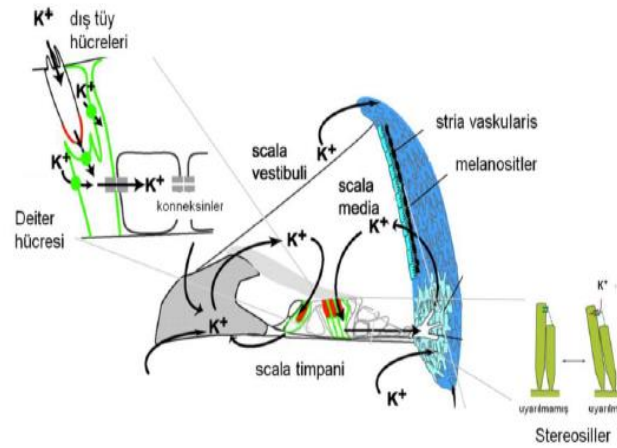
Normal işitme için endolenfin pH'sı ile kokleanın pH'sı eşit olmalıdır. H^+ ATPaz pompası zar labirentin endolenfatik kesesinde pH regülasyonunda rol oynar. *ATP6B1* geni tarafından kodlanan bu protein kompleksinin B1 altbiriminin değişimi, bazı hastalarda, resesif sağırılık ve renal tübüler asidoz nedenidir (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 oluştururlar. Semisirküler kanallar, ampullalarında hareketi algılayan tüylü hücreleri bulundurmaktadır. Bu tüylü hücrelerden çıkan uzantıların kupula isimli jelatinöz bir maddenin içine doğru uzanır. Utrikulus denenen 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 utriküle 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 vestibülarisi; kokleadan çıkan lifler ise nervus koklearisi

oluşturarak 8. kranial sinir çifti olan nervus vestibülokoklearis diğer adıyla statoakustik siniri meydana getirir. Sinir, internal akustik kanaldan çıkıp beyin sapında bulunan koklear ve vestibüler nükleuslarda sonlanır(9, 10, 16, 17).

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 perilenf hareket ettirir. Endolenfin hareketi ise reissner ve baziller membraların hareketine yol açar. Baziller membran hareketi; membran 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 2.8). Böylece sesin mekanik enerjisinin iç kulakta elektiriksel enerjiye dönüşümü safhası oluşur (26).

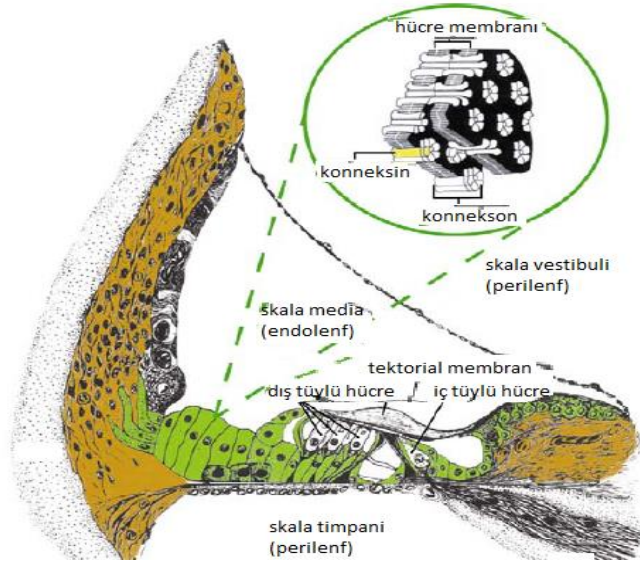


Şekil 2.8 Potasyum kanalları ve konneksinler (27)

İşitmenin devam etmesi için; tüylü hücrelere 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 (28). K^+ ilk başta tüylü hücrenin bazolateralindeki kanalı gap junction aracılığı ile geçer. Stria vaskularisteki hücelere K^+ ulaşınca voltaj bağımlı potasyum kanallarından geçerek endolenfe geri pompalanırlar (5).

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.(Şekil2.9) İç kulağın konneksin kanalları K^+ dengesini sağlar. Dört çeşit konneksin (Konneksin 26, 30, 31 45) iç kulakta görev alırlar (Şekil 2.9). *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 (3, 7).



Şekil 2.9 Koklea kesiti konneksinlerin yerleşimi, dış tüylü hücreler ve iç tüylü hücre(29)

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

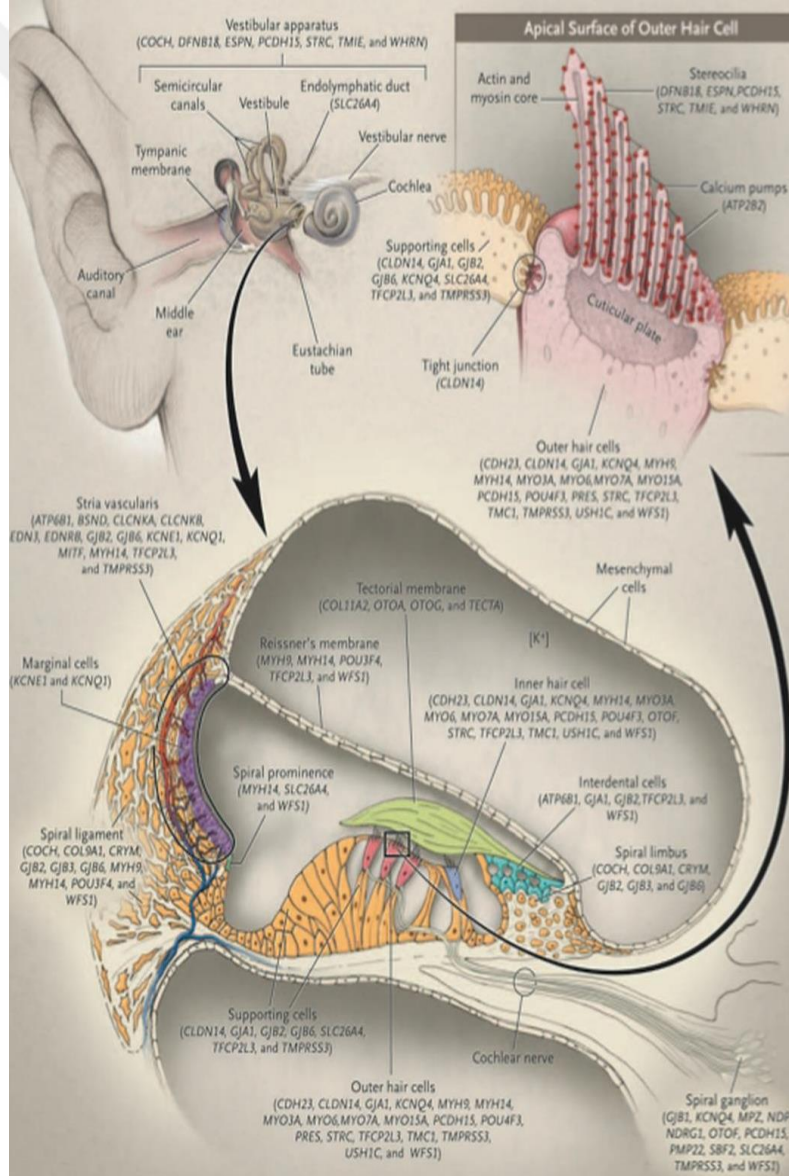
Kahverengi: Fibrositlerden oluşan hücreler arası bağ doku

Kortinin potasyumdan zengin endolenfi ile sodyumdan zengin perilenfini ayıran bariyer görevini ise tight junction denen hücreler arası sıkı bağlantı sağlayan bölgeler görür. Klaudin 14 ve trisellülin proteinleri ise tight junction yapısında görev alır. Kluadin 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 *TMCI* geninin kodladığı ve bu genlerin mutasyonunda da sensörinoral işitme kaybına neden oldukları tanımlanmıştır (8).

Tektorial membranda yapısal olarak görevli proteinleri ise *STRC*, *OTOA*, *OTOG*, *TECTA*, *COL2A1*, *COL11A2*, *COL11A1* genleri kodlar. Nöral iletimde görevli proteinleri *OTOF* ve *PJVK* genleri kodlarken, transkripsiyon faktörü proteinlerini *POU3F4* ve *POU4F3* genleri kodlarlar. Miyozin genleri olan; *MYO3A*, *MYO6*, *MYO7A* ve *MYO15A* ile kodlanan proteinler hücre iskeletinde görevlidirler (8). (Şekil2.10 ve 2.11)

Şekil 2.10 işitme sistemindeki elemanlar ve kodlayan genler(30)



Kokleada sesin meydana gelip yayılmasındaki biyomekanik işlemlerde ekstraselüler koklear matrix proteinleri önemli rol alır (8). Ağırlıklı olarak kokleanın bazal kıvrımlarında yüksek frekanslı sesler; apikal kıvrımlarında düşük frekanslı sesler algılanır (10).

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 medialeye ulaşır. Üçüncü nöron hücrelerinin lifleri ise radiatio akustikayı oluşturarak Heschl gyrusunda sona erer (6).

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 (9, 17).

2.4. İç Kulak Gelişim Bozuklukları

İç kulak anomalileri; membranöz labirenti etkileyen anomaliler ile hem kemik hem membranöz labirenti etkileyen anomaliler olmak üzere 2'ye ayrılır (31).

Koklear malformasyonlar; Michel deformitesi, ortak kavite, koklear aplazi, hipoplazik koklea, Tip 1 inkomplet partiyon anomalisi (IP-I) ve Tip 2 inkomplet partiyon anomalisi (IP-II, mondini deformitesi) olarak altı gruba ayrılmıştır. Sennaroğlu'nun (32) sınıflamaya kazandırdığı IP-III ile birlikte birçok literatürde 7 grup olarak kabul edilmektedir.

Embriyolojik gelişimde herhangi bir nedenden dolayı gecikmelerin oluşturduğu anomalilere bakılırsa:

1. **Michel deformitesi:** kokleanın ilk gelişmeye başladığı haftada oluşan gecikmede ile hiç bir iç kulak yapısı gözlenmesiyle ortaya çıkan deformitedir

2. **Koklear aplazi:** üçüncü haftanın sonlarında iç kulak gelişiminin durması ile normal, dilate ya da hipoplazik vestibülün eşlik ettiği anomalidir.

3. **Ortak kavite (common cavity):** dördüncü haftada başlayan duraklama ile koklea ve vestibülün tek bir kavite olarak görüldüğü deformitedir.

4. Besinci haftada oluşabilecek bir gerilemede ise koklea ve vestibülün farklılaştığı ancak herhangi bir internal yapının oluşmadığı, kistik bir görünümün olduğu **“Kokleovestibüler malformasyon (IP- I)”** meydana gelmektedir.

5. Altıncı haftada meydana gelen gerileme sonucunda farklılaşmış koklea ve vestibül yapıları olmasına rağmen boyutları normalden küçük bir görünüm sergiler. Bu gerileme **“kokleovestibüler hipoplazi”** olarak adlandırılır.

6. Yedinci haftada meydana gelecek herhangi bir gerilemede ise **Klasik Mondini deformitesi (IP- II)** meydana gelmektedir. Bu deformitede kokleanın bazal kısmı oluşmuşken, orta ve apikal sarmallar kistik bir görünüm vermektedir. Vestibül minimal dilatedir ve geniş vestibüler akuadukt (large vestibuler akuaduct-LVA) görülmektedir. Klasik Mondini deformitesinde kribriform alan ve modiolusun bazal sarmalının yarısı görülebilmektedir. Böylece nöral yapının bu oluşumların yer almadığı kistik kokleaya göre daha organize olduğu görülmektedir.

7. **IP-III** ise, Tip I ve Tip II arasında bir noktada yer alan ve her iki anomaliden sonra sınıflandırmaya katılarak isimlendirilen bir anomalidir. Bu anomalide kribriform plate ve modiolus hiç izlenmezken, interskalar septa vardır. Vestibül boyutu normal olup bilateral vestibüler akuadukt genişlemesi görülmektedir. Genellikle X'e bağlı işitme kayıplarına eşlik etmektedir (32).

Embriyolojik gelişimde sekizinci haftadan önce herhangi bir gerileme meydana gelmezse koklea normal gelişimini tamamlamış demektir. Yapılan bu sıralamada önemli olan patolojinin boyutu değil; kokleanın, vestibülün ve bunların içyapılarının farklılaşmasıdır (32). Labirent kısımlarını içeren deformitelerin sık ve değişken birliktelikleri birçok farklı faktörün etyolojide yer aldığını düşündürür. Anomaliler genetik olarak saptanabilir. İntrauterin teratojenler embriyolojik gelişimin herhangi bir safhasını sekteye uğratabilir. Çoğu kemik ve membran labirent anomalilerin intrauterin 4.-8. haftalar arasında meydana gelen gelişimin durmasıyla oluştuğu düşünülmektedir. İç kulak anomalileri; çevresel nedenler (intra uterin teratojen ilaç kullanımı, kızamık, kabakulak, varisella zoster ve sitomegalo virüs gibi) yanında genetik faktörler nedeniyle de (OR, OD, X'e bağlı gen mutasyonları gibi) oluşup işitme kaybı olarak fenotipe yansıyabilir. İşitme birçok yapı taşından oluşan karmaşık bir sistemdir. Sistemi oluşturan herhangi bir birimin eksikliği, fonksiyon kaybı ya da yanlış fonksiyon görmesi işitme kaybı ile sonuçlanmaktadır (33).

2.5. İşitme Kayıplarının Sınıflaması

İşitme kayıpları; çevresel, genetik ya da multifaktöriyal gibi etyolojik nedenlerine göre sınıflanabildiği gibi; odyolojik fenotipine göre de sınıflanabilirler. (Tablo 1)

Tablo 1 işitme kaybı sınıflamaları (Türkçeleştirilmiştir)(5)

Odyolojik Fenotipine Göre İşitme Kaybı	Etyolojik Nedenine Göre İşitme Kaybı
Tipine göre Sensörinöral İletim Mikst	Genetik (% 50-60) <i>Fenotip</i> Sendromik olmayan (% 60-70) Sendromik (% 30-40)
Progresyona göre Progresif Nonprogresif Fluktuasyon gösteren	<i>Kalıtım</i> Resesif otozomal (% 70-80) Dominant otozomal (% 10-20) X-bağılantılı (% 1-2)
Frekansına göre Düşük (500 Hz altı) Orta (501-2000 Hz) Yüksek (2001 Hz üstü)	Mitokondrial (0-20%) Multigenik Kromozom anomalileri
Başlangıcına göre Doğuştan (konjenital) Erken başlangıçlı(prelingual) Geç başlangıçlı (postlingual)	Genetik olmayan (40-50%) Teratolojik (CMV, kızamıkçık vb.) Prematurite Doğum sonrası enfeksiyon (menenjit, otitis media vb.) Ototoksik ilaçlar Akustik veya kafa travması
Şiddetine göre Hafif (21-40 dB) Orta (41-60 dB) Orta-ileri(61-80 dB) İleri (81-100dB) Derin (> 100 dB)	
Vestibüler tutuluma göre Mevcut Mevcut değil	

Çalışmamızda nonsendromik ailesel işitme kayıplarının genetiği analiz edildiği için daha çok genetik işitme kayıpları üzerinde durulmuştur.

2011 yılında yapılan çalışmadaki TÜİK (Türkiye İstatistik Kurumu) verilerine göre Türkiye’de %1,1 oranında işitme kaybı veya işitme yokluğu olan hastanın bulunduğunu göstermektedir (34).

Tekin ve arkadaşlarının (7) yaptığı çalışmada Türkiye’deki görülen işitme kayıplılarının %23,2’sinin çevresel bir nedenden kaynaklı ve %76,8’inin ise genetik bir nedenden kaynaklı olarak saptamışlardır. Genetik kaynaklı işitme kaybı olgularının ise %93,4’ünden resesif kalıtım ve %6,6’sından dominant kalıtımın sorumlu olduğu belirtmişlerdir. Türkiye’deki kalıtsal işitme kayıplılarda gözlenen akraba evliliği oranı, Türkiye’deki akraba evliliği oranından çok fazladır (35).

2.6. Genetik Kalıtım

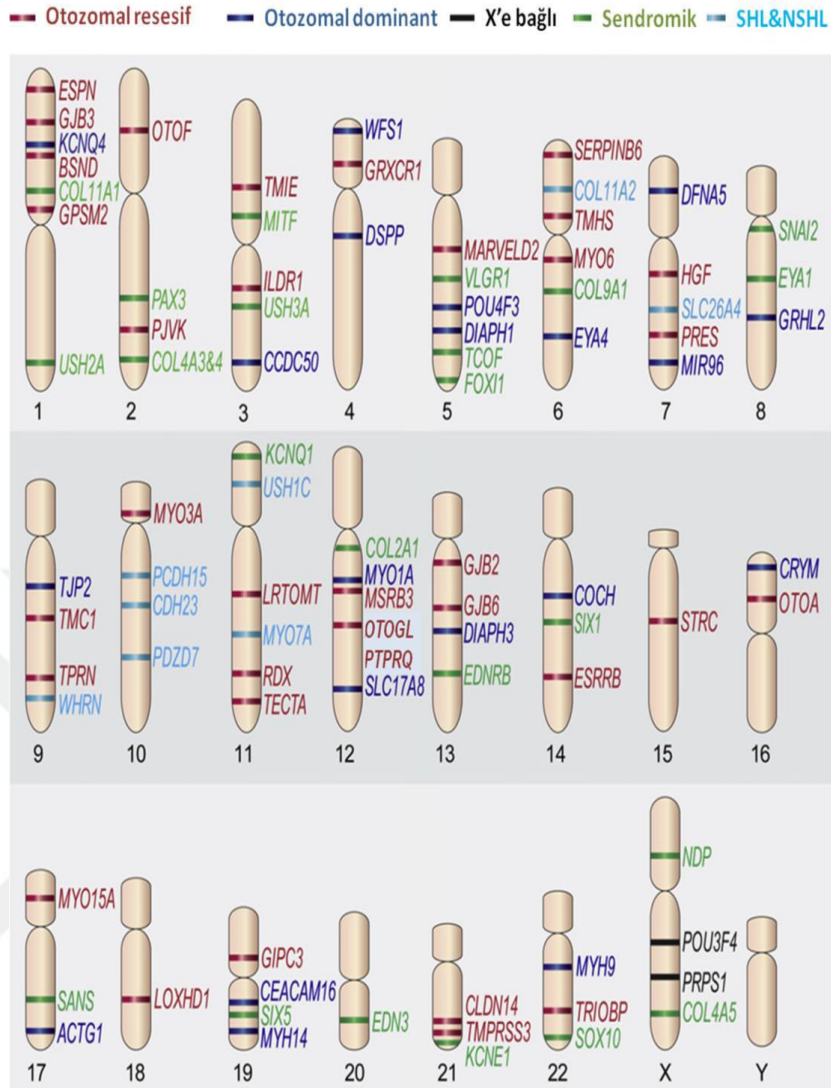
İşitme kayıplarının %50-60’nın sorumlusu genetik bir nedendir. Genetik olarak aktarılma çeşitleri ise; otozomal resesif ya da dominant kalıtım; X’e bağlı resesif ya da dominant kalıtım ve mitokondriyal kalıtım şeklinde olabilir (36).

2.6.1. Otozomal dominant tipte kalıtım:

Heterozigot bireylerde o hastalığa ait fenotipin görüldüğü kalıttır. Hasta bireyin hastalığı kendinden sonraki nesile aktarma ihtimali %50dir

Otozomal dominant kalıtımın temel özellikleri;

- Hastalığın fenotipe yansımada cinsiyet farklılığı yoktur.
- Hastalık geni nonpenetran olmadıkça hastalıkta nesil atlaması görülmez. Bu şekilde geçişe “**dikey geçiş**” denmektedir.
- Hastalık babadan oğula geçebilir. Anamnezde saptanan bu kalıtım durumu X’e bağlı ya da mitokondriyal kalıttan ayıran özelliğidir (36).



Şekil 2.11 İşitme kaybı nedeni olarak tanımlanan genler ve bu genlerin genomdaki lokalizasyonları(37)

2.6.2. Otozomal resesif tipte kalıtım:

Bu kalıtım tipinde aynı iki hastalık yapan genin allelini taşıyan, yani homozigot kişilerde hastalık fenotipe yansır. Hasta homozigot olduğu için bütün embriyolarına hastalık taşıyan alel geçirir. Hasta aleli alan embriyoya aktarılabacak olan diğer ebeveynden gelecek alel aynı hastalık geninin en az bir mutant alel kopyasını aktarmadıkça fenotipe hastalık yansımayacaktır.

Otozomal resesif tipte kalıtımın özellikleri;

- Cinsiyet farkı kalıtmımda rol almaz

- Hastalıklar genelde jenerasyona spesifik olarak görülür. Ender görülen bir hastalıkta ebeveynler arası akrabalık ihtimali yüksek olarak düşünülebilir (36).

2.6.3. X'e bağlı tipte genetik kalıtım:

X'e bağlı genetik kalıtımda resesif ya da dominant şekilde olabilir.

- X'e bağlı resesif kalıtım: Kadınlarda (46, XX) hastalığın fenotipe yansımaları için mutant olan allelleri homozigot olarak taşımaları şart iken; erkeklerin ise tek bir mutant alel taşımaları hastalığın fenotipine yansımaları için yeterlidir. Bu tip X'e bağlı kalıtımda X kromozom geçişi babadan oğula olmadığından hastalıklarda babadan oğula geçmez. Ancak hasta baba bireyler bulundurdıkları hastalıklı allelleri fenotipine yansımayan kadın embriyolara aktardıklarından, bu kadınlar ileride hasta erkek bireylere aktarırlar. Bu aktarıma “**nesil atlama**” denilmektedir.

- X'e bağlı dominant tipte kalıtım: Hasta olan erkekler hastalıklı allellerini aktardıkları bütün kızlarında hastalığın fenotipini gösterirler. Babadan oğula geçiş gözlenmez. Heterozigot olan kadınların hepsinde hastalık fenotipte görülür (36).

2.6.4. Mitokondriyal kalıtım

Mitokondri DNA'sı (mtDNA) anne, diğer adıyla maternal kaynaklıdır. Çünkü spermdeki mitokondriler, spermin boyun kısmında bulunur. Bu kısım döllenme sırasında yumurta ile birleşmez.

Homoplazmi; mtDNAların tamamen anormal yapıda olmasıdır. Heteroplazmi ise sağlam ve anormal mtDNAların birlikte olmasıdır. Mitokondriyal DNA'ların tamir mekanizmaları bulunmaz. Bundan dolayı nükleer DNAlardan daha fazla mutasyon aktarma oranına sahiptirler. Anormal mtDNA'dan köken alan her hücre anormal yapıda olup, aktarılırken yapılarını korurlar (38).

Anlatılan kalıtlar dışında *GJB2*, *GJB6*, *MYO6*, *MYO7A*, *TECTA*, *TMCI* genlerindeki mutasyonlar nadir olarak hem dominant, hemde resesif otozomal nonsendromik işitme kaybı nedeni olabilmektedirler (39).

2.7. Sendromik İşitme Kayıpları

Klinik bulgularında işitme kaybı gözlenen 300'ün üzerinde sendrom bulunmaktadır. Sendromik işitme kayıplı hastaların klinik ve genetik özelliklerinin tanımlanması klinik etkilerinin bilinmesi önemlidir. 1990'lı yıllarda sendromların genetik özellikleri ortaya konmaya başlanmıştır. 1992'de Waardenburg sendromuna neden olan *PAX3* geni tespit edildikten sonra bu sendroma neden olan alt sekansları ortaya konmuştur. Farklı lokasyonlardaki mutasyonlarda benzer fenotipe neden olabilirler. Sık görülen sendromik işitme kayıpları Tablo 2'de özetlenmiştir.

2.8. Nonsendromik İşitme Kaybı

Sendromik olmayan işitme kayıplarından sorumlu genlerin tanımlanması genetik heterojenite nedeniyle oldukça zor ve yıldırıcı bir görevdir. Klinik bulgu vermeyen çok sayıda küçük ailelerin olması zorluğun temel kaynağıdır (8). Non sendromik işitme kaybına neden olan çeşitli lokuslar ayırt etmek için isimlendirilmiştir. Otozomal dominant olan lokuslar DFNA, otozomal resesifler lokuslar DFNB, X'e bağlı olan lokuslar ise DFN ile isimlendirilmiş; lokusların numaralandırılması ise (DFNA1, DFNB2) kronolojik olarak tanımlanmasına göre isimlendirilmiştir (26).

DFN1B lokusundaki konneksin-26 geni (*CX26-GJB2*; gap junction protein beta-2), birçok toplumda çocukluk çağındaki işitme kayıplarının yaklaşık %30-40'nı, nonsendromik işitme kayıplarının ise yaklaşık %50 sini oluşturan mutasyondur. Farklı gen mutasyonlarının hem sendromik hemde non-sendromik işitme kaybı nedeni olduğu gösterilmiştir (örneğin *PDS, MYO7A, GJB2*). Bazı genlerdeki mutasyonların ise hem resesif hem dominant geçiş gösterdiği belirlenmiştir (*GJB2, GJB3, MYO7A*). Farklı ailelerde benzer kromozomal bölgelerde farklı genler işitme kaybı ile ilişkilendirilmiştir (1, 26).

Tablo 2 işitme kaybı ile karakterize bazı sendromlar (Türkçeleştirilmiştir)(5)

OD: otozomal dominant OR: otozomal resesif XBR: X'e bağlı resesif

Sendrom	Kalıtım	Sıklık*	Klinik bulgular	Lokus	Gen/lokus/protein	Genin fonksiyonu
Pendred	OR	4-8%	İşitme kaybı (100%), pozitif perklorat deşarj testi(95%), kokleanin radyolojik anomalileri (geniş vestibuler aquaduktus, Mondini displazisi) (85%), guatr (80%), hipotiroidi(40%)	1	<i>PDS/7q22-31.1/ Pendrin</i>	Klor-iyot transportu
Usher	OR	3-6%	Tip 1 (<i>USH1A</i>): Ciddi ve derin doğuştan işitme kaybı, vestibular disfonksiyon, başlangıç belirtileri çocuk yaşta belirtileri görülen retinitis pigmentosa Tip 2 (<i>USH2A</i>): Orta-şiddetli işitme kaybı, normal vestibular fonksiyon geç başlangıçlı retinitis pigmentosa Tip 3 (<i>USH3</i>): Progresif işitme kaybı, değişken başlangıçlı retinitis pigmentosa	10	(<i>USH1B</i>) <i>MYO7A/11q13.5/myosin VIIa</i> <i>Harmonin(USH1D)CDH23/10q21-q22</i> <i>USH2A/1q41</i>	<i>USH1C/11p15.1</i> de muhtemelen sıradışı myozinler içerir. Transmembran proteinlerinin dizilimi kadherin-benzeri protein, hücre içi adezyon molekülleri hücre dışı matriks proteinleri ya da hücrel adezyon moleküllerine benzer molecule
Brakio-oto-renal	OD	2-0%	İşitme kaybı (90%), preaurikular sinus(80%), böbrek anomalileri (65%), brankial fistul (50%), kulak kepçesi deformiteleri (35%), dış kulak yolu stenozu (30%)	2	<i>EYA1/8q13.3</i>	İç kulak ve metnefrik böbrek hücrelerini geliştiren transkripsiyon faktörlerini içerir
Waardenburg	OD	1-4%	Tip I: işitme kaybı (bilateral 20%, unilateral15%), (100%), yüksek/enli nazal çatı (90%), değişken renkli iris(35%), beyaz kahkül (30%), erken ağarma (20%) Tip II: Distrofi dışında tip 1 e benzer Tip III (Klein-Waardenburg): tip 1 e ilaveten Kamptodaktili ve ek olarak diğer üst ekstremitte defektleri Tip IV (Shah-Waardenburg syndrome): sağırlık pigment bozukluğu ve intestinal bulgular (Hirschsprung hastalığı)	5	<i>WSI</i> ve <i>III</i> : <i>PAX3/2q35</i> <i>WSII: MTF/3q14.1-p12.3</i> <i>WSIV: EDNRB/13q22/endotelin reseptör B (homozigot mutasyonları) EDN3/20q13.2-q13.3/endothelin-3 aganglionik megakolon (homozigot mutasyonları) SOX10/ 22q13/ (heterozigot mutasyonları)</i>	<i>PAX3, SOX 10</i> and <i>MITF</i> transkripsiyon faktörleri; deri, göz, iç kulak, yüz, uzuv ve nöral krest gelişiminden sorumlu proteinleri üzerinde çalışan bir protein dizisinin bir parçasıdır Endotelin ve endotelin 3; endotelin sinyal yolundaki reseptör B'dir
Alport	OR/XBR	1-0%	Böbrek yetmezliğine progresyon gösteren hematurî, glomerüllerde tipik elektromikroskopik bulgular göz anomalileri (anterior lentikonus, makuler lekeler) yüksek frenkans sensörinoral işitme kaybı	3	<i>COL4A5/Xq22/ kollojen IV alfa-5 (80%) COL4A3 ve COL4A4/2q36q37/kollojen IV alfa 3 ve 4 (OR)</i>	Koklea, göz ve böbrekteki bazal membranın biçimlendirilmesi
Treacher Collins	AD	1-0%	Aşağı eğimli palpebral fissürler ile birlikte Simetrik hipoplazik zigomalar, malformed küçük dış kulak yolu ve kepçeleri, bilateral işitme kaybı (sıklıkla iletim tipi (55%), genellikle yüksek frekans sensörinöral işitme kaybı ile birlikte)	1	<i>TCOF1 (Treacle)/ 5q32- q33.1</i>	Çekirdek stoplazma transport
Stapes fiksasyonu/ Gusher (<i>DFN3</i>)	XBR	0-5%	Erken infant başlangıçlı mikst tip işitme kaybı, vestibuler anomaliler, stapedektomi sonrası perilenfatik gusher	1	<i>POU3F4/Xq21</i>	Transkripsiyon faktörü
Jervell ve Lange-Nielsen	OR	0-25	İşitme kaybı, EKGde uzamış QT, senkop, nöbet, ani ölüm	2	<i>KVLQT1/11p15.5 KCNE1/21q22.1-q22.2</i>	İç kulakta gecikmiş bir doğrultucu potasyum oluşumu

2.8.1. Nonsendromik işitme kayıplarında tespit edilen genler

Başlıca otozomal resesif, otozomal dominant, X'e bağlı kalıtım ile aktarılan bazı gen mutasyonları nonsendromik sensörinöral işitme kaybı ile ilişkilendirilmiştir (8). 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 içerirler (5).

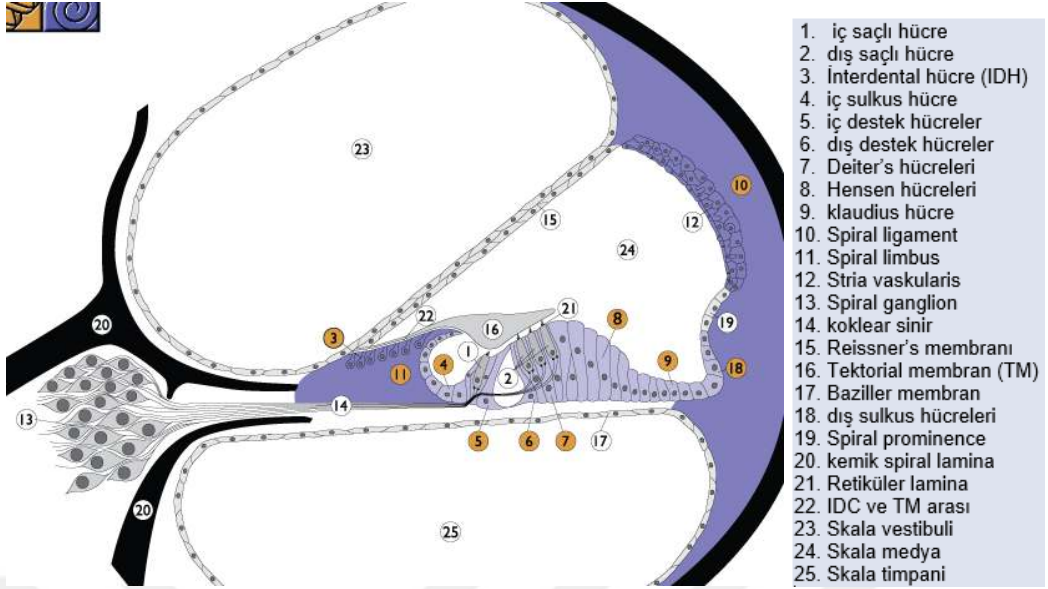
2.8.2. Endolenf Dengesi ve Potasyum Döngüsünde Rol Alan Genler

Konneksin genleri gap junction proteinlerini kodlar. Konneksin oluşturan 6 konneksin alt birimini oluşturur. Yan yana gelen 2 hücrenin konneksin birimi ise sıvı ve küçük molekül alışverişini sağlayan gap junction birimini oluştururlar. Saçlı hücrelerin aksiyon potansiyelinin başlamasını sağlayan potasyum iyonlarının geri dönüşümünde rol alır.

Konneksin 26 (CX26)

Konneksin proteinleri iç kulakta hücreler arası gap junction proteinlerinin temel bileşen proteinleridir (Şekil 2.12). Bugün yaklaşık 112 adet konneksin 26 (*GJB2*), 11 adet konneksin 31 (*GJB3*), 2 adet konneksin 30 (*GJB6*), konneksin 32 (*GJB1*) mutasyonları tespit edilmiştir (40). İşitme kayıplarının yaklaşık % 50'sinin nedeni *GJB2* ve *GJB1* mutasyonlarının bulunduğu DFNB1 lokus mutasyonları oluşturur (41).

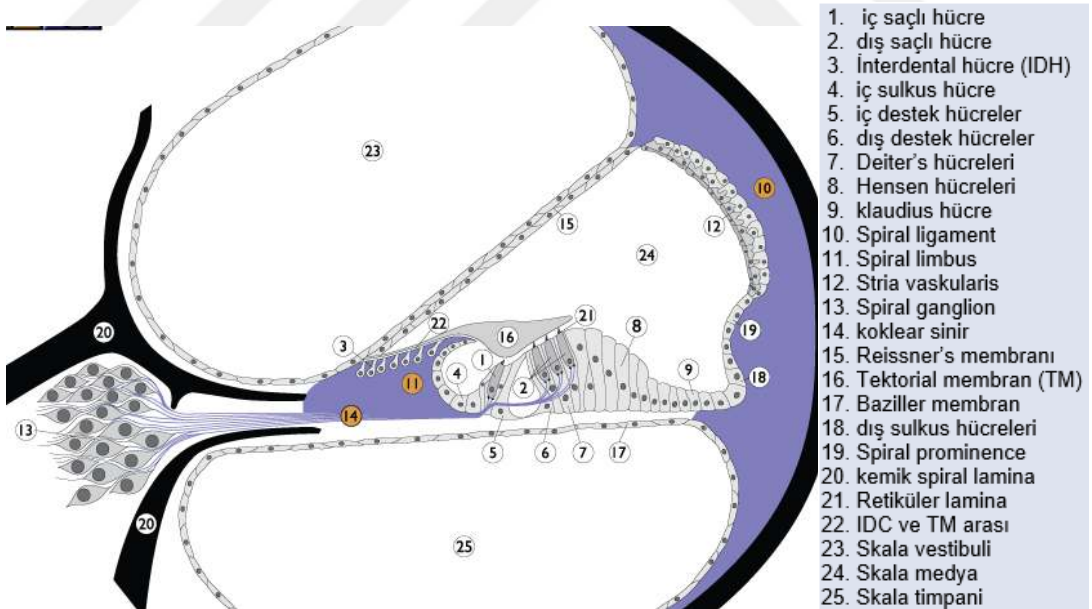
Bu lokus mutasyonu birçok toplumda bilinen en sık nonsendromik işitme kaybı nedenidir. Kuzey Amerika, Avrupalılar ve Akdeniz ülkelerinde görülen 35delG mutasyonu ise bu lokustaki mutasyonların %70'den sorumludur (3). Bu toplumlarda %1,5-2,5 oranında yüksek taşıyıcılık vardır. Askenazi yahudilerinde ise 167delT mutasyonunun %3-4 oranında taşıyıcılığı tespit edilmiştir. Genel olarak *GJB2* mutasyonu asyalılarda daha az görülürse 235delC mutasyonu daha sık görülür. *GJB2* mutasyonlarından dominant geçişli DFNA3'de olduğu gibi sendromik palmoplantar keratoderma ile giden sendromik işitme kayıpları ile birlikteliği de mevcuttur. Bu da bize *GJB2* mutasyonlarının komplike olan genotip fenotip ilişkisinin çözümlenmediğini gösterir (42, 43).



Şekil 2.12 *GJB2* geninin eksprese ettiği bölgeler(8)

CX31 (*GJB3*)

Bu gen mutasyonu resesif ve dominant (DFNA2) nonsendromik sağırlığa neden olur. Bir ailede CX26 geninin yakınında bulunan CX30 (*GJB6*) genindeki bir mutasyon dominant (DFNA3) sağırlığa neden olduğu gösterilmiştir (44) (Şekil.2.13).



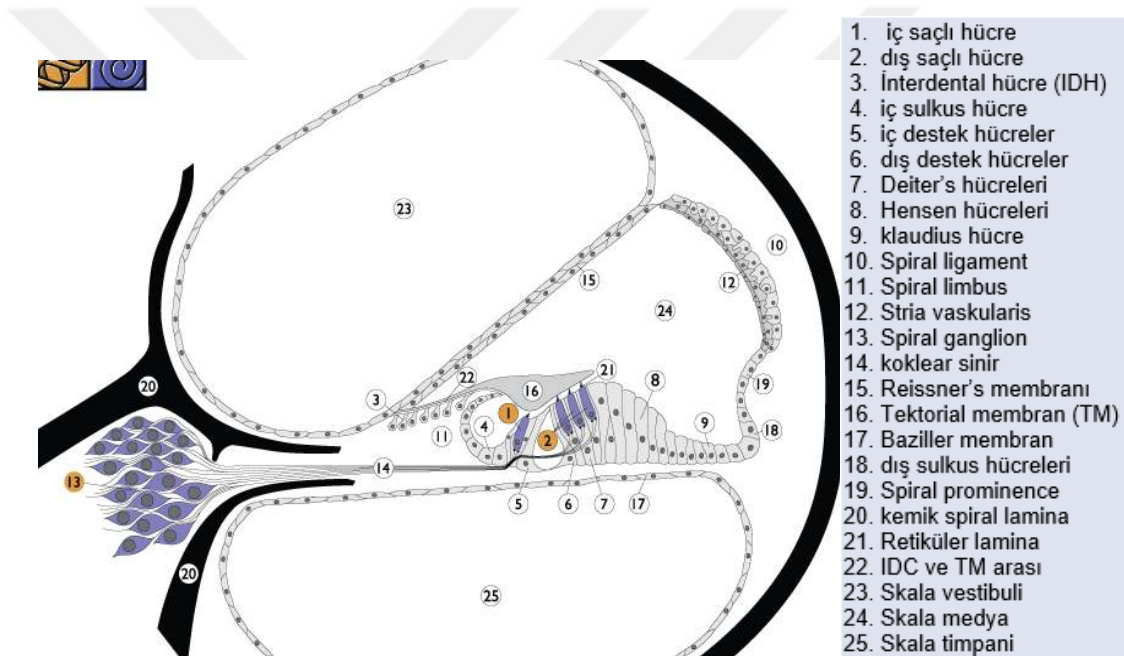
Şekil 2.13 *GJB3* geninin eksprese ettiği alanlar(8)

X-bağı geçiş gösteren CX32 (*GJB1*)

Bu mutasyonunda işitme kaybı ile ilişkili Charcot Marie Tooth Sendromu görülür (45).

KCNQ4 geni (DFNA2)

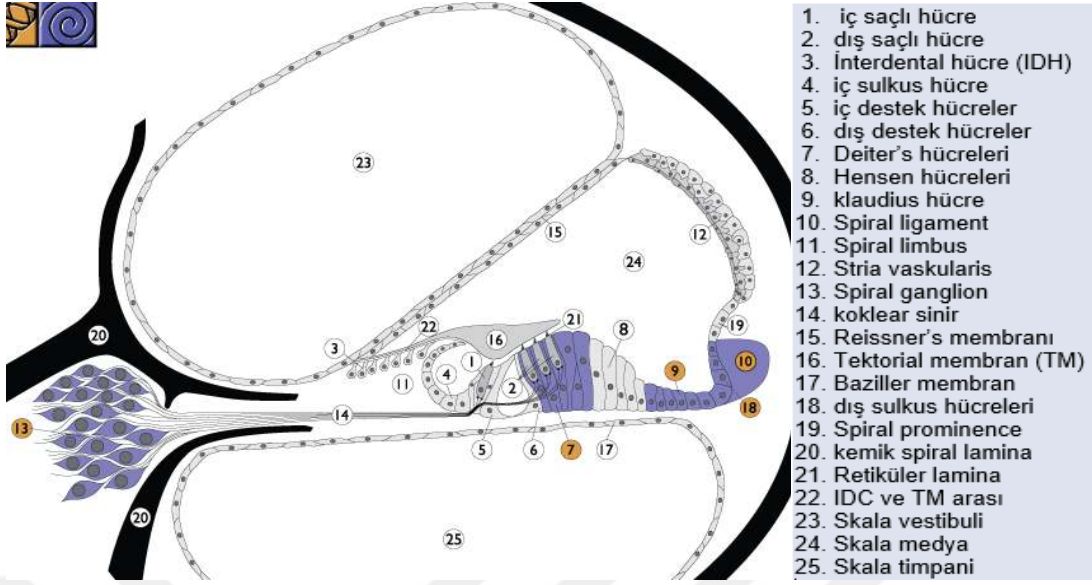
KVLOT1 ve *KCNE1*, genleri voltaj kapılı potasyum kanalının alt birimlerini kodlar. Bu genlerdeki mutasyonların başlangıçta uzun QT sendromu (Jervell ve Lange-Nielsen sendromu) ile ilişkili otozomal resesif sağırlığa neden olduğu gösterilmiştir. Bu potasyum kanalları aynı zamanda stria vaskulariste bulunup endolenfte yüksek K^+ konsantrasyonu sağlanmasında rol alır. *KCNQ4* proteini saçlı hücrelerin bazolateralinde hücre uyarılması sonrası K^+ geri dönüşümünde rol almak üzere bulunur. Mutasyonunda otozomal dominant geç başlangıçlı progresif sensörinöral işitme kaybı görülür (8, 21, 22) (Şekil 2.14).



Şekil 2.14 *KCNQ4* geninin eksprese ettiği alanlar(8)

***PDS* (pendrin) geni *SLC26A4* (DFNB4)**

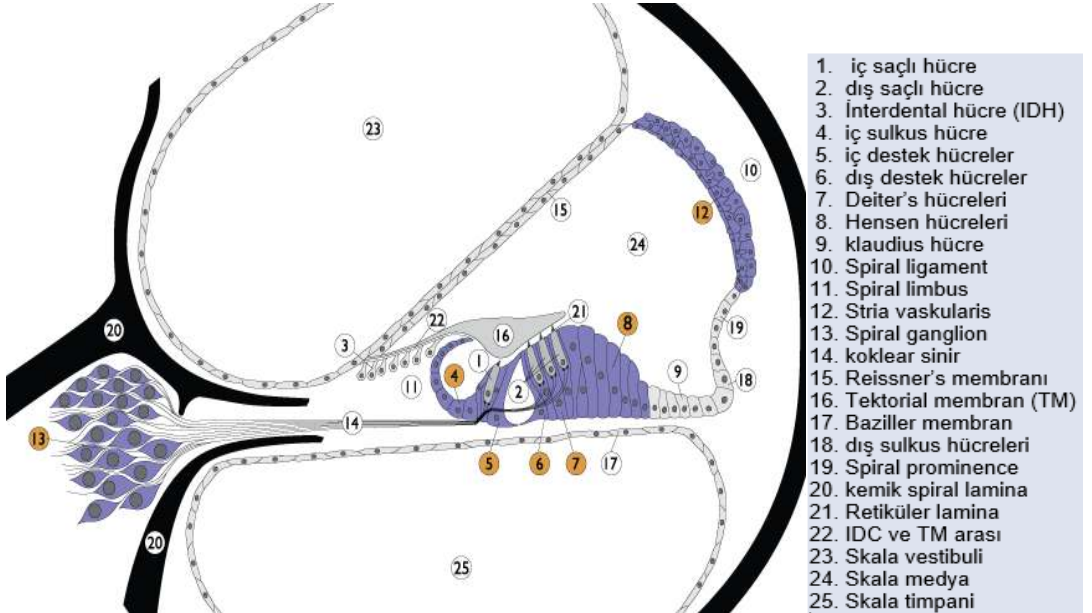
Pendred sendromu farklı etnik toplumlarda yaklaşık %15 prevalansında guatr ve geniş vestibular aqua duktus ile birlikteliği olan prelingual sensorinöral işitme kaybı ile seyreden bir sendromdur. *PDS* geni pendrin denen; tiroid ve iç kulakta eksprese olan, endolenf rezorpsiyonunda görev alan transmembran proteini olup, mutasyonu ile bu sendrom gözlenir (8, 46) (Şekil 2.15).



Şekil 2.15 *SLC26A4* geninin ekprese ettiği alanlar(8)

TransMembran Proteaz, Serin 3;*TMPRSS3* (DFNB8/ 10)

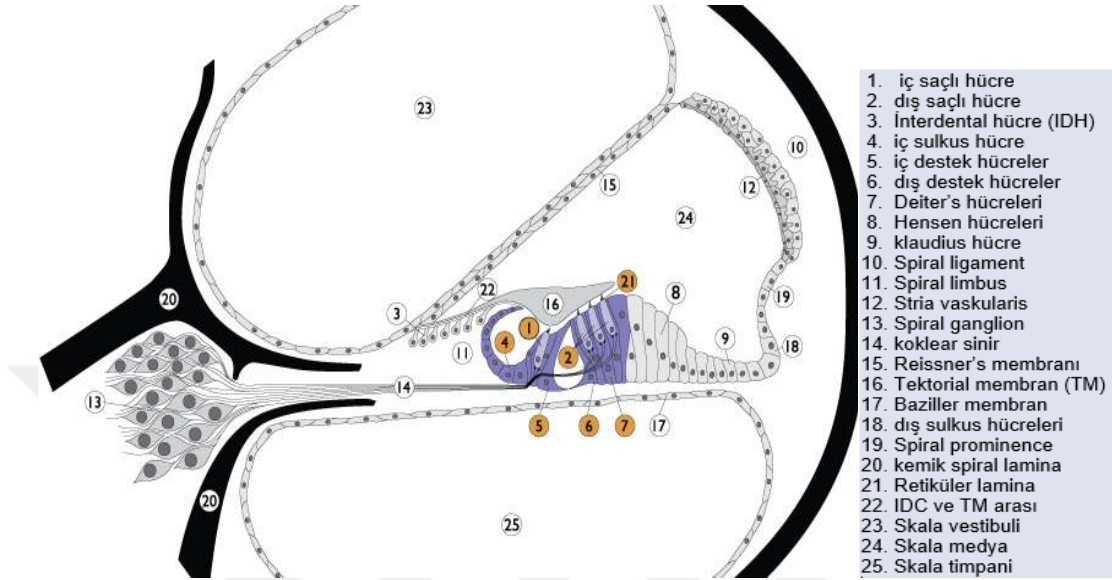
ENaC epitelyal amilorid duyarlı sodyum kanalları: iç kulak dahil bir çok dokuda membran bağımlı Na^+ geri emiliminin regülasyonunda rol oynar. Bu kanalı ekprese eden *TMPRSS3* geni mutasyonunda bu serin proteaz aktiflenemediğinden sağırılık ortaya çıkar (8, 39) (Şekil 2.16).



Şekil 2.16 *TMPRSS3* Geninin ekprese ettiği alanlar(8)

Tight junction claudin-14 *CLDN14* (DFNB29)

Endolenfteki yüksek istirahat potansiyelini koruyan claudin-14 isimli protein, apikal iç ve dış saçlı hücrelerde gösterilmiştir (8, 47) (Şekil 2.17).

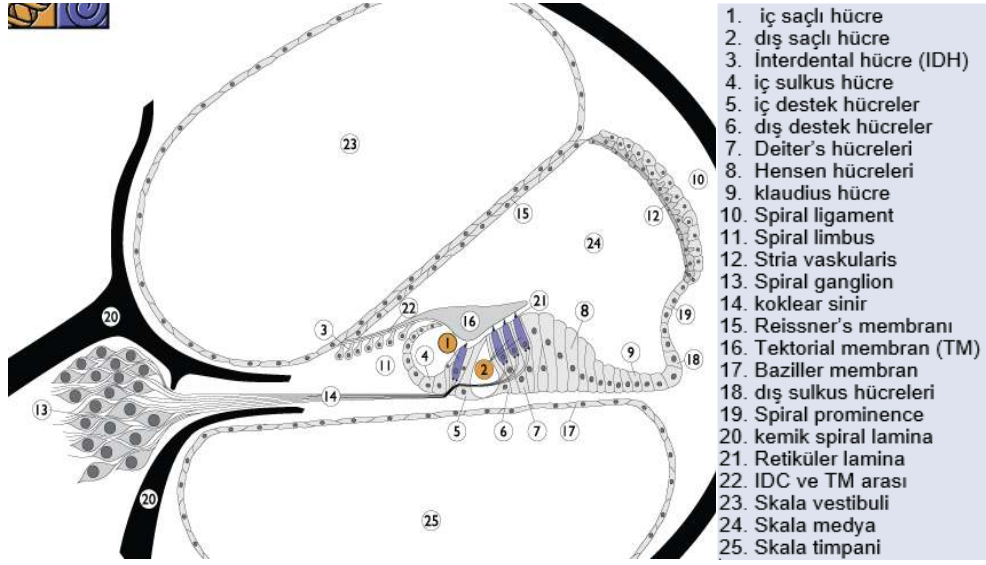


Şekil 2.17 *CLDN14* geninin ekprese ettiği alanlar(8)

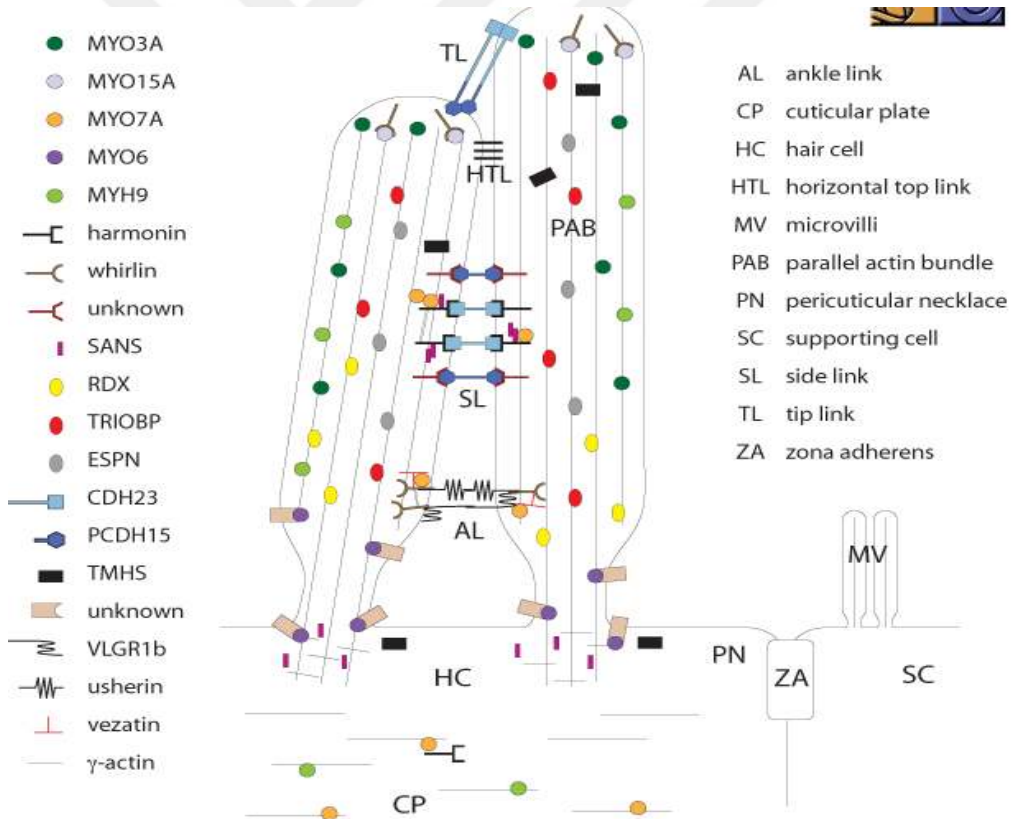
2.8.3. Hücre Proteinini Kodlayan Genler

Sıradışı Myozinler (DFNA11, DFNB2, DFNB3)

Normalde myozinler aktin flamenleri ve motor üniteleri ile ATP hidroliz ederler. Bu sıradışı myozinler ise kas dışı hücrelerde bulunup bipolar filament içermezler. Bu myozinler sterosilya ve saçlı hücrelerin kütiküler tabakasında bulunurlar (şekil 2.19, 2.22). Prelingual sağırılık, retinitis pigmentoza, vestibuler bulgular ile karakterize Usher sendromu tip 1B de *MYO7A* mutasyonu tespit edilmiştir. Daha sonra bu büyük gendeki mutasyonların hem resesif (DFNB2) hemde dominant (DFNA11) kalıtım gösterebileceği gösterilmiştir. *MYO15A* mutasyonu ise resesif geçişli olduğu gösterilmiştir (8, 44)(Şekil 2.18).



Şekil 2.18 MYO7A ve MYO15A geninin eksprese edildiği alanlar(8)

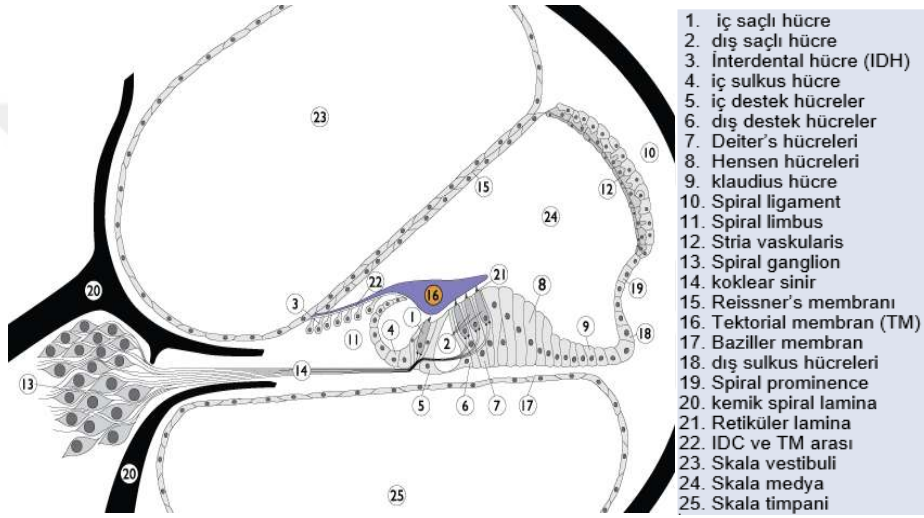


Şekil 2.19 İç ve dış tüylü hücrelerin stereosilyalarında eksprese olan genler[5]

2.8.4. Kortinin yapısal proteinlerini kodlayan genler:

TECTA α -tectorin gene (DFNA8, DFNA12, DFNB21)

Kortideki α -tectorin denen membranda 3 polipeptidi üreten proteini TECTA geni kodlar. Bu makromolekül ise β -tectorin ile etkileşerek tektorial membran ve nonkollajen matrix proteinleri ile çaprazlaşmayı sağlar. TECTA mutasyonu ile farklı ailelerde prelingual başlangıçlı dominant geçişli nonsendromik işitme kayıpları tespit edilmiştir (DFNA8 ve DFNA12). Lübnanlı bir ailede ise resesif geçişli bir mutasyon (DFNB21) tespit edilmiştir (8, 26)(Şekil 2.20).



Şekil 2.20 TECTA ve COL11A2 geninin eksprese edildiği alanlar(8)

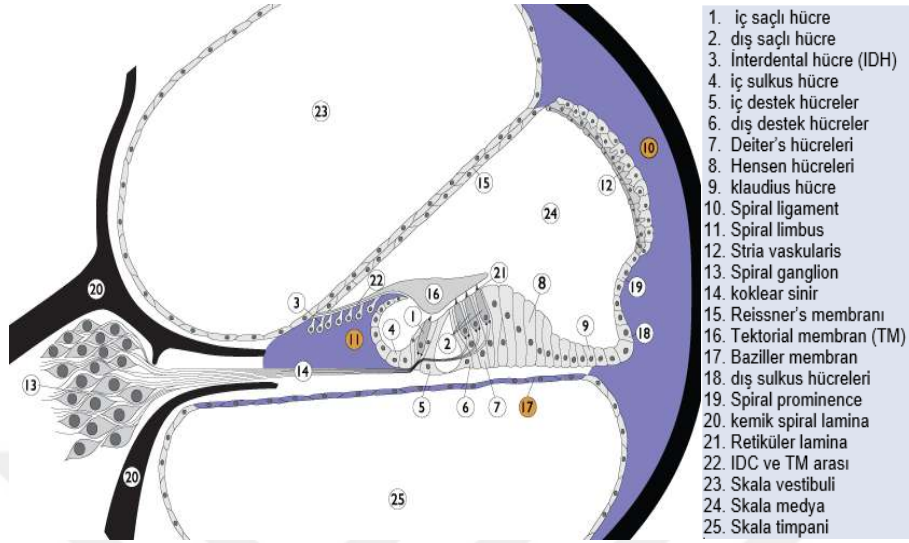
COL11A2 (collagen 11) geni (DFNA13)

Kollojenler 30 dan fazla gen tarafından kodlanır. Kollojen proteinleri G-X-Y tekrar dizilerine sahiptir. Bu dizilerde G: glisini, X ve Y ise prolin ve hidroksiprolini simgeler. Bu proteinler birçok farklı grupta üçlü protein kompleksi oluşturabilir. Farklı kollajen protein kodlayan genlerdeki mutasyonlar çeşitli sendromik işitme kayıplarından sorumludur. OSMED sendromu ve Marshall sendromu COL11A2 mutasyonları ile ilişkilendirilmiştir. COL11A2 geni tip XI kollajenin $\alpha 2$ subünitini kodlar. Bu genin mutasyonu ise progresif olmayan non sendromik sensorinöral işitme kaybı nedeni olarak DFNA13 lokusunda tespit edilmiştir (8, 48, 49) (Şekil 2.21).

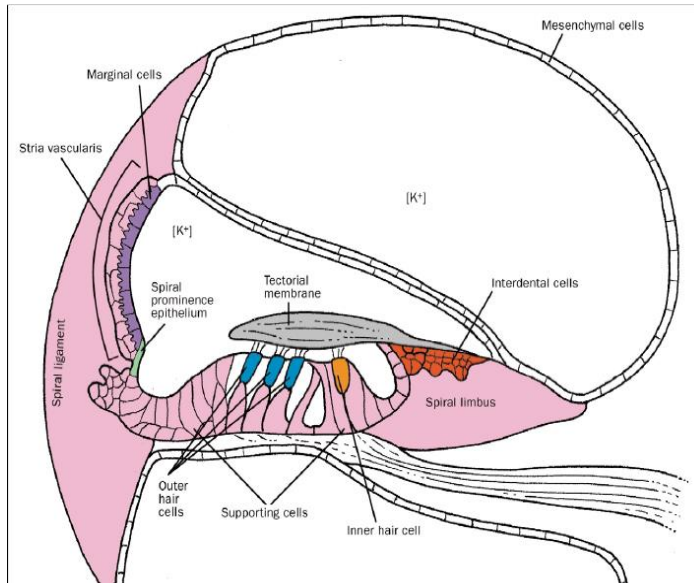
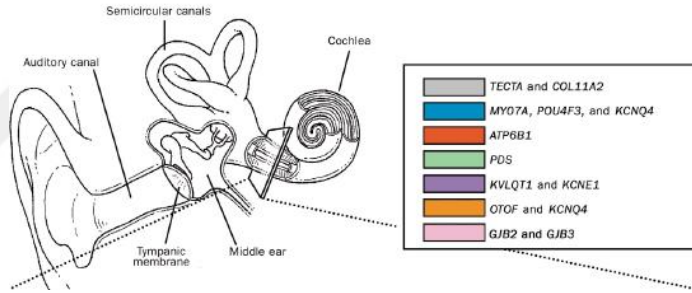
COCH geni (DFNA9)

DFNA9 lokuslu COCH gen mutasyonu; otozomal dominant geçişli, geç başlangıçlı, progresif (ilk olarak yüksek frekansları tutan) sensörinöral işitme kaybı ve vestibuler semptomlar içeren hastalık nedenidir. COCH gen mutasyonlu hastalardaki

vestibuler sensoriyal hücreler stromasında ve spiral ligamentteki ekstrasellüler sıvıda tip 2 kollajen kaybı gözlenir (8, 48, 49) (Şekil 2.21).



Şekil 2.21 *COCH* geninin eksprese edildiği alanlar(8)



Şekil 2.22 İç kulakla ilişkili genler(5)

2.9. Mitokondriyal işitme kayıpları

Mitokondriyal genom mutasyonları; nöropati, miyopati, kardiyomiyopati, retina dejenerasyonu, diabetes mellitus, işitme kaybı gibi nonspesifik klinik belirtileri olan pek çok farklı hastalıklara neden olabilir. İşitme kaybı diğer bulgular ile ilişkilide olabilir, izole bir bulguda olabilir. Bu bulgular ensık; mitokondriyal ensefalopati, laktik asidoz ve inme benzeri epizotlar, Kearns-Sayre sendromu, miyoklonik epilepsi, düzensiz kırmızı lifler ve anne kalıtmıli diabetes mellitus ile birliktelik gösterir (38, 39).

İzole işitme kaybı ile ilişkili mitokondriyal mutasyonlar ise *mitokondriyal 12SrRNA* ve tRNA mutasyonlarıdır. Asya ve İspanya’da 47 hastada tespit edilen aminoglikozit ilişkisiz anne kalıtmıli işitme kaybı *mitokondriyal 12SrRNA* da *A1555G* mutasyonu tespit edilmiştir (35). Mitokondriyal izole işitme kaybının ikinci en sık mutasyonu tRNA daki *A7445G* gen mutasyonudur. Bu mutasyonun bulunduğu bazı ailelerde palmopantar kerotoderma gözlenebilir. Yine *7472insC* mutasyonu ise izole progresif işitme kaybı veya ataksi, dizartri, myklonus gibi nörolojik belirtiler ile birlikte sağırılığa neden olabilir. *T7510C* ve *T7511C* mutasyonları da izole işitme kaybı nedeni olarak tespit edilmiştir.

2.10. Nonsendromik işitme 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 (8).

Tablo 3 Nonsendromik işitme kaybı yapan otozomal resesif genlerin lokusları ve referansları [5]

Lokus	Gen	Referans
DFNB1A	<i>GJB2</i>	Kelsell et al., 1997
DFNB1B	<i>GJB6</i>	Del Castillo et al., 2002
DFNB2	<i>MYO7A</i>	Liu et al., 1997 ; Weil et al., 1997
DFNB3	<i>MYO15A</i>	Wang et al., 1998
DFNB4	<i>SLC26A4</i>	Li et al., 1998

Lokus	Gen	Referans
DFNB6	<i>TMIE</i>	Naz et al., 2002
DFNB7/11	<i>TMC1</i>	Kurima et al., 2002
DFNB8/ 10	<i>TMPRSS3</i>	Scott et al., 2001
DFNB9	<i>OTOF</i>	Yasunaga et al., 1999
DFNB12	<i>CDH23</i>	Bork et al., 2001
DFNB15/72/95	<i>GIPC3 *</i>	Ain et al., 2007 ; Rehman et al., 2011 ; Charizopoulou et al., 2011
DFNB16	<i>STRC</i>	Verpy et al., 2001
DFNB18	<i>USH1C</i>	Ouyang et al., 2002 ; Ahmed et al., 2002
DFNB18B	<i>OTOG</i>	Schraders et al., 2012
DFNB21	<i>TECTA</i>	Mustapha et al., 1999
DFNB22	<i>OTOA</i>	Zwaenepoel et al., 2002
DFNB23	<i>PCDH15</i>	Ahmed et al., 2003
DFNB24	<i>RDX</i>	Khan et al., 2007
DFNB25	<i>GRXCR1</i>	Schraders et al., 2010
DFNB28	<i>TRIOBP</i>	Shahin et al., 2006 ; Riazuddin et al., 2006
DFNB29	<i>CLDN14</i>	Wilcox et al., 2001
DFNB30	<i>MYO3A</i>	Walsh et al., 2002
DFNB31	<i>WHRN</i>	Mburu et al., 2003
DFNB35	<i>ESRRB</i>	Collin et al., 2008
DFNB36	<i>ESPN</i>	Naz et al., 2004
DFNB37	<i>MYO6</i>	Ahmed et al., 2003
DFNB39	<i>HGF</i>	Schultz et al., 2009
DFNB42	<i>ILDR1</i>	Borck et al., 2011
DFNB44	<i>ADCY1</i>	Santos-Cortez et al., 2014
DFNB48	<i>CIB2</i>	Riazuddin et al., 2012
DFNB49	<i>MARVELD2</i>	Riazuddin et al., 2006
DFNB49	<i>BDP1</i>	Giroto et al., 2013
DFNB53	<i>COL11A2</i>	Chen et al., 2005
DFNB59	<i>PJVK</i>	Delmaghani et al., 2006
DFNB60	<i>SLC22A4</i>	Ben Said et al., 2016
DFNB61	<i>SLC26A5</i>	Liu et al., 2003
DFNB63	<i>LRTOMT/COMT2</i>	Ahmed et al., 2008 ; Du et al., 2008
DFNB66	<i>DCDC2</i>	Grati et al., 2015
DFNB66/67	<i>LHFPL5</i>	Tlili et al., 2005 ; Shabbir et al., 2006 ; Kalay et al., 2006
DFNB68	<i>S1PR2</i>	Santos-Cortez et al., 2016
DFNB70	<i>PNPT1</i>	von Ameln et al., 2012
DFNB73	<i>BSND</i>	Riazuddin et al., 2009
DFNB74	<i>MSRB3</i>	Waryah et al., 2009 ; Ahmed et al., 2011
DFNB76	<i>SYNE4</i>	Horn et al., 2013
DFNB77	<i>LOXHD1</i>	Grillet et al., 2009

Lokus	Gen	Referans
DFNB79	<i>TPRN</i>	Rehman et al., 2010 ; Li et al., 2010
DFNB82	<i>GPSM2</i>	Walsh et al., 2010
DFNB84	<i>PTPRQ</i>	Schraders et al., 2010
DFNB84	<i>OTOGL</i>	Yariz et al., 2012
DFNB86	<i>TBC1D24</i>	Rehman et al., 2014
DFNB88	<i>ELMOD3</i>	Jaworek et al., 2013
DFNB89	<i>KARS</i>	Santos-Cortez et al., 2013
DFNB91	<i>SERPINB6</i>	Sirmaci et al., 2010
DFNB93	<i>CABP2</i>	Schrauwen et al., 2012
DFNB94	<i>NARS2</i>	Simon et al., 2015
DFNB97	<i>MET</i>	Mujtaba et al., 2015
DFNB98	<i>TSPEAR</i>	Delmaghani et al., 2012
DFNB99	<i>TMEM132E</i>	Li et al., 2015
DFNB101	<i>GRXCR2</i>	Imtiaz et al., 2014
DFNB102	<i>EPS8</i>	Behlouli et al., 2014
DFNB103	<i>CLIC5</i>	Seco et al., 2014
DFNB105	<i>CDC14A</i>	Delmaghani et al., 2016
	<i>FAM65B</i>	Diaz-Horta et al., 2014
	<i>EPS8L2</i>	Dahmani et al., 2015

*: *GIPC3* gen mutasyonu işitsel nöbetler şeklinde progresif sensörinöral işitme kaybından sorumludur(8)

Tablo 4 Otozomal dominant işitme kaybından sorumlu genler, lokusları ve referansları[5]

Lokus	Gen	Referans
	<i>CRYM</i>	Abe et al., 2003
DFNA1	<i>DIAPH1</i>	Lynch et al., 1997
DFNA2A	<i>KCNQ4</i>	Kubisch et al., 1999
DFNA2B	<i>GJB3</i>	Xia et al., 1998
DFNA3A	<i>GJB2</i>	Kelsell et al., 1997
DFNA3B	<i>GJB6</i>	Grifa et al., 1999
DFNA4	<i>MYH14</i>	Donaudy et al., 2004
	<i>CEACAM16</i>	Zheng et al., 2011
DFNA5	<i>DFNA5</i>	Van Laer et al., 1998
DFNA6/14/38	<i>WFS1</i>	Bespalova et al., 2001; Young et al., 2001
DFNA8/12	<i>TECTA</i>	Verhoeven et al., 1998
DFNA9	<i>COCH</i>	Robertson et al., 1998
DFNA10	<i>EYA4</i>	Wayne et al., 2001
DFNA11	<i>MYO7A</i>	Liu et al., 1997
DFNA13	<i>COL11A2</i>	McGuirt et al., 1999

Lokus	Gen	Referans
DFNA15	<i>POU4F3</i>	Vahava et al., 1998
DFNA17	<i>MYH9</i>	Lalwani et al., 2000
DFNA20/26	<i>ACTG1</i>	Zhu et al., 2003 ; van Wijk et al., 2003
DFNA22	<i>MYO6</i>	Melchionda et al., 2001
DFNA23	<i>SIX1</i>	Mosrati et al., 2011
DFNA25	<i>SLC17A8</i>	Ruel et al., 2008
DFNA28	<i>GRHL2</i>	Peters et al., 2002
DFNA36	<i>TMC1</i>	Kurima et al., 2002
DFNA41	<i>P2RX2</i>	Yan et al., 2013
DFNA44	<i>CCDC50</i>	Modamio-Hoybjor et al., 2007
DFNA50	<i>MIRN96</i>	Mencia et al., 2009
DFNA51	<i>TJP2</i>	Walsh et al., 2010
DFNA56	<i>TNC</i>	Zhao et al., 2013
DFNA64	<i>SMAC/DIABLO</i>	Cheng et al., 2011
DFNA65	<i>TBC1D24</i>	Azaiez et al., 2014; Zhang et al., 2014
DFNA66	<i>CD164</i>	Nyegaard et al., 2015
DFNA67	<i>OSBPL2</i>	Xing et al., 2014; Thoenes et al., 2015
	<i>HOMER2</i>	Azaiez et al., 2015
	<i>MCM2</i>	Gao et al., 2015
	<i>KITLG</i>	Zazo Seco et al., 2015

Tablo 5 Otozomal dominant, işitsel nöropati nedeni olan gen, lokus ve referansı(8)

Lokus	Gen	Referans
AUNA1	<i>DIAPH3</i>	Kim et al., 2004 ; Schoen et al., 2010

Tablo 6 X'e bağlı geçip işitme kaybı yapan genler, lokusları ve referansları(8)

Lokus	Gen	Referans
DFNX1 (DFN2)	<i>PRPS1</i>	Liu et al., 2010
DFNX2 (DFN3)	<i>POU3F4</i>	De Kok et al., 1995
DFNX4 (DFN6)	<i>SMPX</i>	Schraders et al., 2011 ; Huebner et al., 2011
DFNX6	<i>COL4A6</i>	Rost et al., 2014

2.11. Genetik Akrabalık

Akrabalık 2 bireyin aynı atadan gelme durumudur. Bu 2 bireyin genetik olarak ortaklığı söz mevcuttur. Çocuklar ile ebeveynleri arasında %50 genetik materyal ortaklığı vardır. Yaklaşık olarak %50 kardeşler arasında da genetik ortaklık vardır. Bu akrabalığa 1. derece akrabalık denir. Amca, dayı, teyze ile yeğenleri arasındaki bu

genetik ortaklık %25'tir. Bu şekildeki akrabalıklar ise 2. derece akrabalıktır. Dolayısıyla kuzenlerin kendi arasındaki genetik benzerlik 1/8 olacaktır. Kuzenlerin arasındaki akrabalık ise 3. derece akrabalıktır. Birinci kuzen evliliklerinden gelişen gebeliklerde ise yaklaşık olarak %3-5 arasında anomalili riski vardır.

2.12. Genetik İşlemler ve Teknikler

Çalışmamızda DNA'nın izolasyonu için, klasik olarak fenol-kloroform yöntemi kullanılmıştır.

Bu çalışmada; genomik DNA'nın kalitesini görüntülenmek için %1 olarak, PCR ürünlerini görüntüleyebilmek ve diğer kalan işlemler içinse %2'lik agaroz jel (Sigma-Aldrich A9539, Amerika Birleşik Devletleri) kullanılmıştır.

2.12.1. 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 ışıma yapar. Bu ışımlar ise değerlendirilip çalışılan örneğin genotiplendirilmesi yapılır (50, 51).

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 kullanılabilmektedir. Ayrıca

potansiyel olarak yeni terapötik maddelerin bulunması, yeni bulunan ilaç ve terapötik maddelerin geliştirilmesi, bu maddelerin optimizasyonu ve klinik sonuçlarının değerlendirmesinde bu mikroarraylerden yararlanılmaktadır (1, 52).

2.12.2. 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 (53). 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 (37).

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 işlemten 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 (1, 53).

2.12.3. 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 (54) Yöntemde dizisi saptanacak DNA zinciri DNA polimeraz yardımı ile katalizlenerek kalıp DNA olarak kullanılır. Sanger yönteminde 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 (53).

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 (53, 54).

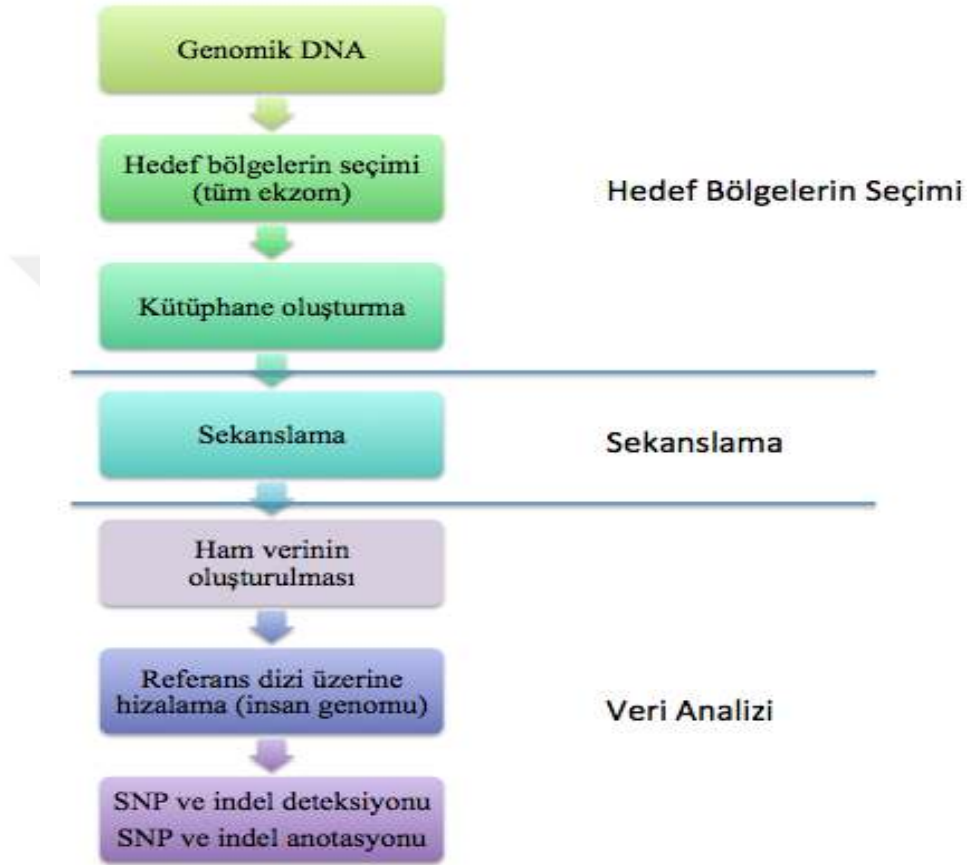
Çalışmamız sırasında *GJB2* gen mutasyonları ve mitokondriyal işitme kaybı yapan gen mutasyonları Ankara Üniversitesinde sanger yöntemi ile tarandı. Herhangi bir mutasyon saptanamayan ailelerin numuneleri ise Miami Üniversitesindeki John P. Hussman Institute of Human Genomics'te tüm ekzom sekanslama (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.

2.12.4. 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 (55).

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 (37).



Şekil 2.23 Tüm ekzom sekanslama yönteminin akış şeması[35]

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).

2.13. 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 (56).

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 (57).

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.)
 - ECMO (Extracorporeal membran oxigenation, kanın vücut dışında oksijenlendirilmesi)
 - Ventilasyon desteği
 - Ototoksik medikasyon(gentimycin, tobramycin, furosemid)
 - 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. Kraniyofasiyal 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 kaybı ile 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) menenjitleri de içeren, sensörinöral işitme kaybı ile birlikte görülen postnatal enfeksiyonlar
10. Hospitalizasyon gerektiren temporal kafa travmaları
11. Kemoterapi (57)

2.13.1. İşitme Tarama protokolleri

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

Yenidoğanlar klinikte yada 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 yada 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 2013-2016 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde doğan, çevre hastanelerde doğup yenidoğan işitme tarama programlarında kalarak işitme kaybı şüphesi ile referans merkez olan hastanemizde klinik ABR ile işitme kaybı teşhisi konan hastalar ve Kulak Burun Boğaz hastalıkları polikliniğine işitme kaybı ile başvurup yaşına uygun test bataryaları ile sensörinöral işitme kaybı tanısı alan hastalar üzerinde yapılmıştır. Ailesinde sensorinöral işitme kayıplı en az iki etkilenmiş birey bulunan ve çevresel herhangi bir işitme kaybı anamnezi olmayan hastalar ailesel işitme kaybı olarak kabul edilmiştir.

Çalışmamıza katılmayı kabul eden ailesel sensörinöral işitme kaybı olan hastaların ayrıntılı anamnezi alındıktan sonra, tüm sistem muayeneleri yapılmıştır. Hastalardan hemogram, biyokimyasal analiz, tiroid fonksiyon testi ve tam idrar tetkikleri yapılmıştır. Bütün hastalardan temporal kemik bilgisayarlı tomografi ve gerekli görülen hastalarda beyin ve kulak MRI görüntüleme tetkikleri çalışılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda hastalarda herhangi sendromik ve çevresel işitme kaybı bulgusuna rastlanan hastalar çalışma grubumuzdan çıkarılmıştır.

Çalışmamıza katılanların yaş ortalaması, standart sapma ve ortanca yaş hesaplandı. Cinsiyet farkı, akraba evliliği ilişkisini saptamak için iki bağımsız grubu karşılaştıran Student's t testi ve Man Whitney U testi kullanıldı. İşitme eşiklerinin ortalamaları ve standart sapmaları hesaplandı. Sağ ve sol kulakların arasında işitme eşiği farkını test etmek için ise Student's t Paired testi kullanıldı.

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

Dahil edilme kriterleri:

Ailesinde en az 2 bireyde dökümente edilmiş sensörinöral işitme kaybı olan

Sendromik işitme kaybı bulguları ve tanısı olmayan,

Sistemik ve nörolojik eşlik eden hastalığı olmayan

Çalışmamıza katılmayı kabul ederek yaşına uygun onam formunu imzalayan her yaş ve cinsiyetten hastalar çalışmamıza dahil edilmiştir.

Hariç bırakılma kriterleri:

Ailede tek bireyde işitme kaybı olan,

Çevresel nedenlerle gelişen işitme kaybı olan,

Bilinen bir sendromik işitme kaybı olan ya da sendromik bulgulara sahip ancak kesinleşmiş tanısı olmayan,

Multiple sistemik hastalığı olan, kaba motor, nörolojik ve mental gelişim geriliği olan,

Çalışmamıza katılmayı onam formunu imzalamak suretiyle beyan etmeyen hastalar hariç bırakılmıştır.

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.

Hastaların aile ağaçları oluşturulmuştur (aile tabloları 1-23).

Nonsendromik ailesel işitme kaybı olduğu düşünülen proband birey, ebeveynleri, etkilenmiş tüm yakın akrabalar ve ulaşılabilinen etkilenmiş uzak akraba 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 ailelerin 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 *GJB2* 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

Çalışmamıza 57 aileden 244 birey dahil edildi. Bu bireylerin 120'si bayan 124'ü erkekti. Bu bireylerden işitme kaybı olan kişi sayısı 92 idi. Hastaların 46'sı erkek 46'sı kadındı. Hastaların yaş ortalaması $7,61 \pm 5,81$ yıl, ortanca yaş 5 idi. (minimum 1 maksimum 35 yaş). Hastaların işitme kayıpları ABR veya odyometri ile dökümente edildi. İşitme eşiği ortalaması sağ kulakta $84,89 \pm 12,36$ dB sol kulakta $85,56 \pm 12,94$ dB idi. İşitme eşiği olarak sağ ile sol kulak arasında anlamlı fark bulunamadı ($P > 0,05$).

Toplam 57 aileden seçilen fenotipik özellikleri taşıyan proband bireylere sanger dizi analizi ve tüm ekzom dizi analizi sekanslama yöntemi ile genetik analizleri yapıldı.



Çalışmamızda 57 aileden 23 (%40) ailede işitme kaybını genetik olarak açıklayan homozigot veya çift alelde compound (birleşik) heterozigot mutasyon saptandı. Tek alelde saptanan heterozigot mutasyonlar ise işitme kaybını açıklamadığı için değerlendirmeye alınmadı.

Örneklem sayısının yetersiz olması nedeniyle işitme kaybının düzeyi ile mutasyonlar ilişkilendirilememiştir. Ancak genel olarak mutasyon saptanan hastaların %91,3'ünde ileri-derin derecede, %8,6'sında orta düzeyde işitme kaybı mevcuttu. Bu hastaların %95,6'sında prelingual başlangıçlı işitme kaybı mevcuttu. Bütün hastalardaki işitme kaybı bilateral idi.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 57 ailenin 41'inde (%71.9) 3. derece akraba evliliği mevcuttu. Bu ailelerden işitme kaybını açıklayan genetik mutasyon saptadığımız 23 ailenin 19'unda (%82,6) ve genetik mutasyon saptanamayan 34 ailenin 22'sinde (%64.7) 3. derece akraba evliliği mevcuttu.

Yedi ailede CX26 (Konneksin26)- *GJB2* (DFNB1A) mutasyonu tespit edilmiştir (Tablo 9). Bunların 4 tanesinde c.35delG homozigot mutasyon saptandı. Hepsinin işitme kaybı prelingual başlangıçlı bilateral 90 dB idi. Bu ailelerin 3 tanesinde 3. derece akraba evliliği mevcuttu. Bir ailede 3172G>A homozigot mutasyonu olup, işitme kaybı prelingual başlangıçlı bilateral 50 dB ve 3. derece akraba evliliği mevcuttu. Bir ailede p.L90P homozigot mutasyonu, prelingual başlangıçlı bilateral 90 dB işitm kaybı ve 3. derece akraba evliliği mevcuttu. Bir ailede ise c.299-300del/c. 35delG compound heterozigot mutasyonu mevcuttu. Bu ailede akraba evliliği olmayıp işitme kaybı prelingual başlangıçlı bilateral 90 dB idi. Ancak işitme kaybı nedeni olarak tanımlanmayan tek alel heterozigot saptanan 2 ailedeki p.V27I heterozigot, 2 ailede p.V153I heterozigot, 2 ailede c.457G>A heterozigot, 1 ailede 3172G>A heterozigot, 1 ailede c.79G>A heterozigot mutasyonları inceleme sonuçlarına dâhil edilmemiştir.

Çalışmamızda 4 ailede *TMIE* (DFNB6) c.250C>T; (p.R84W) homozigot mutasyonu saptanmıştır. İncelenen tüm hastaların prelingual başlangıçlı bilateral 90dB işitme kaybı olup, ailelerin 2 tanesinde 3. derece akraba evliliği mevcuttu (Tablo 10).

Üç ailede *MYO15A* (DFNB3) mutasyonu saptanmıştır. Bunların analizine bakılınca 1 ailede c.10361delT homozigot, 1 ailede c.8309_8311delAGG homozigot, 1 ailede ise p.Glu2696Lys homozigot olduğu gözlenmiştir. Bütün hastaların işitme kaybı prelingual başlangıçlı bilateral 90dB idi. Ayrıca hepsinde 3. derece akraba evliliği öyküsü vardı (Tablo 11).

İki ailede *SLC26A4* (DFNB4) saptanmıştır. Bunlar ise 1 ailede c.1198delT (p.C400VfsX32) homozigot mutasyon saptanmıştır. Üçüncü derece akraba evliliği olan bu aileden incelenen proband ve bir erkek kardeşinde postlingual başlangıçlı tekrarlayan ani işitme atakları öyküsü ve temporal BT'lerinde tip II partiyon anomalisi (mondini anomalisi) mevcuttu. Proband bireyin sağ kulaktan 80 dB sol kulaktan 90 dB işitme kaybı mevcuttu. Bir ailede ise c.1061T>C (p.F354S) homozigot mutasyonu saptanmıştır. Bu hastada ise prelingual başlangıçlı bilateral 70 dB işitme kaybının yanında 3. derece akraba evliliği anemnezi mevcuttu (Tablo12).

İki ailede *ESRRB* (DFNB35) saptanmıştır. Bu iki ailede de c.1018G>T (p.E340X) Homozigot mutasyonu bulunmuştur. İki ailede de 3. derece akraba evliliği varken, bir aileden incelenen proband hastada prelingual başlangıçlı bilateral 90 dB, diğer aileden incelenen hastada ise prelingual başlangıçlı sağ 46 dB, sol 50 dB işitme kaybı mevcuttu(Tablo13).

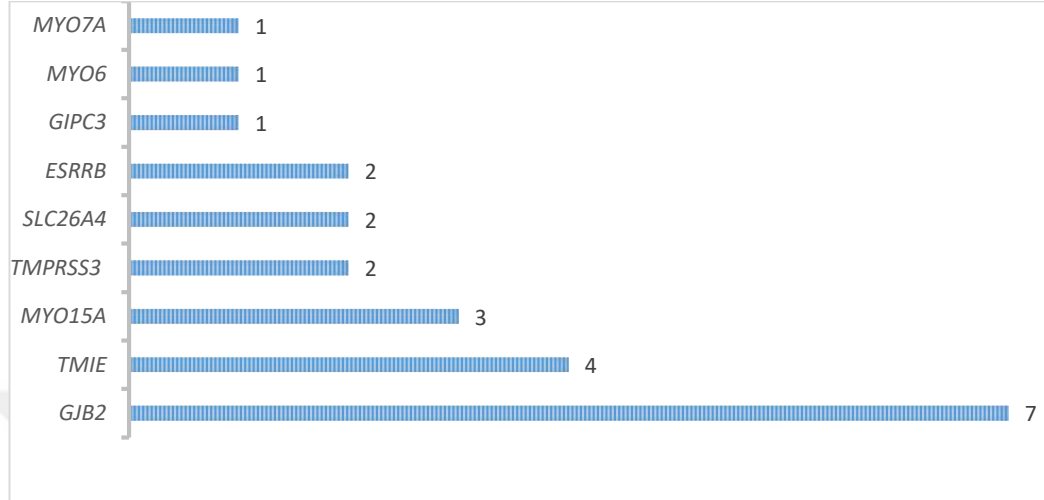
İki ailede *TMPRSS3* (DFNB8/10) saptanmıştır. Bunlardan 1 hastada c.1126G>A (p.G376S) homozigot mutasyon, diğer ailede ise c.436G>A p.G146S homozigot mutasyonu mevcuttu. Bu iki aileden incelenen probandta işitme kaybı prelingual başlangıçlı bilateral 90 dB iken ikisindedeki 3. derece akraba evliliği mevcuttu(Tablo14).

Bir ailede ise *GIPC3* (DFNB15/72/95) geninde c.508C>A; (p.H170N) homozigot mutasyonu saptanmıştır. Üçüncü derece akraba evliliği olan bu ailede işitme kaybı prelingual başlangıçlı sağ kulakta 80 dB, sol kulakta 90 dB idi Bu gen mutasyonun olduğu bireylerde odyolojik nöbetler halinde progresif bir işitme kaybından sorumlu olduğu belirtilmiştir (8). Bu ailemizde 3 kardeş, 1 dayı, 1 teyzede total işitme kaybı mevcuttu. Anamnezde kardeşlerde işitme atakları tariflenmezken, dayı ve teyzenin zamanla işitme kaybının derinleştiği belirtilmiştir (Tablo15).

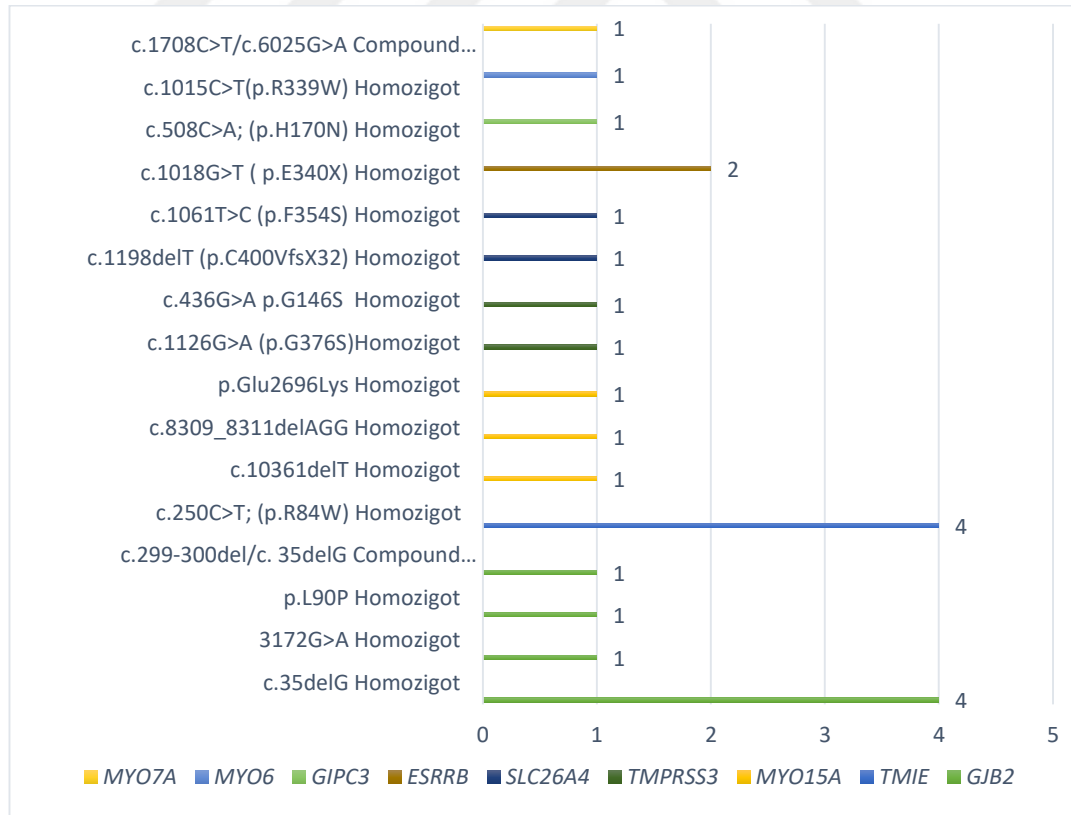
Bir ailede *MYO6* (DFNB37) geninde c.1015C>T(p.R339W) homozigot mutasyonu, 3. derece akraba evliliği öyküsü ve prelingual başlangıçlı bilateral 90 dB işitme kaybı mevcuttu (Tablo16).

Bir ailede *MYO7A* (DFNB2) geninde c.1708C>T (p.R570X) / c.6025G>A (p.A2009T) Compound (Bileşik) Heterozigot, 3. derece akraba evliliği öyküsü ve prelingual başlangıçlı bilateral 90 dB işitme kaybı tespit edildi (Tablo17).

Tablo 7 Tespit Edilen Mutasyonların Dağılımı



Tablo 8 Mutasyonların Analizi



Tablo 9 GJB2 (Conneksin 26) Mutasyonları Tespit Edilen Aileler

Aile	Mutasyon	Akraba evliliği	İşitme Kaybı	Başlangıç
1328-101	c.35delG Homozigot	3.derece	Derin	prelingual
1491-101	c.35delG Homozigot	yok	Derin	prelingual
1493-101	c.35delG Homozigot	3.derece	Derin	prelingual
1494-101	c.35delG Homozigot	3.derece	Derin	prelingual
1355-102	3172G>A Homozigot	3.derece	Orta	prelingual
1347-101	p.L90P Homozigot	3.derece	Derin	prelingual
1367-101	c.299-300del/c. 35delG Compound Heterozigot	yok	Derin	prelingual

Tablo 10 TMIE Mutasyonu Tespit Edilen Aileler

Aile	Mutasyon	Akraba evliliği	İşitme Kaybı	Başlangıç
1354-101	c.250C>T; (p.R84W) Homozigot	3.derece	Derin	prelingual
1369-101	c.250C>T; (p.R84W) Homozigot	yok	Derin	prelingual
1402-101	c.250C>T; (p.R84W) Homozigot	3.derece	Derin	prelingual
1580-101	c.250C>T; (p.R84W) Homozigot	yok	Derin	prelingual

Tablo 11 MYO15A Mutasyonları Tespit Edilen Aileler

Aile	Mutasyon	Akraba evliliği	İşitme Kaybı	Başlangıç
1332-101	c.10361delT Homozigot	3.derece	Derin	prelingual
1405-101	c.8309_8311delAGG Homozigot	3.derece	Derin	prelingual
2130-101	p.Glu2696Lys Homozigot	3.derece	Derin	prelingual

Tablo 12 SLC26A4 Mutasyonları Tespit Edilen Aileler

Aile	Mutasyon	Akraba evliliği	İşitme kaybı	Başlangıç
1321-101	c.1198delT (p.C400VfsX32) homozigot	3.derece	İleri	postlingual
1418-101	c.1061T>C (p.F354S) homozigot	3.derece	İleri	prelingual

Tablo 13 ESRRB Mutasyonları Tespit Edilen Aileler

Aile	Mutasyon	Akraba evliliği	İşitme kaybı	Başlangıç
1366-101	c.1018G>T (p.E340X) Homozigot	3.derece	Orta	prelingual
1372-101	c.1018G>T (p.E340X) Homozigot	3.derece	Derin	prelingual

Tablo 14 TMPRSS3 Mutasyonları Tespit Edilen Aileler

Aile	Mutasyon	Akraba evliliği	İşitme Kaybı	Başlangıç
1368-101	c.1126G>A (p.G376S) Homozigot	3.derece	Derin	prelingual
1410-101	c.436G>A p.G146S Homozigot	3.derece	Derin	prelingual

Tablo 15 GIPC3 Mutasyonu Tespit Edilen Aile

Aile	Mutasyon	Akraba evliliği	İşitme Kaybı	Başlangıç
1356-101	c.508C>A; (p.H170N) Homozigot	3.derece	Derin	prelingual

Tablo 16 MYO6 Mutasyonu Tespit Edilen Aile

Aile	Mutasyon	Akraba evliliği	İşitme Kaybı	Başlangıç
1364-101	c.1015C>T(p.R339W) Homozigot	3.derece	Derin	prelingual

Tablo 17 MYO7A Mutasyonu Tespit Edilen Aile

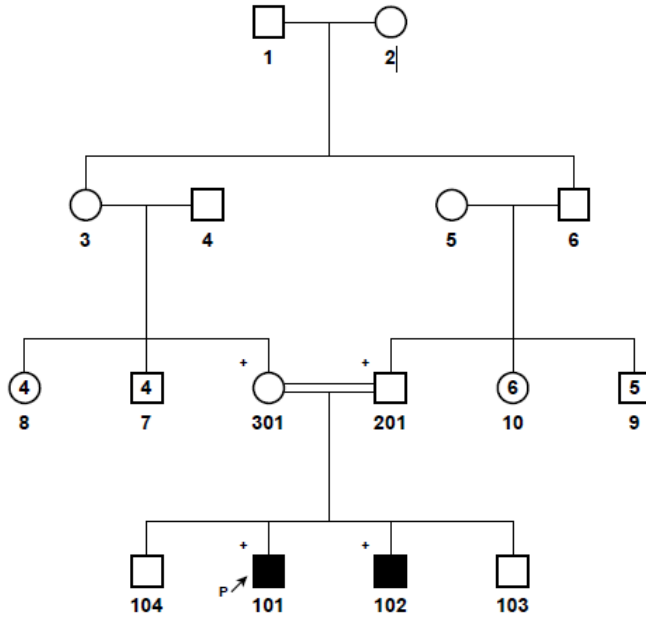
Aile	Mutasyon	Akraba evliliği	İşitme Kaybı	Başlangıç
1404-101	c.1708C>T (p.R570X)/ c.6025G>A (p.A2009T) Compound Heterozigot	3.derece	Derin	prelingual

Genetik mutasyon tespit edilen ailelerin pedigrileri ve mutasyonları aşağıda sunulmuştur.

Aile Tablosu 1—1321 nolu aile

(*SLC26A4* geni c.1198delT (p.C400VfsX32) homozigot mutasyonu saptanmıştır)

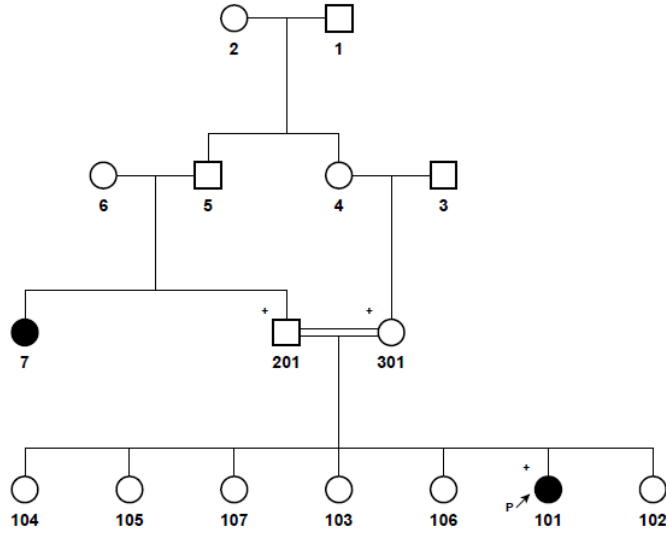
Family 1321



Aile Tablosu 2—1328 nolu aile

(*GJB2* geni c.35delG homozigot mutasyonu saptanmıştır)

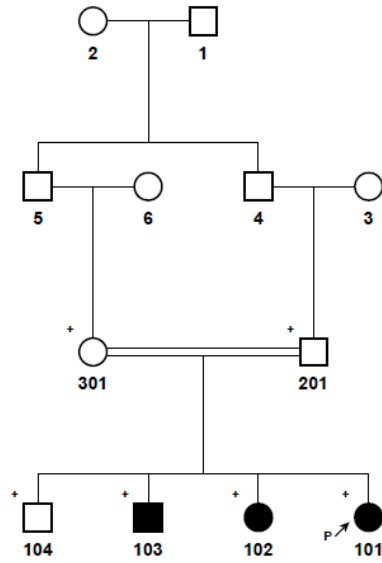
Family 1328



Aile Tablosu 3—1332 nolu aile

(*MYO15A* geni c.10361delT homozigot mutasyonu saptanmıştır)

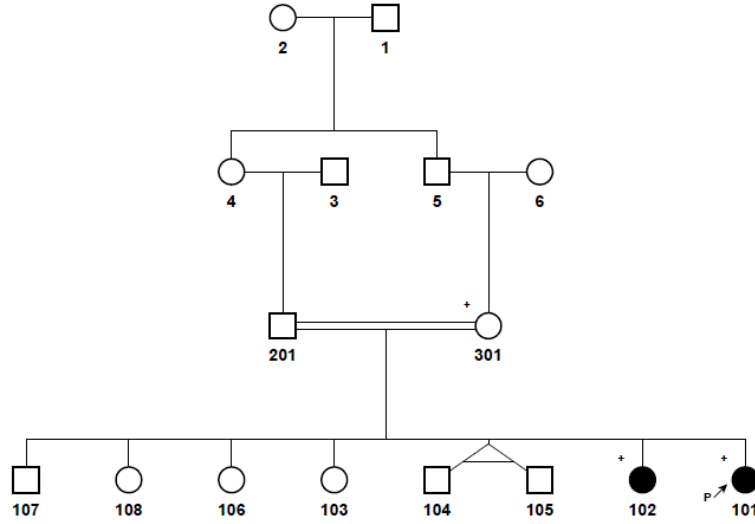
Family 1332



Aile Tablosu 4—1347 nolu aile

(*GJB2* geni p.L90P homozigot mutasyonu saptanmıştır)

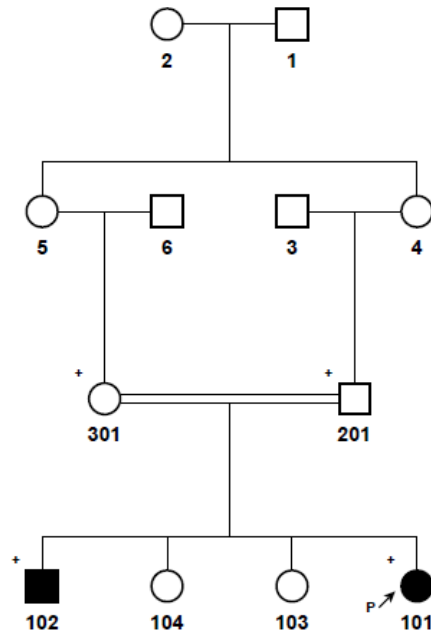
Family 1347



Aile Tablosu 5—1354 nolu aile

(*TMIE* geni c.250C>T; (p.R84W) homozigot mutasyonu saptanmıştır.)

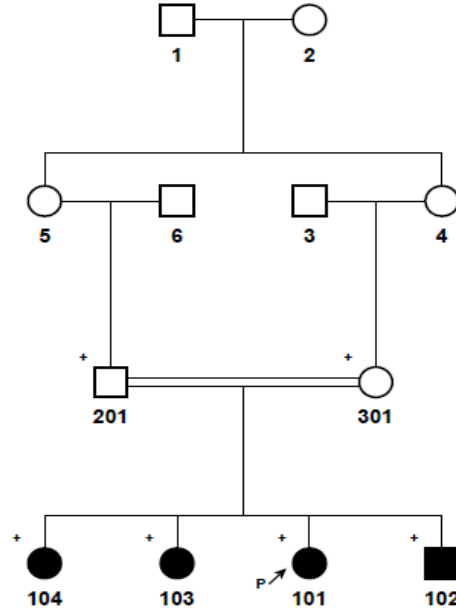
Family 1354



Aile Tablosu 6—1355 nolu aile

(*GJB2* geni 3172G>A / 3172G>A homozigot mutasyonu saptanmıştır)

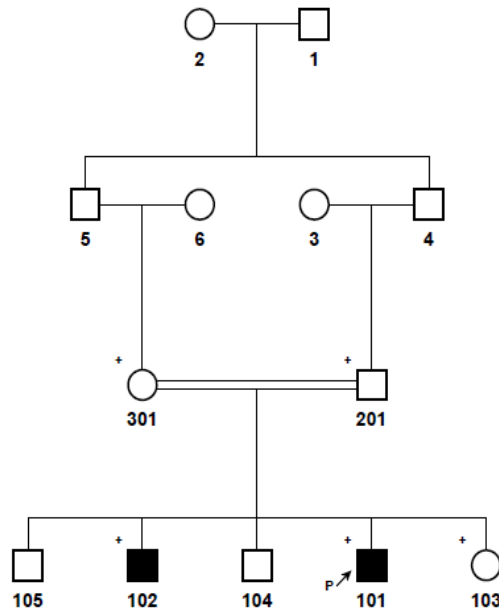
Family 1355



Aile Tablosu 7—1356 nolu aile

(*GIPC3* geni c.508C>A; (p.H170N) homozigot mutasyonu saptanmıştır.)

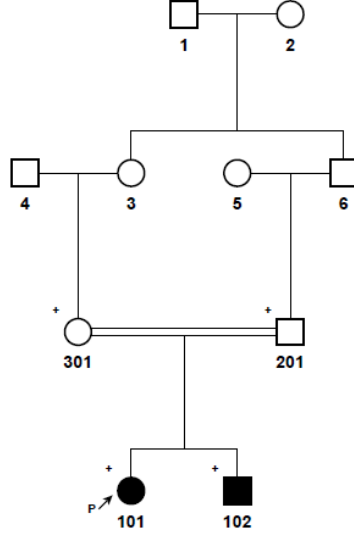
Family 1356



Aile Tablosu 8—1364 nolu aile

(*MYO6* geni c.1015C>T(p.R339W) homozigot mutasyonu saptanmıştır)

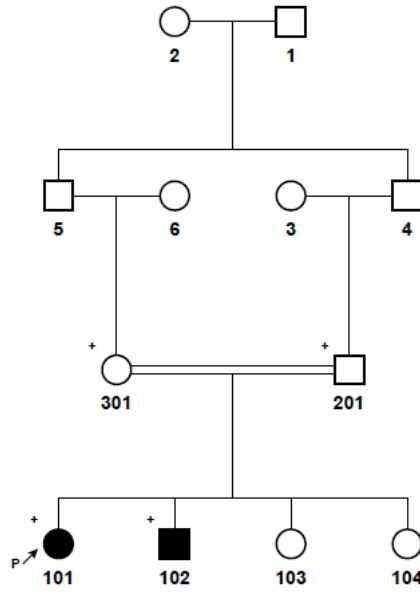
Family 1364



Aile Tablosu 9—1366 nolu aile

(*ESRRB* geni c.1018G>T (p.E340X) homozigot mutasyonu saptanmıştır)

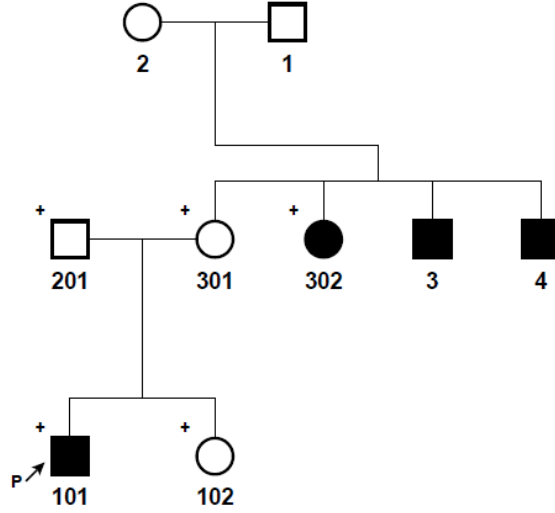
Family 1366



Aile Tablosu 10—1367 nolu aile

(*GJB2* geni c.299-300del/c. 35delG compound heterozigot saptanmıştır)

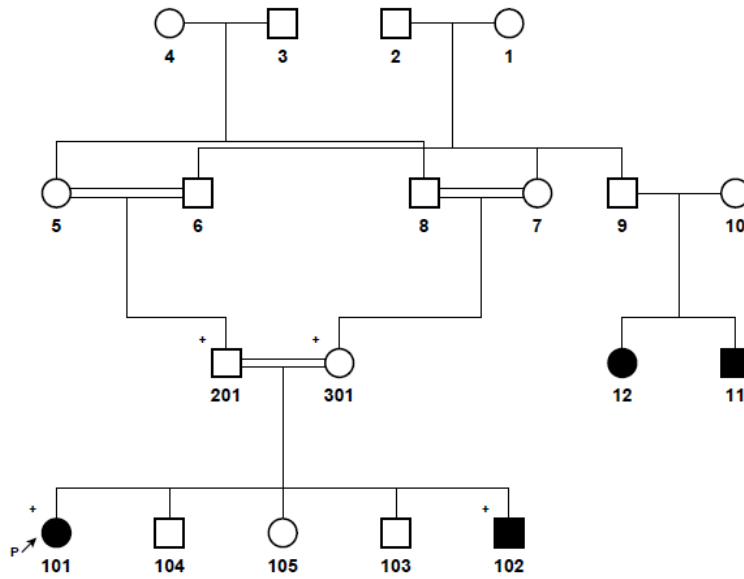
Family 1367



Aile Tablosu 11—1368 nolu aile

(*TMPRSS3* geni c.1126G>A (p.G376S) homozigot mutasyonu saptanmıştır)

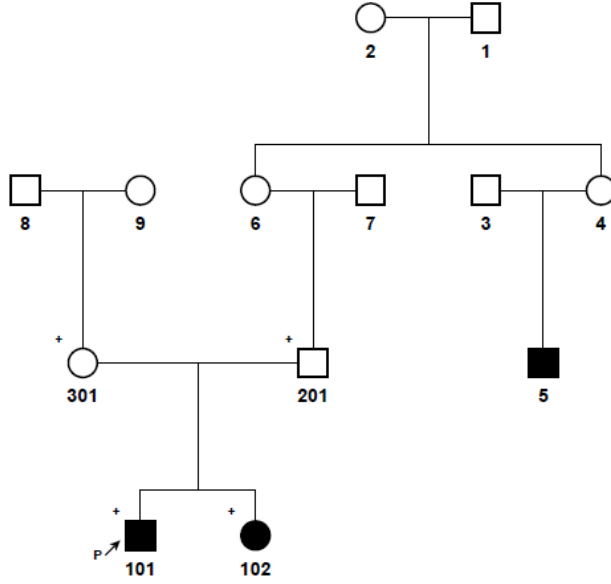
Family 1368



Aile Tablosu 12—1369 nolu aile

(*TMIE* mutasyonu c.250C>T; (p.R84W) homozigot mutasyonu saptanmıştır)

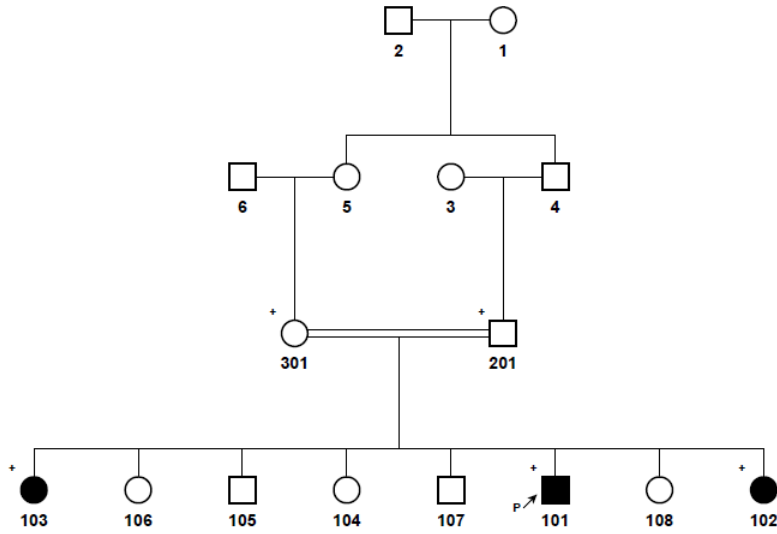
Family 1369



Aile Tablosu 13—1372 nolu aile

(*ESRRB* geni c.1018G>T (p.E340X) homozigot mutasyonu saptanmıştır)

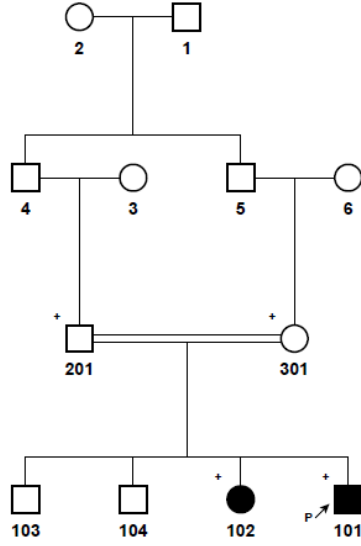
Family 1372



Aile Tablosu 14—1402 nolu aile

(*TMIE* geni c.250C>T; (p.R84W) homozigot mutasyonu saptanmıştır)

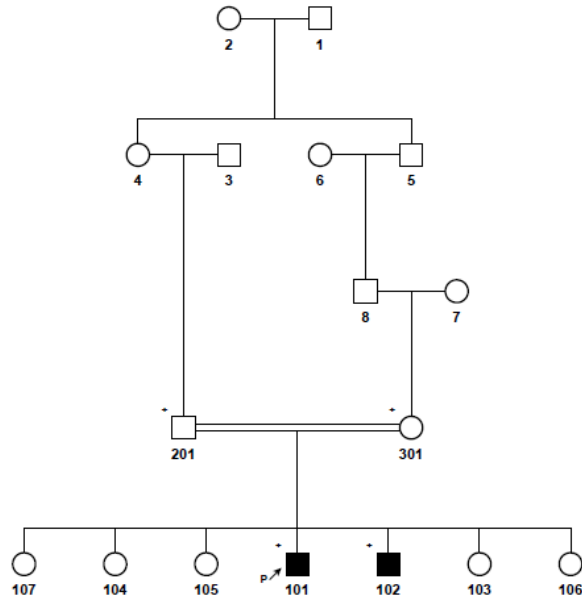
Family 1402



Aile Tablosu 15—1404 nolu aile

(*MYO7A* geni c.1708C>T (p.R570X) / c.6025G>A (p.A2009T) compound heterozigot mutasyonu saptanmıştır)

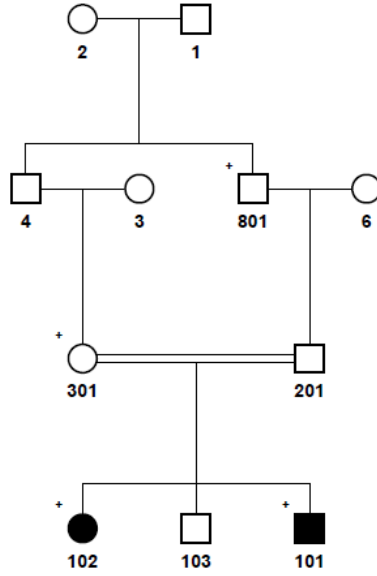
Family 1404



Aile Tablosu 16—1405 nolu aile

(*MYO15A* geni c.8309_8311delAGG homozigot mutasyonu saptanmıştır)

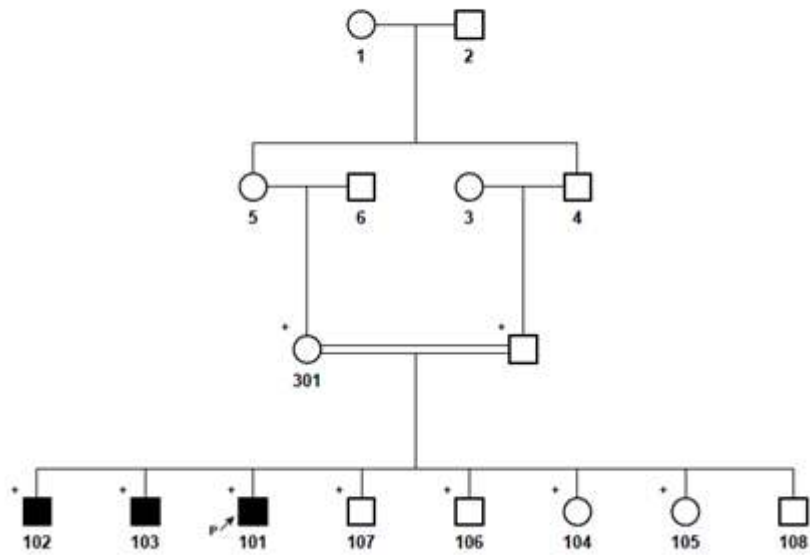
Family 1405



Aile Tablosu 17—1410 nolu aile

(*TMPRSS3* geni c.436G>A p.G146S homozigot mutasyonu saptanmıştır)

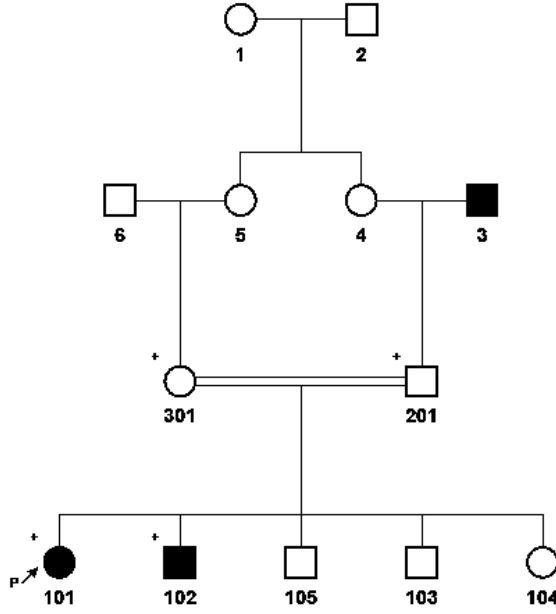
Family 1410



Aile Tablosu 18—1418 nolu aile

(*SLC26A4* geni c.1061T>C (p.F354S) homozigot mutasyonu saptanmıştır.)

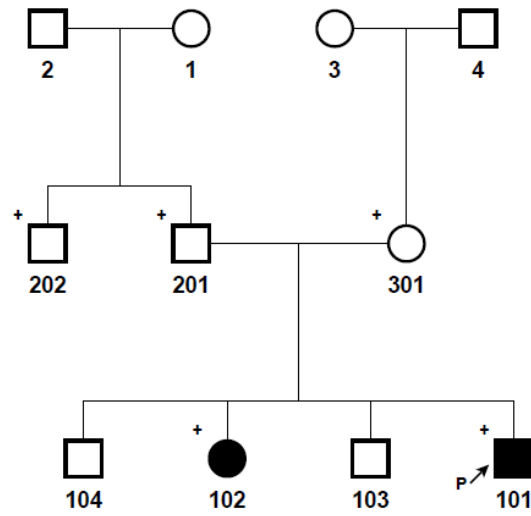
Family 1418



Aile Tablosu 19—1491 nolu aile

(*GJB2* geni c.35delG Homozigot mutasyonu saptanmıştır)

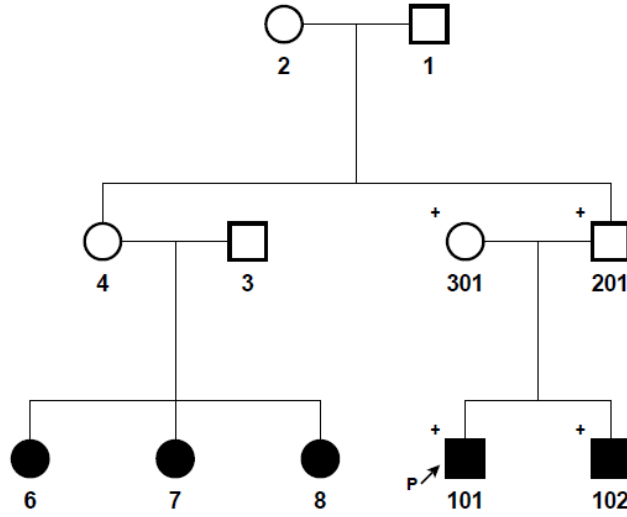
Family 1491



Aile Tablosu 20—1493 nolu aile

(*GJB2* geni c.35delG Homozigot mutasyonu saptanmıştır)

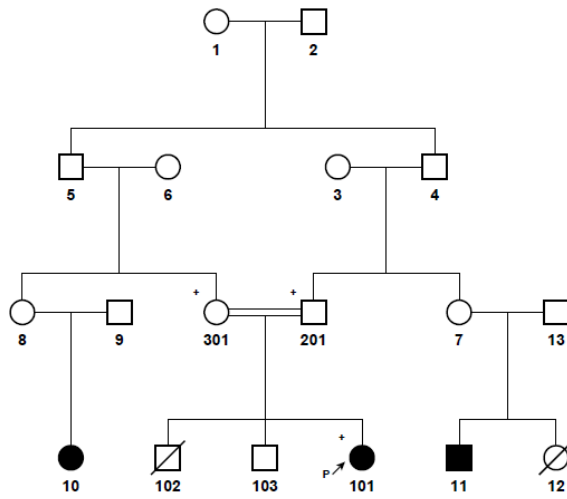
Family 1493



Aile Tablosu 21—1494 nolu aile

(*GJB2* geni c.35delG Homozigot mutasyonu saptanmıştır)

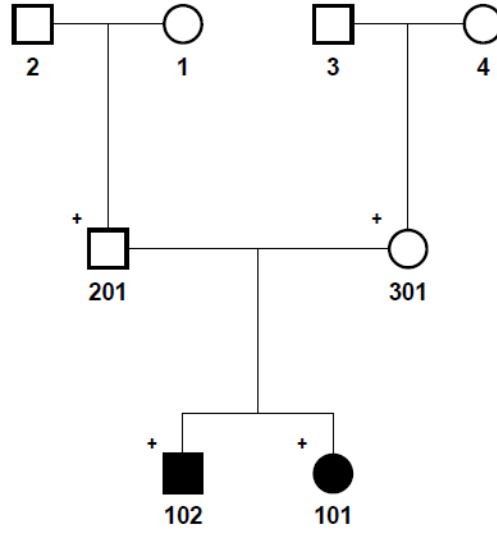
Family 1494



Aile Tablosu 22—1580 nolu aile

(*TMIE* geni c.250C>T; (p.R84W) homozigot mutasyonu saptanmıştır)

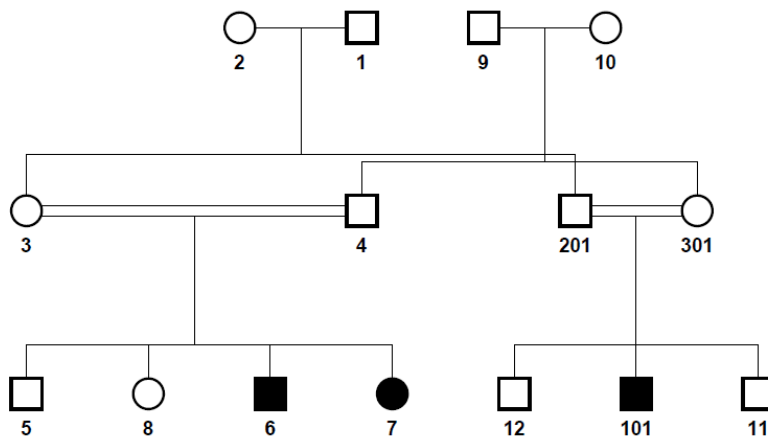
Family 1580



Aile Tablosu 23—2130 nolu aile

(*MYO15A* genip.Glu2696Lys homozigot mutasyonu saptanmıştır)

Family 2130



5. TARTIŞMA

İşitme kayıpları toplumda sık görülen konjenital anomalilerdendir. İşitme kayıplarının büyük kısmını genetik nedenli işitme kayıpları oluşturur. Çalışmamızda Diyarbakır ve çevresinde tespit edilen ailesel işitme kayıplarının genetik analizinin yapılıp saptanan mutasyonların literatür yardımı ile prevelanslarının karşılaştırılması, bunun yanında akraba evlilikleri ile genetik işitme kaybının ilişkisi, saptanan genetik mutasyonların fenotipe ne düzeyde yansıdığının incelenmesi amaçlanmıştır.

İşitme kaybı ile ilgili klasik gen keşif yöntemlerini kısıtlayan belli başlı faktörler bulunur. Bunların başında çok az sayıda işitme kaybından 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 yada monogenik olan hastalıklara neden olan mutasyonu saptamak için kullanılmaktadır (37,58).

Bugün bilinen yaklaşık 110 tane gendeki mutasyonlar nonsendromik işitme kaybı ile ilişkilendirilmiştir (8). 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 (37) .

Literatüre bakıldığında çalışmaların en sık işitme kaybı nedeni olarak görülen *CX26-GJB2* genindeki mutasyonların ve prevelanslarının tespitinde yoğunlaştığını görmekteyiz. Ancak gerek insan genom projesinin tamamlanması gerekse 2009 sonrasında tüm ekzom sekanslama yöntemini de içeren ileri teknoloji sekanslama ve

analiz yöntemlerinin çalışmalarda yer almasıyla bu alanda hızlı bir atılım başlayıp oldukça fazla genetik heterojenitenin bulunduğu işitme kaybının genetiğinin analizinde mesafe kaydedilebilmiştir(41).

Daha önce yapılmış çalışmalara bakıldığında çalışmaların daha çok bölgesel bazda ve sınırlı sayıda örneklem grubuyla yapıldığı görülmektedir. Çalışmaların sonuçlarının ise bölgesel prevalans farkları ile birlikte genel olarak birbirini desteklediği görülmektedir.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 57 aileden %40 oranında genetik mutasyon saptadık. Çalışmamızda literatür verileriyle uyumlu olarak ensık nonsendromik işitme kaybı yapan mutasyonu *GJB2* (%12.28) olarak tespit ettik. Türkiye’de yapılan çalışmalara bakıldığında Bozdoğan ve ark. (59) Çukurova bölgesindeki *GJB2* prevalans çalışmasında 77 nonsendromik işitme kayıplı hastanın 16’sında *GJB2* (%20) mutasyonu tespit etmişlerdir. Tarkan ve ark. (60) Akdeniz bölgesinde yaptıkları 94 nonsendromik işitme kayıplı hastada *GJB2* geninin sadece 35delG mutasyonunu taramış bunların ise % 12.7’sinde tespit etmişlerdir. Yine Adana bölgesinde Arıcı’nın (36) yaptığı tez çalışmasında 65 nonsendromik işitme kayıplı hastada sadece *GJB2* genindeki 35delG mutasyonunu taramış 11’inde (%16) mutasyonu tespit etmiştir. Karamert ve ark. (61) yaptıkları çalışmalarında ise 65 hastanın 22 sinde *GJB2* (%33) mutasyonu saptadıklarını bunların 16’sının 35delG (%24) olduğunu belirtmişler. Uyguner ve ark. (62) Türkiye’deki *GJB2* mutasyon prevalansını %31.7 olarak tespit etmişlerdir. Türkiye’de ve dünyada nonsendromik işitme kayıplı hastalarda birçok çalışması bulunan Tekin ve ark. (7) 2007’de sunduğu çalışmasında otozomal resesif işitme kayıplarının en sık nedeni olan *GJB2* mutasyonunun %22 olduğunu ancak akraba evliliği olan ailelerde ise oranın %45’e çıktığını belirtmişlerdir.

Dünya’dan yapılan benzer yayınlara bakıldığında ise Kuveyt’li 100 hastada yapılan çalışmada tümü 35delG mutasyonu olmak üzere (%6) homozigot *GJB2* mutasyonu saptamıştır (63). İranlı 85 hastada *GJB2* mutasyon oranını % 18 olarak bildirmiştir (64). 1120 Japon hastada yapılan kohort çalışmasında %14-16 hastada

GJB2 mutasyonu tespit edilmiştir (65). Güney Sibirya bölgesinde yapılan çalışmada %15 oranında *GJB2* mutasyonu saptanmıştır (66). Doğu Hindistandan 215 hastalık çalışmada *GJB2* mutasyonunu %11.6 olarak saptanmıştır (67). Güney Hindistan bölgesindeki 303 hastalık çalışmada 33 hastada (%10.9) *GJB2* mutasyonu saptanmış ancak bu mutasyonların %86'sının W24X mutasyonu olduğunu 35delG mutasyonu saptanmadığını bildirilmiştir (68). Kuzey Çin bölgesinde yapılan 318 olguluk çalışmada en sık *SLC26A4* %6.92, ikinci sıklıkta ise *GJB2* %5.03 gen mutasyonu tespit edilmiştir (69). Çinde yapılan bir metaanaliz çalışmasında 18094 olguda en sık *GJB2* (% 16.34 oranında 235 delC ve %4.75 ise 299-300 delAT) saptandığını ikinci sıklıkta ise *SLC26A4* (%12.6 oranında IVS7-2A> G, %2.32 oranında 2168A> G) saptandığını belirtilmiştir (70). Çin'in Chengdu bölgesinde yapılan 17000 normal yenidoğandaki çalışmada, yeni doğan topuk kanlarından en sık bilinen işitme kaybı genleri ve mutasyonlarını olan *GJB2* (35delG, 235delC, 176del16 ve 299delAT), *SLC26A4* (IVS 7-2A> G, 2168A> G), *GJB3* (538C> T) ve mitokondrial DNA 12S rRNA (1494C> T, 1555A> G)'yı sanger yöntemi ile taranmış, sonuçta 542 (%0.3) yeni doğanda bu genleri pozitif bulunmuştur. Bunların %86.5'sinin *GJB2* ve *SLC26A4* mutasyonlarının, %2.7'sinin ise mitokondriyal mutasyonlar olduğu belirtilmiştir (71).

Çalışmamızda daha önce Türkiye'de ve diğer ülkelerde yapılan çoğu çalışmalar ile uyumlu olarak c.35delG (%7) mutasyonunu en sık *GJB2* mutasyonu olarak saptadık. *GJB2* gen mutasyonlarını analiz ettiğimizde bölgesel olarak mutasyonların sıklığı değişmektedir.

Türkiyeden ve dünyadan yayınlanan en sık *GJB2* mutasyonları verileri tablo 18'de sunulmuştur.

Tablo 18 Türkiyeden ve Dünyadan En sık *GJB2* gen mutasyonları

Çalışma	Populasyon	Örnek Büyüklüğü	En Sık Tespit Edilen <i>GJB2</i> Mutasyonu (%)
Çalışmamız 2017	Diyarbakır ve çevresi Türkiye	57	c.35delG %7
Adhikary 2009 (67)	Doğu Hindistan	215	W24X %5.58
Joseph ve Rasool (2009) (72)	Güney Hindistan	86	W24X %32.5
Padma ve ark. (2009) (68)	Güney Hindistan	303	W24X %7.9
Bhalla ve ark. (2009) (73)	Kuzey Hindistan	210	W24X %0.47
Zhu ve ark 2015(69)	Hebei, Kuzey Çin	318	235delC %5
Li H ve ark. 2012(70)	Çin	18094	235delC %16.34
Zhang ve ark. 2016(74)	Çin	339	c.235delC %20.65.
Bakhchane ve ark. 2016(75)	Fas	152	c.35delG %33.5
Al-Sebeih ve ark 2013(63).	Kuveyt	100	c.35delG %6
Najmabadi ve ark 2002(64)	İran	83	c.35delG %4.8
Tarkan ve ark. 2013(60)	Adana ve Çevresi Türkiye	94	c.35delG %10.6
Bozdoğan ve ark. 2015 (59)	Adana ve Mersin Çevresi Türkiye	77	c.35delG %3.9 V27I / E114G %3.9
Arıcı ve ark.2010(36)	Adana ve Çevresi Türkiye	65	c.35delG %13.8
Kaskalan ve ark.2014(76)	Elazığ ve Çevresi Türkiye	60	c.35delG %8.3
Ocak ve ark.2012(77)	Erzurum ve Çevresi Türkiye	50	c.35delG %14
Karamert ve ark 2011(61).	Türkiye	65	c.35delG %24.6
Uyguner ve ark. 2003(62)	Türkiye	120	c.35delG %10
Tekin ve ark. 2007(7)	Türkiye	406	c.35delG %15.5

Çalışmamızın birinci aşamasındaki *GJB2* ve mitokondriyal gen mutasyonları taramasından sonra bu mutasyonların tespit edilemediği aile numunelerinde WES yardımı ile daha nadir gözlenen mutasyonlar taranarak prevelans saptandı.

Yıldırım ve ark.'nın (78) genetik mutasyonların fenotipe yansımaları inceledikleri çalışmalarında *OTOF* mutasyonunun orta-ileri derece sensorinöral işitme kaybı ve işitsel nöropatiye yol açtığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda *OTOF* mutasyonu saptanmamıştır. Fenotip genotip ilişkilendirilemesinin incelendiği

Hoefsloot ve ark.'nın (79) çalışmalarında fenotipik olarak işitme kaybının tipini, başlama yaşını, işitme kaybının derinliğini, progresyonunu, işitme frekansları ile ilişkisini, sendromik olup olamamasını, aile hikâyesinin varlığını, vestibüler sistemle ilişkisini, unilateral ve bilateral oluşunu analiz etmişlerdir. *GJB2*, *GJB6*, *MYO15A*, *TMPRSS3*, *OTOF*, *PJVK*, *GIPC3*, *STRC*, *OTOG*, *KCNQ4* ve *GJB3*, *COCH*, *EYA4*, *POU4F3*, *SMPX*, *TECTA*, *TMC1*, *MYO6*, *SLC26A4*, *WFS1*, *ACTG1*, *MYO7A*, *USH1C*, *CDH23*, *PCDH15*, *USH1G*, *CIB2*, *COL11A2*, *KCNQ1*, *KCNE1*, *TIMM8A* genlerindeki mutasyonların daha önce aydınlatılmış fenotipik özellikleri ile ilişkisini saptamışlardır. Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların hepsi sensörinöral tipte işitme kayıplı, ailesel kalıtmı, sendromik olmayan hastalar olarak seçilmiştir. Çalışmamızdaki mutasyon saptanan hastalardan bir tanesinde tekrarlayan ani işitme atakları ile seyretmiş postlingual işitme kaybı mevcutken diğer bütün hastalarda (%95,6) prelingual başlangıçlı işitme kaybı anamnezi mevcuttu. Mutasyon saptadığımız hastaların %8,6'sında orta derece, %91,3'ünde ileri-derin derece işitme kaybı saptanmıştır. Bütün hastalardaki işitme kaybı bilateral idi. Ancak örneklem sayısı yetersizliği nedeniyle gen mutasyonu ile işitme kaybının düzeyi ilişkilendirilememiştir. Ayrıca çalışmamızda %83,6 oranında 3. derece akraba evliliği tespit edilmiştir.

Duman ve arkadaşlarının (80) Konneksin 26 negatif hastalardaki çalışmalarında *MYO15A* (9.9%), *TMIE* (6.6%), *TMC1* (6.6%), *OTOF* (5.0%), *CDH23* (3.3%), *MYO7A* (3.3%), *SLC26A4* (1.7%), *PCDH15* (1.7%), *LRTOMT* (1.7%), *SERPINB6* (1.7%) ve *TMPRSS3* (1.7%) sıklığında mutasyon tespit etmişlerdir. Bizde çalışmamızda %7 *TMIE*, %5.2 *MYO15A*, %3.5 *TMPRSS3*, %3.5 *SLC26A4*, %3.5 *ESRRB*, %1.7 *GIPC3*, %1.7 *MYO6*, %1.7 *MYO7A* tespit edilmiştir.

Sırmacı ve arkadaşları (81) Güneydoğu Anadolu Bölgesinde 258 ailede *TMIE* gen mutasyonları taramış, tespit ettikleri 8 ailenin 6'sında bizimde *TMIE* mutasyonu saptadığımız 4 hastamızda olan c.250C>T; (p.R84W) homozigot mutasyonunu saptamışlardır.

Gravina ve arkadaşları (41) Arjantin'de yaptıkları 94 hastalık çalışmalarında DFNB1 lokusunda bulunan *GJB2* ve *GJB6* gen mutasyonlarını tarayıp, 49'unda tespit etmişlerdir. Çalışmamızda *GJB6* mutasyonu saptanmamıştır.

Kuzeybatı Çin bölgesinde Han, Hui ve Tibet etnik kökenli Çinli 484 hastada yapılan çalışmada %33.06 hastanın işitme kaybının etyolojisini 3 gen mutasyonu (*GJB2* %16.12, *SLC26A4* %10.54, *mtDNA 1555A>G* %6.4) ile açıklamışlardır (82). Çalışmamızda farklı olarak bölgemizdeki işitme kaybının genetik nedenlerinin ilk üç sıklık sıralaması *GJB2* (%12.2), *TMIE* (%7), *MYO15A* (%5.2) olarak tespit edilmiştir.

Çin’de yapılan 318 olguluk çalışmada % 16.98 oranında *GJB2* mutasyonu, %25.47 oranında *SLC26A4*, %0.6 mitokondriyal *12SrRNA* mutasyonu tespit edilmiş fakat *GJB3* mutasyonu saptanmamıştır (69). Çalışmamızda %12 *GJB2*, %3.5 *SLC26A4* saptanmış, *GJB3* ve mitokondriyal mutasyon tespit edilememiştir.

Çin’in çeşitli bölgelerinde işitme kayıplı okul öğrencilerinde yapılan başka bir çalışmada % 18.31 oranında *GJB2*, % 13.73 oranında *SLC26A4*, %1.76 ise *mtDNA 1555A>G* mutasyonu tespit edilmiştir (83).

Yine Çin’deki nonsendromik işitme kayıplılarda yapılan genetik literatur analizinde 18094 kişiden %42’sinde genetik mutasyon tespit edilmiştir. Bu mutasyonlardan *GJB2* mutasyonlarından 235delC mutasyonu %16.34, 299-300delAT mutasyonu %4.75; *SLC26A4* ise %12.6 oranında IVS7-2A>G, %2.32 oranında 2168A>G; mitokondriyal mutasyonlar ise %5.21 oranında *mtDNA*’da *1555A>G*, %1.11 oranında 1494C>T saptanmıştır (70). Çalışmamızda bahsi geçen mutasyonlar saptanamadı. En sık saptanan 3 mutasyon ise *GJB2* (%12.2) (c.35delG %7,5), *TMIE* (%7), *MYO15A* (%5.2) olarak tespit edilmiştir.

Japonya’da 1120 hastada yapılan kohort çalışmasında %14-16 hastada *GJB2* mutasyonu tespit edilmiştir. Bu mutasyonlardan sonra ise sıklık sırasına göre *CDH23* ve *SCL26A4* mutasyonu görüldüğünü belirtmiştir (65). Çalışmamızda *CDH23* mutasyonu saptanmamıştır.

Bademci ve arkadaşları (84) birçok etnik kökenli Konneksin 26 negatif hasta grubunda en sık rastladıkları mutasyonları *MYO15A* (13%), *MYO7A* (11%), *SLC26A4* (10%), *TMPRSS3* (9%), *TMC1* (8%), *ILDR1* (6%), *CDH23* (4%) olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda *TMC1*, *ILDR1*, *CDH23* mutasyonları saptanamamıştır.

Tekin ve arkadaşlarının (2) 2016’da yayınladıkları ‘‘MiamiOtoGenes’’ isimli oluşturdıkları tarama kiti ile ileri teknoloji sekanslama yöntemlerinin yüksek

maliyetlerinin önüne geçerek bilinen işitme kaybı yapan genleri içeren kitin etkinliğini gösterilmiştir.

Çalışmamızda akraba evliliğinin sık görüldüğü Diyarbakır ve çevresinde ailesel nonsendromik işitme kayıplı bireylerde sık rastlanan gen mutasyonlarının yanı sıra daha önce bildirilen tüm gen mutasyonlarının incelenmesi ve yeni gen mutasyonlarının araştırılması amaçlanmıştır. Literatür ile uyumlu olarak bölgemizde de en sık *GJB2* genindeki c.35delG mutasyonu tespit edilmiştir. Diğer saptanan gen mutasyonları ise literatürdeki çalışmaların paralelinde olup ülkesel ve bölgesel olarak sıklık sıraları değişmektedir.

İşitme kayıplı bireyler konuşabilme becerisinde gerilik ve yokluğu dışında; duygusal ve zihinsel gelişme geriliği, sosyal uyumsuzluk gibi tehlikeler altındadır. Sık rastlanan bu anomali öncelikle erken teşhis edilebilmeli koklear implant ve işitme cihazları ile eğitim programlarına entegre rehabilite edilmeye çalışılmalıdır. Koruyucu hekimlik felsefesiyle riskli ailelere genetik nedenli işitme kayıplarının prenatal teşhis ve tedavi yöntemleri, rehabilitasyon yöntemleri hakkında ebeveynlere bilgi verilmelidir. Bugün yüksek maliyetler nedeniyle bu analizler rutin tarama programlarında bulunmamaktadır. Teknolojik ilerlemeler sayesinde bu analizlerin süresi ve maliyetleri de düşmektedir. Günümüzde hızla ilerleyen genetik teşhis ve tedavi yöntemleri ile birlikte yakın zamanda işitme kayıplarının bir kısmının rehabilite edilebilir değil tedavi edilebilir hastalıklar olarak değerlendirilebileceği öngörülmektedir. Bu nedenle hekimlerin prenatal tanı ve gen tedavi yöntemleri hakkında da bilgi sahibi olması gerekeceğide öngörülmektedir.

Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz nonsendromik işitme kayıplı bireylerin genetiğinin prevalans verilerini bölgemize ait ilk kapsamlı veriler olması nedeniyle literatüre önemli katkı sağlayacağını düşünüyoruz. Çalışmamızın henüz ülkemizde yayınlanmamış geniş kapsamlı nonsendromik işitme kayıplı bireylerin genetiğinin incelendiği metaanalizlere kaynak veri olacağını düşünüyoruz. Ayrıca yenidoğan tarama programlarına entegre edilebilecek yada riskli bireylerin referans merkezlerde dahil edilebileceği, oluşturulacak daha düşük maliyetli tarama kitlerinin işitme kaybının erken teşhisine katkı sağlayacağına inanıyoruz. Ayrıca riskli ailelere genetik danışmanlık ile birlikte prenatal teshiş imkanın sağlanması gerektiğini düşünüyoruz.

6. SONUÇ

Çalışmamızda 57 aileden 23'ünde (%40) işitme kaybını açıklayacak şekilde homozigot ve birleşik heterozigot mutasyon tespit edilmiştir.

Mutasyon tespit edilen hastaların %91,3'ünde ileri-derin derece işitme kaybı mevcuttu. Bu hastaların tümü bilateral işitme kaybı olup %95,6'sı prelingual başlangıçlı idi. Mutasyon saptanan hastaların % 82,6 sında üçüncü derece akraba evliliği mevcuttu.

Yedi ailede *CX26-GJB2* (DFNB1A) mutasyonu, dört ailede *TMIE* (DFNB6), üç ailede *MYO15A* (DFNB3) mutasyonu, iki ailede *SCL26A4* (DFNB4) mutasyonu, iki ailede *ESRRB* (DFNB35) mutasyonu, bir ailede ise *GIPC3* (DFNB15/72/95) mutasyonu, bir ailede *MYO6* (DFNB37) mutasyonu, bir ailede *MYO7A* (DFNB2) mutasyonu işitme kaybı ile ilişkilendirilmiştir.

Çalışmamızda yeni gen mutasyonu tespit edilememiştir.

Örneklem sayısı yetersizliği nedeniyle gen mutasyonu ile işitme kaybı düzeyi ilişkilendirilememiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Duman D. Otozomal resesif işitme kayıplı ailelerde otozigozite taraması ile myo7a mutasyonlarının gösterilmesi. Ankara: Ankara üniversitesi; 2011.
2. Tekin D, Yan D, Bademci G, Feng Y, Guo S, Foster J, 2nd, et al. A next-generation sequencing gene panel (MiamiOtoGenes) for comprehensive analysis of deafness genes. Hearing research. 2016 Mar;333:179-84.
3. Nance WE. The genetics of deafness. Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2003;9(2):109-19.
4. Morton CC, Nance WE. Newborn hearing screening--a silent revolution. N Engl J Med. 2006 May 18;354(20):2151-64.
5. Tekin M, Arnos KS, Pandya A. Advances in hereditary deafness. Lancet. 2001 Sep 29;358(9287):1082-90.
6. Koç C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. 2013. p. 87-110.
7. Tekin M, Arici ZS. Genetic epidemiological studies of congenital/prelingual deafness in Turkey: population structure and mating type are major determinants of mutation identification. American journal of medical genetics Part A. 2007 Jul 15;143A(14):1583-91.
8. <http://hereditaryhearingloss.org> [database on the Internet]. 2016 [cited 7 june 2016].
9. Akyıldız N. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi-2: Ankara; 2002.p: 1-87
10. Johnson BJB. Baş ve Boyun Cerrahisi & Otolarengoloji. In: Korkut PDN, editor. Dördüncü baskı. Lippincott Williams & Wilkins2011. p. 1870-915.
11. Sulik KK CD. embryology of the ear. oxford university press: Toriello HV, Reardon W, Gorlin RJ (eds); 2004.
12. Işıldak H. Çok ileri derecede sensorinöral işitme kaybı nedeniyle koklear implantasyon yapılmış olan hastaların preoperatif ve postoperatif değerlendirilmesi ve koklear implantasyon başarı oranlarımız. İstanbul: İstanbul Üniversitesi 2011.
13. Onan E. İç kulak anomalisi olan koklear implant kullanıcılarında koklear implant sonuçları. Adana: Çukurova üniversitesi; 2015.
14. Donaldson JA DL, Lambert PM, et al. . Anson-Donaldson surgical anatomy of the temporal bone New york ; Raven Press 1992.
15. GT N. pathology of the ear and temporal bone baltimore ; williams & wilkins 1993.
16. 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. Paul W. Flint BHH, Valerie J. Lund, John K. Niparko, Mark A. Richardson, K. Thomas Robbins, and J. Regan Thomas, editor. Philadelphia2010.

17. John Jacop Ballenger JBS, Jr. Otorinolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. Şenocak D, editor. istanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2000. p:829-857
18. PW. Flint BH, VJ. Lund, JK. Niparko, MA. Richardson, KT. Robbins, JR. Thomas. Anatomy of the auditory system. Cumming's Otolaryngology Head and Neck Surgery. Philadelphia: Elsevier; 2010. p. pp.1831.
19. Chien W, Lee, DJ. Physiology of the auditory system. In: PW. Flint BH, VJ. Lund, JK. Niparko, MA. Richardson, KT. Robbins, JR. Thomas eds., editor. Cumming's Otolaryngology Head and Neck Surgery. Philadelphia,: Elsevier; 2010. p. pp.1838-40.
20. Lim DJ, Kalinec F. Cell and molecular basis of hearing. Kidney international Supplement. 1998 Apr;65:S104-13.
21. Coucke PJ, Van Hauwe P, Kelley PM, Kunst H, Schattelman I, Van Velzen D, et al. Mutations in the KCNQ4 gene are responsible for autosomal dominant deafness in four DFNA2 families. Hum Mol Genet. 1999 Jul;8(7):1321-8.
22. Schulze-Bahr E, Wang Q, Wedekind H, Haverkamp W, Chen Q, Sun Y, et al. KCNE1 mutations cause jervell and Lange-Nielsen syndrome. Nature genetics. 1997 Nov;17(3):267-8.
23. Neyroud N, Tesson F, Denjoy I, Leibovici M, Donger C, Barhanin J, et al. A novel mutation in the potassium channel gene KVLQT1 causes the Jervell and Lange-Nielsen cardioauditory syndrome. Nature genetics. 1997 Feb;15(2):186-9.
24. Verhoeven K, Van Laer L, Kirschhofer K, Legan PK, Hughes DC, Schattelman I, et al. Mutations in the human alpha-tectorin gene cause autosomal dominant non-syndromic hearing impairment. Nature genetics. 1998 May;19(1):60-2.
25. Nance WE, Sweeney A. Evidence for autosomal recessive inheritance of the syndrome of renal tubular acidosis with deafness. Birth defects original article series. 1971 Mar;07(4):70-2.
26. Willems PJ. Genetic causes of hearing loss. N Engl J Med. 2000 Apr 13;342(15):1101-9.
27. Hubner CA, Jentsch TJ. Ion channel diseases. Hum Mol Genet. 2002 Oct 1;11(20):2435-45.
28. Noyan A. Yasamda ve Hekimlikte Fizyoloji. Ankara: Meteksan; 1999.
29. Smith RJH, Bale JF, White KR. Sensorineural hearing loss in children. The Lancet. 2005;365(9462):879-90.
30. Morton CC, Nance WE. Newborn Hearing Screening — A Silent Revolution. New England Journal of Medicine. 2006 2006/05/18;354(20):2151-64.
31. Jackler RK HP. Enlargement Of The Cochlear Aqueduct; fact or fiction? . Otolarygol Head Neck Surg. 1993;109:14-25.
32. Sennaroglu L, Saatci I. A new classification for cochleovestibular malformations. The Laryngoscope. 2002 Dec;112(12):2230-41.
33. Lİ XC EL, Lalwani AK, et al. A mutation in PDS causes non-syndromic recessive deafness. Nature genetics. 1998;18:215-7.

34. Kurumu Tİ. NÜFUS VE KONUT ARAŞTIRMASI 2011.
35. Mustafa Tekin TD, Gönül Bogoçlu, Armagan Incesulu, Elif Çomak, İnci İlhan,, Akar aN. Spectrum of GJB2 Mutations in Turkey Comprises Both Caucasian and Oriental Variants: Roles of Parental Consanguinity and Assortative Mating. *Human mutation*. 2003;608.
36. Arıcı P. Konjenital işitme kayıplarında genetik tarama. Adana: Çukurova üniversitesi; 2010.
37. Sırmacı A. Otozomal Resesif Sendromik Olmayan İşitme Kayıplı Üç Ailede İşitme Kaybından Sorumlu Genlerin Tüm Ekzom Sekanslama Yöntemi ile Belirlenmesi. Ankara: Ankara Üniversitesi; 2012.
38. Uchida Y, Sugiura S, Ando F, Nakashima T, Shimokata H. Molecular genetic epidemiology of age-related hearing impairment. *Auris Nasus Larynx*. 2011 Dec;38(6):657-65.
39. Finsterer J, Fellingner J. Nuclear and mitochondrial genes mutated in nonsyndromic impaired hearing. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2005 May;69(5):621-47.
40. Gasparini XEaP. The Connexin-deafness homepage. 2016; Available from: <http://davinci.crg.es/>.
41. Gravina LP, Foncuberta ME, Prieto ME, Garrido J, Barreiro C, Chertkoff L. Prevalence of DFNB1 mutations in Argentinean children with non-syndromic deafness. Report of a novel mutation in GJB2. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2010 Mar;74(3):250-4.
42. Heathcote K, Syrris P, Carter ND, Patton MA. A connexin 26 mutation causes a syndrome of sensorineural hearing loss and palmoplantar hyperkeratosis (MIM 148350). *Journal of medical genetics*. 2000 Jan;37(1):50-1.
43. Kalay E, Caylan R, Kremer H, de Brouwer AP, Karaguzel A. GJB2 mutations in Turkish patients with ARNSHL: prevalence and two novel mutations. *Hearing research*. 2005 May;203(1-2):88-93.
44. Liang Y, Wang A, Belyantseva IA, Anderson DW, Probst FJ, Barber TD, et al. Characterization of the human and mouse unconventional myosin XV genes responsible for hereditary deafness DFNB3 and shaker 2. *Genomics*. 1999 Nov 1;61(3):243-58.
45. Montenegro G, Powell E, Huang J, Speziani F, Edwards YJ, Beecham G, et al. Exome sequencing allows for rapid gene identification in a Charcot-Marie-Tooth family. *Ann Neurol*. 2011 Mar;69(3):464-70.
46. Scott DA, Wang R, Kreman TM, Sheffield VC, Karniski LP. The Pendred syndrome gene encodes a chloride-iodide transport protein. *Nature genetics*. 1999 Apr;21(4):440-3.
47. Wattenhofer M, Reymond A, Falciola V, Charollais A, Caille D, Borel C, et al. Different mechanisms preclude mutant CLDN14 proteins from forming tight junctions in vitro. *Human mutation*. 2005 Jun;25(6):543-9.

48. Van Laer L, Cryns K, Smith RJ, Van Camp G. Nonsyndromic hearing loss. *Ear and hearing*. 2003 Aug;24(4):275-88.
49. Piatto VB, Nascimento EC, Alexandrino F, Oliveira CA, Lopes AC, Sartorato EL, et al. Molecular genetics of non-syndromic deafness. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2005 Mar-Apr;71(2):216-23.
50. Maskos U, Southern EM. 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.
51. Maskos U, Southern EM. A novel method for the analysis of multiple sequence variants by hybridisation to oligonucleotides. *Nucleic Acids Res*. 1993 May 11;21(9):2267-8.
52. Adomas A, Heller G, Olson A, Osborne J, Karlsson M, Nahalkova J, et al. Comparative analysis of transcript abundance in *Pinus sylvestris* after challenge with a saprotrophic, pathogenic or mutualistic fungus. *Tree Physiol*. 2008 Jun;28(6):885-97.
53. Akar N. Klinik Moleküler Patolojiye Giriş. Ankara: AÜTF Antip AS Yayınları; 1999.
54. Klug W. Concepts of Genetics (Genetik Kavramlar). Sibel Sümer RÖ, Cihan Öner, Ay öğüş, Leyla Açık editor. Ankara: Palme yayıncılık; 2011.
55. Atik T, Bademci G, Diaz-Horta O, Blanton SH, Tekin M. Whole-exome sequencing and its impact in hereditary hearing loss. *Genetics research*. 2015;97:e4.
56. <http://cocukergen.thsk.saglik.gov.tr/>. Ulusal Yenidoğan İşitme Tarama Uygulama Rehberi. In: Bakanlık TCS, editor. Ankara2014.
57. American Academy of Pediatrics JCoIH. Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics*. 2007 Oct;120(4):898-921.
58. Ng SB, Buckingham KJ, Lee C, Bigham AW, Tabor HK, Dent KM, et al. Exome sequencing identifies the cause of a mendelian disorder. *Nature genetics*. 2010 Jan;42(1):30-5.
59. Bozdogan ST, Kuran G, Yuregir OO, Aslan H, Haytoglu S, Ayaz A, et al. The Prevalence of Gap Junction Protein Beta 2 (GJB2) Mutations in Non Syndromic Sensorineural Hearing Loss in Cukurova Region. *J Int Adv Otol*. 2015 Aug;11(2):118-21.
60. Tarkan O, Sari P, Demirhan O, Kiroglu M, Tuncer U, Surmelioglu O, et al. Connexin 26 and 30 mutations in paediatric patients with congenital, non-syndromic hearing loss treated with cochlear implantation in Mediterranean Turkey. *The Journal of laryngology and otology*. 2013 Jan;127(1):33-7.
61. Karamert R, Bayazit YA, Altinyay S, Yilmaz A, Menevse A, Gokdogan O, et al. Association of GJB2 gene mutation with cochlear implant performance in genetic non-syndromic hearing loss. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2011 Dec;75(12):1572-5.

62. Uyguner O, Emiroglu M, Uzumcu A, Hafiz G, Ghanbari A, Baserer N, et al. Frequencies of gap- and tight-junction mutations in Turkish families with autosomal-recessive non-syndromic hearing loss. *Clinical genetics*. 2003 Jul;64(1):65-9.
63. Al-Sebeih K, Al-Kandari M, Al-Awadi SA, Hegazy FF, Al-Khamees GA, Naguib KK, et al. Connexin 26 gene mutations in non-syndromic hearing loss among Kuwaiti patients. *Med Princ Pract*. 2014;23(1):74-9.
64. Najmabadi H, Cucci RA, Sahebjam S, Kouchakian N, Farhadi M, Kahrizi K, et al. GJB2 mutations in Iranians with autosomal recessive non-syndromic sensorineural hearing loss. *Human mutation*. 2002 May;19(5):572.
65. Nishio SY, Usami S. Deafness gene variations in a 1120 nonsyndromic hearing loss cohort: molecular epidemiology and deafness mutation spectrum of patients in Japan. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 2015 May;124 Suppl 1:49S-60S.
66. capital Es CAY, Karafet TM, Morozov IV, Mikhalskaia VY, Zytsar MV, Bondar AA, et al. Whole Exome Sequencing Reveals Homozygous Mutations in RAI1, OTOF, and SLC26A4 Genes Associated with Nonsyndromic Hearing Loss in Altaian Families (South Siberia). *PloS one*. 2016;11(4):e0153841.
67. Adhikary B, Ghosh S, Paul S, Bankura B, Pattanayak AK, Biswas S, et al. Spectrum and frequency of GJB2, GJB6 and SLC26A4 gene mutations among nonsyndromic hearing loss patients in eastern part of India. *Gene*. 2015 Dec 1;573(2):239-45.
68. Padma G, Ramchander, P.V., Nandur, U.V., Padma, T. GJB2 and GJB6 gene mutations found in Indian probands with congenital hearing impairment. *Indian Academy of Sciences Journal of Genetics*. 2009;88.
69. Zhu J, Cao Q, Zhang N, Ge J, Sun D, Feng Q. A study of deafness-related genetic mutations as a basis for strategies to prevent hereditary hearing loss in Hebei, China. *Intractable Rare Dis Res*. 2015 Aug;4(3):131-8.
70. Li H, Li Q, Li H, Chen Y. [A literature review of epidemiological studies on mutation hot spots of Chinese population with non-syndromic hearing loss]. *Lin chuang er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Journal of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surgery*. 2012 Jul;26(13):589-94.
71. Lyu K, Xiong Y, Yu H, Zou L, Ran L, Liu D, et al. [Screening of common deafness gene mutations in 17 000 Chinese newborns from Chengdu based on microarray analysis]. *Zhonghua yi xue yi chuan xue za zhi = Zhonghua yixue yichuanxue zazhi = Chinese journal of medical genetics*. 2014 Oct;31(5):547-52.
72. Joseph AY, Rasool TJ. High frequency of connexin26 (GJB2) mutations associated with nonsyndromic hearing loss in the population of Kerala, India. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2009 Mar;73(3):437-43.
73. Bhalla S, Sharma R, Khandelwal G, Panda NK, Khullar M. Low incidence of GJB2, GJB6 and mitochondrial DNA mutations in North Indian patients with non-syndromic hearing impairment. *Biochemical and biophysical research communications*. 2009 Jul 31;385(3):445-8.

74. Zhang F, Xiao Y, Xu L, Zhang X, Zhang G, Li J, et al. Mutation Analysis of the Common Deafness Genes in Patients with Nonsyndromic Hearing Loss in Linyi by SNPscan Assay. *BioMed research international*. 2016;2016:1302914.
75. Bakhchane A, Bousfiha A, Charoute H, Salime S, Detsouli M, Snoussi K, et al. Update of the spectrum of GJB2 gene mutations in 152 Moroccan families with autosomal recessive nonsyndromic hearing loss. *European journal of medical genetics*. 2016 Jun;59(6-7):325-9.
76. Kaskalan E, Etem Onalan E, Kaygusuz I, Karlidag T, Keles E, Akyigit A, et al. Analysis of Gjb2 (Connexin 26) Mutation in Patients with Congenital Non-Syndromic Sensorineural Hearing Loss. *Turk Otolarengoloji Arsivi/Turkish Archives of Otolaryngology*. 2014;52(1):1-6.
77. Ocak Z, Tatar A, Yesilyurt A, Oztas S. Molecular diagnosis of autosomal recessive non-syndromic hearing losses. *Abant Medical Journal*. 2012;1(2):45-50.
78. Yildirim-Baylan M, Bademci G, Duman D, Ozturkmen-Akay H, Tokgoz-Yilmaz S, Tekin M. Evidence for genotype-phenotype correlation for OTOF mutations. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2014 Jun;78(6):950-3.
79. Hoefsloot LH, Feenstra I, Kunst HP, Kremer H. Genotype phenotype correlations for hearing impairment: approaches to management. *Clinical genetics*. 2014 Jun;85(6):514-23.
80. Duman D, Sirmaci A, Cengiz FB, Ozdag H, Tekin M. Screening of 38 genes identifies mutations in 62% of families with nonsyndromic deafness in Turkey. *Genetic testing and molecular biomarkers*. 2011 Jan-Feb;15(1-2):29-33.
81. Sirmaci A, Duman D, Ozturkmen-Akay H, Erbek S, Incesulu A, Ozturk-Hismi B, et al. Mutations in TMC1 contribute significantly to nonsyndromic autosomal recessive sensorineural hearing loss: a report of five novel mutations. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2009 May;73(5):699-705.
82. Duan SH, Zhu YM, Wang YL, Guo YF. Common molecular etiology of nonsyndromic hearing loss in 484 patients of 3 ethnicities in northwest China. *Acta oto-laryngologica*. 2015 Jun;135(6):586-91.
83. Zhu Q, Liu X, Han D, Kang D, Zhang X, Jin Z, et al. [Molecular etiology of 573 patients with nonsyndromic hearing loss in 5 provinces of northwest region of China]. *Lin chuang er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Journal of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surgery*. 2007 May;21(10):460-2.
84. Bademci G, Foster J, 2nd, Mahdieh N, Bonyadi M, Duman D, Cengiz FB, et al. Comprehensive analysis via exome sequencing uncovers genetic etiology in autosomal recessive nonsyndromic deafness in a large multiethnic cohort. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2016 Apr;18(4):364-71.

8. EKLER

8.1. Hasta bilgi formu

SAGIR COCUKLARDA OYKU VE FIZIK MUAYENE

Isim: Tarih:
Dogum Tarihi: Arastirici:
Dogum Tarihi:
Dogum Yeri:
Cinsiyet:
Anne-Baba Isimleri:
Aile Adresi:
Telefon No:
Sagirligin Nedeni (Biliniyorsa):
Sagirlık Prelingual/Postlingual(Kisa Oyku):

Tek Hetsim Sekli izaret Di?:
(Bilindigi Kadarıyla):
Annemin Yası (Dogumda):
Gebelikte Ilac Kullanımı:
Diğer Gebelik Sorunları:
Preterm?:
Yenidogan Donemi Problemleri:
Exchange Transfusion Gerektiren Sarılık:
Yenidogan Doneminde Enfeksiyon:
Herhangi bir Nedenle Amniyotikozid Kullanımı (Ayrıntılı):
Gelişme Oyku (Özellikle Motor Ve Dil):
Zeka Sorunu:
Kronik Orta Kulak İltihabı:
Menenjit/Ensefalit:
Görme Bozukluğu? (Ayrıntılı- Kıtırma Kusuru, Gece Korku Vs.):
Guatr/Hipotiroidi(Ayrıntılı):
Sık İdrar Yolu Enfeksiyonu Veya Bilanen Böbrek/Üriner Sistemi Malformasyonu:
Yarık Damak/Dudak:
Diğer Konjenital Anomaliler:
Senkop/Ritm Bozukluğu:
Nörolojik Problemler (Hidrosefali/Nöbet Vs):
Tansiyon Yüksekliği:
Fizik Muayene:
Boy: (%) V.A: (%) Bas Cevresi:
Tansiyon: Dis Kantallar Arası: İc Kantallar Arası:
Kulak Boyu (Sag/Sol):
Bas Sekli (Normal/ Brakisefali/ Dolikosefali/Plagiosefali vs):
Saclar (Özellikle Erken Beyazlama ve Beyaz Bir Tutam var mı?):
Gözler (Renk, İki Göz Rengi Birbirinden Farklı mı?, Kıtırma Bozukluğu?, Retinitis Pigmentosa?):
Palpebral Fissürler Asağı Veya Yukarı Çekik mi?:
Kastlar Ortada Birleşiyor Mu?:
Burun Kanalları Az Gelişmiş Mi?:
Kulakların Yerleşimi Ve Yapısı:
Kulak Önünde Delik veya Tümör Var Mı ?(Tanımla):
Ağız ve Boğaz:
Boyun (Fistül?):
Göğüs:
Kalp (Ritm):
Karın:
GUS:
El/Ayak/Parmaklar/Turnaklar:
Deri (Hipo-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 Üyelerinin Laboratuvar Bulguları:
Pedigree (Akrabalık Muafaka Sorulacak, Her Ailede Munkunse En Az Ebeveynlerin Anne-Babasına Kadar Gidilecek, Akrabalık Durumunda Ortak Ataya Kadar Gidilecek, Butun Sagirlık- Retinitis Pigmentosa-Guatr-Yarık Damak-Dudak- Retina Yarılmaları- Böbrek Bozuklukları-Anı Ölüm-Hipertansiyon Not Edilecek)

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

Form MED47	ePrint ID: 20081138 Approved	Approval Date: 10/4/2013 Exp. Date: 10/3/2014
CONSENT FOR MEDICAL RESEARCH <i>Genetic Studies of Deafness</i> <i>John P. Hussman Institute for Human Genomics</i> <i>IRB #20081138</i>		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 bulundukları 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 bilgilerinizi 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		NAME: _____
CLINICAL RESEARCH CONSENT FORM		MRN: _____
Form D4000009E		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 tükrük toplama kiti veya yanak fırçasıyla (yumuşak fırçalı çubuk) hücre alınacaktır. Tükürük alımı için, bir kabın içine az miktarda tükrük 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
D4000008E

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) uyuşturulur. 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) Sağırılıkla 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 beldenen 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, sağırılıkla ilgili gen veya genler tanımlanmaya 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 verirsiniz, aşağıdakiler yapılacaktır:

Gizlilik

1. Sizin/çocuğunuzun gizliliği yasaların izin verdiği ölçüde korunacaktır.
2. Sizin veya çocuğunuzun 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 çocuğunuzun biyolojik örnekleri de dahil olmak üzere, çalışma süresince toplanan bilgiler, benzersiz numaralar kullanılarak kodlanacaktır. Kod anahtarını sadece Dr. Mustafa Tekin'in ve araştırma ekibinin kilit üyelerinin erişimiyle kısıtlanmış güvenli ve şifreyle korunan bir bilgisayar dosyasında saklanacaktır.
3. Sizin veya çocuğunuzun 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 çocuğunuzun 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. Kayıtlarınız 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 FORMForm
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: _____

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 bilgilerini resmi bir tıbbi kayıta 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 gerektikçe 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 FORMForm
D4000009E

NAME: _____

MRN: _____

AGE: _____ DOB: ____/____/____

CONSENT FOR MEDICAL RESEARCH
Genetic Studies of Deafness
John P. Hussman Institute for Human Genomics
IRE #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 katıldığınızla 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 tehlike altına 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 katılım 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 katılımınızın 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 sağırlık 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 kullanılacak olan biyolojik örneklerin ve sağlık bilgilerinin toplandığı yerdir.

Bilgi ve örneklerinin gelecekte kullanılması için binden fazla kişi çalışmaya alınacaktır. 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 kimliğini 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 izninizin 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.

Riskler 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 aşım duyarlılık veya alerji ve nadiren enfeksiyon olasılığı. Biyopsi alınan yer birkaç hafta içinde iyileşecek ve küçük bir yara izi kalacaktır.

Katılmadan 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 önyargıdan, 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 bilgilerimiz 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 anlaşılabilir 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**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: _____

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, Sağırılık Genetiği bulguları ve ilerlemesiyle ilgili güncel bilgileri vereceğiz.

4. Toplanan örnekler ve bilgiler sadece araştırma amaçlıdır. Genetik sağırılıkla ilgili olmayan tesadüfi araştırma bulguları sizinle veya akrabalarınızla paylaşılmayacaktır. Genetik sağırılıkla 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 olduğunuz son adrese gönderilecektir. Bu nedenle, eğer taşınırsanız bize haber vermeniz önem taşır. Bu araştırmanın parçası olmayan tıbbi tedavilerle 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. Sağırılığa yol açan genleri bulmakla, sağırılığın 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. Siz 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. Siz veya çocuğunuz bu araştırmaya katılmayı reddetmekte veya herhangi bir zamanda olurunuzu geri çekmekte serbestsiniz. Siz veya çocuğunuz çalışmadan ayrılmaya karar vermeniz 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.

Siz 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. Siz 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 FORM



Form
D4000009E

NAME: _____

MRN: _____

AGE: _____ DOB: ____/____/____

CONSENT FOR MEDICAL RESEARCH
Genetic Studies on Deafness
John P. Hussman Institute for Human Genomics
IRE #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 KABULÜ:

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 yaralarma 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

eProt 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> Miami Institute for Human Genomics IRB # 20081138	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 canım 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
IRB # 20081138

Subject Name: _____

Date of Birth: _____

First: _____ Last: _____

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 aramalısınız.

Çalışmadan (kan alma veya cilt biyopsisi prosedüründen) kaynaklanan yaralanmalarda kendi doktorunla konuşmalısınız; 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 8

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: _____

Form: _____ 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 8

10. ÖZGEÇMİŞ

İsim soyisim: Hayri YILDIRIM

Doğum Tarihi: 13 Mayıs 1987

Uyruk: TC

Medeni hali: Evli

Cep Tel : (0552) 2084078

E-mail: hayri.yildirim@dicle.edu.tr

hayrikbb@gmail.com.tr

Ev Adresi: Fırat mah. 567. Sok Hayatkent Bahçeşehir 2 Sitesi A2 blok no:44 Kayapınar/
Diyarbakır

Yabancı Dil: İngilizce (orta-ÜDS 63)

Mevzuniyet: 2011 Eskişehir Osmangazi Tıp Fakültesi

Çalıştığı kurumlar: Şanlıurfa Suruç 112 (2011-2012)

Suruç Mürşitpınar Aile Sağlığı Merkezi (2012)

Katıldığı Kongreler ve Kurslar:

37. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi 2015 Antalya

12. Türk Rinoloji Derneği Kongresi ve 4. Otoloji ve Nörootoloji Kongresi 2016
Antalya

Kulak Burun Boğaz Derneği Temporal Kemik Disseksiyon ve Endoskopik Sinüs
Cerrahisi Kadavra Disseksiyon Eğitim Kursu 2016 Ankara TOBB ETU

Yüz Plastik Cerrahi Derneği 10. Ulusal Toplantısı 2016 İzmir Ege Üniversitesi

Yayınlar:

1. 1. Yıldırım H, Gül A, Çetin M, Yılmaz B, Şengül E, Topçu İ. Burun kanaması
ve boğazda takılma hissi ile başvuran iki ayrı sülük enfestasyonu olgusu. Kulak Burun
Boğaz Uygulamaları. 2016; 4(2): 85-87

2. Gül A, Yıldırım H, Yılmaz B, Şengül E, Akdağ M, Özkan H, Topçu İ. Dış kulak
yolunda yabancı cisim tanılı 158 olgunun retrospektif analizi. 2014;2(3):122-125

3. Yılmaz B, Canan F, Şengül E, Özkurt F E, Tuna S F, Yıldırım H. Type D
personality, anxiety, depression and personality traits in patients with isolated itching
of the external auditory canal. The Journal of laryngology & otology 2016
Jan;130(1):50-5

Kongre Özet Kitaplarında Basılan Posterler

1. Yıldırım H, Yorgancılar A E, Yılmaz B, Arı Ş, Sizer B, Topçu İ. Konjenital Bilateral Nazolakrimal Duktus Kisti; Olgu Sunumu. 12. Türk Rinoloji ve 4. Ulusal Otoloji Nörootoloji Kongresi. 2016
2. Yıldırım H, Şengül E, Topçu İ. Frontal Sinüste Fungus Topu12. Türk Rinoloji ve 4. Ulusal Otoloji Nörootoloji Kongresi. 2016
3. Yıldırım H, Yorgancılar A E, Topçu İ. Nadir Bir Olgu; Pediatrik OSAS'a Neden Olan Posterior Nazal Septum Kaynaklı Hamartom.12. Uluslararası Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi 2016
4. Yıldırım H, Yorgancılar A E, Özkan H, Topçu İ. Nadir Bir Olgu; Bilateral Temporal Kemikte Eozinofilik Granulom. 37. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi 2015
5. Yıldırım H, Kınış V, Çetin M, Sizer B, Topçu İ. Nadir Bir Olgu; Kavum Konkadandan Penetran Yaralanma Sonucu Gelişen VII.,IX.,X.,XII. Sinir Paralizi. . 37. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi 2015
6. Sizer B, Karababa S, Gül A, Tuna S F, Yıldırım H, Topçu İ. Orbitaya Bası Yapan Dev Etmoid Mukosel Olgusu. 11. Türk Rinoloji Kongresi 2015
7. Sizer B, Karababa S, Kınış V, Gül A, Tuna S F, Yıldırım H, Topçu İ. Dev Etmoid Mukosel Olgusu. 11. Türk Rinoloji Kongresi 2015
8. Karababa S, Sizer B, Kınış V, Gül A, Tuna S F, Yıldırım H, Topçu İ. Bilateral Maksiller Sinüzite Neden Olan Dev Konka Bülloza Olgusu. 11. Türk Rinoloji Kongresi 2015
9. Karababa S, Sizer B, Şengül E, Tuna S F, Gül A, Yıldırım H, Topçu İ. Nadir Görülen Bir Olgu: Ektopik Yerleşimli Molar Diş. 11. Türk Rinoloji Kongresi 2015