

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

GENETİK SENDROMİK OLMAYAN İŞİTME
KAYIPLARINDA GJB2 (CONNEXIN 26) GEN
MUTASYONLARININ UZUN DÖNEM KOKLEAR İMPLANT
PERFORMANSI ÜZERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Merve YILDIZ

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr. Hakan TUTAR

ANKARA 2020

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

GENETİK SENDROMİK OLMAYAN İŞİTME
KAYIPLARINDA GJB2 (CONNEXIN 26) GEN
MUTASYONLARININ UZUN DÖNEM KOKLEAR İMPLANT
PERFORMANSI ÜZERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Merve YILDIZ

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr. Hakan TUTAR

ANKARA 2020

KABUL ve ONAY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Merve YILDIZ
Baba Adı	Resul
Doğum Yeri/Tarihi	18.08.1989/Diyarbakır
Diploma Tarihi / Diploma No	30.06.2013 / 2013-09-0141
Mezun Olduğu Fakülte	Ankara Üniversitesi Tıp Fak.
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Kulak Burun Boğaz Ana Bilim Dalı
İhtisas Süresi	Yıl: 5 Ay:0
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: GENETİK SENDROMİK OLMAYAN İŞİTME KAYIPLARINDA GJB2 (CONNEXİN 26) GEN MUTASYONLARININ UZUN DÖNEM KOHLEAR İMPLANT PERFORMANSI ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.

JÜRİ KARARI: Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir. Uzmanlık Sınavına girmeyi hak kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ:

BASKAN

Doç. Dr. Hakan TUTAR

ÜYE

Dr. Öğr. Üys. Recep KARAMERT

ÜYE

Doç. Dr. Süha BETON

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanması konusunda bilgi ve deneyimini benden esirgemeyen, kendisinden çok şey öğrendiğim değerli tez danışmanım Doç. Dr. Hakan Tutar’a,

Tez çalışmamın oluşması aşamasında hiçbir konuda ilgi ve yardımını esirgemeyen Dr. Öğr. Üys. Recep Karamert’e,

Uzmanlık eğitimim süresince engin tecrübelerini paylaşarak mesleki deneyimlerimin gelişmesinde büyük katkısı olan değerli hocalarıma,

Asistanlık süresince beraber çalıştığımız değerli asistan arkadaşlarıma ve tüm KBB hemşire, personel ve odyoloji bölümü çalışanlarına,

Her zaman yanımda olan ve her koşulda beni destekleyen anneme, babama ve kardeşlerime en derin minnet ve sevgilerimle, çok teşekkür ederim.

Merve YILDIZ

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	İ
TEŞEKKÜR	İİ
İÇİNDEKİLER.....	İİİ
KISALTMALAR	V
TABLO LİSTESİ	VI
ŞEKİL LİSTESİ	VII
RESİM LİSTESİ	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. KULAK ANATOMİSİ.....	5
2.1.1. Dış Kulak Anatomisi	5
2.1.2. Kulak Zarı (Timpanik Membran) Anatomisi	5
2.1.3. Orta Kulak Anatomisi	6
2.1.4. İç Kulak Anatomisi	7
2.1.4.1.Koklea	8
2.1.4.2. Corti Organı.....	10
2.2. İŞİTME FİZYOLOJİSİ	12
2.3. İŞİTME KAYIPLARI	18
2.3.1. Genetik İşitme Kayıpları	18
2.3.1.1 Sendromik Olmayan İşitme Kayıpları.....	19
2.4. KOKLEAR İMPLANT.....	23
2.4.1. Koklear İmplantın Tarihçesi.....	24
2.4.2. Koklear İmplantın Genel Özellikleri.....	25
2.4.3. Koklear İmplant İçin Adayların Belirlenmesi	26
2.4.4. İmplant Başarısını Etkileyen Faktörler	27
2.4.5. Koklear İmplantasyon Sonrası İşitsel, Konuşma ve Dil Performanslarının Değerlendirilmesi	28
3. MATERYAL VE METOD	36

3.1. HASTA SEÇİMİ VE YÖNTEM	36
3.2. KOHLEAR İMPLANT İŞİTSEL, KONUŞMA VE DİL PERFORMANSLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	37
3.3. MOLEKÜLER ANALİZ.....	37
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	40
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ	51
7. KAYNAKLAR.....	52
8. ÖZET.....	60
9. ABSTRACT	61
10. ETİK KURUL ONAYI	62
11. ÖZGEÇMİŞ	63

KISALTMALAR

ABR	: İşitsel beyin sapı cevabı (Auditory brainstem response)
CAP	: Categories of Auditory Performance
Cx	: Connexin
DFN	: Genetik sendromik olmayan işitme kayıpları
DNA	: Deoksiribonükleik asit
FDA	: Food and Drug Administration (Amerikan Besin ve İlaç Birliği)
GASP	: Glendonald Auditory Screening Procedure (Glendonald Açık Uçlu Cümle Testi)
GJB	: Gap junction protein beta (Hücreler arası bileşke proteini beta)
LİP	: Listening Progress Profile (Dinlemenin Gelişim Profili)
MAIS	: Meaningful Auditory Integration Scale (İşitsel Girdilerin Anlamlandırılmasının Ölçeği)
MTP	: Monosyllabic – Trochee – Polysyllabic Test (1-2-3 Hece Ayırt Etme Testi)
MUSS	: Meaningful Use of Speech Scale (Konuşmanın Anamlı Kullanımının Ölçeği)
OAE	: Otoakustik emisyon
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SIR	: Speech İntelligibility Ratings
SNİK	: Sensörinöral işitme kaybı

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: İşitsel performans kategorisi	29
Tablo 2: GASP soru cümle listesi	30
Tablo 3: Tek heceli kelime listesi	31
Tablo 4: Türkçe Erken Dil Gelişim Testi Formu	33
Tablo 5. Türkçe Erken Dil Gelişim Testi Formu	34
Tablo 6:Türkçe İfade Edici Dil Testi Formları	35
Tablo 7: Cinsiyete göre hastaların dağılımı	41
Tablo 8: Araştırmaya dahil edilen hastaların tanımlayıcı özellikleri	41
Tablo 9: Çalışmamızdaki hastalarda izlenen GJB2 mutasyonları.....	42
Tablo 10:Kohlear implant performans sonuçları analizi.....	43

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1:Koklea kesitinde membranöz labirent detayları	8
Şekil 2: Koklea kesitinde iç ve dış tüylü hücre organizasyonu.....	11
Şekil 3: Ossiküler zincirinin dönme eksenini boyunca hareketi	14
Şekil 4: A-B: Gezinen dalga modelinin şematik çizimi.	15
Şekil 5: Koklea kesitinde K^+ döngüsü	16
Şekil 6: Hücreler arası bileşkedeki connexin proteinlerinin yerleşimi	22

RESİM LİSTESİ

Resim 1: Koklear İmplantın İç ve Dış Parçaları	25
--	----

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İşitme kaybı doğumda en sık rastlanan duyuşal sistem bozukluğudur. Doğan her 1000 bebekten 1.33'ünde ileri derecede işitme kaybı bulunmaktadır (1).

Konjenital işitme kayıplarının %50'den fazlası genetik faktörler kaynaklı olup bunların da %70-80'inini nonsendromik genetik işitme kaybı oluşturmaktadır (1). Günümüzde herediter nonsendromik işitme kaybına neden olan 100'den fazla gen tanımlanmıştır (2). Sendromik olmayan herediter işitme kayıplı hastalarda en sık görülen mutasyonlar GJB2 geninde (%29) izlenmekle beraber diğer mutasyonlar SLC26A4 (%9), CDH23 (%7), MYO7A (%4), OTOF (%5), MYO15A (%3) ve LOXHD1 (%2) genlerinde izlenmiştir (2). Genetik işitme kayıpları kalıtım paternine göre otosomal resesif, otosomal dominant, X-kromozomuna bağılı ve mitokondriyal olarak sınıflandırılır (3,4). Genetik sendromik olmayan işitme kayıpları için sembol olarak DeaFNess'den üretilen DFN sembolü kullanılmaktadır. DFNA otozomal dominant form, DFNB otozomal resesif form için kullanılmaktadır. Sadece DFN ise X'e bağılı kalıtımı simgelemektedir (3,4). Sembollerin ardından eklenen rakamlar, kronolojik olarak mutasyon bölgesinin tespit edildiğı sırayı gösterir (4).

İşitme kayıpları hastanın fenotipine göre sendromik veya sendromik olmayan olmak üzere iki şekilde tanımlanır. Konjenital işitme kayıpları, beraberinde başka bulgu saptanmazsa nonsendromik, başka sistemik bulgu veya bulgular saptanırsa sendromik olarak adlandırılır. Sendromik olan ve olmayan işitme kayıplarının ayırıcı tanısında hikaye, fizik muayene ve laboratuvar bulgularından faydalanılır.

Sendromik olmayan işitme kayıplarının %80'i otosomal resesif tiptedir. Çalışmalar nonsendromik işitme kayıplarının da %50 kadarının connexin 26 (Cx26)'yı kodlayan tek genin mutasyonuna bağlı olduğunu göstermiştir (5). Kromozom 13q12'de yerleşmiş olan GJB2 geninde ortaya çıkan mutasyon anormal Connexin 26 protein sentezine neden olur. Histokimyasal çalışmalarda stria vasküleriste, spiral ligamentte ve intermediate hücreler gibi çeşitli destek hücrelerinde Connexin 26'nın varlığı gösterilmiştir (6,7).

Connexinlerin birleşerek oluşturdukları gap junctionlar, kokleada potasyum iyonlarının tüylü hücrelerden stria vaskülerise geçişine olanak sağlayarak normal işitme için kritik bir öneme sahip olan yüksek endokoklear potansiyeli oluştururlar (8). Bazı çalışmalarda bozulan Connexin 26 protein sentezinin iç kulaktaki bu potasyum döngüsünü bozarak işitme kaybına yol açtığı belirtilmiştir (9). Bu kanallar aynı zamanda elektriksel impulsların hücreler arası iletimini(10) , hücre metabolizmasını (11) ve diferansiasyonunu (12) regüle ederler. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ise bu proteinin eksikliğinde destek hücrelerinin fonksiyonlarının bozularak dış tüylü hücrelerin elektromotilitesi ve aktif koklear amplifikasyonun azalması gibi mikromekanik etkilerin (13) ve koklear gelişimsel bozuklukların (14) işitme kaybının patofizyolojisi ile daha ilgili olduğu belirtilmektedir (13).

GJB2 geninde görülen farklı mutasyonlar tanımlanmakla birlikte c.35delG mutasyonu ülkemizde ve dünya genelinde sendromik olmayan sensörinöral işitme kaybının en önemli sebebidir. Tek bir guanin nükleotidinin delesyona uğraması sonucunda oluşan c.35delG mutasyonunda çerçeve kayması işlevsiz Cx26 protein üretimiyle sonuçlanır (15). Ülkemizde diğer sık görülen

mutasyonlar bir çalışmada c.IVS1+1G>A, delE120, p.W24X, c.233delG, p.Q80R, c.310del1, c.299-300delAT, c.167delT, p.P184R, p.L90P, p.P173S, p.R127H, p.Q80K şeklinde belirtilmiştir (16). Mutasyonların sıklığı toplumlar arasında farklılık gösterebilmekle beraber dünyada en sık izlenen mutasyon 35delG iken özellikle 235delC, W24X ve V37I diğer sık görülen mutasyonlardır (17).

İşitme kaybına neden olan genetik mutasyonların tanımlanması ve bu mutasyonlara sahip hastaların kohlear implant performanslarının mutasyonlarla ilişkisi hastaların karar verme sürecini hızlandırmaktadır. İşitme kaybına ilk altı ayda müdahale edilerek işitme cihazı uygulanması, uygun hastalara koklear implant tatbiki ve uygun eğitimin verilmesiyle dil gelişiminin sağlanması mümkün olmaktadır. Diğer herediter hastalıkların hiçbirinde henüz bu denli başarılı bir fonksiyonel düzelme sağlanamamıştır. Bu gerçek tüm dünyada yenidoğan işitme taraması uygulanmalarının başlamasına yol açmıştır. Ülkemizde de işitme kaybı, yenidoğan döneminde taranan hastalıklardan biridir. İşitme taramalarıyla birlikte hastaların izole sosyal yaşam sürmelerine neden olan konjenital işitme kayıpları erken dönemde tanı alabilmektedir (18).

Koklear implantlar akustik uyarıyı, elektrik uyarısına çeviren sensörinöral işitme kayıplarının tedavisinde oldukça önemli işitme protezleridir. Koklear implantın performansı hastalar arasında ciddi değişiklikler göstermekle beraber koklear implant başarısını belirleyici muhtemel faktörlerden biri de işitme kaybının altında yatan sebeptir. İşitsel sistemin nöral ve/veya santral komponentlerinde hasara yol açan hastalıkların, koklear implant performansını herediter sendromik olmayan işitme kayıpları gibi primer olarak tüylü hücreleri etkileyen patolojilere kıyasla kötü yönde etkileyeceği kabul edilir (19,20).

Kokleaya sınırlı bir etki yarattığı bilinen bir sebep de GJB2’de meydana gelen ve sendromik olmayan işitme kaybına neden olan genetik mutasyonlardır (21). GJB2 kokleada belli lokalizasyonlarda eksprese olmakta ve GJB2 mutasyonu görülen hastalarda spiral ganglion hücreleri ve işitme siniri korunduğu düşünülmektedir (22). Bu mutasyonla ilgili iyi sonuçların bildirildiği erken dönem sonuçlarını kapsayan birçok çalışma bulunmakla beraber uzun dönemde bu iyi etkilerin korunup korunmadığına dair literatürde yer alan çalışma sayısı kısıtlıdır.

Bizim çalışmamız, genetik sendromik olmayan işitme kayıplarının en sık sebeplerinden biri olduğu kabul edilen GJB2 gen mutasyonlarının, koklear implant kullanan hastalarda uzun dönem işitsel performans, konuşma ve dil gelişimi üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KULAK ANATOMİSİ

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

1- Dış kulak

2- Orta kulak

3- İç kulak

2.1.1. Dış Kulak Anatomisi

Dış kulak; kulak kepçesi (aurikula), dış kulak yolu (DKY) ve timpanik membranın lateral yüzünden oluşur. Aurikula, DKY ile devam eden huni şeklinde kartilaj bir yapıdır. Dış kulak yolunun lateralde yaklaşık üçte birlik bölümünü kartilaj ve medialde de üçte ikilik kısmını kemik oluşturur. Uzunluğu yaklaşık 2,5 cm olarak ölçülür (23). DKY derisi kulak zarına doğru devam ederek kulak zarının dış tabakasını yapar. DKY'nin kıkırdak kısmında kıl, yağ ve serumen bezleri bulunur, ancak DKY kemik kısmında çok az sayıda serumen bezi mevcuttur, kıl folikülleri ve yağ bezleri bulunmaz.

2.1.2. Kulak Zarı (Timpanik Membran) Anatomisi

Timpanik membran dış kulak yolunun medial duvarını ve orta kulak boşluğunun lateral duvarının büyük bir kısmını oluşturur. Timpanik membran

santralde manubrium mallei ve periferde timpanik sulkus ile bağlantılı konkav bir yapıya sahiptir. En derin noktası santralde yer alan umbodur (23). Kulak zarının timpanik kemik içinde kalan parçası daha gergin olup pars tensa olarak adlandırılır.

Histolojik olarak 3 tabakadan oluşur; dışta DKY epiteli, içeride orta kulak mukozası ve bu ikisinin arasında fibröz tabaka bulunur. Rivinius çentiğini dolduran kulak zarı bölümü ise daha gevşektir ve pars flaccida (Shrapnell membranı) olarak adlandırılır.

2.1.3. Orta Kulak Anatomisi

Orta kulak, timpanik membran ile iç kulak arasında yer alan, ses dalgalarının iç kulağa iletilmesinde görev alan havalı boşluktur. Ortalama hacmi $0,5 \text{ cm}^3$ olarak ölçülmüştür. Orta kulak boşluğu timpanik anulusa göre olan konumlarına göre epitimpanum, mezotimpanum ve hipotimpanum olarak 3 bölümde incelenir. Mezotimpanum kulak zarının hemen medialinde kalan önde östaki tüpü ağzı ve arkada fasiyal sinire kadar olan bölümdür. Anulusun alt bölümü mezotimpanumun alt sınırını ve hipotimpanumun üst sınırını oluşturur. Kemikçik zincir, ilişkili ligamentler ve mukozal kıvrımlar mezotimpanum ile epitimpanik alanı birbirinden ayırır. Orta kulak ile iç kulak arasında sırasıyla malleus, inkus ve stapes olmak üzere üç tane hareketli kemikçik bulunur. Kemikçikler manubrium ile kulak zarına, ligamentum annulare ile oval pencereye, inkudomalleolar ve inkudostapedial eklemlerle birbirlerine bağlanırlar ve böylece kulak zarı ile iç kulak perilenfi arasında ses titreşimlerinin iletilmesini sağlarlar (24).

2.1.4. İç Kulak Anatomisi

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

Kemik labirent üç parçadan oluşur:

1- Koklea

2- Vestibül

3-Semisirküler kanallar

Zar labirent kemik labirenti aynen tekrar eder. Ancak zar yapılar kemik labirenti tamamen doldurmaz. Zar ve kemik labirentler arasında sodyumdan zengin perilenf, zar labirentin içinde ise potasyum iyonlarından zengin endolenf bulunur (23,24).

Zar labirent de kabaca 3 parçadan oluşur:

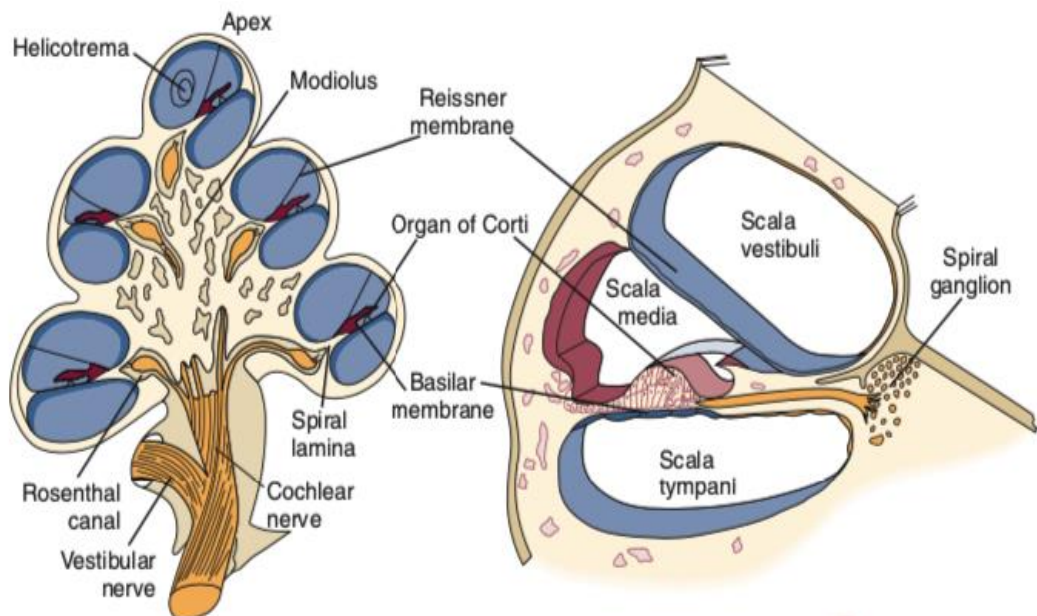
1- Koklea

2- Vestibülde yer alan iki otolit organı

3- Semisirküler kanallar

2.1.4.1.Koklea

Koklea, sıvılar içerisinde asılı ve vücudun en sert kemik dokusu tarafından çevrelenmiş hassas membranöz doku ağı olarak tanımlanabilir. Otik kapsül orta kulak kavitesine doğru incelik ve modiolus denilen daha iç kısımdaki kemik tüp ile septalar yoluyla ilişkilidir. Bu kemik septalar, kanallar veya skalalar şeklinde düzenlenmiş üç spiral içerir. Skala vestibuli oval pencereden başlayarak koklear apekse uzanır. Helikotrema denilen dar bir kanal yoluyla skala timpani ile ilişkilidir, skala timpani bazalde uzanır ve yuvarlak pencere membranında sonlanır. Bu iki skala perilemf içerir, skala media endolemf içerir. Kokleanın en özelleşmiş dokusu ve sensoryal hücrelerin yerleşim yeri, skala medianın membranöz dokuları içindedir. Skala media üstte reissner membranı, altta baziller membran ve lateralde spiral ligaman ile sınırlandırılır.



Şekil 1:Koklea kesitinde membranöz labirent detayları

Reissner membranı: Skala media ve skala vestibüliyi birbirinden ayırır. İnce bir zardır. Reissner membranı suya geçirgenken büyük moleküllerin geçişine engel olur. Bu şekilde perilenfteki büyük moleküllerin endolenfe geçmesi engellenmiş olur.

Lateral duvar: Spiral ligament dış duvarın en dışta kalan kısmıdır. İyon geçişinde görevli enzimlerden zengin hücrelerden oluşur. Fibroblast benzeri hücrelerden oluşan gevşek bağ dokusundan yapılmıştır. Spiral ligamanın iç tarafında stria vaskülaris ile spiral prominens bulunur. Stria vaskülaris, endolenfe komşu hücrelerdir. Yüzey genişliği ve kalınlığı bazal membrana doğru azalır. Çok katlı epitelden yapılmıştır. Stria vaskülariste üç çeşit hücre tanımlanmıştır; stria vaskülarisin esas fonksiyonel hücreleri olan marjinal hücreler endolenfatik elektriksel potansiyelden sorumludurlar. Endolenfin K^{+} 'dan zengin ve Na^{+} 'dan fakir iyon konsantrasyonunun sağlanmasında görev alırlar. İntermediate hücrelerin fagositoz özellikleri vardır, bazal hücreler ise bariyer görevi görürler. Spiral prominens, stria vaskülaris ile bazal membran arasına yerleşmiştir. Bu tabakanın iyon taşınmasında rolü olduğu sanılmaktadır (23,24).

Bazal membran: İşitme fonksiyonunda önemli görevi olan ve bağ dokusundan oluşan bir membrandır. Corti organı bazal membran üzerine yerleşmiştir. Genişliği bazal turdan başlayarak apikale doğru artar. Medialde pars arcuata lateralde pars pectinata olarak ikiye ayrılabilir. Bazal membran boyunca genişlik büyük değişiklikler gösterir. Bazal membran hareketlerinin ve frekansa özel hareketlerinin farklı olması, yani frekans analizi ve ses şiddetinin alınabilmesi, ancak bu sayede mümkün olabilir (23,24).

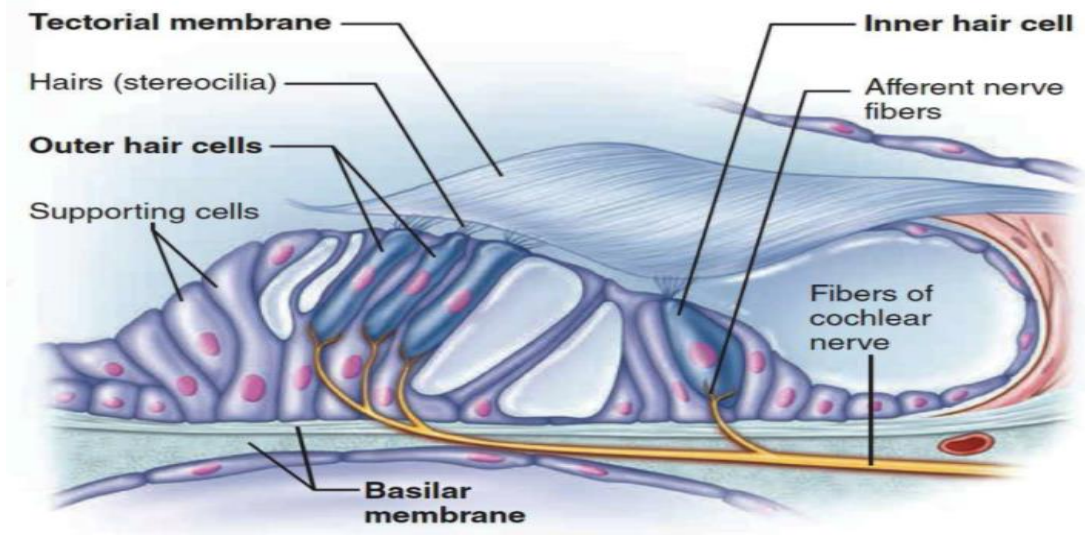
2.1.4.2. Corti Organı

İşitme fonksiyonunda görev alan en önemli yapıdır. Spiral olarak dizilmiş tüylü sensöryal hücrelerden ve baziler membran tarafından desteklenen destek hücrelerinden oluşur. Perilenfteki mekanik titreşimleri, sinir liflerini uyaran elektriksel akımlara dönüştürerek transdüksiyonda rol alır (25). Corti organı bazal turdan apikal tura doğru bazı değişiklikler gösterir. Örneğin; iç ve dış titreşim tüylü hücrelerin uzunlukları, sterosilyaların uzunlukları, Corti organının genişliği, sütun hücrelerinin başlıklarının uzunluğu, Hensen hücrelerinin yüksekliği apikale doğru giderek artar. Bunlar Corti organı fonksiyonunun değerlendirilmesinde önemlidir (23,24).

Sensöriyel hücreler, sterosilya olarak adlandırılan titreşim tüylere sahiptirler. Sterosilyalar hem iç hemde dış titreşim tüylü hücrelerin apikal kısmında bulunur. Uzunlukları bazal turdan apikal tura gittikçe artar. Ayrıca içten dışa doğru da uzunlukları gittikçe artar. İç titreşim tüylü hücrelerin sterosilyaları dış titreşim tüylü hücrelerin sterosilyalarına göre iki kat daha kalındır ve küp şeklindedir. Sterosilyalar gerçek silya değildirler. Titreşim tüyün kutiküler tabakasından uzanan uzun ve sert mikrovilluslardır. En uzunları en dışta bulunur ve uzunlukları içten dışa doğru artar. Sterosilyaların sertliğini içindeki aktin filamanı sağlar. Bunlar dik bir şekilde kutiküler tabakanın içine girerler. Her titreşim tüylü hücrenin apeksinde 6 veya 7 dizi sterosilya vardır. Dış titreşim tüylü hücrelerin en uzun sterosilyaları tektoryal membranın alt yüzüne bağlanır. Ancak kısa olan iç titreşim tüylü hücrelerin sterosilyaları tektoryal membranla ilişki kurmaz (24).

Dış titreşim tüylü hücreler: Bu hücreler silindirik ya da tepsi biçiminde olabilir. Corti organı içinde, apikal ya da bazal uçlarından Deiters hücrelerine ve

bunların parmaksı çıkıntılarına bağı olarak bulunurlar ve elektrik stimölasyonla kasılıp uzayabilirler (26).



Şekil 2: Koklea kesitinde iç ve dış tüylü hücre organizasyonu

İç titrekle tüylü hücreler: Bu hücreler vestibüler hücrelere benzerler ve bazı özellikleri ile dış titrekle tüylü hücrelerden ayrılırlar. Tek katlı hücre dizileri biçiminde yerleşmişlerdir ve destek hücreleri ile çevrilidirler. Bu hücrelerin taban kısmında birçok sinaptik sinir sonlanması görülür. Her afferent uca komşu sitoplazma içinde, bir presinaptik kalıp vardır. Efferent uçlar daha geniş veziküller içerir ve daha çok afferent uçlarla sinaps yaparlar (23).

Anteroinferior Serebellar Arter'in Labirentin Arter dalı ile iç kulak kanlanması sağlanır. Bu arter VIII. sinirle birlikte iç kulak yoluna girer.

Corti Organının Sinirleri: İç ve dış titrekle tüylü hücreler hem afferent ve hem de efferent sinir lifleri alırlar. Liflerin iç kulaktaki dağılımları farklıdır. Afferent

liflerin yaklaşık %90'ı iç titreşimli tüylü hücrelerle sinaps yapar. Geri kalan afferent sinir lifleri dış titreşimli tüylü hücrelere gider. İç ve dış titreşimli tüylü hücreleri innerve eden sinir lifleri, spiral ganglionda yerleşmişlerdir. Otonom sinir sistemine ilişkin lifler de spiral gangliondan geçerler (24).

İç Kulak Sıvıları: Endolenf ve perilenf olmak üzere ikiye ayrılır; endolenfte potasyum miktarı 145 mmol/l, sodyum miktarı ise 5 mmol/l civarındadır (23,24). Endolenfatik aralıkta potasyum iyonlarının yüksek olması nedeniyle oluşan pozitif elektrik yükünün kokleadaki endolenfatik potansiyeli oluşturduğu düşünülmektedir. Endolenf, koklear stria vaskülaris ve vestibüler koyu (dark) hücrelerce salgılanır. Perilenfin içeriği ekstrasellüler sıvı ve beyin omurilik sıvısı ile benzerlik gösterir. Potasyum 10 mmol/l, sodyum 140 mmol/l civarındadır. Perilenfatik alan, internal akustik kanal distali ve koklear aquaduktus yolu ile subdural boşluk ile ilişki içindedir. Bu nedenle perilenfin beyin omurilik sıvısından üretildiği düşünülmektedir. Ayrıca perilenfatik kapillerlerin ultrafiltratı ile de oluşabilmektedir (23,24).

2.2. İŞİTME FİZYOLOJİSİ

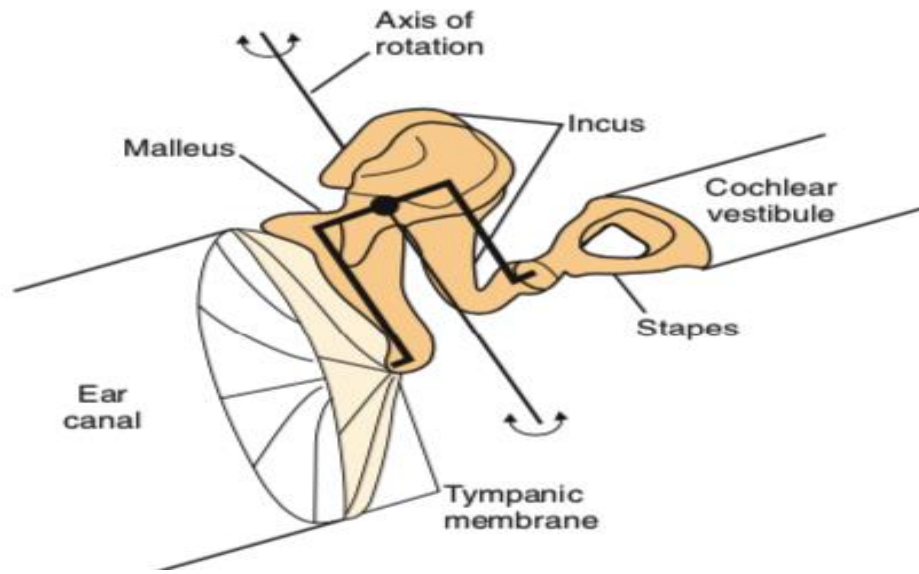
Atmosferde meydana gelen ses dalgalarının kulağımız tarafından toplanmasından beyindeki merkezlerde karakter ve anlam olarak algılanmasına kadar olan süreç işitme olarak adlandırılır ve işitme sistemi denen geniş bir bölgeyi ilgilendirir. Dış, orta ve iç kulak ile merkezi işitme yolları ve işitme merkezi bu sistemin parçalarıdır. İşitme birbirini izleyen birkaç fazda gerçekleşir. İşitmenin olabilmesi için ilk olarak ses dalgalarının atmosferden Corti organına iletilmesi gereklidir. Bu mekanik bir olay bizzat sesin kendi enerjisi ile sağlanır. Bu olaya

“iletim-conduction” denir. Corti organında ses enerjisi biyokimyasal olaylarla elektrik enerjisi haline dönüştürölür. Bu olaya “dönüşüm-transdüksiyon” denir.

İç ve dış titreşim tüylerde meydana gelen elektriksel akım kendisi ile ilişkili sinir liflerini uyarır. Bu şekilde sinir enerjisi frekans ve şiddetine göre değişik sinir liflerine iletilir. Yani ses, şiddet ve frekansına göre Corti organında kodlanmış olur. Bu olaya “neural coding” ya da “relay”adı verilir. Tek tek gelen bu sinir iletimleri işitme merkezinde birleştirilir ve çözölür. Yani sesin karakteri ve anlamı anlaşılır hale getirilir. Bu olaya “cognition” veya “association” denir (27).

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

sağlar. Bunu 2 temel özellik ile açıklamak mümkündür; timpanik membranın yüzey alanı stapes tabanının yüzey alanının yaklaşık 20 katıdır. Ses dalgalarının kulak zarına uyguladığı enerji stapes tabanına 20 kat artarak iletilir. Manibrium, inkus uzun kolundan 1,3/1 oranında daha uzundur ve böylece güç artarak iletilecektir (27).

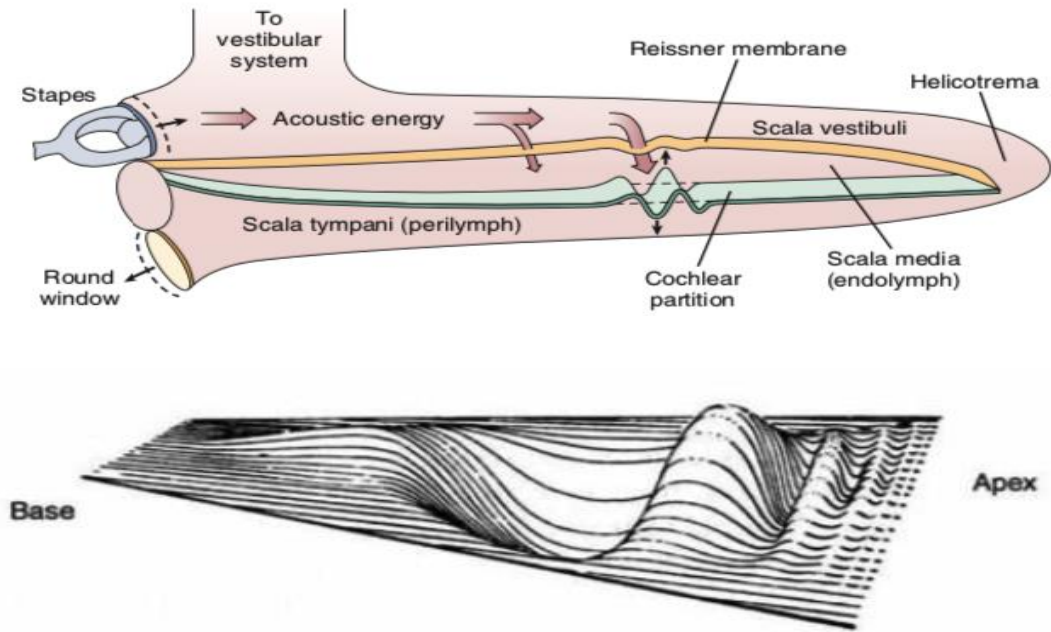


Şekil 3: Ossiküler zincirinin dönme eksenini boyunca hareketi

(<https://entokey.com/physiology-of-the-auditory-system/> adresinden alınmıştır.)

Ses dalgalarının perilenfe geçmesi ile hareketlenen perilenf baziller membranda bazal turdan apikal tura uzanan titreşimler meydana gelmesine neden olur. Bekesy, 1960 yılında kobaylar ve insan kadavraları üzerinde yaptığı çalışmalarla bu harekete gezinen dalga (travelling wave) adını vermiştir. Bazal membran bazal turda dar (0.12mm) ve gergin, apikal turda daha geniş (0.5mm) ve gerginliği azalmıştır. Bu fark nedeni ile ses dalgası, bazal turdan apikal tura kadar gezinen dalga ile götürülmüş olur. Bekesy'nin ortaya koyduğu diğer bir nokta da

baziller membran amplitüdlerinin değişkenlik gösteriyor olmasıdır. Baziller membran amplitüdü sesin frekansına göre değişiklik gösterir. Genellikle yüksek frekanslı seslerde bazal membran amplitüdüleri bazal turda en yüksektir. Buna karşılık alçak frekanslarda bazal membran amplitüdüleri apikal turda en yüksek seviyeye ulaşır (23).



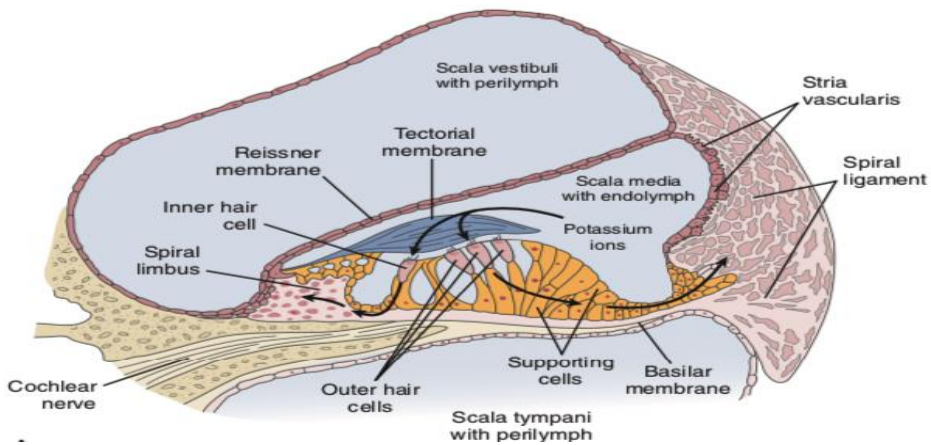
Şekil 4: A-B: Gezinen dalga modelinin şematik çizimi.

A: Geisler CD. From soundtosynapsephysiology of the mammalian ear. New York: Oxford University Press; 1998:51. B: (<http://www.cns.nyu.edu/adresinden> alınmıştır)

Baziller membran hareketleri titreşim hareketleri ile büyük ölçüde ilişkilidir. Özellikle dış titreşim hareketleri arttıkça baziller membran amplitüdüleri de artar. Dış titreşim hareketleri her birinin titreşim amplitüdünün en yüksek olduğu bir frekans vardır. Buna o titreşim hareketleri karakteristik frekansı ya da “best frequency” adı verilir. Dış titreşim hareketleri

frekans seçme (selectivity) özelliğine sahiptir (23). İç titreşim tüylü hücrelerin stereosilyaları tektoryal membran ile doğrudan ilişki kurmazken dış titreşim tüylü hücrelerin stereosilyaları tektoryal membran ile sıkı bir ilişki içindedir. Stereosilyaların tepelerinde spesifik olmayan iyon kanalları bulunur. Baziller membran hareketleri ile stereosilyalar hareket eder ve iyon kanalları hareketin yönüne göre açılır veya kapanır.

Endolenf içinde +80 mv'luk bir Endolenfatik Potansiyel vardır. Buna karşılık titreşim tüylü hücrelerin içinde ise negatif elektriksel yük bulunur. Bu yük iç titreşim tüylü hücrelerde -45 mv, dış titreşim tüylü hücrelerde ise -70 mv'dur. Bu fark nedeni ile hücre içine doğru K^+ iyonları akımı gerçekleşir ve transmitterler aracılığıyla K^+ akımı bir elektriksel polarizasyon ortaya çıkarır. Sonuçta baziller membran hareketleri elektriksel akıma dönüşmüş olur ve kendileri ile ilişkili olan sinir liflerine bu elektriksel potansiyel aktarılır. Bu yolla mekanik enerji stapes tabanından perilenfe aktarıldıktan sonra titreşim tüylü hücrelerde elektriksel akıma dönüştürülmüş olur (28,29).



Şekil 5: Koklea kesitinde K^+ döngüsü

(Willems, P. J. (2000). *Genetic Causes of Hearing Loss. New England Journal of Medicine*, 342(15), 1101–1109.'den alınmıştır)

Tüylü hücreler tarafından elektrokimyasal enerjiye dönüştürülen ses enerjisi spiral gangliyonu oluşturan bipolar afferent nöronlar tarafından alınır. İnsanda ortalama 30.000 spiral gangliyon hücresi bulunur; bunlar tip1 (%90) ve tip 2 (%10) olarak ikiye ayrılırlar. Tip 1 hücrelerin her biri tek bir iç tüylü hücre ile sinaps yaparken, tip 2 hücreler miyelinsiz lifler içerirler ve her biri birden fazla dış tüylü hücre ile sinaps yapar. İşitme siniri pontoserebellar köşede işitme sisteminin ikinci nöronları olan, koklear nükleus nöronlarında sonlanır. Koklear nükleustan çıkan liflerin çoğu beyin sapında çaprazlaşır ve karşı taraf superior olivar komplekse gider, çok az lifse aynı tarafına ulaşır. Superior olivar kompleks, lateral lemniskus ve inferior kollikulusa çıkan lifler gönderir. Superior olivar kompleksin inen lifleri ise dış tüylü hücreleri direkt olarak iç tüylü hücreleri ise indirekt olarak uyarır. Lateral lemniskus, koklear nükleusları ve superior olivar kompleksi inferior kollikulusa bağlar. Inferior kollikulus mediyal genikulat cisme ve işitme korteksine akustik bilginin iletimini sağlar, işitsel refleks aktivitelerinde rol oynar. İşitme sisteminin talamik durağı olan mediyal genikulat cisimden çıkan 3.nöron lifleri temporal kortekse gider. İşitme korteksi primer işitme korteksi ve assosiyel işitme korteksi olmak üzere ikiye ayrılır. Primer işitme korteksi (işitsel korteksin birincil akustik bölgesi-AI), Brodmann'ın 41 numaralı alanını kapsar ve temporal lobun superior yüzünde (Heschl gyrusu) yer alır. Assosiyel işitme korteksi (İkincil akustik bölge-AII) ise Brodmann'ın 22 ve 42 numaralı alanlarını kapsar (23). Primer işitme korteksi de tonotopik bir organizasyon gösterir ve yüksek frekanslar medialde, düşük frekanslar lateralde temsil edilir. Assosiyel işitme korteksi konuşma algısında rol oynar (24).

2.3. İŞİTME KAYIPLARI

İşitme kayıpları genetik, genetik olmayan, sendromik veya sendromik olmayan ve prelingual veya postlingual olarak sınıflandırılabilir. İşitme kayıplarının şiddetine göre Modifiye Goodmann sınıflandırılması (30) ise şu şekildedir:

- Minimal(16-25 dB arası),
- Hafif (26-40 dB arası),
- Orta (41-55 dB),
- Orta-İleri(56-70 dB),
- İleri(71-90 dB)
- Çok ileri (90dB üzeri)

2.3.1. Genetik İşitme Kayıpları

Doğan her 1000 bebekten 1.33'ünde konjenital işitme kaybı mevcut olup bunların %50-%60'ı genetik faktörlere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır(1,31). Perinatal dönemdeki çevresel faktörler, enfeksiyonlar (özellikle cytomegalovirüs enfeksiyonu) gibi etyolojiler tanısal testlerle dışlandıktan sonra özellikle dünya çapında genetik işitme bozukluğunun yaygın bir nedeni olan Cx 26 genindeki mutasyonların araştırılması önerilmektedir (31).

Günümüzde genetik testler prelingual işitme kayıplı hastaların % 60'ında ve postlingual işitme kayıplı hastaların %36'sında patolojiye neden olan mutasyonları başarılı bir şekilde tanımlamıştır (2). En sık görülen mutasyonlar

GJB2(% 29) geninde izlenirken, bunu SLC26A4 (% 9), CDH23 (% 7), MYO7A (% 4), OTOF (% 5), MYO15A (%3) ve LOXHD1 (% 2) genleri takip eder (2).

Fenotipe göre genetik kökenli işitme kayıpları sendromik veya sendromik olmayan şeklinde sınıflandırılabilir. Sendromik olmayan işitme kaybı grubu son derece heterojendir (31). Genetik vakaların %80'ini oluşturan otozomal resesif sendromik olmayan işitme kaybı tipik olarak konjenital iken, geri kalan %20'yi oluşturan otozomal dominant kalıtılan grup genelde geç başlangıç işitme kaybı ile prezente olmaktadır; X'e bağlı veya maternal mitokondriyal DNA ile ilişkili kalıtım biçimleri ise nadirdir (3). Mutasyonun allellerden sadece birinde olması dominant formda hastalığın olması için yeterlidir. Resesif formda ise hastalığın olması için her iki allelde de mutasyonun bulunması gereklidir (4).

2.3.1.1 Sendromik Olmayan İşitme Kayıpları

Sendromik olmayan işitme kayıpları eşlik eden başka anomali olmadan sadece işitme kaybıyla karakterizedir

Genetik sendromik olmayan işitme kayıpları için sembol olarak DeaFNess'tan üretilen DFN sembolü kullanılmaktadır. DFNA otozomal dominant form, DFNB otozomal resesif form için kullanılmaktadır. Sadece DFNX ise X'e bağlı kalıtımı simgelemektedir (31).

Otozomal Resesif Kalıtılanlar: Konjenital sendromik olmayan işitme kayıplarının %80'inini otozomal resesif işitme kayıpları oluşturmaktadır (3). Otozomal resesif sendromik olmayan işitme kaybına neden olan genlerin sıklığı farklı popülasyonlara ve etnik kökenlere göre değişmekle birlikte, şiddetli-derin işitme kaybının en sık nedeni, GJB2 geninde görülen mutasyondur (32). Bu gendeki mutasyonlar, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri beyaz

popölasyonlarındaki otozomal resesif sendromik olmayan işitme kaybı vakalarının %50'sini oluşturmaktadır (32). Resesif kalıtılan grupta GJB2 geninden sonra en sık neden olan SLC26A4 geninin, iç kulakta ve tiroid bezinde eksprese edildiği bilinmektedir (33). Bu gen mutasyonlarında geniş vestibüler akuadukt ile birlikte olan nonsendromik işitme kaybından (*DFNB4*) pendred sendromuna değişen özellikte patolojilerden sorumlu olduğu bilinmektedir (33). Önemli genlerden biri olan CDH23 geni, kadherin süper familyasının üyesi olan kalsiyum bağımlı hücrelerarası bağlantı glikoproteinlerini kodlar ve koklea içindeki iç ve dış tüylü hücrelerinde eksprese edilir. Mutasyonunda Usher Sendromu veya geç başlangıçlı nonsendromik sensörinöral işitme kaybı (*DFNB12*) gelişir (2,34). GJB2 gibi stria vasküleriste eksprese edilen, hücrelerarası sıkı bağlantı proteinlerinde patolojiye yol açarak iyon döngüsünü ve endolenf içeriğinin etkileyen genlerden CLDN14, MARVELD2 mutasyonlarında da nonsendromik otozomal resesif işitme kaybı görülmektedir (35,36).

Otozomal Dominant Kalıtılanlar: Konjenital sendromik olmayan işitme kayıplarının %15-20'sini oluşturmaktadır (37). Tüylü hücrelerde bulunan sterosilyaların fonksiyonunda önemli rol oynayan miyozin proteinlerinin üretiminde defekte yol açan, sendromik ve nonsendromik spektrumu kapsayan işitme kaybına neden olan mutasyonlar hem otozomal dominant hem otozomal resesif formlarda ortaya çıkabilmektedir. (MYO7A, DFNA11/ DFNB2/USH1B; MYH9, DFNA17; MYH14, DFNA4; MYO6, DFNA22/DFNB37, MYO3A, DFNB30; MYO15A, DFNB3) (38).

X-e Bağlı Kalıtılanlar: Tüm genetik sendromik olmayan işitme kayıplarının %2-5'ini oluşturmaktadır (4). Tek X kromozomuna sahip olduklarından erkek çocuklar etkilenirler.

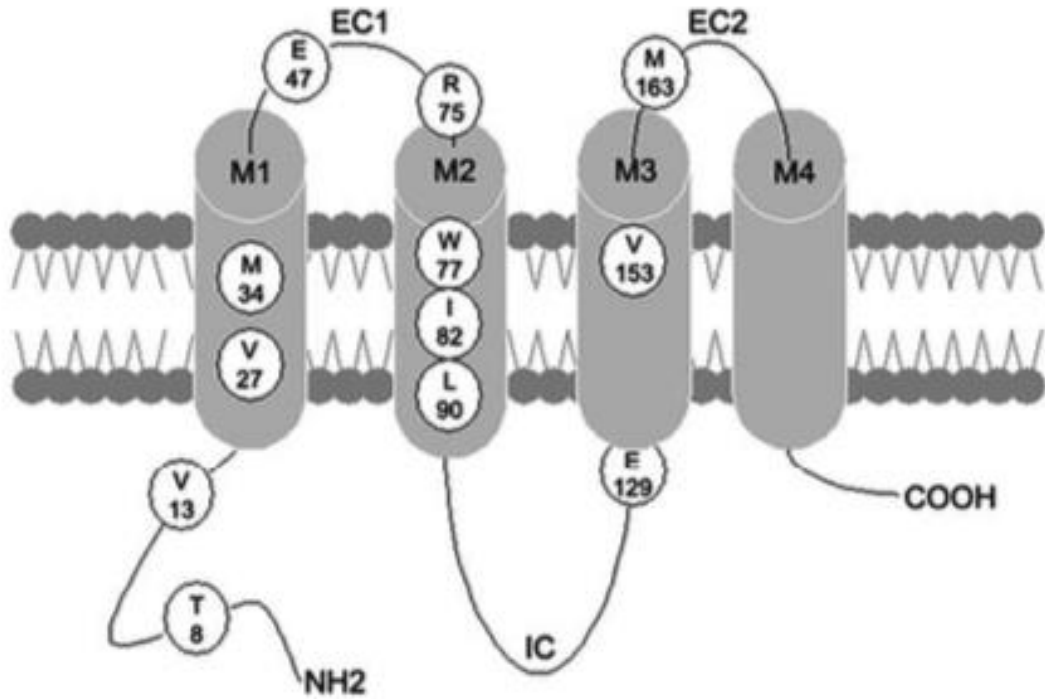
Mitokondriyal Kalıtılanlar: Mitokondriyal sendromik olmayan işitme kayıplarında maternal kalıtım paterni görülür. Mitokondriyal kalıtım nonsendromik genetik işitme kaybı hastalarının %1inden azını oluşturmaktadır (39). Mitokondriyal 12Sribosomal RNA genindeki m.1555A>G mutasyonu bu grup içinde en sık görüldür. Burada işitme kaybı sıklıkla aminoglizod kullanımı ile birlikte ortaya çıkar (40).

Günümüzde sendromik ve sendromik olmayan yüzlerce işitme kaybı tanımlanmış olup her yıl bunlara yenileri eklenmektedir. Bu işitme kayıplarındaki kalıtım tipleri ve mutasyonlarla ilgili güncel veri tabanlarına internet üzerinden de ulaşım mümkündür (41).

Connexin 26 Geni

İlk kez 1997’de tanımlanan ve günümüzde dünyada hereditör nonsendromik işitme kaybından en çok sorumlu olan GJB2 geni (42), 13q12 kromozomundaki DFNB1 lokusunda bulunur ve koklear destek hücrelerinin fonksiyonu için gerekli olan bir boşluk bağlantı proteini olan Connexin 26’yı (Cx 26) kodlar (43). Gap junction bağlantısı, konneksin (Cx) proteinlerinden oluşan, bitişik hücreleri bağlayan, küçük moleküllerin (<1 kD), iyonların, metabolitlerin ve elektriksel uyarıların geçişine izin veren hücreler arası kanal yapısıdır (43). Korti organındaki tüy hücrelerinin K^+ ile depolarize olmasından sonra gap junction ve iyon kanalları aracılığıyla, endokoklear potansiyelin devamı için K^+ stria vaskülarise geri dönmelidir (44). GJB2’nin kokleada eksprese ettiği boşluk bağlantı proteininin transdüksiyon akımının bir parçası olarak tüylü hücrelere akan potasyum iyonlarının fibrositlerden ve destek hücrelerinden stria vaskülarise geri dönüşü için önemli olduğu düşünülmektedir (31). Yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada

mutasyonun koklear gelişimsel bozukluklara neden olarak işitme kaybına neden olduğu iddia edilmiştir (45). Ayrıca bazı kobay çalışmaları Cx26 mutasyonlarının farklı mekanizmalar yoluyla hem konjenital işitme kaybına hem de geç başlangıçlı, ilerleyici işitme kaybına neden olabileceğini göstermektedir (46). Son zamanlarda bu Cx26 proteinini içeren boşluk bağlantı proteinlerinin miRNA'ların transferi sırasında da rol alabileceği düşünülmüştür (47,48).



Şekil 6: Hücreler arası bileşkedeki connexin proteinlerinin yerleşimi

Temel birimi connexin olan Gap junction yapısı ‘connekson’ denilen 2 hemikanaldan, her hemikanal da 6 konneksin (Cx) subünitinden oluşur. Konneksin yapısında 4 transmembran domaini, iki ekstrasellüler loop domaini, bir sitoplazmik loop, amino- ve karboksi- terminal sonlanma bölgesi bulunur (49). Konneksinlerin ekstrasellüler loop domainleri sayesinde hemikanalların birbirlerine kenetlenmesiyle

gap junction kanal oluşumu sağlanır (50). Gap junction kanal; aynı tip konneksinden oluşuyorsa homotipik, farklı tipte konneksinlerden oluşuyorsa heterotipik kanal denilmektedir (49). Konneksin tek konneksin tipinden oluşuyorsa homomerik, birden fazla konneksin tipinden oluşuyorsa heteromerik kanal denilmektedir (51). Tanımlı 20'den fazla konneksin bulunmaktadır. Bu yapıları birbirinden ayıran sitoplazmik loop ve karboksi-terminal domain dizisi ve uzunluğudur (52). Mutasyonunda kohlear K^+ döngüsünün bozulduğu bilinen konneksin genleri ve kodladıkları proteinler şunlardır; GJB2-konneksin 26 (Cx26), GJB6-konneksin 30 (Cx30), GJB1-konneksin 32 (Cx32), GJA1 -konneksin 43 (Cx43) (53). Connexin 26, kokleanın stria vaskülaris, bazal membran, limbus ve spiral prominens gibi bölgelerinde eksprese olmaktadır. Cx 26 (GJB2) mutasyonları, herediter nonsendromik işitme kaybının en az %50'sinden sorumludur ve bu gende en sık görülen mutasyon olan 35delG, otozomal resesif kalıtım özelliği gösteren, translasyonun erken sonlanmasına yol açan bir missense mutasyondur (10,54). Chan ve arkadaşlarının yaptığı meta-analize göre; Avrupa'da ve Orta Doğu'da 35delG, Doğu Asya'da 235delC, Güney Asya'da V731, Hindistan'da W24X mutasyonlarının daha ağırlıklı olduğu saptanmıştır. 167delT ve R143W mutasyonları ise Askenazi ve Gana toplumlarında tanımlanmıştır. İşitme kaybı olan hastalarda biallelik GJB2 mutasyonları %17,3 izlenmiştir (55).

2.4. KOKLEAR İMPLANT

Koklear implantlar, akustik ses enerjisini elektrik sinyallerine dönüştürüp bu elektriksel uyarıyı direk olarak spiral ganglion nöronlarına ve işitme sinirine ileterek, kullanıcının sesleri algılanmasını sağlayan implante edilebilir devre ve bilgi işlem

sistemlerinden oluşan cihazlardır. Koklear implantların çalışma prensibi hasarlı tüylü hücrelerin yerine geçerek seslerin kodlanmasını sağlamak üzere rezidüel koklear sinir fibrillerini elektriksel olarak uyarmaktır (56). Elektrot üzerinde frekanslara spesifik atama ile kokleanın tonotropik uyarımına uygun bazal kısımda yüksek frekanslar, apikal kısımda ise düşük frekanslar olacak şekilde elektrot skala timpani içinde modiolusa kadar yerleştirilir. Eğer Santral Sinir Sistemi'ne giden nöral yollar ve işitsel sinyal işleme kapasitesi korunmuşsa, koklear implantlar işitme siniri ve onun kokleada yerleşmiş olan hücre gövdelerinde uygun elektriksel uyarı patenleri oluşturarak işitsel çevreyle bağı tekrar sağlayabilirler (57).

2.4.1. Koklear İmplantın Tarihçesi

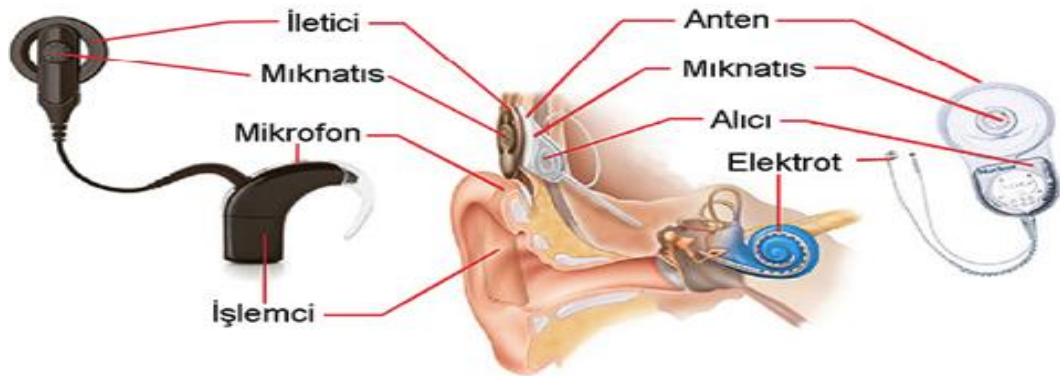
İlk kez 1957 yılında *Djorno* ve *Eyries* tarafından işitme sinirinin direk elektriksel uyarıyla uyarılması tanımlanmıştır (58). Koklear implantın gelişmesindeki diğer öncüler Simmons, Michaelson, Banfai, Chouard, Clark, Eddington ve Hochmairs'dir. İlk uygulama 1973 yılında *W. House* tarafından erişkin bir hastaya yapılmış ve tek kanallı implant kullanılmıştır. İlk çok kanallı implant ise *G. Clark* tarafından Melbourne'de 1978 yılında uygulanmıştır. Çocuklarda ilk uygulama *W. House* tarafından 1980 yılında yapılmıştır. Ülkemizde ilk uygulamayı 1987 yılında Eskişehir'de *Dr.Bekir Altay* gerçekleştirmiştir. 1984 yılında Avustralya'da üretilen koklear implant modeli erişkinlere yönelik uygulamalar için Amerikan Besin ve İlaç Birliği FDA'dan (Food and Drug Administration) onay almıştır. 1990'da implantasyon yaşı FDA tarafından 2'ye, 1998'de 18 aya ve son olarak 2002'de 12 aya düşürülmüştür.

2.4.2. Koklear İmplantın Genel Özellikleri

Koklear implant dış ve iç parçalar olmak üzere iki kısımdan oluşur.

Dış Parçalar: Alıcı mikrofon, konuşma sinyal işlemcisi, dış anten

1. Mikrofon: Akustik bilgileri alarak elektriksel sinyallere dönüştürür ve işlemciye aktarır.
2. Konuşma İşlemcisi (Speech Processor): Normalde ses sinyalleri kokleada hazırlanır ve kodlanır. Ancak koklear implant kullanıcısında koklea ve tüylü hücreler bypass edildiği için sinyaller doğrudan işitme sinirine verilmektedir. Konuşma sinyal işlemcisi sinyali kodlayıp amplifiye ederek iç kulak stimulasyonu için uygun hale getirir. Elektriksel uyarı daha sonra dış antene iletilir.
3. Dış Anten: Gelen elektriksel uyarıyı deriden iç antene aktarır. Temporal kemiğin üzerindeki yuvada bulunan alıcı-uyarıcı (receiver) ile dış anten arasında mıknatıs bağlantısı bulunur. Bu sayede dış anten kulak arkasında sabitlenir.



Resim 1: Koklear İmplantın İç ve Dış Parçaları

İç Parçalar: (İç Anten, Alıcı-Uyarıcı, Elektrot Demeti)

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

2.4.3. Koklear İmplant İçin Adayların Belirlenmesi

Dünyanın birçok yerinde koklear implantasyon için finansal kısıtlamalar vardır. Odyometrik ve medikal kriterlere sahip olunması implantasyon için yeterli görülmemeli, hasta ve hasta yakınlarının mantıklı beklentilere sahip olmadığı değerlendirilmeli, implantasyon sonrası yapılması şart olan rehabilitasyon ve programlama işlemlerini aksatmama konusunda sıkı taahhütler alınmalıdır.

Erişkinlerde bilateral çok ileri veya ileri işitme kaybı, uygun bir işitme cihazının yaklaşık 1-3 ay arasında kullanılması, cihazlı açık uçlu cümle algılama testi skorunun %50'nin altında olması; çocuklarda 12 ay ile 17 yaş arası ,bilateral çok ileri işitme kaybı (cihazsız saf ses ortalaması > 90 dB), uygun işitme cihazının 3-6 ay arasında kullanılması, işitme cihazından asgari yarar sağlama (Tek heceli kelime testlerinde %20-30'dan daha düşük olması) ve her iki grupta santral işitme sistemi lezyonlarına veya işitme siniri yokluğuna dair kanıt olmaması koklear implant kullanımı önerilen kriterlerdir (23).

2.4.4. İmplant Başarısını Etkileyen Faktörler

Koklear implantlar birçok avantajlarına rağmen çeşitli faktörler nedeniyle konuşma sonuçları arasında ciddi değişkenliğe sahiptir (59,60). Sonuçları etkileyen sebepler cihaza bağlı ve hasta nedenli sebepler olarak ayrılabilir. İmplantla ait başarıyı etkileyen nedenler olarak intrakoklear elektrotların yerleşimi (61) ve seçilen ameliyat yaklaşımı (62) olarak bazı çalışmalarda belirtilmiştir. Bununla birlikte cihazla ilgili değişkenlerden bağımsız olarak, implantasyon yaşı, işitme kaybı süresi, preimplant odyolojik ölçümler ve implantasyondan önce işitme cihazı kullanımı dahil, hastaya özgü demografik ve odyolojik faktörlerin muhtemel olarak koklear implant sonuçlarını etkilediği belirtilmiştir (63). *Elise* ve arkadaşlarının 1095 hastadan oluşan 13 çalışma ile yaptıkları erişkin hastalarda implant sonrası konuşma algısı sonuçlarının implantasyon yaşı, işitme kaybı süresi, preimplant saf ses ortalaması ve preimplant kelime tanıma becerisi ile ihmal edilebilir derecede ilişkili olduğu bulunmuştur (63). İşitme kayıplı çocuklarda ameliyat sırasındaki yaş küçüldükçe ameliyat sonrası gözlenen gelişimin de aynı oranda hızlı olduğunu belirten çalışmalar da bulunmaktadır (64). *Miyamoto* ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 2 yaş öncesi koklear implant takılan çocuklarda alıcı ve ifade edici dil puanlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur (65). *Waltzman* ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 12 aydan önce koklear implant takılan (ortalama 10 ay) çocukların konuşmayı hem algılamada hem de ifade etmede yaşla uyumlu sonuçlar gösterdiği izlenmiştir (66). En uygun zamanlama konusunda ortak bir fikir olmasa da Amerika’da 12 aydan itibaren, hatta bazı merkezlerde daha küçük yaşlarda implantasyon uygulanmaktadır. Ayrıca prosedürün güvenli ve etkili bir prosedür olduğunu hatta erken

implantasyonla normal işiten bireylere yakın işitme ve dil gelişimi elde edilebildiği vurgulanmıştır (67,68). Ülkemizde 12 ay ve üzerindeki hastalar için koklear implant resmi olarak finanse edilmektedir. Yaş konusunda bir üst sınırlama yoktur.

İşitme kaybı meydana geldiği yaşa göre üç grup altında incelenir:

1. **Prelingual:** Dilin karakteristik özelliklerini öğrenmeden oluşan işitme kayıplarıdır.
2. **Perilingual:** İki - altı yaş arası, dil öğrenilirken oluşan kayıplardır.
3. **Postlingual:** Altı yaşından büyük çocuklarda ve erişkinlerde meydana gelen işitme kayıplarıdır.

Koklear implantasyon zamanlamasının yanı sıra işitme kaybının meydana geldiği hasta yaşı, kokleada mevcut anomaliler, koklear sinirin aplazisi/hipoplazisi, herhangi bir işitme cihazı kullanmadan işitme kayıplı olarak geçen süre, işitme kaybının sebebi, hastanın cinsiyeti, uygulanan koklear implant modeli, implant kullanım süresi, çocuğun davranışsal ve psikolojik durumu, her iki kulak arasındaki rezidüel işitme durumu gibi değişkenler de koklear implantasyon sonuçları üzerine etkilidir (69).

2.4.5. Koklear İmplantasyon Sonrası İşitsel, Konuşma ve Dil Performanslarının Değerlendirilmesi

Koklear implant kullanıcılarında işitsel algı, konuşma algısı ve dil gelişimini değerlendirmek için çeşitli testler mevcuttur. Sonuçların değerlendirilmesinde sık kullanılan yöntemlerden biri olan işitsel performans

kategorisi (CAP-Categories of auditory performance); koklear implant kullanıcılarının işitme algısı performansını ölçmek için kullanılır. 0 ile 7 arasında değişen hiyerarşik bir işitsel algılama yeteneği ölçeğinden (**Tablo1**) oluşur (70). İşitsel Performans Kategorileri, işitme kayıplı çocuklarda işitsel becerilerin değerlendirilmesinde evrensel bir sonuç ölçüsüdür ve kolayca erişilebilir, standart kriterler kullanılarak gözlem yapılarak gerçekleştirilir, işitme cihazlarının veya koklear implantların kullanımı gibi işitme becerilerini değerlendirmenin tüm aşamalarında yararlıdır. CAP, basittir ve profesyoneller tarafından kolayca anlaşılır, ölçeğin güvenilirliği doğrulanmıştır (71).

Kategori	İşitsel performans kategorisinin detaylı açıklaması
0	Çocuk kendiliğinden hiçbir çevresel sesi farkedemez
1	Çocuk kendiliğinden en az altı çevresel sesi farkedip tepki gösterebilir, sesleri anlamayabilir
2	Çocuk arkasından, 50 cm uzaktan normal konuşma şiddeti ile verilen emiri yerine getirebilir
3	Çocuğun uyarılmadan en az altı çevre sesini farkedebildiği gözlenir
4	Çocuk dudak okumaya gerek kalmadan bazı sesleri algılayabilir
5	Çocuk belirgin bir konu ile ilgili cümlede kullanılan sözcüklere anlam verebilir
6	Çocuk dudak okumadan ve sessiz ortamda tanıdığı biri ile basit bir konuda konuşabilir
7	Çocuk tanıdığı biri ile telefonda konuşurken basit sorulara yanıt verebilir

Tablo 1: İşitsel performans kategorisi

Glendonal İşitsel Tarama Prosedürü (GASP- Glendonal Auditory Screening Procedure): Erber'in 1982'de geliştirdiği sözcük tanıma testi olan GASP; 4 yaş ve üstünde uygulanabilen, basit soruları tanıma becerisinin değerlendirildiği test bataryasıdır (72).

	CÜMLELER	TEPKİ	DOĞRU TEKRARCEVAPLADI
	Lamba nerede?*		
	Senin köpeğin var mı?*		
1	Adın ne?		
2	Kaç yaşındasın?		
3	Babanın adı ne?		
4	Kaç tane gözün var?		
5	Ayakkabın ne renk?		
6	Burnun nerede?		
7	Beşten sonra hangi sayı gelir?		
8	Bir köpeğin kaç ayağı vardır?		
9	Masanın üstünde ne var?		
10	Buzdolabının içinde neler bulunur?		

Tablo 2: GASP soru cümle listesi

Konuşmayı ayırt etme testleri: Çocuğun farklı dinleme koşullarında konuşmayı anlama becerisini değerlendiren bir testtir. Eşik üstü bir değerlendirmedir. Tek heceli ve üç heceli kelime listesi ile uygulanabilmektedir. Test sonucu yüzde cinsinden hesaplanır. 50 ya da 25 kelimelik listeler kullanılır. Buna göre her kelimenin belirli bir puanı olur ve tamamını doğru tekrar eden çocuğun skoru %100 olarak hesaplanır (73). Rahat işitilebilir bir şiddet seviyesinde konuşmanın ne kadar iyi tanınabildiğini ve ayırt edilebildiğini anlatan test bataryasıdır. Hastanın konuşmayı anlama becerisi ile ilgili önemli ve doğru bilgi sağlar. Fonetik dengeli kelimelerden oluşan bu test fonetik dağılımı düzenli olmayan testlere göre daha güvenilirlerdir. Sözel iletişimin ve işitsel performansın değerlendirilmesinde uygundur (74).

	1.LİSTE	2.LİSTE	3.LİSTE	4.LİSTE
1	BİZ	BAL	BEŞ	BİR
2	BAK	BOY	BAŞ	BEN
3	BİN	BUZ	BUL	BÖL
4	CAM	CAN	COŞ	CEP
5	ÇAY	ÇİM	ÇEK	ÇAĞ
6	DİK	DAL	DAĞ	DÖK
7	DÖV	DEV	DİZ	DUY
8	DÜŞ	DÜN	DÖN	DÜZ
9	FAR	FEN	FİL	FİŞ
10	GOL	GÖL	GIY	GAZ
11	GÖK	GÜÇ	GÖR	GÖZ
12	HEP	HAP	HİÇ	HİZ
13	KÖY	KEK	KAT	KAÇ
14	KIZ	KIŞ	KOV	KAŞ
15	KUŞ	KOŞ	KÜP	KES
16	MAÇ	MOR	MUZ	MUM
17	NAR	NAZ	NEM	NOT
18	PEK	PİS	PAY	PİL
19	SOL	SAĞ	SEN	SES
20	SOS	SEÇ	SÜS	SEV
21	ŞEN	ŞEY	ŞIK	ŞOK
22	TOP	TAT	TAM	TAŞ
23	VUR	VAR	VER	VAN
24	YAĞ	YOK	YAŞ	YİL
25	ZIT	ZİL	ZOR	ZAR

Tablo 3: Tek heceli kelime listesi

Konuşma anlaşılabilirliği ölçeği (SIR-Speech Intelligibility Ratings): İmplant kullanıcılarının günlük kendiliğinden konuşmalarını değerlendirerek konuşma anlaşılabilirliğini ölçmek için kullanılır. Bu ölçeğin çocukların yaşına ve konuşma yeteneklerine bakılmaksızın koklear implant sonuçlarını değerlendirmede kolayca uygulanabileceği ve gözlemciler arasında güvenilir olduğu gösterilmiştir (71). SIR, beş performans kategorisinden oluşur (70). Bunlar;

1. Konuşma dilinde anlaşılmayan kelimeler mevcuttur. Çocuğun günlük iletişim yöntemi işaret olabilir.
2. Bağlantılı konuşma anlaşılmaz. Anlaşılır konuşma dudak okuma ve konusu belli durumda tek kelime şeklinde gerçekleşir.

3. Konuşulan dil, dudak okunduğunda ve bilinen bir konu içerisinde dinleyene anlaşılır gelmektedir.

4. İşitme engelli çocuklarla az deneyimi olan bir kişi çocuğun akıcı konuşmasını anlamaktadır. Dinleyen kişinin normalin üzerinde dikkatini toplaması gerekmemektedir.

5. Tüm dinleyenler bağlantılı konuşmayı anlamlı bulmaktadır. Günlük konuşma ortamında çocuk kolaylıkla anlaşılır konuşmaktadır.

Türkçe Erken Dil Gelişimi Testi (TEDİL) ;*Test of Early Language Development (TELD-3)* dil gelişim testinin Türkçe'ye uyarlamasıdır. Test, bireysel olarak yönetilen, standardize, norm referanslı ve 2 yaş 0 ay ve 7 yaş 11 ay arasındaki çocukların alıcı ve ifade edici sözel dil becerilerini ölçmeyi amaçlayan bir testtir. Bu testin sonuçları erken dönemde dil bozukluğu olan çocukları ayırt etme, dil gelişimlerinin zayıf ve güçlü yanlarını gösterme ve gelişim sürecine dair bilgi verme konusunda değerlidir (75). 10 sayfalık formdan oluşur.

Bölüm 6: İFADE EDİCİ DİL ALT TESTİ			
Uyaran	Doğru Tepki Ölçütü	Puan	
1 - Duygularını ifade etmek için değişik/farklı söz-öncesi sesler çıkarır; iletişim amacı ile sesleme yapar. Prosedür: Sevincini, kızgınlığını ifade eder: Gülümser/bağırır/ağlar; seş çıkarır, babıldar/mırıldanır.	Gözlem-Aile raporu		
2 - Erken sıra-alma becerilerini yerine getirir. Prosedür: Başkalarının konuşmasını fark ettiğinde, babıldamay/mırıldanmayı keser, sese döner, aranır.	Gözlem-Aile raporu		
3 - Başkalarının ilgilendiği şeylere bakar: Oyunlarına, ilgilerine ortak olur; karşılıklı etkileşime ve konuşmalara katılır. Uygun göz temasını korur, gözünü kaydırır, tekrar bakar.	Gözlem-Aile raporu		
4 - Sözel farkındalık gösterir. Prosedür: "Merhaba", "güle güle/bay bay/baş baş" gibi sosyal sözcüklere (gülümseme, utanma, el hareketi, el sallama vb) tepki verir.	Gözlem-Aile raporu		
5 - Dikkat çekmek için sesleme yapar; çabalar, işaret kullanır. Prosedür: "A-aa, uh-uhh" gibi ünlemler kullanır; elini/parmağını uzatır.	Gözlem-Aile raporu		
6 - En az iki basit eylem kullanır. Prosedür: İki ya da daha fazla eylem bildiren sözcüğü tutarlı olarak kullanabilir. Gel, otur, git, al, at, aç, bak, ver, vb	Gözlem-Aile raporu Telaffuz hatalarına bakılmaz.		
7 - En az 10 basit sözcük kullanır: anne, baba, dede, su, süt, mama, düştü, attı, gidiyor, vb. Prosedür: On ya da daha fazla isim ve eylem içeren gerçek sözcük kullanır.	Gözlem-Aile raporu Telaffuz hatalarına bakılmaz.		
8 - Sözcükleri tekrarlar Prosedür: Duyduğu sözcükleri/sözcük öbeklerini anlamlı bir şekilde tekrar eder.	Gözlem-Aile raporu Telaffuz hatalarına bakılmaz.		
9 - Tanıdık nesneleri adlandırır. Materyal: A1 1 Resim Kartı Prosedür: Her bir resmi işaret ederek "Bu nedir?" deyin. 1. Araba 2. Kuş 3. Ağaç 4. Top 5. Çocuk (adam/abi)	3/5 Doğru Tepki		
10 - En az 30 sözcüğü anlamlı olarak tutarlı bir şekilde kullanır Prosedür: Anlamlı ve tutarlı bir şekilde farklı en az 30 sözcük kullanır.	Gözlem-Aile raporu		
11 - İki-üç sözcüklü sözcük öbekleri /cümleler kullanır. Prosedür: İki ya da üç sözcüklü öbekler ve basit cümleler kullanır. "Anne su ver", "Baba gel" "Bunu aç" vb.	Gözlem-Aile raporu Telaffuz hatalarına bakılmaz.		
12 - Cinsiyet farkını bilir. Prosedür: "Sen kız mısın yoksa erkek misin?" deyin.	Yönergeye doğru olarak yanıt verir.		
13 - Kişi adlarını (zamirlerini) kullanır Prosedür: Kişi (ben/bana/beni/ona/benim/senin/onun vb.) adlarını kullanır. Çocuğun önüne bebek koyun ve adlarını üretebileceği: "Kim bu oyuncakla oynamak ister?", "Bu şeker kime vereyim?", "Bu ayakkabı kimin?", vb. sorular sorun.	Gözlem		

2 Yaş

Sayfa 6 Toplam

Tablo 4: Türkçe Erken Dil Gelişim Testi Formu

İFADE EDİCİ ALICI DİL ALT TESTİ (devam)		
Uyaran	Doğru Tepki Ölçütü	Puan
29 - Yapım eklerini kullanır. Materyal: Aİ 8 Resim Kartı Prosedür: "Bu resme bak ve sorularıma yanıt ver." Örnek: "Onlar futbol oynuyor. Futbol oynayan kişilere ne deriz? Evet. Futbolcu/sporcu deriz. Şimdi devam edelim." deyin. 1. Bu adam arabayı tamir ediyor. Ona ne deriz? (tamirci/işçi) 2. (Sözel olarak) Simit satan kişiye ne deriz? (simitçi)	2/2 Doğru Tepki	
30 - Olayları bir sıra düzen içinde izleyerek mantıklı bir sonuç çıkarır. Prosedür: "Dikkatle dinle. Sana bir hikaye anlatacağım. Bitirince sana hikaye ile ilgili bir sorum var." "Özlem'in dedesi "Özlem gel yanıma otur" dedi ve devam etti, hikaye kitabını da getirdin mi? Özlem "evet" dedi." Sence Özlem dedesinden ne yapmasını istemiştir? Eğer çocuk tepki vermezse "Sen ne söyledin?" diyerek yönlendirin.	Çocuk bağlama uygun bir yanıt verir "Hikaye/ kitap oku/ okumasını", "Bana hikaye oku" v.b. Yanıtı yazın.	
31 - Özne-yüklem uyumunu doğru olarak ifade eder. Prosedür: "Beni dikkatle dinle. Birkaç cümle söyleyeceğim ama bu cümlelerin bazı sözcükleri eksik, senden cümlelerin eksik olan kısmını tamamlamanı istiyorum." deyin. 1. Çocuklar oynuyorlar. Ben de 2. Ayşe koşmayı seviyor. Birazdan koşacak. Kardeşi de onunla 3. Babaannem masal anlatmayı sever ama dedem	2/3 Doğru Tepki -Yanıt kişi ve zaman uyumunu içermeli Yanıtları yazın.	
32 - Karmaşık cümleleri eksiksiz tekrar eder. Prosedür: "Şimdi birkaç tane cümle söyleyeceğim, söylediklerimin tamamını aynen tekrarlamayı istiyorum. Hazır mısın?" deyin. 1. Ece hastalanınca annesi ona baktı. 2. Anahtarı anneme verdiğimi unutmuşum. 3. Yeni giysimi kirletirsem çok üzülürüm. 4. Ağaca tırmanan kedi köpekten kaçıyordu. 5. Kar yağar yağmaz bahçeye çıkıp oynayacağız	4/5 Doğru Tepki -Cümleler tam tekrar edilmeli. -Çocuğun söylediğini aynen yazın. - Eksik veya atlanan öğeleri yuvarlak içine alın.	
33 - Verilen sözcük setleriyle doğru özne-yüklem uyumu olan cümle kurabilir. Prosedür: "Sana vereceğim sözcüklerle cümle yapmanı istiyorum. Örnek: Kamyon ve kum, dersem "Kamyon kum yüklü", ya da "Kamyon kumları döküyor" diyebilirsin. Şimdi sıra sen de." deyin. 1. Köpek, uyku 2. Araba, adam, dün 3. Yarın, bayram, sınıf	2/3 Doğru Tepki -Her öğe tam bir cümle içerisinde kullanılmalı. Yanıtları yazın.	
34 - Özne-yüklem uyumunu ifade eder. Prosedür: "Beni dikkatle dinle. Birkaç cümle söyleyeceğim ama bu cümlelerin son sözcükleri eksik. Senden cümlelerin eksik olan kısmını tamamlamanı istiyorum." deyin. 1. Babalar işe gider, biz 2. Annem televizyon seyrederken ben de 3. Kardeşi çoktan uyudu. Ali de birazdan 4. Hüseyin resim yapıyordu. Arkadaşları geldi. Hep birlikte resim	3/4 Doğru Tepki -Yanıt kişi ve zaman uyumunu içermeli Yanıtları yazın.	
35 - Resimdeki olayları belirli bir sıraya koyarak doğru cümlelerle betimler. Materyal: Aİ 9 Resim Kartı Prosedür: "Resimlere bak, onları istediğin gibi sırala ve onlardan bana bir hikaye oluştur." Çocuğa başlaması için yeterli zamanı verin. Tepki vermezse, "İstedğin resimden başlayıp bir hikaye anlatabilirsin" deyin.	Çocuğun yanıtı şunları içermeli: - Hikayeye başlama, sonlandırma - 7 öge vurgulanmalı - Tam cümle içeren en az 3 ifade olmalı. Yanıtları yazın.	

Sayfa 9 Toplam

Tablo 5. Türkçe Erken Dil Gelişim Testi Formu

Türkçe İfade Edici ve Alıcı Dil Testi (TİFALDİ); Türkiye’de başka bir dilden uyarlanmamış, güvenilir, geçerli ve özgün bir dil testi olarak araştırmalarda ve kliniklerde 2-12 yaş arasındaki çocukların sözcük kazanımı ve kullanımını değerlendirmek amacıyla kullanılması önerilen test bataryasıdır (76). Türk toplumuna standardizasyonu Berument ve Güven tarafından yapılan TİFALDİ, koklear implant tatbiki öncesinde, implant kararının verilmesinde, alınan rehabilitasyon programının etkinliğini ve sürecin takip edilmesinde kullanılabilen bir testtir. Alıcı dil değerlendirmesinde hastanın kelimeyi anlaması, ifade edici dil değerlendirmesinde kelimeyi söylemesi beklenir.

Adı:		Uygulama tarını:		Doğum Tarihi:			
Soyadı:		Yaş:		Uygulayan:			
Cinsiyeti:							
Sıra	Kelime	Doğru	Hedef kelime dışı söylemler	Sıra	Kelime	Doğru	Hedef kelime dışı söylemler
2 yaş	1 Köpek			39 Gül			
	2 Anahtar			40 Limon			
	3 Çatal			41 Burun			
	4 Makas			42 Kulak			
	5 Dondurma			43 Altı			
3 yaş	6 Sandalye			44 Mantar			
	7 Kelebek			45 Dünya			
	8 Şemsiye			46 Dağ			
	9 Ağaç			47 Hemşire			
	10 Yıldız			48 Timsah			
4 yaş	11 Bayrak			49 Çekik			
	12 Pantolon			50 Örümcek			
	13 Üzüm			51 Dügme			
	14 Tren			52 Geyik			
	15 Masa			53 Dürbün			
5 yaş	16 Merdiven			54 Köprü			
	17 Gemi			55 Traktör			
	18 Fil			56 Terazî			
	19 Süpürge			57 Tornavida			
	20 Havuç			58 Fermuar			
6 yaş	21 Kaplumbağa			59 Piyano			
	22 Yaprak			60 Yarasa			
	23 Yumurta			61 Otla			
	24 İnek			62 Testere			
	25 Sepet			63 Paraşüt			
7 yaş	26 Mısır			64 Taç			
	27 Otobüs			65 Yalpaze			
	28 Güneş			66 Kale			
	29 Uçurtma			67 Tank			
	30 Eldiven			68 Rende			
8-9 yaş	31 Kamyon			69 Astronot			
	32 Tavşan			70 Değirmen			
	33 Bulut			71 Balerin			
	34 Mum			72 Sapan			
	35 Askı			73 Tünel			
10-12 yaş	36 Çadır			74 Petek			
	37 Zürafa			75 Makara			
	38 Helikopter			76 Hamak			
				77 Ventilator			
				78 Mardane			
			79 Fırça				
			80 Havan				

Tablo 6:Türkçe İfade Edici Dil Testi Formları

3. MATERİYAL VE METOD

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 05.12.2019 tarihli ve 12 numaralı izni ile yapılmıştır. Gazi Üniversitesi Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 2006 – 2008 yılları arasında genetik sendromik olmayan bilateral sensorinöral işitme kaybı nedeniyle koklear implant takılan hastaların dosyaları taranarak verilere ulaşılmıştır. Hastalarla telefon yoluyla iletişim kurulmuştur.

3.1. Hasta Seçimi ve Yöntem

Genetik sendromik olmayan işitme kaybı tanısı hikaye, fizik muayene, odyolojik değerlendirme, laboratuvar bulguları ve radyolojik görüntülemelerden faydalanılarak konulan ve 2006-2008 yılları arasında koklear implant takılan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Genetik inceleme yapılan 67 hastanın dosyaları tarandı. Kontrollere düzenli devam eden, ek hastalığı ve iç kulak anomalisi olmayan, tek taraflı koklear implant kullanan, koklear implantı düzenli kullanan ve implant kullanımına ara vermeyen, kaynaştırma eğitimi ve özel eğitim alan hasta grubu saptanarak çalışmaya dahil edildi. Literatürde düzenli koklear implant kullanım tanımı günde en az 8 saat kullanım olarak belirtilmiştir (77). Biz de hastalarımızı seçerken günlük koklear implant kullanım süresinin 8 saat ve üzerinde olmasını göz önünde bulundurduk. Koklear implant kullanıcılarında bir diğer önemli nokta düzenli rehabilitasyon programına devam edilmesidir. Bu noktada literatürde birinci ayda kontrol önerilirken takip eden birkaç ay düzenli ayar ve rehabilitasyon randevuları ve sonrasında hasta seslere alışınca yıllık takip randevuları önerilmiştir (78). Hastalar erken dönem

rehabilitasyon randevularına düzenli gelmeleri ve sonrasında özel eğitimle beraber kaynaştırma eğitimlerine düzenli devam etmeleri durumunda düzenli eğitim var kabul edildi. Bunların dışında hastaların kohlear implant öncesi önerildiği gibi en az 3-6 ay işitme cihazı kullanıp kullanmadıkları değerlendirildi (79). Gelişimsel gerilik, mental retardasyon, hiperaktivite, yaygın gelişimsel bozukluk ve öğrenme güçlüğü gibi ek problemi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bu değerlendirmeler sonrasında çalışmaya 40 hasta dahil edildi.

3.2. Kohlear İmplant İşitsel, Konuşma ve Dil Performanslarının Değerlendirilmesi

Tüm hastalar eğitim odyoloğu tarafından postoperatif 144-168.aylar arasında CAP, GASP, SIR, TEDİL, TİFALDİ ve Konuşmayı Ayırt Etme Testleri kullanılarak değerlendirilmiştir.

3.3. Moleküler Analiz

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Bölümü Genetik Merkezi Moleküler Laboratuvarı'nda DNA ekstraksiyonu ve moleküler analizler gerçekleştirildi. Connexin 26 (Cx26) genini kodlayan bölgedeki mutasyonlar incelendi. Hastaların kanları 0.5 M EDTA'lı (Etilendiamin tetraasetikasit) tüplere 2 ml olacak şekilde alındıktan sonra kanların 200 µl'si 1,5 ml'lik mikrosantrifüj tüplerine (greiner bio-one, ABD) aktarılarak üzerine 25 µl Proteinaz K (Macherey-Nagel, Almanya) ve 200 µl Lysis Buffer B3 (Macherey-Nagel, Almanya) eklendi. Karışım vortekslendikten sonra 70°C'da 10-15 dakika olacak şekilde kuru ısıtıcı blokta bekletildi. Daha sonra karışıma 210 µl etanol (%96-100) (Riedel-de Haën, Almanya) ilave edilerek vortekslendi. Takiben örnekler tek tek 2 ml'lik santrifüj tüpü

içine yerleştirilmiş Nucleospin Blood kolonuna (Macherey-Nagel, Almanya) yüklendi ve 11000 g'de 1 dakika santrifüj (Hermle, Almanya) edilerek DNA'nın kolondaki filtreye bağlanması sağlandı. Santrifüj sonrası 2ml'lik toplama tüpü içindeki sıvı ile birlikte atılarak kolon yeni bir toplama tüpü içerisine yerleştirildi ve yıkama amacıyla 500 µl Buffer BW (Macherey-Nagel, Almanya) ilave edilerek 11000 g'de 1 dakika santrifüjlendi. Takiben kolon yeni bir toplama tüpü içerisine yerleştirildi ve 600 µl Buffer B5 (Macherey-Nagel, Almanya) ile 2 dakika 11000 g'de santrifüj edilerek ikinci bir yıkama işlemi gerçekleştirildi. Nucleospin Blood kolon 1,5 ml'lik mikrosantrifüj tüpü içine yerleştirilerek 100 µl önceden 70°C'a ısıtılmış Elution Buffer ilave edilerek 11000 g'de 1 dakika santrifüj edildi. Kolona bağlı bulunan DNA, Elution Buffer yardımıyla filtreden çözülerek 1,5 ml'lik mikrosantrifüj tüpü içinde elde edildi. Bu çalışmada, connexin 26 (Cx26)'yı kodlayan bölgedeki 35delG, M34T, L90P, R184P, 167delT ve 235delC mutasyonlarının olduğu bölgeleri içeren 680 baz çiftlik (bç) bölge, Cx26 promotor bölgesindeki IVS1+1 A→G mutasyonunun olduğu bölgeyi içeren 380 bç'lik bölge ve mitokondriyal DNA'daki A1555G mutasyonunun olduğu bölgeyi içeren 180 bç'lik bölge PCR (MWG-Biotech, Almanya) ile çoğaltılmıştır. PCR için, Nanogen Genetik İşıtme Kaybı Amplifikasyon Kiti kullanılmış ve üretici firmanın talimatları doğrultusunda, 680, 180 ve 380 bç uzunluğundaki fragmentler son hacim 50 µl olacak şekilde Primus 96^{plus} PCR cihazı kullanılarak çoğaltılmıştır. Agaroz jel elektroforezi, PCR reaksiyonlarının olup olmadığının kontrolü için incelenecek PCR ürünlerinin içerdikleri baz çifti sayısına göre değişik yüzdelerde uygulanmaktadır. Bu çalışmada, Cx26'yı kodlayan bölgelerin PCR ürünü %2'lik agaroz jelde yürütüldü. Agaroz; 2 gr olacak şekilde tartılarak 1XTBE (Tris-HCl, Borik asit, EDTA) solüsyonu ile 100 ml'ye tamamlandı. Stok 5XTBE solüsyonu su ile 1/5

oranında seyreltilerek 1XTBE solüsyonu hazırlandı. 5XTBE solüsyonu 54 g, Borik asit 27.5 g, 0.5 M EDTA 20 ml olacak şekilde deiyonize suyla (ddH₂O) 1 litreye tamamlanarak hazırlandı. Agaroz hazırlandıktan sonra mikrodalga fırında kaynatılarak üzerine (%0.5'lik stoktan) 2 µl Etidyum Bromide ilave edildi. Yeterince karıştırıldıktan sonra jel tepsisine döküldü. Agarozun polimerleşmesi için yaklaşık olarak 30 dakika beklenerek PCR ürünlerinden toplam hacmin 1/5'i olacak şekilde yani 10 µl jele yüklendi. PCR işleminin istenilen uzunluktaki doğru bölgeyi çoğalttığını görebilmek için marker (100bp DNA Ladder, Fermentas, Litvanya) PCR ürünleriyle birlikte jele 5 µl olacak şekilde yüklendi. PCR ürünleri Jele 75-100 Volt kadar akım uygulanarak 20-30 dakika yürütüldü. Jel, ultraviyole ışıkta incelenerek ve Image Analyser programında fotoğraflandı. Agaroz jele yükledikten sonra kalan, 40 µl PCR ürünü 110 µl distile su (Kibbutz Beit Haemek, İsrail) ile sulandırılarak 150 µl ye tamamlandı ve vakum yardımıyla pürifikasyon işlemini gerçekleştiren milipor plate'e yüklendi. Daha sonra plate'e bağlı vakum pompası açılarak basınç 9-10 İnHg değerine ayarlandı. Vakum ile su PCR ürünlerindeki tuzu da yıkayıp götürürken, DNA molekülleri filtreye takıldı. Sulandırma işlemini takiben DNA moleküllerini içeren filtrelerin üzerine 2 kere 100 µl distile su eklenerek aynı basınç değerinde pürifikasyon gerçekleştirildi. Pürifiye örnekler SNP analizi için Nanochip Moleküler Biyoloji Çalışma İstasyonunun yükleyici bölümünde elektronik hibridizasyon işlemiyle elektronik çipe yüklendi. Yükleyicideki yükleme işlemi bittikten sonra yüksek ısı ile denatürasyon işlemi yapılarak PCR ürünlerine bağlı bulunan reporterların ayrılmasını sağlandı. Hastaların genotip sonuçlarının elde edilmesi için ise Nanochip^R Moleküler Biyoloji Çalışma İstasyonu Data Analiz programı kullanıldı.

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu, Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler için medyan (minimum- maksimum), kategorik değişkenler için ise frekans (vaka sayısı) ve yüzde dağılımı kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenler için ikili grup karşılaştırmalarında nonparametrik test olan Mann-Whitney U testi kullanıldı. P değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Koklear implant ile işitme rehabilitasyonu sağlanan konjenital sendromik olmayan işitme kayıplı 40 hastanın 21'i erkek 19'u kızdı. Mutasyon saptanan 21 hastanın 10'u kız, 11'i erkekti. İki grup arasında cinsiyet dağılımı açısından fark izlenmedi. ($p=0,98$)

Cinsiyet	Kadın	Erkek	Toplam
Mutasyon var (%)	10 %47,6	11 %52,4	21 %52,5
Mutasyon yok (%)	9 %47,4	10 %47,6	19 %47,5

Tablo 7: Cinsiyete göre hastaların dağılımı

	GJB2 mutasyon grubu	Kontrol grubu	P
Hasta sayısı	21	19	
İmplantasyon yaşı (min-maks, ay)	33,2(12-120)	34,2(12-76)	0,649
Kohlear implantlı Takip süresi (min-maks, ay)	153,1(144-168)	154,7(144-168)	0,503
Kohlear implantlı kulakta işitme eşiği (dB)	26,4	26,8	0,830
Günlük kohlear implant kullanım süresi (saat)	11,8	11,9	0,779
Kohlear implant bulunmayan kulakta işitme eşiği (dB)	93,3	101,4	0,308
Düzenli eğitim	18/3	17/2	0,850
Preoperatif düzenli işitme cihazı kullanımı (var/yok)	20/1	17/2	0,120

Tablo 8: Araştırmaya dahil edilen hastaların tanımlayıcı özellikleri

Ortalama koklear implant kullanım süresi mutasyon grubunda 153,1±6,4 ay, kontrol grubunda ise 154,7±5,5 ay olarak bulundu. ($p=0,503$) Operasyon sırasında yaş ortalaması mutasyon grubunda 33,2 ay iken mutasyon olmayan grupta 34,2 ay olarak izlendi. Gruplar arasında operasyon yaşı ortalaması arasında fark izlenmedi. ($p=0,649$) Mutasyon olan grupta 21 hastadan 20'si preoperatif dönemde en az 3-6 ay süreyle düzenli işitme cihazı kullanmıştı, 1 hastada ise işitme cihazı kullanımı düzensizdi. Mutasyon olmayan grupta ise 17 hastada düzenli işitme cihazı kullanımı mevcutken 2 hastada düzensiz kullanım mevcuttu. Gruplar arasında düzenli preoperatif işitme cihazı kullanımı bakımından fark yoktu. ($p=0,120$)

<i>Genotip</i>	<i>Sayı</i>	<i>Yüzde</i>
<i>35delG homozigot</i>	16	%76,1
<i>Val153Ile heterozigot polimorfizm (GTC>ATC) c457G>A</i>	1	%4,7
<i>del120E homozigot</i>	2	%9,5
<i>Gly160Ser, c. 478G, GGC>AGC , heterozigot</i>	1	%4,7
<i>c.487 A>G, 163 M>V heterozigot</i>	1	%4,7

Tablo 9: Çalışmamızdaki hastalarda izlenen GJB2 mutasyonları

Mutasyon saptanan hastalarda genotipler; 35delG homozigot, del120E homozigot, Val153Ile heterozigot polimorfizm (GTC>ATC) c457G>A, L90P CTA>CCA homozigot c.269 T>C, c.487 A>G ,163 M>V heterozigot olarak bulunmuştu. Heterozigot hastalarda diğer alleller normal izlenmiştir. En sık saptanan genotip 35delG homozigot olup hastaların 16'sında görülmüştü. 35delG mutasyonu izlenen hastalarla diğer mutasyonlar arasında sonuçlar açısından

istatistiksel fark izlenmedi. ($p=0,259$, $p=0,952$, $p=0,441$, $p=0,390$, $p=0,476$, $p=0,999$)

Konuşma algısı testleri	Mutasyon var n:21	Mutasyon yok n:19	P*
CAP			
Ortanca(min-maks)	7(6-7)	6(5-7)	0,253
Ortalama±standart sapma	6,6±0,4	6,3±0,6	
SIR			
Ortanca(min-maks)	5(4-5)	5(4-5)	0,367
Ortalama±standart sapma	4,8±0,4	4,6±0,4	
GASP			
Ortanca(min-maks)	10(8-10)	10(8-10)	0,299
Ortalama±standart sapma	9,5±0,5	9,2±0,8	
Tedil-Tifaldi			
Ortanca(min-maks)	132(96-144)	120(88-144)	0,243
Ortalama±standart sapma	129,4 ±14,8	121,6±19,6	
Tek heceli test			
Ortanca(min-maks)	80(72-100)	80(72-100)	0,751
Ortalama±standart sapma	82,8±9,6	81,8±9,2	
Üç heceli test			
Ortanca(min-maks)	92(80-100)	80(72-100)	0,548
Ortalama±standart sapma	94,1±7,7	92±9,2	
*Mann-Whitney U testi			

Tablo 10:Kohlear implant performans sonuçları analizi

GJB2 mutasyonu olan grupta ortalama GASP skoru mutasyon olmayan grupta benzer şekilde 10 olarak bulundu, arada istatistiksel olarak fark yoktu. ($p=0,299$) CAP skoru ortalama değeri mutasyon olan grupta 7 iken mutasyon olmayan grupta 6 olarak izlendi. Mutasyon olan grupta skorlar daha yüksek seyreitse de arada istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. ($p=0,253$) Alıcı ve ifade edici dil becerisinin skorlandığı Tedil-Tifaldi testlerinde mutasyon izlenen grupta ortalama 10,7 yaş iken mutasyon izlenmeyen grupta 10,1 yaş olarak bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. ($p=0,243$) Tek heceli kelime ile yapılan konuşmayı ayırt etme testinde mutasyon izlenen grupta ortalama başarı oranı %82,8 iken mutasyon izlenmeyen grupta %81,8 olarak bulundu, gruplar

arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. ($p=0,751$) Üç heceli kelime ile yapılan konuşmayı ayırt etme testinde mutasyon izlenen grupta ortalama başarı oranı %94,1 iken mutasyon izlenmeyen grupta %92,9 olarak bulundu. Bu değerlendirmede de gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi. ($p=0,548$)

Mutasyon olan ve olmayan hasta grubunun uzun dönem işitsel algı, konuşma algısı ve dil gelişimini değerlendirdiğimiz bu çalışmada mutasyon izlenen grupta skorlar daha yüksek izlense de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir.

5. TARTIŞMA

Konjenital işitme kayıplarının %50'den fazlası genetik faktörler kaynaklı olup bunların da %70-80'inini nonsendromik işitme kaybının oluşturduğu düşünülmektedir (1). GJB2 gen mutasyonuna sahip hastalarda kohlear implant sonuçlarının iyi olduğunun bilinmesi ebeveynlerin karar alma sürecini kolaylaştırmakta ve tedavi sürecini hızlandırmaktadır. Bununla birlikte genetik testlerle işitme kaybının sebebini açıklamak genetik danışmanlık için de kullanılabilir. Kohlear implant sonuçlarını tahmin etme konusunda en iyi sonuçlar bizim de çalışmamızda değerlendirdiğimiz GJB2 mutasyonu ve birkaç çalışmada değerlendirilen SLC26A4 mutasyonlarıdır, her iki grupta da sonuçların iyi olduğu birçok çalışma ile desteklenmiştir (80,81,82,83).

Koklear implantlar Corti organını bypass ederek elektriksel uyarıyı direk olarak spiral ganglion hücrelerine ve işitme sinirine iletir. GJB2 mutasyonu mevcut olan hastalarda implant performansının daha iyi olduğunu iddia eden çalışmalarda GJB2'nin kokleya sınırlı ekspresyona sahip genlerden olması (örn., GJB2, SLC26A4, MYO7A, TMC1 veya COCH) (14,84,85) ve spiral ganglion hücre sayısının normal olması teorisi oluşturmaktadır (86,87). Bununla birlikte GJB2 mutasyonu olan hastalarda hiçbir literatürde koklear implant performansı açısından kötü sonuç bildirilmemiştir (88).

Literatürde bu konuda yapılan çalışmalarda GJB2 mutasyonlarının koklear implant performansı üzerine etkisi konusunda farklı sonuçlar bildirilmekle beraber çalışmaların büyük kısmı kısa dönem değerlendirmelerden oluşmaktadır. Bazı çalışmalarda koklear implant kullanımının etkilediği süreçlerin üç zaman diliminde

gözlendiği; ses farkındalığının ve erken dil gelişiminin kısa dönemde (0-3 yıl), sözlü dilde yeterliliğin, okuma ve öğrenmenin kazanılmasının orta dönemde (3-8yıl), yazma becerileri ve sözlü dil gelişiminin tamamlanmasının ise uzun dönemde (>8 yıl) düzenli koklear implant kullanımı sonrası gelişmekte olduğu belirtilmiştir (77). Literatürdeki bu tanıma bakacak olursak; GJB2 mutasyonuna sahip hastaların uzun dönem koklear implant performans sonuçlarının değerlendirildiği çalışmalar kısıtlı olmakla beraber bizim çalışmamız en uzun takip süresine sahiptir.

Bizim çalışmamızda GJB2 mutasyonu izlenen 21 hasta ve mutasyon izlenmeyen 19 hastanın ortalama 153 aylık koklear implant performans sonuçları değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızdan sonra en uzun takip süresine sahip çalışma olan *Kim* ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada prelingual, nonsendromik işitme kayıplı koklear implant uygulanan, GJB2 mutasyonuna sahip 15 hasta ve 23 kontrol grubu hastasının uzun dönem koklear implant performansları karşılaştırılmıştır. İç kulak anomalisi ve gelişimsel geriliği olan hastalar çalışma dışı bırakılıp implant yaşına göre hastalar gruplandırılmıştır. GJB2 mutasyonu olan grup ile kontrol grubu arasında MAIS (Meaningful Auditory Integration Scale), SIR, CAP, Açık uçlu -tek hece ve iki hece testlerinde 5 ve 9 yıllık sonuçlar arasında istatistiksel olarak fark olmadığı bildirilmiştir (81).

Wu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada prelingual sendromik olmayan işitme kayıplı 28 GJB2 mutasyonlu, 23 SLC26A4 mutasyonlu ve 123 kontrol grubundan oluşan hastaların postoperatif 3. ve 5. yıl CAP ve SIR skorları ve dil gelişim sonuçları karşılaştırılmıştır. 3.5 yaşından önce koklear implant kullanmaya başlayan mutasyonlu gruptaki hastaların 5 yıllık uzun dönem işitsel performans ve dil gelişimi sonuçlarının kontrol grubuna göre daha iyi olduğu bildirilmiştir. 3.5 yaşından sonra

kohlear implant uygulanan hasta grubunda mutasyonlu grup ve kontrol grubu arasında işitsel performans ve dil gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (82).

Reinert ve arkadaşları 44 koklear implant kullanan hasta ile yaptıkları retrospektif çalışmada hastaları GJB2 mutasyonu olanlar, herediter işitme kaybı olup GJB2 mutasyonu olmayanlar ve herediter işitme kaybı olmayanlar şeklinde gruplamışlar ve 1.5 yıl, 3.5 yıl ve 6.5 yıllık MTP (Monosyllabic – Trochee – Polysyllabic Test) ve LiP (Listening Progress Profile) sonuçlarını karşılaştırmışlardır. 6.5 yıllık sonuçlara bakıldığında ise LiP ve MTP’de gruplar arasında bir fark bulunamamış fakat 6.5 yıllık bir takip süresince yapılan ölçümlerde MTP ve LiP test performanslarında GJB2 ilişkili işitme kayıplı hastalar arasında değişkenliğin diğer gruplar arasındakinden çok daha az olduğunu, MTP ve LiP değerlerine göre daha homojen sonuçlar ortaya çıktığını belirtmişlerdir (89).

Bauer ve arkadaşları 22’si Cx26 mutasyonuna sahip 55 konjenital nonsendromik sensorinöral işitme kayıplı çocukla yaptıkları çalışmada Cx26 grubunda okuma performanslarının kontrol grubundan belirgin bir şekilde üstün olduğunu belirtirken konuşmayı anlama, konuşma üretme ve dil konularında iki grup arasında fark olmadığını söylemişlerdir (90).

Matsushiro ve arkadaşlarının genetik nonsendromik prelingual işitme kayıplı 15 hastada IT-MAIS (Infant-Toddler–Meaningful Auditory Integration Scale) anketi kullanarak yaptıkları çalışmada implantasyondan 6 ay sonraki sonuçlar değerlendirildiğinde, Connexin 26 mutasyonuna sahip 4 hastanın konuşmayı

anlamada başarı oranı mutasyon olmayan diğer gruptaki 11 hastadan belirgin bir şekilde yüksek olarak saptanmıştır (91).

Yan ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada, işitme kaybı nedeniyle kohlear implant kullanan, GJB2 mutasyonu mevcut 15 hastanın SLC26A4 mutasyonu izlenen 10 hastanın ve 16 hastadan oluşan kontrol grubunun MAIS, CAP ve SIR skorlarına bakılmış, 24 ay sonra GJB2 mutasyonu mevcut hasta grubunda CAP ve SIR skorlarının anlamlı olarak daha iyi olduğu bildirilmiştir (92).

Dahl ve arkadaşlarının yaptığı 52 hastadan oluşan çalışmada hastaların 15'inde Cx26 mutasyonu olduğu saptanmıştır. Dil gelişimini ve konuşmayı anlamayı etkileyecek faktörler de değerlendirildiğinde mutasyon olan ve olmayan hastalar arasında dil ve konuşmayı anlama açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığına karar vermişlerdir (93).

Yoshida ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kohlear implant kullanan 29 hastadan çevresel faktörler nedeniyle işitme kaybı olan hastalar çalışma dışı bırakılmış ve GJB2 mutasyonlu 9 hasta ve genetik mutasyon saptanmayan 10 hastanın konuşma algısı değerlendirilmiş. 4 yıl sonraki IT-MAIS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını belirtmişlerdir (83).

Sinnathuray ve arkadaşları 14'ü Cx26 mutasyonlu 39 nonsendromik prelingual işitme kayıplı, kohlear implant kullanan çocukta yaptıkları çalışmada Cx26 grubunu konuşma anlaşılabilirliği açısından daha başarılı bulmuşlardır (94).

Wu ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmada kohlear implant kullanan ve genetik inceleme yapılan 110 hastadan 12'sinde GJB2 olmak üzere 35'inde

mutasyon saptanırken 75 hastada mutasyon saptanmamış. Mutasyon izlenen 35 hasta ile 75 kontrol hastası grubu karşılaştırıldığında mutasyon grubunda daha iyi CAP skorları izlenirken GJB2 mutasyonuna sahip hastalarla ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark bulunmamış, bu farkın GJB2 ilişkili işitme kaybı olan gruptaki hasta sayısının az olmasından kaynaklandığını düşünmüşlerdir (95).

Genel olarak literatürle benzer biçimde bizim çalışmamızda da GJB2 mutasyon varlığında uzun dönem koklear implant performansının mutasyon izlenmeyen grupla sonuçlarının benzer olduğu, istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı. Bununla birlikte CAP, TEDİL-TİFALDİ ve Üç Heceli kelime testi skorları mutasyon grubunda daha yüksek izlendi. Verilerine ulaşılabilen hastalar çoğunlukla takiplerine düzenli devam eden, koklear implantını düzenli kullanan, ilgili aileye sahip hastalar olduğu için yapılan testlerde skorlar yüksek seviyelerdedir. Koklear implant performansı operasyon yaşı, postoperatif rehabilitasyona düzenli devam edilmesi, işitme kaybının etyolojisi gibi multifaktöriyel nedenlerden etkilenen heterojen bir durum olduğu için sadece mutasyon varlığının etkisini değerlendirecek homojen gruplar oluşturmak oldukça zordur. Bahsedilen bu faktörlerin etkisinin değerlendirilebilmesi için daha büyük hasta gruplarına ihtiyaç vardır. Bununla birlikte koklear implant performansını değerlendirdiğimiz testlerin yaş kapsamlarının hasta grubu tam karşılamaması, işitsel ayırt etme testlerinin daha üst becerileri içermemesi, Türkiye’de adaptasyonu ve standardizasyonu tamamlanmış testlerin az olması, bu testleri uygulayan eğitim odyologlarının sayısının yetersiz olması ve bu nedenle özellikle büyük merkezlere ulaşımı zor olan hastaların bir süre sonra takiplere düzenli gelmemeleri nedeniyle dil gelişiminin daha yakından takibine

olarak sağlayacak yakın takip randevularının oluşturulamaması bu çalışmanın diğer zayıf yanıdır.

6. SONUÇ

Bu çalışmada, sendromik olmayan işitme kayıplı GJB2 mutasyonu olan hastalar ile mutasyon olmayan hastaların uzun dönem işitsel algı, konuşma algısı ve dil gelişimi karşılaştırılmıştır. GASP, CAP, SIR, TEDİL-TİFALDİ, Tek Heceli ve Üç Heceli kelime ile konuşmayı ayırt etme test bataryaları ile hastalar değerlendirilmiştir. Sonuç olarak GJB2 mutasyonu olan ve olmayan hastalar arasında koklear implant performansını belirleyen işitsel algı, konuşma algısı ve dil gelişimi değerlendirmeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu sonuçlar öncelikle nonsendromik herediter işitme kayıplılarda en sık görülen GJB2 geni başta olmak üzere spiral gangliyonun etkilenmediği sadece tüylü hücre fonksiyonlarında patoloji izlenen durumlarda iyi sonuçların uzun dönemde de korunduğunu göstermiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Morton CC, Nance WE. Newborn hearing screening a silent revolution. *N Engl J Med.* 2006; 354:2151–2164.
2. Usami S, Nishio S, Moteki H, Miyagawa M, Yoshimura H. Cochlear Implantation From the Perspective of Genetic Background. *The Anatomical Record* 303:563–593 (2020)
3. Smith RJ, Bale JF Jr, White KR. Sensorineural hearing loss in children. *Lancet.* 2005; 365:879–890.
4. Bayazit Y.A., Yilmaz M. An Overview of Hereditary Hearing Loss. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2006; 68:57-63
5. Cohn ES and others: Clinical studies of families with hearing loss attributable to mutations in the connexin 26 gene (GJB2/DFNB1), *Pediatrics* 103:546,1999.
6. Liu, W., Boström, M., Kinnefors, A., and Rask-Andersen, H. (2009). Unique expression of connexins in the human cochlea. *Hear. Res.* 250, 55–62.
7. Kikuchi T, Kimura RS, Paul DL, Adams JC. 1995. Gap junctions in the rat cochlea: immunohistochemical and ultrastructural analysis. *Anat Embryol* 191:101–118.
8. Lefebvre PP, Van De Water TR., Connexins, hearing and deafness: clinical aspects of mutations in the connexin 26 gene, *Brain Res. Brain Res. Rev.* 32 (2000) 159-162.
9. Kikuchi T, Adams JC, Miyabe Y, et al. Potassium ion recycling pathway via gap junction systems in the mammalian cochlea and its interruption in hereditary nonsyndromic deafness. *Med Electron Microsc.* 2000; 33:51-56.
10. Grundfast KM, Atwood JL, Chuong D, Genetics and molecular biology of deafness, *Update Otorhinolaryngol. Clin. North Am.* 33 (2000) 6.
11. Battey J.F. Jr., A genetic approach to understanding inner ear function, *J. Clin. Invest.* 106 (2000) 1431—1432.
12. Tekin M, Akar N, Cin S, Blanton SH, Xia XJ, Liu XZ, Nance WE, Pandya A. Connexin 26 (GJB2) mutations in the Turkish population: implications for the origin and high frequency of the 35delG mutation in Caucasians. *Hum Genet.* 2001; 108:385-9.
13. Zhu Y, Liang C, Chen J, Zong L, Chen GD, Zhao HB. Active cochlear amplification is dependent on supporting cell gap junctions. *Nat Commun.* 2013; 4:1786.

14. Oziębło D, Obrycka A, Lorens A, Skarżyński H, Ołdak M. Cochlear Implantation Outcome in Children With *DFNB1 locus* Pathogenic Variants. *J Clin Med*. 2020 Jan 15;9(1):228.
15. Cohn, E.S., Kelley, P.M., Fowler, T., Gorga, M.P., Lefkowitz, D., Kuehn, H., Schaefer, G.B., Gobar, L.S., Hahn, F.J., Harris, D.J. & Kimberling, W.J. 1999. Clinical studies of families with hearing loss attributable to mutations in the connexin 26 gene (*GJB2/DFNB1*). *Pediatrics* 103(3); 546-550.
16. Kalay E, Caylan R, Kremer H, Brouwer APM, Karagüzel A. *GJB2* mutations in Turkish patients with ARNSHL: prevalence and two novel mutations. *Hearing Research* 2005; 203:88-93
17. Chan, D. K., and Chang, K. W. (2014). *GJB2*-associated hearing loss: systematic review of worldwide prevalence, genotype, and auditory phenotype. *Laryngoscope* 124, E34–E53.
18. Brookhouser P.E., Nongenetic sensorineural hearing loss in children. Canalis RE, Lambert PR (eds) in *The Ear* (ed 1) Massachusetts, Lippicott Williams and Wilkins 2000.p.489
19. Francis HW, Pulsifer MB, Chinnici J, Nutt R, Venick HS, Yeagle JD, Niparko JK., Effects of central nervous system residua on cochlear implant results in children deafened by meningitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130: 604-611.
20. Pyman B, Blamey P, Lacy P, Clark G, Dowell R. The development of speech perception in children using cochlear implants: effects of etiologic factors and delayed milestones. *Am J Otol*. 2000; 21:57-61.
21. Taitelbaum-Swead R, Brownstein Z, Muchnik C, Kishon-Rabin L, Kronenberg J, Megirov L et al., Connexin-associated deafness and speech perception outcome of cochlear implantation, *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg*. 132 (5) (2006) 495–500.
22. Jun AI, McGuirt WT, Hinojosa R, Green GE, Fischel-Ghodsian N, Smith RJ. Temporal bone histopathology in connexin 26-related hearing loss, *Laryngoscope* 110 (2000) 269–275.
23. Flint PW, Haughey BH, Robbins KT, Thomas JR, Niparko JK, Lund VJ, et al. *Cummings Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 2014
24. Akyildiz AN. Kulak hastalıkları ve mikrocerrahisi I: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1998.
25. Gürtler N, Lalwani AK. Etiology of syndromic and nonsyndromic sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am*. 2002 Aug;35(4):891-908
26. Brownell WE. Outer Hair Cell Electromotility and Otoacoustic Emissions. *Ear Hear* 1990; 11:82-92

27. Akyıldız N. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi Vol 1 Bilimsel Tıp Yayınevi. Ankara, 1998; İşitme Fizyolojisi s:77-128
28. Ballenger JJ., Snow JB. Otorinolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. 15. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri 2000. İşitme ve Vestibüler Sistemlerin Fizyolojisi 879-900
29. Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Schüller DE. 3th ed. Mosby Year Book, St. Louise, 1998. Vol 4. Physiology of the Auditory System. 2831-2875
30. Clark JG. Uses and abuses of hearing loss classification. *Asha*. 1981;23(7):493- 500.
31. Korver, A.M.H., Smith, R.J.H., Van Camp, G., Schleiss, M.R., Bitner-Glindzicz, M.A.K., Lustig, L.R., Boudewyns, A.N. 2017. Congenital hearing loss. *Nature Reviews Disease Primers*,3: 16094.
32. Snoeckx RL, Huygen PL, Feldmann D, Marlin S, Denoyelle F, Waligora J. et al., GJB2 mutations and degree of hearing loss: a multicenter study. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 945 – 957
33. Miyagawa M, Nishio SY, Usami S, Deafness Gene Study Consortium. 2014. Mutation spectrum and genotype-phenotype correlation of hearing loss patients caused by SLC26A4 mutations in the Japanese: a large cohort study. *J Hum Genet* 59:262–268.
34. Miyagawa M, Nishio SY, Usami S. 2012. Prevalence and clinical features of hearing loss patients with CDH23 mutations: a large cohort study. *PLoS One* 7:e40366.
35. Riazuddin, S. *et al.* Tricellulin is a tight- junction protein necessary for hearing. *Am. J. Hum. Genet.* 79, 1040–1051 (2006).
36. Wilcox, E. R. *et al.* Mutations in the gene encoding tight junction claudin- 14 cause autosomal recessive deafness DFNB29. *Cell* 104, 165–172 (2001)
37. Hone, S. W. & Smith, R. J. Medical evaluation of pediatric hearing loss: laboratory, radiographic, and genetic testing. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 35, 751–764 (2002).
38. Miyagawa M, Nishio SY, Hattori M, Moteki H, Kobayashi Y, Sato H, Watanabe T, Naito Y, Oshikawa C, Usami S. 2015a. Mutations in the MYO15A gene are a significant cause of nonsyndromic hearing loss: massively parallel DNA sequencing-based analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 124:158S–168S.
39. Estivill X, Fortina P, Surrey S, Rabionet R, Melchionda S, D'Agruma L et al., Connexin-26 mutations in sporadic and inherited sensorineural deafness. *Lancet* 1998; 351: 394 – 398

40. Yano T, Nishio SY, Usami S, Deafness Gene Study Consortium. 2014. Frequency of mitochondrial mutations in non-syndromic hearing loss as well as possibly responsible variants found by whole mitochondrial genome screening. *J Hum Genet* 59:100–106.
41. Van Camp G., Smith R., Hereditary hearing loss home page, <http://hereditaryhearingloss.org/>
42. Kelsell DP, Dunlop J, Stevens HP, Lench NJ, Liang JN, Parry G, Mueller RF, Leigh IM. 1997. Connexin 26 mutations in hereditary non-syndromic sensorineural deafness. *Nature* 387:80–83.
43. Kikuchi T, Kimura RS, Paul DL, Takasaka T, Adams JC. Gap junction systems in the mammalian cochlea. *Brain Res Brain Res Rev.* 2000; 32:163–6.
44. Locher H, de Groot JC, van Iperen L, Huisman MA, Frijns JH, Chuva de Sousa Lopes SM. Development of the Stria Vascularis and Potassium Regulation in the Human Fetal Cochlea: Insights into Hereditary Sensorineural Hearing Loss. *Dev Neurobiol.* 2015;75(11):1219
45. Chen J, Chen J, Zhu Y, Liang C, Zhao HB. Deafness induced by Connexin26 (*GJB2*) deficiency is not determined by endocochlear potential (EP) reduction but is associated with cochlear developmental disorders. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014; 448:28–32.
46. Zhu Y, Chen J, Liang C, Zong L, Chen J, Jones RO, et al. Connexin26 (*GJB2*) deficiency reduces active cochlear amplification leading to late-onset hearing loss. *Neuroscience.* 2015; 284:719–29.
47. Zong L, Zhu Y, Liang R, Zhao HB. Gap junction mediated miRNA intercellular transfer and gene regulation: a novel mechanism for intercellular genetic communication. *Sci Rep.* 2016; 6:19884.
48. Zhu Y, Zong L, Mei L, Zhao HB. Connexin26 gap junction mediates miRNA intercellular genetic communication in the cochlea and is required for inner ear development. *Sci Rep.* 2015; 5:15647.
49. Kim HR, Oh SK, Lee ES, Choi SY, Roh SE, Kim SJ, et al. The Pathological Effects of Connexin 26 Variants Related to Hearing Loss by in Silico and in Vitro Analysis. *Hum Genet.* 2016;135(3):287-98.
50. Bai D, Wang AH. Extracellular Domains Play Different Roles in Gap Junction Formation and Docking Compatibility. *Biochem J.* 2014;458(1):1-10.
51. Cottrell GT, Burt JM. Heterotypic Gap Junction Channel Formation between Heteromeric and Homomeric Cx40 and Cx43 Connexons. *American Journal of Physiology-Cell Physiology.* 2001;281(5):C1559-C67.

52. Oshima A. Structure and Closure of Connexin Gap Junction Channels. *FEBS Lett.* 2014;588(8):1230-7.
53. Stöver T, Diensthuber M. Molecular Biology of Hearing. *Laryngo Rhino Otologie.* 2011;90(1): S22.
54. Zelante L, Gasparini P, Estivill X, Melchionda S, D'Agruma L, Govea N et al., Connexin26 mutations associated with the most common form of non-syndromic neurosensory autosomal recessive deafness (DFNB1) in Mediterraneans. *Hum Mol Genet.* 1997; 6:1605-9.
55. Chan DK, Chang KW. GJB2- Associated Hearing Loss: Systematic Review of Worldwide Prevalence, Genotype, and Auditory Phenotype. *The Laryngoscope.* 2014;124(2):E34-E53.
56. Shallop JK, Facer GW, Peterson A. Neural response telemetry with the nucleus CI24M cochlear implant. *Laryngoscope.* 1999;109,1755-1759.
57. Francis HW, Niparko JK. Cochlear implantation update. *Pediatr Clin N Am* 50 (2003) 341–361
58. Djournio A, Eyries C. Prothese auditive par excitation electrique a distance du nerf sensoriel a l'aide d'un bobinage inclus a demeure. *Presse Med* 1957; 35:14–7
59. Holden LK, Finley CC, Firszt JB, et al. Factors affecting open-set word recognition in adults with cochlear implants. *Ear Hear.* 2013;34(3):342-360.
60. Moberly AC, Lowenstein JH, Nitttrouer S. Word recognition variability with cochlear implants: “perceptual attention” versus “auditory sensitivity”. *Ear Hear.* 2016;37(1):14-26.
61. Chakravorti S, Noble JH, Gifford RH, et al. Further evidence of the relationship between cochlear implant electrode positioning and hearing outcomes. *Otol Neurotol.* 2019;40(5):617-624.
62. O'Connell BP, Cakir A, Hunter JB, et al. Electrode location and angular insertion depth are predictors of audiologic outcomes in cochlear implantation. *Otol Neurotol.* 2016;37(8):1016-1023.
63. Zhao EE, Dornhoffer JR, Loftus C, et al. Association of patient-related factors with adult cochlear implant speech recognition outcomes: a meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* Published online May 14, 2020.
64. Wie OB, Falkenburg ES, Tvete O, Tomblin B. Children with a cochlear implant: Characteristics and determinants of speech recognition, speech recognition growth rate and speech production. *Int J Audiol* 2007; 46: 232-243.

65. Miyamoto RT, Hay-McCutcheon MJ, Kirk KI, Houston DM, Bergeson-Dana T. Language skills of profoundly deaf children who received cochlear implants under 12 months of age: a preliminary study. *Acta Otolaryngol* 2008; 128:373-7.
66. S.B. Waltzman, J.T. Roland, Cochlear implantation in children younger than 12 months, *Pediatrics* 116 (October (4)) (2005) 487–493.
67. Niparko JK, Tobey EA, Thal DJ, et al. Spoken language development in children following cochlear implantation. *JAMA* 2010; 303:1498–1506.
68. DeRaeve L. A longitudinal study on auditory perception and speech intelligibility in deaf children implanted younger than 18 months in comparison to those implanted at later ages. *Otol Neurotol* 2010; 31:1261–1267.
69. M.T. Le Normand, C. Parisse, H. Cohen, Lexical diversity and productivity in French preschoolers: developmental, gender and sociocultural factors, *Clin. Linguist. Phon.* 22 (1) (2008 Jan) 47–58.
70. Zhou, H., Chen, Z., Shi, H., Wu, Y., & Yin, S. (2013). Categories of Auditory Performance and Speech Intelligibility Ratings of Early-Implanted Children without Speech Training. *PLoS ONE*, 8(1), e53852.
71. Nikolopoulos TP, Archbold SM, Gregory S. Young deaf children with hearing aids or cochlear implants: early assessment package for monitoring progress. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005; 69:175-86.
72. Erber N.P. Auditory Training, A.G. Bell Association for the Deaf, Washington DC, 1982.
73. Hall, J. W., Mueller, H. G. (1996). Audiologists' Desk Reference: Diagnostic audiology principles, procedures, and protocols (Vol. 1): Cengage Learning.
74. Belgin, E. (2015). Konuşma Odyometrisi. Temel Odyoloji (E. Belgin Ed.). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri.
75. Topbas,, S., Güven, S. 2013. Türkçe Erken Dil Gelis,im TestiTEDİ'L-3. (Adaptation of Test of Early Language Development-TELD 3 to Turkish). Detay Yay.
76. Berument, S. K. ve Güven, A. G. (2013). Türkçe İfade Edici ve Alıcı Dil (TİFALDİ) Testi: I. Alıcı Dil Kelime Alt Testi Standardizasyon ve Güvenilirlik Geçerlik Çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 24(3),192-201.
77. Contrera KJ, Choi JS, Blake CR, et al. Rates of long-term cochlear implant use in children. *Otol Neurotol* 2014; 35:426 – 30.
78. Cullington, H.E., Kitterick, P.T., DeBold, L., Weal, M., Clarke, N., Newberry, E., Aubert, L. 2016. Personalised long-term follow-up of cochlear implant patients using remote care, compared to those on the standard care pathway:

- study protocol for a feasibility randomised controlled trial. *BMJ Open*, 6(5): 011342.
79. Cochlear Implants: Audiologic Management and Considerations for Implantable Hearing Devices. Jace Wolfe, 2018.
 80. Yan YJ, Li Y, Yang T, Huang Q, Wu H. The effect of GJB2 and SL- C26A4 gene mutations on rehabilitative outcomes in pediatric cochlear implant patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;270:2865- 70.
 81. Kim SH, Nepali R, Yoo MH, Lee KS, Chung JW. Long term speech perception outcomes of cochlear implantation in gap junction protein Beta 2 related hearing loss. *J Audiol Otol*. 2017; 21:95- 102.
 82. Wu CM, Ko HC, Tsou YT, Lin YH, Lin JL, Chen CK, Chen PL, Wu CC. 2015. Long-Term Cochlear Implant Outcomes in Children with GJB2 and SLC26A4 Mutations. *PLoS One* 10: e0138575.
 83. Yoshida H, Takahashi H, Kanda Y, Usami S. Long term speech perception after cochlear implant in pediatric patients with GJB2 mutations. *Auris Nasus Larynx*. 2013; 40:435–439.
 84. Shearer, A.E.; Hansen, M.R. Auditory synaptopathy, auditory neuropathy, and cochlear implantation. *Laryngoscope Investig. Otolaryngol*. **2019**, 4, 429–440.
 85. Eppsteiner, R.W.; Shearer, A.E.; Hildebrand, M.S.; Deluca, A.P.; Ji, H.; Dunn, C.C.; Black-Ziegelbein, E.A.; Casavant, T.L.; Braun, T.A.; Scheetz, T.E.; et al. Prediction of cochlear implant performance by genetic mutation: The spiral ganglion hypothesis. *Hear. Res*. **2012**, 292, 51–58.
 86. Abdurehim, Y., Lehmann, A., & Zeitouni, A. G. (2017). Predictive Value of GJB2 Mutation Status for Hearing Outcomes of Pediatric Cochlear Implantation. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 157(1), 16–24.
 87. Jun AI, McGuirt WT, Hinojosa R, et al. Temporal bone histopathology in connexin 26 related hearing loss. *Laryngoscope*. 2000;110:269-275.
 88. Wu, C.C., Tsai, C.H., Hung, C.C., Lin, Y.H., Lin, Y.H., Huang, F.L., Tsao, P.N., Su, Y.N., Lee, Y.L., Hsieh, W.S., and Hsu, C.J. (2017). Newborn genetic screening for hearing impairment: a population-based longitudinal study. *Genet. Med*. 19, 6–12.
 89. Reinert J, Honegger F, Gürtler N. High homogeneity in auditory outcome of pediatric CI-patients with mutations in Gap-Junction-Protein Beta2 / *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 74 (2010) 791–795
 90. Bauer PW, Geers AE, Brenner C, Moog JS, Smith RJ. The Effect of GJB2 Allele Variants on Performance After Cochlear Implantation / *Laryngoscope*, 113:2135–2140, 2003

91. Matsushiro N, Doi K, Fuse Y, Nagai K, Yamamoto K, Iwaki T. et al., Successful cochlear implantation in prelingual profound deafness resulting from the common 233delC mutation of the GJB2 gene in the Japanese. *Laryngoscope* 2002; 112:255–61.
92. Yan YJ, Li Y, Yang T, Huang Q, Wu H. The effect of GJB2 and SL- C26A4 gene mutations on rehabilitative outcomes in pediatric cochlear implant patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013; 270:2865- 70.
93. Dahl HH, Wake M, Sarant J, Poulakis Z, Siemerling K, Blamey P. Language and speech perception outcomes in hearing-impaired children with and without connexin 26 mutations, *Audiol. Neurotol.* 8 (5) (2003) 263–268.
94. Sinnathuray AR, Toner JG, Clarke-Lyttle J, Geddis A, Patterson CC, Hughes AE. Connexin 26 (GJB2) Gene-Related Deafness and Speech Intelligibility After Cochlear Implantation / *Otology & Neurotology* 2004, Nov;25(6):935-42.
95. Wu CC, Liu TC, Wang SH, Hsu CJ, Wu CM. (2011) Genetic characteristics in children with cochlear implants and the corresponding auditory performance. *The Laryngoscope*, 121(6), 1287–1293.

8. ÖZET

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

Bu çalışma genetik sendromik olmayan işitme kayıplı hastalarda GJB2 (Connexin 26) gen mutasyonlarının uzun dönem koklear implant performansı üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır.

Bu amaçla Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 2006 – 2008 yılları arasında genetik sendromik olmayan bilateral sensörinöral işitme kaybı nedeniyle koklear implant takılmış 21 hasta ve genetik mutasyona sahip olmayan 19 hasta değerlendirilmeye alınmıştır. Hastaların ortalama 153 aylık koklear implant performans sonuçları karşılaştırılmıştır. Hastalar GASP, CAP, SIR, TEDİL-TİFALDİ, Tek heceli ve Üç heceli kelime ile konuşmayı ayırt etme testleriyle değerlendirilmiştir.

Mutasyon olan ve olmayan hastalar koklear implantasyon sonrası işitsel algı, konuşma algısı ve dil gelişimi açısından kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı görülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Koklear İmplant, konuşma algısı, connexin mutasyonu

9. ABSTRACT

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

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

Fifty children who underwent cochlear implantation due to genetic non-syndromic bilateral sensorineural hearing loss in Gazi University Faculty of Medicine ORL & HNS Department between 2006 and 2008 were screened for Cx-26 gene mutations, GASP, SIR, CAP, TEDİL-TİFALDİ and speech discrimination tests were performed for the analysis of the auditory performance after cochlear implantation.

Twenty-one of 40 patients had Cx-26 mutations. All the patients have had a comprehensive evaluation of development in auditory performance. However, no significant differences were found between the mutation positive and negative groups in the term of auditory performance.

Key words: Cochlear Implant, speech perception, connexin mutation

10. ETİK KURUL ONAYI

Evrak Tarih ve Sayısı: 30.01.2020-E.15037



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Ölçme Değerlendirme Etik Alt Çalışma Grubu



Sayı : 91610558-604.01.02-
Konu : Değerlendirme ve Onay

Sayın Doç. Dr. Hakan TUTAR
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

Tez danışmanı olduğunuz, araştırmacı grubu Hakan TUTAR, Merve YILDIZ, Recep KARAMERT ve Şenay ALTINYAY'dan oluşan, Üniversitemiz Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Arş.Gör.Dr.Merve YILDIZ'ın uzmanlık tez çalışması olan *'''Genetik Non-Sendromik İşitme Kaybında GJB2 Gen Mutasyonunun Uzun Dönem Koklear İmplant Performansı ile İlişkisinin Değerlendirilmesi'''* başlıklı tez çalışması ile ilgili araştırma önerisi Kurulumuzun 05.12.2019 tarih ve 12 sayılı toplantısında görüşülmüş olup,

Çalışmanın, yapılması planlanan yerlerden izin alınması koşuluyla yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmadığına oybirliği ile karar verilmiş ve karara ilişkin imza listesi ekte gönderilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. İsmail KARAKAYA
Kurul Başkanı

Araştırma Kod No: 2020-54

Ek: 1 Liste



Ankara
Tel:0 (312) 202 20 57 - 0 (312) 2... Faks:0 (312) 202 38 76
İnternet Adresi :http://etikkomisyon.gazi.edu.tr/

Bilgi için :Burak Çitrak
Birim Evrak Sorumlusu

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı : MERVE

Soyadı : YILDIZ

Doğum Yeri / Tarihi : Diyarbakır/ 18.08.1989

Eğitim : Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB – BBC Anabilim Dalı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Rekabet Kurumu Cumhuriyet Fen Lisesi

Yabancı Dil : İngilizce

Bilimsel Etkinlikler:

1.DÜZLÜ M., TÜRKCAN A.K., YILMAZ M., KARAMERT R., **YILDIZ M.**, ERCAN C. (2018). An Unusual Cause of Dysphagia: Hypopharyngeal Rhabdomyoma. Gazi Medical Journal, 29(3), 241-243.

2. **YILDIZ M.**, TUTAR H., KARAMERT R., UZUNOĞLU E. (2019). Koklear Schwannoma, Endoskopik Transkanal Eksizyon. 15. Türk Rinoloji Kongresi, 7. Ulusal Otoloji Nörootoloji Kongresi, 3. Ulusal Baş Boyun Cerrahisi Kongresi (Video Sunum)

3. **YILDIZ M.**, CEBECİ S., KARAMERT R., DÜZLÜ M., TUTAR H., YILMAZ M. (2019). İnfratemporal Fossa Lezyonları ve Yaklaşımımız. 15. Türk Rinoloji Kongresi, 7. Ulusal Otoloji Nörootoloji Kongresi, 3. Ulusal Baş Boyun Cerrahisi Kongresi (Poster)

4. CESUR G., CEYLAN A., **YILDIZ M.**, YILMAZ M., KIZIL Y., KARAMERT R., CEBECİ S. (2019). Pediatrik Septoplastilerin SNOT-22'xye Göre Değerlendirilmesi. 15. Türk Rinoloji Kongresi, 7. Ulusal Otoloji Nörootoloji Kongresi, 3. Ulusal Baş Boyun Cerrahisi Kongresi (Poster)

5.YALÇIN M., DÜZLÜ M., **YILDIZ M.**, HAZIR B., CEYLAN A., YILMAZ M. (2019). Benign larinks lezyonları ayırıcı tanısında amiloidoz olgu sunumu. 41.Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi (Poster)