

## Çocukluk çağı genetik sensorinöral işitme kayıpları

### Genetic sensorineural hearing loss in childhood

Onur TURAN, Fazıl APAYDIN

**Amaç:** İşitme engelli çocuklarda işitme kaybının derecesi, fark edilme yaşı ve işitme kayıplarındaki genetik etyoloji araştırıldı.

**Hastalar ve Yöntemler:** Bu çalışmada üç grup incelendi: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı'na, işitme kaybı kuşkusu ile 1993-1999 yılları arasında başvuran 1645 çocuk, 2000 yılı içinde başvuran 212 çocuk ve İzmir Tülay Aktaş İşitme Engelliler Okulu'nda 1998-1999 döneminde eğitim-öğretim gören öğrenciler. Tüm çocuklarda KBB muayenesi ve detaylı anamnez alımı gerçekleştirildi. İkinci ve üçüncü gruptaki olguların işitme düzeyleri odyometrik ve elektrofizyolojik testlerle belirlendi. Genetik geçişe bağlı işitme kaybı düşünülen hastaların soyağaçları çizildi ve kalıtım tipi belirlendi.

**Bulgular:** Birinci grupta işitme kaybının fark edildiği yaş iki, başvuru yaşı dört bulundu. İşitme kaybına eşlik eden en sık anomali Down sendromunu idi. Ailelerdeki akraba evliliği oranı birinci grupta %27, ikinci grupta %8, üçüncü grupta %33 bulundu. İkinci gruptaki çocukların %44'ünde, üçüncü gruptaki çocukların %28'inde orta-ileri derecede işitme kaybı saptandı. Soyağacı çizilen 123 ailenin 86'sında nonsendromik, 27'sinde sendromik kalıtım şekli gözlemlendi.

**Sonuç:** Çocukluk çağı sensorinöral tip işitme kayıplarının çoğunda genetik geçiş rol oynamakta, bunun en önemli nedenini akraba evliliği oluşturmaktadır. İşitme kayıplı çocukların erken yaşlarda saptanması, işitme rehabilitasyonunun başarısını artıracaktır.

**Anahtar Sözcükler:** Odyometri, saf-ses; odyometri, uyarılmış yanıt; çocuk; Down sendromu; işitme kaybı, sensorinöral/genetik/epidemioloji; Türkiye/epidemioloji.

**Objectives:** This study aimed to determine the severity, age of presentation, and genetic etiology in hearing handicapped children.

**Patients and Methods:** Three groups of children were studied: children who received treatment for hearing loss at the Otolaryngology Department of Ege University Hospital between 1993 and 1999 (1645 children) and throughout 2000 (212 children), and 443 students of İzmir Tülay Aktaş Deaf School during 1998 and 1999. All the children underwent otolaryngologic examination and a detailed history taking, audiometric examinations were undertaken in the second and third groups, as well. In children suspected of having a genetic etiology, the pedigrees were drawn and the mode of inheritance was determined.

**Results:** In the first group, awareness of the families to hearing loss and the presentation were at ages two and four, respectively. The most common accompanying anomaly was Down syndrome. Consanguinity was found in 27%, 8%, and 33%, respectively. Moderate to severe hearing loss was detected in 44% of the second group, and in 28% of the third group. Of the pedigrees obtained from 123 families, 86 were nonsyndromic and 27 were syndromic.

**Conclusion:** Genetic inheritance plays a substantial role in sensorineural hearing loss in children, with consanguinity being the major culprit. Detection of hearing losses at younger ages will improve the success of hearing rehabilitation programs.

**Key Words:** Audiometry, pure-tone; audiometry, evoked response; child; Down syndrome; hearing loss, sensorineural/genetics/epidemiology; Turkey/epidemiology.

♦ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir.

♦ Dergiye geliş tarihi: 19 Eylül 2001. Düzeltme isteği: 27 Ekim 2001. Yayın için kabul tarihi: 15 Şubat 2002.

♦ İletişim adresi: Dr. Fazıl Apaydın. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı, 35100 Bornova - İzmir.  
Tel: 0232 - 388 09 84 Faks: 0232 - 342 21 42  
e-posta: apaydin@bornova.ege.edu.tr

♦ Department of Otolaryngology, Medicine Faculty of Ege University, İzmir-Turkey.

♦ Received: September 19, 2001. Request for revision: October 27, 2001. Accepted for publication: February 15, 2002.

♦ Correspondence: Dr. Fazıl Apaydın. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı, 35100 Bornova, İzmir, Turkey.  
Tel: +90 232 - 388 09 84 Fax: +90 232 - 342 21 42  
e-mail: apaydin@bornova.ege.edu.tr

Çocukluk çağı işitme kayıplarının yaklaşık %60'ı genetik kökenlidir.<sup>[1,2]</sup> Orta ve ileri derecede iki taraflı sensorinöral işitme kaybının görülme olasılığı her 1000 canlı doğumda 0.5-1 arasındadır.<sup>[1-3]</sup> Sensorinöral işitme kaybı görülen hastaların yaklaşık %28'inde aile öyküsü olduğu belirtilmektedir.<sup>[4]</sup>

Genetik işitme kaybı oldukça geniş bir dağılım gösterir; diğer klinik bulgular olmaksızın sadece basit işitme kaybı ile seyreden türünden, pek çok klinik bulgunun biraraya gelerek belirli bir sendromu oluşturduğu ve sağlırlığın da bu klinik bulgulardan biri olduğu, birkaç farklı vücut sistemini etkileyen genetik olarak tanımlanmış sendromlara dek uzanır. Bu şekilde işitme kaybının da bulunduğu sendrom sayısı yaklaşık 200 civarındadır.<sup>[5,6]</sup>

İşitme kaybı ile ilgili çalışmaların büyük kısmı, kalımsal işitme bozuklukları görülen ailelerde moleküler genetik analizlere yönelmiştir. İşitme bozukluğundan sorumlu kromozomun yerinin ve mutant genlerin saptanmasına çalışılmaktadır. Genetik stratejilerden bir tanesi, analiz için spesifik bir genin hedef alınarak risk altındaki aile üyelerinin tanısal testlerden geçmesinin sağlanmasıdır.<sup>[7]</sup> Sorumlu genin belirlenmesi, mutant genin patofizyolojik etkisini spesifik olarak hedef alan tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlar.

Tek klinik bulgusu işitme kaybı olan nonsendromik işitme kayıpları, monogenik işitme kayıplarının yaklaşık %70'ini oluşturmaktadır.<sup>[5,6]</sup> Bu tip işitme kayıplarının etyolojisini aydınlatmaya yönelik tek ipucu aile ağacındaki kalıtım paternidir. Nonsendromik prelingual işitme kayıplarının %85'i otozomal resesif (DFNB), %15'i otozomal dominant (DFNA), %1-3'ü de X kromozomuna bağlı (DFN) olarak geçiş göstermektedir.<sup>[8,9]</sup>

Otozomal resesif geçişte ortaya çıkan işitme kaybı ileri derecede bir kayıptır ve ileri dereceli doğuştan işitme kayıplarının en önemli nedenidir ve hemen her zaman koklear defektlere bağlıdır; DFNB genlerinin 30-100 civarında olduğu tahmin edilmektedir.<sup>[1]</sup>

Postlingual işitme kayıplarının büyük bir bölümü ise otozomal dominant geçişe bağlıdır. Otozomal dominant geçişte karşılaşılan işitme kaybı genellikle hafif-orta derecede olmakta ve işitme cihazı kullanımından yarar elde edilmektedir.

X kromozomuna bağlı geçiş gösteren genetik işitme kayıpları ise diğer işitme kayıplarına göre daha

az görülmektedir. Bu tip işitme kaybı bazı X-kromozomu hastalıklarının bir özelliğidir. Bunlar arasında Alport sendromu, Norrie hastalığı, Hunter sendromu ve orbito-palato-digital sendrom gibi iyi tanımlanmış kompleks sendromlar bulunmaktadır.<sup>[10]</sup> Bunların dışında sendromik olmayan X'e bağlı işitme kayıpları da bulunmaktadır.

Mitokondrial kalıtım tüm genetik işitme kayıplarının %1'inin daha azından sorumludur.<sup>[7]</sup> Mitokondrial DNA sirkülerdir ve sitoplazmada yerleştiği için anne yoluyla geçer. Bu nedenle hem erkekler hem dişiler etkilense de geçiş genellikle etkilenmiş bir dişiden gerçekleşir. Mitokondrial kalıtım, çeşitli kas hastalıkları, Leber herediter optik atrofisi ve diyabette gösterilmiştir.<sup>[11]</sup> Mitokondrial hastalıkların klinik görünümü mutasyona uğramış DNA içeren mitokondri oranına bağlıdır.<sup>[7]</sup>

Bu çalışmada çocukluk çağında görülen işitme kayıplarının genetik kökeninin araştırılması amaçlandı.

## HASTALAR VE YÖNTEMLER

Çalışmada üç ayrı olgu grubu ele alındı. Bunlardan birincisi 1993 yılından 1999 yılı sonuna kadar Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı'na işitme kaybı kuşkusu ile başvuruda bulunan toplam 1645 çocuğu (963 erkek, 682 kız; ort. yaş 4; dağılım 1-18) kapsamaktaydı. Çocukların hepsi tam bir KBB muayenesinden geçirildi; tüm olgular için annenin hamilelik, doğum ve doğum sonrası gelişimi ile ilgili detaylı bir anamnez alındı ve elde edilen bilgiler bilgisayarda veri tabanına kaydedildi (Şekil 1). Bu çalışma grubunda anamnez, aile öyküsü ve fizik muayene yardımıyla işitme kaybının fark edilme yaşı ve genetik kökenli işitme kaybına neden olabilecek etkenler ortaya çıkarılmaya çalışıldı. Çalışmadaki ikinci grup, 1998-1999 eğitim-öğretim döneminde İzmir İşitme Engelliler Okulu'nda eğitim ve öğretim gören toplam 443 öğrenciden (254 erkek, 189 kız; ort. yaş 12.6; dağılım 6-22) oluşturuldu. Tüm öğrenciler fizik muayeneden, KBB ve göz muayenelerinden geçirildi. Ayrıca öğrencilerin saf-ses odyometrik ölçümleri yapıldı. İncelemeye alınan üçüncü grup ise, 2000 yılı içinde Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı'na işitme kaybı kuşkusu ile başvuruda bulunan 212 çocuktan (138'i erkek, 74 kız; ort. yaş 6; dağılım 1-17) oluşmaktaydı. Bu grupta da ayrıntılı KBB muayenesi yapıldı, detaylı anamnez alındı. Bu gruba ait bilgiler, genetik işitme kayıpları için Ege Üni-

versitesi KBB Anabilim Dalı'nın da geliştirilmesine katkıda bulunduğu bilgisayarlı kayıt programı olan İzmir H.E.A.R.'a kaydedildi (Şekil 2). Bu olguların çoğu odyometriye uyum sağlayamayan ya da saf-ton odyometriye kooperasyon güçlüğü çeken hastalar oldukları için, işitme düzeylerinin saptanması amacıyla Nicolet II Spirit cihazı kullanılarak işitsel beyin sapı potansiyelleri ölçüldü ve her çocuğun işitme eşiği bulundu. İkinci ve üçüncü çalışma gruplarında gerek odyometrik inceleme, gerekse BERA incelemeleri ile işitme düzeyleri belirlenmeye çalışıldı.

Ailesinde birden fazla kişide doğuştan sensorinöral işitme kaybı saptanan ve ailesinde akraba evliliği bulunan çocuklarda, işitme kaybının genetik kökenli olduğu kabul edildi. İşitme kaybının TORCH grubu enfeksiyon, hiperbilirubinemi, ototoksinite, doğum travması ve prematürite gibi nedenlerle ortaya çıkmış olabileceği düşünülen olgular çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca içinde iki veya daha fazla sayıda işitme engelli birey bulunan ve kendisi-

ne ulaşılabilen ailelerin anamnezleri derinleştirilerek soyağaçları çizildi ve informatif ailelerden linkage analizi için kan örneği alındı.

## BULGULAR

İncelemeye aldığımız birinci grupta işitme kaybının fark edildiği yaş iki, başvuru yaşı ise dört idi. Annelerin %86'sının normal gebelik geçirdiği saptandı. Down sendromunun, hem birinci grupta, hem de üçüncü grupta işitme kaybına eşlik eden en sık anomali olduğu görüldü (Tablo I). Down sendromlu çocuklarda işitme kayıpları daha çok orta derecede idi. Çocukların büyük bir kısmında normal bir motor gelişim saptandı.

Birinci ve üçüncü olgu grubundaki çocukların anne ve babalarının hemen hepsinin işitme düzeyinin normal olduğu bulundu. İkinci grupta olguların %48'inde işitme kaybının genetik kökenli olduğu sonucuna varıldı. Ailelerdeki akraba evliliği oranı birinci grupta %27, ikinci grupta %33, üçüncü grupta %8 bulundu. Üçüncü grupta 16 olgunun ebeveyn-

The screenshot shows a software interface for recording hearing-impaired children. The window title is "Pedi-otoloji" and the main title is "İŞİTME ENGELLİ ÇOCUKLARIN KAYIT EKRANI". The form is divided into several sections:

- Personal Information:** Ad (Name), Soyad (Surname), Yaş (Age), Cinsiyet (Gender: Erkek/Kadın), Tel (Phone), Dosya no (File number), Adres (Address), Şehir (City), İnceleme tarihi (Examination date).
- Medical History:** Hikayeyi veren (Referring doctor), Farkedildiği yaş (Age when discovered), Geçil. önemli hast. (Chronic important diseases), Gebelik öyküsü (Pregnancy history), Doğum öyküsü (Birth history), Zeka durumu (Mental status), Üzrün nedeni (Cause of deafness), Başka özür (Other disability).
- Family History:** Babanın Adı (Father's name), Yaşı (Age), İşi (Occupation), İşitmesi (Hearing status), Annenin Adı (Mother's name), Yaşı (Age), İşi (Occupation), İşitmesi (Hearing status).
- Genetic and Family Status:** Kızkardeş sayısı (Number of sisters), Erkek kardeş sayısı (Number of brothers), Kan akrabalığı (Blood relationship: Var/Yok), Ailede başka işitmeyen (Other hearing-impaired in family: Var/Yok), Rh uyumsuzluğu (Rh incompatibility: Var/Yok), Başka anormallik var mı? (Any other anomalies: Var/Yok), İşitmeyen akrabalar (Hearing-impaired relatives: Kardaş, hala, dayı, v.b.).
- Hearing Test Results:** Yapılan odyometrik incelemeleri işaretleyiniz. (Mark the audiological examinations performed: I. grup: Çan testi, Tonal, Timpanogram; II. grup: E CochG, ERA, Diğer).
- Final Information:** I. grubun yorumu (I. group interpretation), II. grubun yorumu (II. group interpretation), Sonuç (Result), Önemli not (Important note).

At the bottom, there are buttons for "Kayıt ekle" (Add record), "Kayıt Sil" (Delete record), navigation arrows, and "Arama" (Search).

Şekil 1 - 1993-1999 yılları arasında başvuran hastaların kaydı için tasarlanan bilgisayar programı ekranının görüntüsü.

leri arasında akraba evliliği saptanırken, 15 olguda akraba evliliği ve işitme kaybının birlikte olduğu saptandı.

İşitme düzeylerinin belirlenmesi amacıyla ikinci grupta odyometrik, üçüncü grupta ise ABR ölçümleri yapıldı. İkinci grupta çocukların %28'inde, üçüncü grupta %44'ünde orta-ileri derecede işitme kaybı saptandı. Üçüncü gruptaki 210 çocuğa ABR yapılarak bulunan eşik değerler incelendiğinde, 79 çocukta (%37) değişen düzeylerde işitme kaybı saptandı. İşitme kaybı 15 çocukta (%19) orta derecede (40-69 dB), 19 çocukta (%24) ileri derecede (70-94 dB), 45 çocukta (%57) çok ileri derecede (95 dB üzeri) idi.

Soyağacı çizilen 123 ailenin 86'sında nonsendromik, 27'sinde sendromik kalıtım gözlemlendi. Nonsendromik işitme kayıpları içinde 35 soyağacının otozomal resesif, yedisinin otozomal dominant, dokuzunun X'e bağlı resesif kalıtım gösterdiği görüldü. Otuz beş soyağacında ise genetik geçiş tipi tam olarak ortaya konamadı. Sendromik işitme

TABLO I

## BİRİNCİ OLGU GRUBUNDA İŞİTME KAYBI İLE BİRLİKTE GÖRÜLEN ANOMALİLERİN DAĞILIMI

	Sayı
Down sendromu	48
Yarı damak	6
Hidrocefali	4
Dış kulak yolu agenezisi	4
Alport sendromu	1
Treacher-Collins sendromu	1
Akondroplazi	1
Waardenburg sendromu	2

n: 1645; mutlak sayı olarak

kayıbı görülen ailelerden 14'ünde Waardenburg sendromu, sekizinde Usher sendromu, üçünde osteogenezis imperfekta, birinde brankio-oto-renal sendrom ve bir tanesinde Treacher-Collins sendromu saptandı.

The screenshot shows the İzmir H.E.A.R. software interface. The top menu includes 'Program', 'Modüller', 'Sorgulama & raporlar', and 'Yardım'. The main window contains several input fields for patient information: 'Hasta kimlik no.' (19990526-082919280), 'Ad' (Mehmet), 'Soyad' (Akkuzu), 'Cinsiyet' (Erkek), 'Doğum tarihi' (6/7/78), 'Doğum yeri' (Manisa), 'Baba adı' (Mustafa), 'Ev adresi' (Pınarlı ky. Selendi/Manisa), 'Diğer adres', 'Tel' (0-236-7911323), 'Meslek' (Student), 'Şehir', and 'Ülke'. Below the input fields is a table with columns: NAME, SURNAME, SEX, BIRTHDATE, and BIRTHPLACE. The table lists five family members: Mehmet Akkuzu (M, 6/7/78, Manisa), Gülfizar Akkuzu (F, 1/11/77, Manisa), Hatice Akkuzu (F, 7/18/90, Manisa), Musa Ak (M, 9/18/48, Manisa), and Ali Ak (M, 7/26/60, Manisa).

Şekil 2 - Kimlik bilgileri ekranı (İzmir H.E.A.R.).

## TARTIŞMA

İşitme bozukluğu insanlarda sensoriyel bozuklukların en sık rastlanan şeklidir.<sup>[7]</sup> Sensorinöral işitme kayıpları genetik kökenli olup olmadığına göre iki grupta toplanabilir. Genetik sensorinöral işitme kayıpları, ya doğumda ya da sonradan ortaya çıkmaktadır. Çocukluk çağı sensorinöral işitme kayıplarının %60'ında genetik geçiş görüldüğü için son yıllarda bu konu üzerinde daha yoğun durulmaktadır.

Çalışmamızda 1993-1999 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı'na işitme kaybı kuşkusuna ile başvuruda bulunan 1645 çocukta, işitme kaybının fark edildiği yaş ortalaması iki olduğu halde, ortalama başvuru yaşı dört bulunmuştur. Aradaki fark, ailelerin sosyokültürel ve eğitim düzeylerinin çok iyi olmamasına ve böyle bir sorun olabileceği konusunda ailelerin bilinçsizliğine bağlanabilir. Avusturya'da yapılan bir çalışmada, işitme kaybı nedeniyle bir hekime ya da merkeze başvuru yaşının ortalama 33 ay olduğu belirtilmiştir.<sup>[12]</sup> Amerika Birleşik Devletleri'nde ise bu süre 2.3 yıl olarak bulunmuştur.<sup>[13]</sup> Gelişmiş ülkeler ile ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkeler arasındaki bu farkın kapanması ailelerin bilgilendirilmesi ile mümkün olabilecektir.

İşitme kaybına eşlik eden başka anomali olup olmaması açısından çocukların %82'sinde başka özür bulunmadığı belirtilirken, işitme kaybına eşlik eden anomaliler arasında Down sendromu, yarı damak, hidrosefali, dış kulak yolu atrezisi ve akondroplazi gösterilmiştir. Bu anomaliler içinde, gerek birinci grupta gerekse üçüncü grupta Down sendromunun diğer anomalilere göre daha ön plana çıktığı göze çarpmaktadır. Çalışmamızda Down sendromlu çocukların işitme düzeyleri incelendiğinde, literatür bilgilerine<sup>[14,15]</sup> uyumlu bir şekilde daha çok orta derecede işitme kaybı görüldü.

İşitme kaybının etyolojisini belirlemek amacıyla ilk çalışma 1856'da Peet tarafından işitme engelliler okulunda yapılmış ve işitme kaybının %50'sinden nedeni bilinmeyen hastalıklar ve kazaların sorumlu olduğu, genetik kökenli işitme kayıpları oranının ancak %21 olduğu belirtilmiştir.<sup>[16]</sup> Bu yönde daha sonra yapılan çalışmalar işitme kayıplarının etyolojisinde genetik faktörün %35-60 oranında rol aldığını göstermiştir.<sup>[17-19]</sup> Türkiye'de yapılan çalışmalara göre genetik işitme kaybı oranı bölgelere göre değişiklikler göstererek %38.5 ile %67.2 arasında değiş-

mektedir.<sup>[20]</sup> Bizim çalışmamızdaki ikinci olgu grubunda, genetik kökenli işitme kaybı %48 bulunmuştur. Bulduğumuz değer, hem yabancı literatürle, hem de ülkemizde bu konuda yapılan çalışmalarla paralellik göstermektedir.

Orta ve ileri derecede iki taraflı sensorinöral işitme kaybının görülme olasılığı her 1000 canlı doğumda 0.5-1 arasındadır.<sup>[2,3]</sup> Sensorinöral işitme kayıplı hastalardaki aile öyküsü, işitme kaybının genetik kökenini araştırmada oldukça önemli bir ölçüttür. Billings ve Kenna<sup>[4]</sup> yaptıkları bir çalışmada işitme kayıplı çocukların yaklaşık %28'inde pozitif aile öyküsü olduğunu belirtmişlerdir. Kliniğimizde daha önce yapılan bir çalışmada ise etkilenen akraba oranı %31 bulunmuştur.<sup>[21]</sup> Çalışmamızda yer alan ikinci olgu grubunda etkilenen akraba oranı %28'dir.

Etkilenen akraba oranının değişiklikler göstermesi büyük oranda akraba evliliklerine bağlıdır. Ülkemizde akraba evliliğinin yüksek boyutlarda olduğu dikkate alındığında, genetik kökenli sensorinöral işitme kaybı oranının da artacağı düşünülebilir. Ülkemizde yapılan değişik çalışmalarda akraba evliliği oranı bölgelere göre değişiklik göstermektedir; bu oran doğu ve güney bölgelerimizde %40-45, Karadeniz bölgesinde %46 bulunmuştur.<sup>[22-24]</sup> Dereköy<sup>[25]</sup> işitme kaybı etyolojisinde kalıtımın önemli rol aldığı bir hasta grubunda akraba evliliği oranını %90.3 gibi oldukça yüksek bir değerde bulmuştur. Ülkemizdeki akraba evliliğinin genel nüfus içindeki oranı daha önce yapılan bir çalışmaya göre %21.1 olarak bulunmuştur.<sup>[26]</sup> Hindistan'da yapılan bir çalışmada akraba evliliği oranı %48, İsrail'de yapılan bir çalışmada ise %17 olarak bildirilmiştir.<sup>[27,28]</sup> Akraba evliliği oranlarının bu şekilde farklılıklar göstermesi büyük olasılıkla ülkelerin eğitim ve kültür düzeylerinden kaynaklanmaktadır. Yaptığımız çalışmada birinci çalışma grubunda akraba evliliği oranı %27, ikinci çalışma grubunda %33, üçüncü çalışma grubunda %8 bulunmuştur. Bu değerlere bakıldığında, birinci ve ikinci çalışma grubundaki akraba evliliği oranları Türkiye ortalamasının üzerindeyken, ülkemizin diğer bölgelerinde yapılan çalışmalarda belirtilen oranların oldukça altındadır. Üçüncü çalışma grubunda akraba evliliği oranının %8 bulunması genç nüfusun bu konuda daha eğitilmiş ve bilgilendirilmiş olmasına bağlı olabilir.

Çocukluk çağı işitme kaybı derecesinin erken yaşlarda belirlenmesi, işitme kaybı bulunan çocukların eğitimlerinin planlanmasını ve bu çocukların

topluma kazandırılmasını sağlayacaktır. Yaptığımız çalışmada İzmir İşitme Engelliler Okulu'nda okuyan öğrencilerin %98'i ileri ve çok ileri derecede işitme kayıplı çocuklardan oluşmaktaydı. Üçüncü çalışma grubunda ise bu oran %81 bulunmuştur. Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada, ileri ve çok ileri derecede işitme kayıplı öğrencilerin oranının %93 olduğu belirtilmiştir.<sup>[29]</sup> İngiltere'de işitme engelliler okulunda yapılan bir çalışmada bu oran %68 bulunmuştur.<sup>[16]</sup> Tamayo ve ark.<sup>[18]</sup> Kolombiya'da bu oranı %72.2 bulmuşlardır. İleri derecede işitme kayıplı çocukların bizim saptadığımız ve ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda bildirilen oranlarının yabancı ülkelere göre daha yüksek olmasının nedeni, ülkemizdeki akraba evliliğinin yüksek sıklığı nedeniyle otozomal resesif geçişli işitme kaybı oranının daha yüksek olmasına bağlı olabilir. Yaptığımız çalışmada ikinci çalışma grubundaki öğrencilerin %28'ini, üçüncü çalışma grubundaki çocukların %44'ünü orta ve ileri derecede işitme kayıplı oluşturmaktaydı. Özellikle bu gruptaki öğrencilerin işitme kayıplarının erken yaşlarda saptanması ve bu çocukların işitme cihazı ile rehabilitasyona alınmaları, bu çocukların sesli eğitim yardımıyla duyabilmelerine ve konuşabilir hale gelmelerine katkıda bulunacaktır.

Genetik geçişli işitme kayıplarının %70'i nonsendromik, %30'u sendromik işitme kayıplarıdır.<sup>[6,7]</sup> Yaptığımız çalışmada çizilen soyağaçlarının %70'inde nonsendromik işitme kaybı saptanmıştır. Bu oran literatürle aynıdır. Nonsendromik işitme kayıplı 86 ailenin %41'inde otozomal resesif, %8'inde otozomal dominant, %10'unda X'e bağlı resesif geçiş izlenmiştir. Geri kalan olgularda (%41) ise genetik geçiş tipi ayırt edilememiştir. Literatürde nonsendromik işitme kayıplarının %75-80'inde bozukluğun otozomal resesif, %15-20'sinde ise dominant geçişli olduğu belirtilmektedir. X kromozomuna bağlı işitme kaybı doğuştan işitme kayıplarının daha seyrek bir formudur ve görülme oranı %1-3 olarak bildirilmektedir.<sup>[30]</sup> Otozomal resesif işitme kaybı oranının literatüre göre daha düşük, ayırt edilemeyen kalıtım tipi oranının yüksek çıkması aile bireylerinin yeterli ve aydınlatıcı bilgi vermemesine bağlı olabilir. Eğer anamnez ve öykü derinleştirilecek olursa Türkiye gibi akraba evliliği oranının yüksek olduğu bir ülkede bu oranların otozomal resesif işitme kaybı yönüne doğru kayması beklenmelidir.

Sendromik ve nonsendromik genetik işitme kayıplarının çoğu otozomal dominant, otozomal resesif veya X'e bağlı geçiş gösteren tek gen mutasyon-

ları sonucu ortaya çıkmaktadır. Son yıllarda moleküler biyoloji tekniklerinin de gelişmesiyle, genetik işitme kayıplarının etyolojisine yönelik çalışmalar, mutasyonların görüldüğü yer ve mutasyona neden olan sorumlu genlerin saptanmasına yönelmiştir. Çalışmamızda incelemeye aldığımız ve soyağacı çizilen ailelerden birinde, otozomal resesif DFNB9 lokusu ve X'e bağlı resesif DFN1 lokusu saptanmıştır.<sup>[31,32]</sup> Yasunaga ve ark.<sup>[33]</sup> DFNB9 lokusunu Lübnan'lı bir ailede saptamışlar ve sorumlu genin otoferlin olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ancak yaptığımız çalışmada saptamış olduğumuz lokuslardan sorumlu genlerin izolasyonu henüz yapılamamıştır ve bu konudaki çalışmalar devam etmektedir.

Sonuç olarak, işitme kayıplı çocukların erken yaşlarda saptanması, bu çocukların erken işitsel rehabilitasyona alınmaları açısından önemlidir. Bunun gerçekleştirilebilmesi, ailelerin bu konuda uyandırılması ve bilgilendirilmesi ile mümkün olacaktır. Down sendromlu çocukların yenidoğan döneminde rutin olarak işitme testlerinden geçirilmesi, işitme kaybının sık görüldüğü bu sendromda çocukların işitme düzeylerinin saptanması açısından önemlidir. Çocukluk çağı sensorinöral tip işitme kayıplarının çoğunda genetik geçiş rol oynamakta ve bunun da en önemli nedenini akraba evlilikleri oluşturmaktadır. Akraba evliliği ayrıca nonsendromik işitme kayıplarından, özellikle otozomal resesif geçiş gösterenlerde de önemli bir faktördür. Bu nedenle akraba evliliklerinin eğitim yoluyla önlenmesi, genetik geçişli işitme kayıplarının önlenmesinde ilk basamak olmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Morton NE. Genetic epidemiology of hearing impairment. Ann N Y Acad Sci 1991;630:16-31.
2. Reardon W. Genetic deafness. J Med Genet 1992;29:521-6.
3. Chan KH. Sensorineural hearing loss in children. Classification and evaluation. Otolaryngol Clin North Am 1994;27:473-86.
4. Billings KR, Kenna MA. Causes of pediatric sensorineural hearing loss: yesterday and today. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999;125:517-21.
5. Lee KJ. Essential otolaryngology. 7th ed. Philadelphia: Appleton-Lange; 1998.
6. Fraser GR. The genetics of deafness. In: Adams AD, Cinnamon MJ, Gen Ed, Kerr AG, editors. Scott-Brown's otolaryngology. Vol. 6, 6th ed. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1997. p. (3):1-20.
7. Mhatre AN, Lalwani AK. Molecular genetics of deafness. Otolaryngol Clin North Am 1996;29:421-35.
8. Connor M, Malcolm F (editors). Essential medical genetics, 5th ed. Oxford: Blackwell Science; 1997.

9. Fraser GR. Sex-linked recessive congenital deafness and the excess of males in profound childhood deafness. *Ann Hum Genet* 1965;29:171-96.
10. McKusick VA. Mendelian inheritance in man. 10th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1992.
11. Wallace DC. Mitochondrial diseases: genotype versus phenotype. *Trends Genet* 1993;9:128-33.
12. Walch C, Anderhuber W, Kole W, Berghold A. Bilateral sensorineural hearing disorders in children: etiology of deafness and evaluation of hearing tests. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000;53:31-8.
13. Stewart IF. After early identification-what follows? A study of some aspects of deaf education from an otolaryngological viewpoint. *Laryngoscope* 1984;94:784-99.
14. Maurizi M, Ottaviani F, Paludetti G, Lungarotti S. Audiological findings in Down's children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1985;9:227-32.
15. Roizen NJ, Wolters C, Nicol T, Blondis TA. Hearing loss in children with Down syndrome. *J Pediatr* 1993; 123:59-12.
16. Janzen VD, Schaefer D. Etiology of deafness in Robarts School for the Deaf. *J Otolaryngol* 1984;13:47-8.
17. Berrettini S, Ravecca F, Sellari-Franceschini S, Matteucci F, Siciliano G, Ursino F. Progressive sensorineural hearing loss in childhood. *Pediatr Neurol* 1999;20:130-6.
18. Tamayo ML, Bernal JE, Tamayo GE, Frias JL. Study of the etiology of deafness in an institutionalized population in Colombia. *Am J Med Genet* 1992;44:405-8.
19. van Rijn PM, Cremers CW. Causes of childhood deafness at a Dutch school for the hearing impaired. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991;100:903-8.
20. Topuz B, Ardiç N, Karaca C, Bayramoğlu İ, Erçoban S, Katırcıoğlu O. Türkiye'de çocukluk çağı işitme kaybı yapan nedenlerin bölgelere göre karşılaştırılması. In: 23. Ulusal ORL ve Baş Boyun Cerrahisi Tutanakları Kitabı; 30 Eylül-4 Ekim 1995; Antalya, Türkiye.
21. Apaydın F, Leal MS, Kandoğan T, Brandle U, Cura O, Zenner HP. Nonsendromik genetik işitme kaybı. *Türk ORL Arşivi* 1995; 33:151-4.
22. Erpek G, Çekkayan S. Malatya Sağırlar Okulu'nda yapılan etyolojiye yönelik bir çalışma. *Türk ORL Arşivi* 1994;32:255-6.
23. Kılıç MA. Kahramanmaraş Sağırlar Okulu'nda okuyan çocuklarda işitme kaybı nedenleri. *Türk ORL Arşivi* 1994;32:154-6.
24. Ökten A, Mocan H, Gedik Y, Telatar M, Candan S. Ri-ze Sağırlar Okulu'nda okuyan 116 çocuğun incelenmesi. *Türk ORL Arşivi* 1991;29:137-9.
25. Dereköy FS. Etiology of deafness in Afyon school for the deaf in Turkey. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000; 55:125-31.
26. Tuncbilek E, Koc I. Consanguineous marriage in Turkey and its impact on fertility and mortality. *Ann Hum Genet* 1994;58 (Pt 4):321-9.
27. Feinmesser M, Tell L, Levi H. Etiology of childhood deafness with reference to the group of unknown cause. *Audiology* 1986;25:65-9.
28. Gray RF. Causes of deafness in schools for the deaf in Madras. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1989;18:97-106.
29. Osmalı Ü, Tekin M, Meriç F, Topçu İ. Diyarbakır Sağırlar Okulu öğrencilerinde işitme kayıplarının incelenmesi. In: 24. Ulusal Türk Otorinolarengoloji ve Baş-Boyun Cerrahisi Kongresi Tutanakları; 23-27 Eylül 1997; Antalya, Türkiye.
30. Grundfast KM, Lalwani AK. Practical approach to diagnosis and management of hereditary hearing impairment (HHI). *Ear Nose Throat J* 1992;71:479-84, 487-93.
31. Pfister MH, Apaydın F, Turan O, Bereketoğlu M, Bilgen V, Braendle U, et al. A second family with non-syndromic sensorineural hearing loss linked to Xp21.2: refinement of the DFN4 locus within DMD. *Genomics* 1998;53:377-82.
32. Pfister MH, Apaydın F, Turan O, Bereketoğlu M, Bilgen V, Braendle U, et al. Clinical evidence for dystrophin dysfunction as a cause of hearing loss in locus DFN4. *Laryngoscope* 1999;109:730-5.
33. Yasunaga S, Grati M, Cohen-Salmon M, El-Amraoui A, Mustapha M, Salem N, et al. A mutation in OTOF, encoding otoferlin, a FER-1-like protein, causes DFNB9, a nonsyndromic form of deafness. *Nat Genet* 1999;21:363-9.