DERLEME REVIEW

İşitme Kayıplarının Genetik Yönü ve Türkiye'deki Görünümü

Genetics of Hearing Loss and Current Status in Turkey

Dr. Ayça ANT,[a]
Uz.Dr. Recep KARAMERT,[a]
Prof.Dr. Yıldırım Ahmet BAYAZIT[a]

[a]Kulak Burun Boğaz Hastalıkları AD, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Yazışma Adresi/*Correspondence:*
Prof.Dr. Yıldırım Ahmet BAYAZIT
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları AD,
Ankara, TÜRKİYE
bayazity@yahoo.com

ÖZET Konjenital işitme kaybı, dünyada en sık görülen konjenital hastalıktır. Konjenital işitme kayıplarının %50-60'ını genetik faktörlerden kaynaklanmaktadır. Herediter işitme kaybı kalıtım şekline göre; farklı klinik bulguların varlığı (sendromik) veya yokluğu (sendromik olmayan) şeklinde sınıflandırılabilir. Tanı ve tedavi aşamasında bu formların ayırt edilmesi çok önemli bir konudur. Otozomal resesif form herediter işitme kayıplarının en sık görülen (%77) alt tipidir. Türkiye'de ise otozomal resesif kalıtım şekli batı toplumlarına göre daha sık görülmektedir. Bu durumun akraba evliliğinden kaynaklandığı düşünülebilir. Mevcut bilgi birikimi ve teknolojik imkanlar dikkate alındığında ve henüz gen terapi yöntemlerinin yeterli düzeyde gelişmemesinden dolayı, kalıtsal veya çevresel faktörlere bağlı işitme kayıplarının tedavi stratejileri aynıdır. Ancak işitme kaybının kalıtsal bir temele dayandığını bilmek, hastalığın etyolojisini anlamak ve genetik danışmanlık vermek açısından faydalı olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: İşitme kaybı; genetik; Türkiye

ABSTRACT Congenital hearing loss is the most frequent congenital disorder in the world. Almost 50-60% of the congenital hearing losses results from genetic factors. Hereditary hearing loss can be classified according to presence (syndromic) or absence (non-syndromic) of accompanying clinical findings or disorders. Differential diagnosis of these forms is important in the treatment. Autosomal recessive inheritance (77%) is the most common form of inheritance. In Turkey, the rate of autosomal recessive inheritance is higher than in the western populations, which may be attributed to consanguineous marriages. As far as the current knowledge and technological facilities are considered, and due to the lack of gene therapy, treatment strategies are similar in hearing losses of both genetic and environmental in origin. However, it is possible to give genetic counseling to the families as we have known that the hearing loss has a genetic origin.

Key Words: Hearing Loss; Genetics; Turkey

Turkiye Klinikleri J E.N.T.-Special Topics 2012;5(2):15-20

İşitme kaybı her 1000 yeni doğandan 1'ini (ABD'de yenidoğan işitme tarama programı verilerine göre ise, 1,5-2'sini etkilemektedir ve kayıpların %50'den fazlası genetik faktörlere bağlıdır.[1,2] İşitme kayıplarından sorumlu 120'den fazla bağımsız gen tanımlanmıştır. Her ne kadar bu genler fekundasyondan itibaren mevcut olsa da, klinik ilerleyen yaşlarda ortaya çıkabilir.

Genetik işitme kayıpları (GİK), sendromik ve sendromik olmayan şeklinde sınıflandırılır (Gorlin, 1995). Genetik sendromik olmayan işitme kayıpları (GSOİK), genetik temelli olguların %70'ini içerir ve bu olgular da kalıtım pater-

Copyright © 2012 by Türkiye Klinikleri

nine bağlı olarak sınıflandırılır. Sendromik olmayan olgular otozomal resesif, otozomal dominant, X'e bağlı, mitokondrial kalıtım paterni gösterenler olarak sınıflandırılabilir.[3]

'Deafness' (sağırlık) kelimesinden türetilen 'DFN', GSOİK'nin genetik lokusunu açıklamak için kullanılmaktadır. DFNA otozomal domiant formu, DFNB otozomal resesif formu, DFN ise X'e bağlı formu temsil eder. Bu kısaltmaların sonuna eklenen rakamlar (DFNB1, DFNB30 vb.) bulunan lokusların kronolojik sırasını temsil eder. Buna bağlı olarak örneğin DFNB1, DFNB30'dan daha önce tanımlanmıştır. 167delT mutasyonu 167. pozisyonda T'nin delesyonu, 269T→C ise 269. pozisyonda T'nin C nukleotidi ile değişimi anlamına gelir. Örneğin GJB2 geninde 13q12 kromozomundaki 35delG mutasyonu, anormal Connexin 26 protein ürünü olarak sonuçlanır. Bu mutasyon, sendromik olmayan olgulardaki otozomal resesif formdaki DFNB1'de bulunur. Bu örnekte, mutasyon için olası lokus DFNB1'de, mutant GJB2 geninde, 13. kromozomun uzun kolunda 12. bandda, 35. pozisyonda G delesyonunu içerir.[4] GSOİK'de 51 resesif, 39 dominant, 8 X'e bağlı lokus haritalanmıştır. Sendromik olmayan olgularda 90'dan fazla lokus raporlanmıştır. 400'den fazla sendrom da işitme kaybı ile birlikte görülür.[5]

GİK farklı formlarda, farklı progresyon özelliklerine sahiptir. Genetik sendromik işitime kayıpları (GSİK), (Pendred ve Jervell ve Lange-Nielsen Sendromları hariç) ılımlı veya tutarsız seyir gösterir ve farklı klinik bulguları da beraberinde içerir. Sendromik ve sendromik olmayan olguların tanısı; hikaye, fizik muayene yanında laboratuar testleri ve radyolojik değerlendirmeyi de içerir. Bu diagnostik testler, ek klinik bulguların varlığı veya yokluğunu tespit etmemizi sağlayarak; sendromik olguların sendromik olmayan olgulardan ayırt edilmesine yardımcı olur.[4]

GENETİK SENDROMİK OLMAYAN İŞİTME KAYIPLARI (GSOİK)

GSOİK otozomal dominant, otozomal resesif, X'e bağlı ve mitokondrial kalıtım paternlerine sahiptir. Otozomal resesif form, GSOİK'nin yaklaşık %77'sini oluşturur. Pedigri horizontal özellik gösterir. İşitme kaybı, (postlingual ve hızlı- progresif özellik gösteren DFNB8 dışında) prelingual ve ileri derecededir. Bu mutasyona sahip ebeveynlerin çocuklarının %25'i etkilenir.[4] DFNB1, otozomal resesif olgularda en sık görülen formdur ve olguların %50'si bu gruptadır.[6,7] DFNB1, bir gap-junction proteini olan Connexin-26'yı kodlayan GJB2 geninde 13q12-13 kromozomundaki mutasyon sonucu oluşur. Birden çok GJB2 mutasyonu mevcuttur ve bu mutasyonlar populasyonlara göre farklı sıklıklarda görülmektedir. En sık görülenler 35delG, 167delT, 235delC mutasyonlarıdır. Bu mutasyonlar sırasıyla beyaz ırkta, Yahudilerde ve Asyalılarda daha sık izlenir.[8,9] 35delG mutasyonu, beyaz ırkta görülen GJB2 mutasyonlarının %50'sinden sorumludur.[10-15] Bu yüzden Connexin 26 35delG mutasyonu GSOİK'de ilk araştırılan mutasyondur.

Otozomal dominant formda (% 22), pedigri vertikaldir. Bu mutasyona sahip ebeveynlerin çocuklarının %50'si etkilenir. İşitme kaybı (DFNA3, DFNA6, DFNA8, DFNA12, DFNA14, DFNA19 dışında) çoğunlukla postlingualdir.

X'e bağlı form olguların %1-3'ünü oluşturmaktadır. DFN6 hariç işitme kaybı prelingualdir. Tek X kromozomuna sahip olmaları nedeniyle sıklıkla erkek çocuklar etkilenir. DFN2 ve DFN4 çoğunlukla ileri derecede, prelingual işitme kaybına yol açar. DFN6 ise 5-7 yaşlarında yüksek frekanslarda işitme kaybı ile başlar; ilerleyen yaşlarda işitme kaybı progresif olarak artar ve ileri derecede, tüm frekansları içeren işitme kaybı ile sonuçlanır. DFN5, DFN7 ve DFN8'deki işitme kayıpları ve fenotipik özellikler çok iyi bilinmemektedir. DFN8, mikst tip işitme kaybına yol açar. Perilenf gusher ile beraber izlenen stapes tabanının konjenital fiksasyonu da X'e bağlı bozukluklardandır. Bu olgularda internal akustik meatusta dilatasyon görülebilir. Etkilenen erkek olgularda mikst veya sensörinöral tip işitme kaybı izlenebilir. Bu bozukluk Xq21.1 kromozomunda tanımlanmıştır. Kadın taşıyıcılarda da orta dereceli işitme kaybı ve daha hafif iç kulak anomalileri izlenebilir. Etkilenen erkek olgularda POU3F4 geninde mutasyon görülür, bu gen DNA-bağlayıcı regülatuar proteini kodlar.[16] Bu olgulara otoskleroz cerrahisi planlandığında, stapedektomi sırasında sıklıkla perilenf gusher oluşur.

GENETİK SENDROMİK İŞİTME KAYIPLARI (GSİK)

GSİK'da otozomal dominant, otozomal resesif, X'e bağlı ve mitokondrial kalıtım paternlerine sahiptir (Tablo 1).

USHER SENDROMU (US)

GSİK otozomal resesif formları içinde en sık izlenen sendromdur.[17] ABD'de görme ve işitme kaybı beraber olan hastaların %50'sini oluşturmaktadır. Genotip ve fenotipteki farklılıklar nedeniyle birçok alttipi mevcuttur.

TABLO 1: GSİK'nin kalıtım paterni.[4]

Otozomal Resesif	Otozomal Dominant	X'e Bağlı
Usher Sendromu	Waardenburg Sendromu	Alport Sendromu
Pendred Sendromu	Brankio-oto-renal Sendrom	Norrie Hastalığı
Jervell ve Lange- Nielsen Sendromu	Stickler Sendromu	
Biotinidaz Eksikliği	Treacher Collins Sendromu	

US Tip1: İleri derecede işitme kaybı ve vestibuler disfonksiyon görülür. Retinitis pigmentosa (karanlıkta görme kaybı, görme alanı kaybı ve körlük ile sonuçlanan retinanın progresif dejenersyonu) çocukluk döneminde başlar.

US Tip 2: Hafif ile orta derece arasında değişen işitme kaybı mevcuttur. Vestibuler fonksiyonlar normaldir. Retinitis pigmentosa çocukluktan sonra gelişir.

US Tip 3: Progresif işitme kaybı ve vestibuler disfonksiyonlar mevcuttur. Retinitis pigmentosa yaşamın herhangi bir döneminde görülebilir.

PENDRED SENDROMU

İleri derecede konjenital işitme kaybı ve ötiroid guatr görülür.[18] İşitme kaybı sensörinöral tiptedir. Mondini displazisi gibi labirentin kemik anomalileri olguların %86'sında görülür. Vestibuler disfonksiyon izlenebilir. Guatr, iyot organifikasyonundaki defekte bağlıdır ve Perklorat Testi ile gösterilebilir. Tiroid bozukluğu genelde subkliniktir ve nadiren hipotiroidi ile birliktedir. Ailelerin %50'sinde SLC26A4 (PDS) geninde 7q21-q34 kromozomunda mutasyon mevcuttur. Sülfat transportundan sorumlu gendir. Pendrin protein ürünü, iyot ve klor iyonları transportunda görev alır. Progresif işitme kaybı, Mondini displazisi veya geniş vestibuler aquadukt sendromu olan hastalarda SLC26A4 gen araştırması önerilir. Aynı mutasyon DFNB4'e de yol açabilir.[19]

JERVELL VE LANGE-NİELSEN SENDROMU

Konjenital işitme kaybı ve EKG'de QT intervalinde uzama (QT>440 ms) izlenir.[20] Kardiak problemlere bağlı senkop veya ani ölüm görülebilir. Aile öyküsünde ani ölüm olan işitme kayıplı hastada bu sendrom akılda tutulmalıdır. KVLQT1 geninde 11p15.5 kromozomunda JLNS1 lokusu veya KCNE1 geninde 21q22.1-q22.2 kromozomunda JLNS2 lokusu bu sendromdan sorumludur. Bunlar potasyum kanal genleridir.

BİOTİNİDAZ EKSİKLİĞİ

Biotin vitamininin dönüşüm yolağındaki biotinidaz enzim eksikliği sonucu oluşur. İleri derecede biotinidaz eksikliği olan yenidoğanlar vitaminin diet ürünlerine bağımlıdır. Aksi halde cilt döküntüsü, nöbet, saç dökülmesi, hipotoni, kusma ve asidoz hayatın ilk aylarında gelişir. Tedavi görmeyen yenidoğanların %75'inde işitme kaybı gelişir. Biotinidaz eksikliği, genetik işitme kayıpları içerisinde (biotin ürünlerinin kullanılması ile tedavi edilebilen) önlenebilen bir işitme kaybı nedenidir.[21]

WAARDENBURG SENDROMU (WS)

Sensörinöral işitme kaybı, cilt ve saçta pigmentasyon anomalileri, beyaz perçem, 'dystrophia canthorum' (orbita medial kantusunun lateral yerleşimi), dar burun, iris heterokromisi mevcuttur. Konstipasyon ve Hirschsprung hastalığı vb. gastrointestinal bozukluklar, nöral tüp defektleri ve ekstremite anomalileri görülebilir. İleri derecede işitme kaybı olan olguların %1-2'sini oluşturmakta; bilateral veya unilateral izlenebilmektedir. Eşlik eden semptomların varlığına bağlı olarak 4 altgrupta incelenir.

WS Tip 1: Dystrophia canthorum tüm olgularda mevcuttur.

WS Tip 2: Dystrophia canthorum yoktur.

WS Tip 3: Üst ekstremite anomalileri ile beraber WS Tip 1 bulguları mevcuttur.

WS Tip 4: Pigmentasyon anomalileri, Hirshsprung Hastalığı, WS Tip2 bulguları mevcuttur.[4]

BRANKİO-OTO-RENAL SENDROM

İletim, sensörinöral, mikst tip işitme kaybı, brankial yarık kistleri, aurikula ve dış kulak yolu anomalileri, preaurikular pit ve displazi, polikistik böbrek, kanalikül malformasyonları vb. böbrek anomalileri görülebilir. Mondini displazisi gibi iç kulak anomalileri ve stapes fiksasyonu olabilir. Taşıyıcıların %80'inde farklı derecelerde işitme kayıpları yıllar sonra ortaya çıkabilir. Olguların %50'sinde 8q13.3 kromozomunda EYA1 gen mutasyonu mevcuttur. 1q31 kromozomundaki mutasyon da bu sendroma yol açabilir.[22]

STİCKLER SENDROMU

Progresif sensörinöral işitme kaybı, yarık damak, anormal epifiz gelişimi, vertebral anomaliler ve osteoartrit görülür. 3 altgruba ayrılır.

STLS Tip 1: Progresif myopati, vitreoretinal dejenerasyon ve retinal detachment (ayrılma) görülür. STL1 lokusu 12q13.11-13.2 kromozomunda COL2A1 geninde bulunmaktadır.

STLS Tip 2: COL11A2 geninin retinada olmaması nedeniyle retinal detachment görülmez. (STL2'nin STL1/STL3'den fenotipik farklılığı COL11A2 geninin vitreusta görülmemesi nedeniyledir.[23] STL2 lokusu 1p21 kromozomunun COL11A1 geninde bulunmaktadır.

STLS Tip 3: STL1'deki göz ve kulak bulguları yanında yüz anomalileri de eşlik eder. STL3 lokusu 6p21.3 kromozomunun COL 11A2 geninde bulunmaktadır.

TREACHER-COLLİNS SENDROMU

Simetrik ve hipoplastik zigoma, düşük palpebral fissür, malforme ve küçük kulak, audituar pit, olguların %55'inde iletim tipinde olan işitme kaybı görülür. Sensörinöral işitme kaybı çoğunlukla yüksek frekanslardadır. 5q32-q33.1 kromozomunda TCOF1 gen mutasyonu mevcuttur.

ALPORT SENDROMU

Progresif sensörinöral işitme kaybı, renal anomaliler (glomerulonefrit, hematüri, renal yetmezlik), göz anomalileri (lentikuler ve makuler anomaliler) izlenir. Olguların %50'sinde genelde 2. dekatta başlayan progresif işitme kaybı görülür. İşitme kayıpları çoğunlukla ilk olarak yüksek frekansları etkiler. Konjenital katarakt, anterior lentikonus, retinal leke vb. oküler anomaliler de görülebilir.

Bu sendromun %85'i X'e bağlı, %15'i otozomal resesif, %1'den azı da otozomal dominant kalıtım gösterir. X'e bağlı formunda çoğunlukla erkekler etkilenir. Xq22 kromozomunda COL4A5 geni ve 2q36-q37 kromozomunda COL4A3 ve COL4A4 genleri olası lokuslardır.

NORRİE HASTALIĞI

Göz bulguları (katarakt, retinada pseudotümör, hiperplazi, hipoplazi veya nekroz), mental retardasyon, progresif sensörinöral işitme kaybı izlenir. Xp11.3 kromozomunda Norrin gen mutasyonu bu hastalığa sebep olur. Bu genin koklea ve retinada vaskülarizasyonun kontrolünden sorumlu olduğu düşünülmektedir.[4]

MİTOKONDRİAL KALITIMA BAĞLI İŞİTME KAYIPLARI

Mitokondrial form genetik temelli olguların %1'inden azını oluşturur. Bir mitokondri 13 proteni kodlayan, 22 tRNA ve 2 rRNA içeren 16. 569-bp genoma sahiptir. Sadece maternal DNA'nın çocuğa kalıtımı söz konusudur, paternal DNA'nın kalıtımı yoktur. Bu yüzden anne mitokondrial kalıtıma sahip bir mutasyon taşıdığında tüm çocuklar işitme kaybı riski taşır. Mitokondrial işitme kayıpları sendromik olmayan formda veya işitme kaybına ek bozukluklar ile sendromik formda olabilir. Bu bozukluklar arasında nöropati, miyopati, kardiyomiyopati, retinal dejenerasyon, Diabetes Mellitus (DM), Parkinson Hastalığı, ensefalopati, laktik asidoz, epilepsi, felç yer alır (Tablo 2 ve 3).[24]

12S rRNA ve tRNA mutasyonları fenotipte işitme kaybı ile sonuçlanabilir. Ayrıca rRNA'daki bu mutasyon işitme kaybına neden olabilen aminoglikozid ototoksisitesinin artmasına da neden olabilir.[25]

GENETİK İŞİTME KAYIPLARINDA HETEROJENİTE

Genetik işitme kayıpları her ne kadar tek gen mutasyonlarına bağlı olsa da, heterojen özellik gösterir.[26] Genotip-fenotip korelasyonu çok önemlidir, çünkü

TABLO 2: Sendromik işitme kaybına neden olan mitokondrial mutasyonlar.

Gen	Mutasyon	Fenotip
tRNA Leu (UUR)	3243A→G	DM, nörolojik bozukluklar, işitme kaybı
tRNA Lys	8344A→G	DM, nörolojik bozukluklar, işitme kaybı
	8356T→C	
	8296A→G	
tRNA Ser (UCN)	7512T→C	Progresif miyoklonik epilepsi, ataksi, işitme kaybı
Çeşitli	Geniş delesyon	Eksternal oftalmopleji, retinopati, ataksi, aritmi
Çeşitli	Geniş delesyon/ duplikasyon	DM
tRNA Glu	14709T→C	DM

TABLO 3: Sendromik olmayan işitme kaybına neden olan mitokondrial mutasyonlar.

Gen	Mutasyon	Fenotip (nadir görülen)
12S rRNA	1555A→G	-
	7445A→G	Palmoplantar keratoderma
tRNA Ser (UCN)	7472insC	Nörolojik bozukluklar, keratoderma
	7511T→C	-

aynı gendeki farklı mutasyonlar farklı fenotiplere yol açar.[27] Tek gendeki aynı mutasyon sendromik, sendromik olmayan, otozomal dominant, otozomal resesif işitme kaybına yol açabilir. Connexin 26, Connexin 31 ve MYO7A mutasyonları resesif veya dominant GSOİK'ye yol açabilir. COL11A2,PDS, MYO7A, Connexin 26 mutasyonları GSİK veya GSOİK'ye yol açabilir.[28,29]

TÜRKİYE'DE GENETİK İŞİTME KAYBI

Türkiye'de yenidoğan işitme tarama programının başlamasından sonra edinilen bilgilere göre ülkemizde her 1000 yenidoğandan 2'sinde işitme kaybı görülmektedir.[30] Ülkemizde işitme kaybı etiyolojisinin, etnik ve kültürel yapılara bağlı olarak değiştiği düşünülmektedir. İşitme kaybı etiyolojisi üzerine yapılan ilk büyük çalışma işitme kaybı olan 840 çocukta yapılmış bir pedigri analizidir. Bu çalışmada; %51 genetik, %34 idiopatik, %15 edinilmiş işitme kaybı görülmüştür.[31] Türkiye'de 31 ilde işitme engelliler okuluna giden (menenjit, kafa travması, exchange transfüzyon gerektiren hiperbilirubinemi vb. edinilmiş işitme kaybı olan olgular dışlanarak) 2169 çocukta yapılan başka bir çalışmada; olguların %18,2'sinde sporadik fenotip, %4,9'unda otozomal dominant, %76,9'unda otozomal resesif işitme kaybı izlenmiştir. Genetik nedenler kendi içinde incelendiğinde; olguların %6'sında otozomal dominant, %94'ünde otozomal resesif işitme kaybı izlenmiştir. Otozomal resesif olguların daha yüksek oranda olması ile bu çalışma, batıda yapılan çalışmalardan farklılık göstermektedir. 51 olguda sendromik işitme kaybı görülmüş, ilk sırada Usher Sendromu (16 olgu), Waardenburg Sendromu (8 olgu), Pendred Sendromu (5 olgu) yer almaktadır. Aynı çalışmada GJB2 gen mutasyonunun dünyada olduğu gibi Türkiye'de de işitme kaybında en çok izlenen mutasyon (özellikle 35delG) olduğu görülmüştür. GJB2 geninin 406 hastada yapılan mutasyon analizi sonuçlarına göre; %22,4 oranında biallelik (anne ve babadan gelen her 2 allelde) mutasyon izlenmiştir. Özellikle her 2 ebeveynde işitme kaybı olan (kanbağı olmayan) olgularda bu oran artmaktadır (%68,8).[32]

Doğu, Batı ve İç Anadolu Bölgelerinin (özellikle GJB2 mutasyonu açısından) karşılaştırması yapıldığında, doğuda homozigot 35delG mutasyonunun düşük, her 2 ebeveynde işitme kaybı (kan bağı olmayan-'assortative mating') olması yüksek, akraba evliliğinin de yüksek oranda olduğu görülmüştür. Doğu ve batı bölgeleri arasında her 2 ebeveynde işitme kaybı (kan bağı olmayan) olması açısından anlamlı farklılık izlenmese de doğuda işitme kaybı mevcut olan hasta sayısı daha az olarak izlenmektedir. İç Anadolu Bölgesi, doğu ve batı arasında bu değişkenler açısından geçiş bölgesi olarak görülmektedir. Batıda ise homozigot 35delG mutasyonunun yüksek, her 2 ebeveynde işitme kaybı olması doğuya göre daha yüksek, akraba evliliği ise düşük oranda izlenmektedir. Geri kalan olgularda ise farklı lokuslarda nadir izlenen mutasyonlar (OTOF, MYO15A, TMIE, CDH23) görülmektedir, bu durum özellikle konsanguinöz (aynı soydan) ebeveynlerin çocuklarında izlenmektedir.[32]

Türkiye'de yapılan farklı çalışmalarda GJB2 geninde V1531, R127H, Q80R, MYC1, M34V, L205V; mtDNA A1555G ve A7445G mutasyonları vb. birçok mutasyon da bulunmuştur.[33-37]

Ülkemizde genetik işitme kayıplı kişi sayısının 180 000 ve işitme kaybına neden olan mutant allel taşıyıcı sayısının ise 4 milyon civarında olduğu tahmin edilmektedir. Her yıl ortalama 2400 bebeğin genetik nedenlere bağlı işitme kaybı ile doğduğu ön görülmüştür.[38]

SONUÇ

Genetik işitme kayıpları konjenital işitme kayıplarının %50'sinden sorumludur. Bu olguların büyük çoğunluğu (%77) otozomal resesif kalıtım gösterirken, %22'si otozomal dominant, %1'i X'e bağlı, %1'den azı ise mitokondrial kalıtım göstermektedir. Türkiye'de ise herediter işitme kayıplarının %6'sında otozomal dominant ve (batı ülkelerine göre daha yüksek oranda) %94'ünde otozomal resesif kalıtım görülmektedir. Bu durum akraba evlilikleri nedeniyle, aslında nadir görülen yeni resesif mutasyonların oluşturduğu fenotip ekspresyonlarının artışının bir sonucudur. Ayrıca işaret dili kullanılan kültürlerde linguistik homogami sonucu anne ve babanın her ikisinde de işitme kaybı olması 'gametik faz dengesizliği' (gametic phase disequilibrium) olarak adlandırılan aynı özellik (işitme kaybı) için nadir görülen mutasyonların bir araya gelmesi sonucunu doğurmaktadır. Bu sonuç ise toplumda işitme kaybı oranında beklenenden fazla bir artışa yol açmaktadır.[32]

İşitme kaybının değerlendirilmesinde aile hikâyesi ve sendromik olgular açısından farklı klinik bulguların da göz önünde bulundurulması özellikle üzerinde durulması gereken önemli noktalardır. İşitme kaybı genlerinin tespiti, işitme kaybı tanı ve olası tedavi seçeneklerini yönlendirir.[39] Genomik DNA tespit edilebilir ve stabil olsa da, mutasyonun tespiti genomik özelliklerin bilinmesini gerektirir.[40] Gen transferi üzerine yapılan genetik çalışmalar ile ilgili ilk raporlar umut vaat etmektedir.[41,42]

KAYNAKLAR

1. Mehl AL, Thomson V. The Colorado newborn hearing screening project, 1992-1999: On the threshold of effective population-based universal newborn hearing screening. Pediatrics. 2002;109(1):E7.
2. Lalwani AK, Castelein CM. Cracking the auditory genetic code: Nonsyndromic hereditory hearing impairments. Am J Otol 1999;20(1): 115-32.
3. Morton NE. Genetic epidemiology of hearing impairment.Ann N Y Acad Sci 1991;630:16-31.
4. Bayazıt YA, Yılmaz M. An overview of Hereditary Hearing Loss. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 2006;68(2):57-63.
5. Grundfast KM, Atwood JL, Chuong D. Genetics and molecular biology of deafness. Otolaryngol Clin North Am 1999;32(6):1067-88.
6. Kelsell DP, Dunlop J, Stevens HP, Lench NJ, Liang JN, Parry G, et al: Connexin 26 mutations in hereditary non-syndromic sensorineural deafness. Nature 1997;387(6628): 80-3.
7. Denoyelle F, Marlin S, Weil D, Moatti L, Chauvin P, Garabedian EN, et al: Clinical features of the prevalent form of childhood deafness, DFNB1, due to a connexin-26 gene defect: Implications for genetic counseling. Lancet 1999; 353(9161): 1298-303.
8. Morell RJ, Kim HJ, Hood LJ, Goforth L, Friderici K, Fisher R, et al: Mutations in the connexin 26 gene (GJB2) among Ashkenazi Jews with nonsyndromic recessive deafness. N Engl J Med 1998;339(21):1500-5.
9. Abe S, Usami S, Shinkawa H, Kelley PM, Kimberling WJ. Prevalent connexin 26 gene (GJB2) mutations in Japanese. J Med Genet 2000;37(1): 41-3.
10. Zelante L, Gasparini P, Estivill X, Melchionda S, D'Agruma L, Govea N, et al. Connexin 26 mutations associated with the most common form of non-syndromic neurosensory autosomal recessive deafness (DFNB1) in Mediterraneans. Hum Mol Genet 1997;6(9): 1605-9.
11. Kelley PM, Harris DJ, Comer BC, Askew JW, Fowler T, Smith SD, et al: Novel mutations in the connexin 26 gene (GJB2) that cause autosomal recessive (DFNB1) hearing loss. Am J Hum Genet 1998;62(4):792-9.
12. Carrasquillo MM, Zlotogora J, Barges S. Chakravarti, A.Two different connexin 26 mutations in an inbred kindred segregating non-syndromic recessive deafness: Implications for genetic studies in isolated populations. Hum Mol Genet 1997;6(12):2163-72.
13. Denoyelle F, Weil D, Maw MA, Wilcox SA, Lench NJ, Allen-Powell DR, et al: Prelingual deafness: High prevalence of a 30delG mutation in the connexin 26 gene. Hum Mol Genet. 1997;6(12):2173-7.
.14. 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(9100): 394-8.
.15. Scott DA, Kraft ML, Stone EM, Sheffi eld VC, Smith RJ. Connexin mutations and hearing loss. Nature. 1998;391(6662):32.
16. dde Kok YJ, van der Maarel SM, Bitner-Glindzicz M, Huber I, Monaco AP, Malcolm S, et al. Association between X-linked mixed deafness and mutation in the POU domain gene POU3F4. Science 1995; 267(5198):685-8.
17. Smith RJ, Berlin CI, Hejtmancik JF, Keats BJ, Kimberling WJ, Lewis RA, et al. Clinical diagnosis of the Usher syndromes. Usher Syndrome Consortium. Am J Med Genet 1994;50 (1):32-8.
18. Reardon W, Coffey R, Phelps PD, Luxon LM, Stephens D, Kendall-Taylor P, et a. Pendred syndrome-100 years of underascertainment? QJM 1997;90(7):443-7.
19. Li XC, Everett LA, Lalwani AK, Desmukh D, Friedman TB, Green ED, et al. A mutation in PDS causes non-syndromic recessive deafness. Nat Genet 1998;18(3):215-7.
20. Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, Atkinson DL, Keating MT. Molecular basis of the long-QT syndrome associated with deafness. N Engl J Med 1997;336(22):1562-7.
21. Nance WE. The genetics of deafness. Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2003;9(2):109-19.
22. Abdelhak S, Kalatzis V, Heilig R, Compain S, Samson D, Vincent C, et al. A human homologue of the Drosophila eyes absent gene underlies branchio-oto-renal (BOR) syndrome gene and identifi es a novel gene family. Nat Genet 1997;15(2):157-64.
23. van Steensel MA, Buma P, de Waal Malefi jt MC, van den Hoogen FH, Brunner HG. Otospondylomegaepiphyseal dysplasia (OSMED): Clinical description of three patients homozygous for a missense mutation in the COL11A2 gene. Am J Med Genet 1997;70 (3):315-23.
24. van Camp G, Smith JR: Hereditary hearing loss home-page. http://www.uia.ac.be/ dnalab/ hhh, 2003
25. Fischel-Ghodsian N, Prezant TR, Chaltraw WE, et al: Mitochondrial gene mutation is a signifi cant predisposing factor in aminoglycoside ototoxicity. Am J Otolaryngol 1997;18(3): 173-8.
26. Hardisty RE, Mburu P, Brown SD. ENU mutagenesis and search for deafness genesis. Br J Audiol 1999;33(5):279-83.
27. Petit C. Genes responsible for human hereditary deafness: symphony of a thousand. Nat Genet 1996;14(4):385-91.
28. De Leenheer EM, Kunst HH, McGuirt WT, Prasad SD, Brown MR, Huygen PL, et al. Autosomal dominant inherited hearing impairment caused by a missense mutation in COL11A2 (DFN13). Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2001;127(1):13-7.
29. Tamagawa Y, Ishikawa K, Ishikawa K, Ishida T, Kitamura K, Makino S, et al. Phenotype of DFNA11: A nonsyndromic hearing loss caused by a myosin VIIA mutation. Laryngoscope 2002;112(2):292-7.
30. Genç GA, Başar F, Kayıkçı ME, Türkyılmaz D, Firat Z, Duran Ö, et al. Newborn hearing screening outcomes in Hacettepe University. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005;48:119-24.
31. Ozturk O, Silan F, Oghan F, Egeli E, Belli S, Tokmak A, et al. Evaluation of deaf children in a large series in Turkey. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2005;69(3):367-73.
32. Tekin M, Arıcı ZS. Genetic Epidemiological Studies of Congenital/ Prelingual Deafness in Turkey. Am J Med Genet A 2007;143A (14): 1583-91.
33. Bayazıt YA, Cable BB, Cataloluk O, Kara C, Chamberlin P, Smith R, et al. GJB2 gene mutations causing familial hereditary deafness in Turkey. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2003;67 (12):1331-5.
34. Uyguner O, Emiroglu M, Uzumcu A, Hafiz G, Ghanbari A, Baserer N, et al. Frequncies of gap- and tight- junction mutations in Turkish families with autosomal-recessive non-syndromic hearing loss. Clin Genet 2003;64 (1): 65-9.
35. Kalay E, Caylan R, Kremer H, Brouwer A, Karaguzel A. GJB2 mutations in Turkish patients with ARNSHL: prevalence and two novel mutations. Hear Res 2005;203(1-2):88-93.
36. Yilmaz A, Menevse S, Bayazit YA, Karamert R, Ergin V, Menevse A. Two Novel Missense Mutations in the Connexin 26 Gene in Turkish Patients with Nonsyndromic Hearing Loss. Biochem Genet 2010;48(3-4):248-56.
37. Tekin M, Duman T, Bogocoglu G, Incesulu A, Comak E, Fitoz S, et al. Frequency of mtDNA A1555G and A7445G mutations among children with prelingual deafness in Turkey. Eur J Pediatr 2003;162(3):154-8.
38. Bayazıt YA. Genetic non-syndromic hearing loss in Turkey. Int Adv Otol 2011: 7: 357-360
39. Chen AH, Stephan DA, Hassan T, Fukushima K, Nelissen CM, Chen AF, et al. MYO1F as a candidate gene for nonsyndromic deaf-ness, DFNB15. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2001;127(8): 921-5.
40. Chen AH, Mueller RI, Prasad SD, Greinwald JH, Manaligod J, Muilenburg AC, et al. Presymptomtomatic diagnosis of nonsyndromix hearing loss by genotyping. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1998;124(1):20-4.
41. Praetorius M, Baker K, Weich CM, Plinkert PK, Staecker H. Hearing preservation after inner ear gene therapy: The effect of vector and surgical approach. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 2003;65(4):211-4.
42. Kawamoto K, Oh SH, Kanzaki S, Brown N, Raphael Y. The functional and structural outcome of inner ear gene transfer via the vestibular and cochlear fluids in mice. Mol Ther 2001;4(6):575-85.