

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DİSTAL RENAL TÜBÜLER ASİDOZDA  
ODYOLOJİK BULGULAR**

**Uzm. Ody. Ezgi AY**

**Odyoloji Programı  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ANKARA**

**2020**

## TEŞEKKÜR

Tez sürecim boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan ve desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Gülsüm Aydan Genç'e,

Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Odyoloji Bölümü'nde araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladığım günden itibaren hayata ve akademik çalışmaya dair öğrettikleri ile en değerli yol göstericilerimden biri olan, tez sürecim boyunca desteğini ve ilgisini esirgemeyen Prof. Dr. Ayşe Gül Güven'e,

Tez sürecim boyunca moral ve motivasyon kaynağım olan, güleryüzü ve pozitif enerjisi ile başım ne zaman sıkışsa desteğini yanımda hissettiğim Dr. Ody. Filiz ASLAN'a,

Tezimin veri toplama ve yazım süreçlerinde değerli görüşlerini benimle paylaşan ve desteklerini esirgemeyen Dr. Ody. Emre GÜRSES'e,

Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Odyoloji Bölümü'ndeki başta Dr. Öğr. Üyesi Asuman ALNIAÇIK ve Öğr. Gör. Eda ÇAKMAK olmak üzere tüm hocalarıma ve başta Arş. Gör. Melek ALA olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca desteklerini yanımda hissettiğim canım ailem, annem Arife AY ve babam Adnan AY'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Ay, E., Distal Renal Tübüler Asidozda Odyolojik Bulgular, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Odyoloji Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2020.** Distal renal tübüler asidoz (dRTA),  $H^+$  iyonlarının distal renal tübüllerden atılımının bozulması ile karakterize bir hastalıktır. dRTA'nın otozomal resesif formuna neden olan farklı gen mutasyonlarında farklı tip ve derecelerde işitme kaybı görülebilmektedir. Bu çalışmada, dRTA'lı bireylerde görülen işitme kaybının gen mutasyonları ile ilişkisini incelemek, bu hastalığa sahip bireylerin odyolojik açıdan karakteristik bulgularını tespit etmek ve bu bireylerde odyolojik takibin önemine vurgu yapmak amaçlanmıştır. Bu amaçlar doğrultusunda 21 dRTA'lı birey çalışmaya dahil edilmiş ve bireylere Kulak Burun Boğaz muayenesi, davranışsal testler, immitansmetrik değerlendirme, otoakustik emisyon ölçümleri ve işitsel uyarılmış beyin sapı cevaplarının ölçümünün dahil olduğu bir odyolojik test bataryası uygulanmıştır. Odyolojik değerlendirmeler sonucunda, çalışmaya katılan 21 bireyden, ATP6V1B1 mutasyonu bulunan 7 bireyin tümünde, ATP6V0A4 mutasyonu bulunan 6 bireyin 1'inde, SLC4A2 mutasyonu bulunan 1 bireyde ve gen mutasyonu belli olmayan 6 bireyin 4'ünde işitme kaybı tespit edilmiştir. WDR72 mutasyonu bulunan bir bireyde ise işitme normal sınırlarda bulunmuştur. ATP6V1B1 mutasyonu bulunan bireylerde saf ses ortalamaları ATP6V0A4 mutasyonu bulunan bireylere göre anlamlı olarak daha yüksek elde edilmiştir. İşitme kaybı tipleri, bireylerin 9'unda sensörinöral tip, 3'ünde mikst tip ve 1'inde iletim tipi şeklinde bulunmuştur. Bireylerin işitme kaybı tanı yaşları, 5 bireyde 0-6 ay arasında, 6 bireyde 6 ay-4 yaş arasında, 2 bireyde ise 4 yaş sonrasındadır. Çalışmada radyolojik görüntüleme sonuçlarına ulaşılan 8 bireyin 6'sında Geniş Vestibüler Kanal Sendromu (GVKS) tespit edilmiştir. Sonuçlar, dRTA'da görülen işitme kaybının farklı gen mutasyonlarında başlangıç yaşı, tip ve derece açısından büyük bir değişkenliğe sahip olduğunu göstermekte ve bu bireylerde düzenli odyolojik takibin işitme kaybının zamanında tanısı ve etkin yönetimi açısından önemini ortaya koymaktadır. Sonuçlar ayrıca, dRTA'lı bireylerde takip sürecinde GVKS olasılığının göz önünde bulundurulması gerektiğini ve bireylerin GVKS yönünden de değerlendirilmesinin faydalı olacağını göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** distal renal tübüler asidoz, gen mutasyonları, işitme kaybı, odyolojik testler, geniş vestibüler kanal sendromu

## ABSTRACT

**Ay, E., Audiological Findings in Distal Renal Tubular Acidosis, Hacettepe University Graduate School of Health Sciences Master Thesis of Audiology, Ankara, 2020.** Distal renal tubular acidosis (dRTA) is a disease characterized by disruption of the excretion of H<sup>+</sup> ions from the distal renal tubules. Different types and degrees of hearing loss can be seen in gene mutations that cause autosomal recessive form of dRTA. The aim of this study is to investigate the relationship between hearing loss and gene mutations in individuals with dRTA, to determine the audiological characteristics in these individuals and to emphasize the importance of audiological follow-up. For this purpose, 21 individuals with dRTA were included in the study and an audiological test battery including Ear Nose Throat examination, behavioral tests, immitansmetric assessment, otoacoustic emission measurements and auditory brainstem responses were applied. As a result of audiological evaluations, hearing loss was detected in all 7 individuals with ATP6V1B1 mutation, in 1 of 6 individuals with ATP6V0A4 mutation, in 1 individual with SLC4A2 mutation and in 4 of 6 individuals who could not reach genetic analysis results. Hearing was within normal limits in an individual with the WDR72 mutation. Pure tone averages were significantly higher in individuals with ATP6V1B1 mutation than individuals with ATP6V0A4 mutation. Types of hearing loss were sensorineural type in 9 individuals, mixed type in 3 individuals and conductive type in 1 individual. Age at the time of diagnosis of hearing loss was between 0 and 6 months in 5 individuals, between 6 months and 4 years in 6 individuals, and 4 years or more in 2 individuals. In addition, LVAS was detected in 6 of 8 patients with radiological imaging results. These results show that hearing loss seen in dRTA has great variability in different gene mutations in terms of onset age, type and degree. This demonstrates the importance of regular audiological follow-up in individuals with dRTA for timely diagnosis and effective management of hearing loss. These results also indicate that the possibility of Large Vestibular Aqueduct Syndrome (LVAS) should be taken into consideration in the follow-up process in individuals with dRTA and it would be beneficial to evaluate individuals in terms of LVAS.

**Keywords:** distal renal tubular acidosis, gene mutations, hearing loss, audiological tests, large vestibular aqueduct syndrome

**İÇİNDEKİLER**

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN SAYFASI	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar	xiv
<b>1. GİRİŞ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	3
2.1. İç Kulak ve Böbrek İlişkisi	3
2.2. İç Kulaktaki Homeostatik Mekanizmalar	5
2.2.1. Koklear Sıvılar	5
2.2.2. Endokoklear Potansiyel	5
2.2.3. Koklear K <sup>+</sup> Döngüsü	6
2.2.4. Koklear pH Homeostazı	7
2.3. Genetik İşitme Kaybı	8
2.3.1. Sendromik Olmayan İşitme Kaybı	9
2.3.2. Sendromik İşitme Kaybı	10
2.4. Oto-Renal Sendromlar	10
2.5. Renal Tübüler Asidozlar	13
2.5.1. Distal Renal Tübüler Asidoz	14
2.5.2. Distal Renal Tübüler Asidoz Patofizyolojisi	15
2.5.3. Otozomal Dominant Distal Renal Tübüler Asidoz	17

2.5.4. Otozomal Resesif Distal Renal Tübüler Asidoz	17
2.5.5. Distal Renal Tübüler Asidoz ve Geniş Vestibüler Kanal Sendromu	22
2.5.6. Distal Renal Tübüler Asidoz’da İşitme Kaybı ve Genetik Tarama	23
<b>3. BİREYLER VE YÖNTEM</b>	24
3.1. Bireyler	24
3.2. Yöntem	24
3.2.1. Davranışsal Test Yöntemleri	25
3.2.2. İmmitansmetrik Değerlendirme	26
3.2.3. Otoakustik Emisyon Ölçümü	26
3.2.4. İşitsel Uyarılmış Beyinsapı Cevaplarının Ölçümü	26
3.3. İstatistiksel Analiz	27
<b>4. BULGULAR</b>	28
4.1. Demografik Bulgular	28
4.2. Odyolojik Bulgular	30
4.2.1. Davranışsal Test Yöntemleri	30
4.2.2. ATP6V1B1 ve ATP6V0A4 Mutasyonu Bulunan Bireylerde Saf Ses Ortalamalarının Karşılaştırılması	35
4.2.3. ATP6V1B1 ve ATP6V0A4 Mutasyonu Bulunan Bireylerde Normal İşitme ve Sensörinöral Tip İşitme Kaybı İlişki	37
4.2.4. İmmitansmetrik Bulgular	37
4.2.5. Otoakustik Emisyon Bulguları	39
4.2.6. İşitsel Beyinsapı Cevap Bulguları	39
4.3. Radyolojik Bulgular	41
<b>5. TARTIŞMA</b>	43

<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	57
<b>7. KAYNAKLAR</b>	60
<b>8. EKLER</b>	71
<b>EK-1: Etik Kurul Onayı</b>	
<b>EK-2: Hasta Bilgi ve Değerlendirme Formu</b>	
<b>EK-3: Tez Çalışması Orijinallik Raporu</b>	
<b>EK-4: Dijital Makbuz</b>	
<b>9. ÖZGEÇMİŞ</b>	

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>AE1</b>	<i>Anion Exchanger 1</i>
<b>BOR</b>	Brankio-Oto-Renal Sendrom
<b>BSND</b>	<i>Bartter with Sensori-Neural Deafness</i>
<b>BT</b>	Bilgisayarlı Tomografi
<b>Ca<sup>+2</sup></b>	Kalsiyum
<b>CA II:</b>	Karbonik Anhidraz II
<b>Cl</b>	Klor
<b>DFNA</b>	Otozomal Dominant Sendromik Olmayan İşitme Kaybı
<b>DFNB</b>	Otozomal Resesif Sendromik Olmayan İşitme Kaybı
<b>DNA</b>	Deoksiribo Nükleik Asit
<b>DPAOE</b>	Distorsion Product Otoakustik Emisyon
<b>dRTA</b>	Distal Renal Tübüler Asidoz
<b>GVKS</b>	Geniş Vestibüler Kanal Sendromu
<b>H<sup>+</sup></b>	Hidrojen
<b>H<sup>+</sup>-ATPaz</b>	Hidrojen-Adenozin Trifosfataz
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup></b>	Bikarbonat
<b>HDR</b>	Hipotiroidi, Renal Anomali, İşitme Kaybı Sendromu
<b>IBC</b>	İşitsel Uyarılmış Beyin Sapı Cevapları
<b>K<sup>+</sup></b>	Potasyum
<b>Na<sup>+</sup></b>	Sodyum
<b>Na/K ATPaz</b>	Sodyum/Potasyum Adenozin Trifosfataz
<b>OAE</b>	Otoakustik Emisyon
<b>pH</b>	<i>Power of Hydrogen</i>
<b>RTA</b>	Renal Tübüler Asidoz
<b>TBS</b>	Townes-Brocks Sendromu
<b>MRG</b>	Manyetik Rezonans Görüntüleme



**ŞEKİLLER**

<b>Şekil</b>		<b>Sayfa</b>
<b>2.1.</b>	Distal nefron alfa interkale hücrelerde H <sup>+</sup> -ATPaz pompası ve anyon değiştirici AE1 yerleşimi	16
<b>2.2.</b>	Vakuoler H <sup>+</sup> -ATPaz yapısı	19
<b>4.1.</b>	ATP6V1B1 mutasyonu bulunan bireylerde hava yolu, kemik yolu işitme eşiklerinin ortalamaları ve serbest alan eşikleri	31
<b>4.2.</b>	ATP6V0A4 mutasyonu bulunan bireylerde hava yolu, kemik yolu ve serbest alan işitme eşiklerinin ortalamaları	32
<b>4.3.</b>	SLC4A2 mutasyonu bulunan bireyin hava ve kemik yolu işitme eşikleri	33
<b>4.4.</b>	WDR72 mutasyonu bulunan bireyin hava ve kemik yolu işitme eşikleri	34
<b>4.5.</b>	Gen mutasyonu belli olmayan bireylerin hava yolu, kemik yolu ve serbest alan işitme eşiklerinin ortalamaları	35
<b>4.6.</b>	ATP6V1B1 ve ATP6V0A4 Mutasyonlarında Hava ve Kemik Yolu Saf Ses Ortalamalarının Ortanca ve eyrekler Arası Açıklık Değerleri	36

## TABLOLAR

<b>2.1.</b>	Otozomal resesif ve otozomal dominant dRTA'nın özellikleri	16
<b>4.1.</b>	Bireylerin cinsiyet ve yaş özellikleri	28
<b>4.2.</b>	Bireylerde anne-baba arasında akrabalık ve ailede dRTA öyküsü	29
<b>4.3.</b>	Bireylerin işitme kaybı tanı yaşı ve işitme cihazı kullanmaya başlama yaşı	29
<b>4.4.</b>	Bireylerde mutasyon bulunan genler	30
<b>4.5.</b>	Bireylerin odyolojik değerlendirmesinde kullanılan davranışsal test yöntemleri	30
<b>4.6.</b>	ATP6V1B1 ve ATP6V0A4 mutasyonlarında hava ve kemik yolu saf ses ortalamalarının ortanca ve çeyrekler arası açıklık değerleri	36
<b>4.7.</b>	ATP6V1B1 ve ATP6V0A4 mutasyonlarında normal işitme ve sensörinöral tip işitme kaybı ilişkisi	37
<b>4.8.</b>	Bireylerin sağ ve sol kulak orta kulak basıncı, komplians ve volüm değerlerinin ortalamalama ve standart sapmaları	38
<b>4.9.</b>	Bireylerin sağ ve sol kulak akustik refleks eşiklerinin ortalamaları	38
<b>4.10.</b>	Gen mutasyonlarına göre OAE cevaplarının varlığı/yokluğu	39
<b>4.11.</b>	Gen mutasyonlarına göre bireylerin sağ ve sol kulak klik ve 500 Hz tonal İBC eşiklerinin ortalamaları (dB nHL)	40
<b>4.12.</b>	Gen mutasyonlarına göre bireylerin sağ ve sol kulak klik ve 500 Hz tonal İBC latanslarının ortalamaları (msn)	41
<b>4.13.</b>	Gen mutasyonlarına göre bireylerde GVKS görülme durumu	42

## GİRİŞ

İç kulak ve böbrek tübüllerinde ortak taşıyıcı ve kanallar bulunması nedeni ile bu taşıyıcı ve kanallarda meydana gelen defektler bazı durumlarda işitme kaybı ve böbrek hastalıklarının aynı anda ortaya çıkmasına yol açabilmektedir (1). Temel olarak  $H^+$  iyonlarının distal renal tübüllerden atılımının bozulması ile karakterize olan distal renal tübüler asidoz (dRTA), bazı kalıtsal formlarında beraberinde işitme kaybının da görüldüğü renal tübüler bir hastalıktır. Çocukluk döneminde ciddi bulgularla seyreden hastalıkta kusma, dehidratasyon, poliüri, hiperkalsiüri, nefrokalsinozis, litiazis ile birlikte sıklıkla gelişme geriliği görülmektedir (2, 3). dRTA'nın otozomal dominant ve otozomal resesif formları bulunmakla birlikte, hastalıkta sporadik vakalar da görülebilmektedir. Otozomal dominant dRTA, anyon değiştirici AE1 (anion exchanger-1)'i kodlayan SLC4A1 genindeki mutasyonlarla ilişkili iken (4); otozomal resesif dRTA ise  $H^+$ -ATPaz pompasının farklı alt birimlerini kodlayan genlerde meydana gelen mutasyonlarla ilişkilidir (5). Literatürde, otozomal resesif dRTA ile işitme kaybı arasındaki ilişkiyi gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (5-8). Moleküler biyolojik çalışmalarda  $H^+$ -ATPaz pompasının; distal nefrondaki interkale hücreler, osteoklastlar, makrofajlar, epididimis ve kokleada stria vaskularisin marjinal hücreleri ile iç tüy hücreleri dahil olmak üzere vücuttaki birçok farklı bölgede bulunduğu tespit edilmiştir (9).  $H^+$ -ATPaz pompasının otozomal resesif dRTA ile ilişkili olduğu bilinen mutasyonları,  $H^+$ -ATPaz'ın B1 alt birimini kodlayan ATP6V1B1 geninde ve a4 alt birimini kodlayan ATP6V0A4 geninde meydana gelen mutasyonlardır. Literatürde, ATP6V1B1 geninde meydana gelen mutasyonların erken başlangıçlı sensörinöral tip işitme kaybı ile ilişkili olduğu vurgulanırken, ATP6V0A4 geninde meydana gelen mutasyonlarda geç başlangıçlı sensörinöral tip işitme kaybı görüldüğü ya da işitmenin korunduğu vurgulanmaktadır (3, 4, 10). Bununla birlikte, ATP6V0A4 genindeki mutasyonların erken başlangıçlı işitme kaybı ile de ilişkili olabileceğini belirten çalışmalara rastlanmaktadır (11, 12).

Literatürde dRTA'lı bireylerde işitme kaybı görülme oranı, işitme kaybının başlangıç yaşı, tipi ve derecesi büyük ölçüde değişkenlik göstermektedir. dRTA'lı 89 birey üzerinde yapılan bir çalışmada bireylerin %80'inde işitme kaybı olduğu bildirilmektedir (13). dRTA'lı bireylerde işitme kaybının başlangıç yaşı, doğumdan

yaşamın ikinci on yılına kadar (14); şiddeti ise hafif dereceden çok ileri dereceye kadar değişkenlik gösterebilmektedir (15). dRTA'da görülen işitme kaybının büyük çoğunluğu sensörinöral tipte olmakla birlikte nadiren de olsa iletim tipi ve mikst tip işitme kaybının olduğu vakalar da bildirilmiştir. İşitme kaybının kalıcı ve çoğunlukla progresif olması da dikkat çekmektedir (16). Dikkat çeken bir diğer konu da yapılan radyolojik görüntüleme çalışmalarında, dRTA'lı bireylerde Geniş Vestibüler Kanal Sendromunun (GVKS) görüldüğünün bildirilmesi ve bu durumun işitme kaybının varlığı veya en azından progresyonu ile ilişkili olabileceğinin vurgulanmasıdır (17).

Bu çalışmada dRTA tanısı alan bireylerde detaylı odyolojik bulguları belirlemek ve elde edilen bilgiler doğrultusunda dRTA'lı bireylerde erken odyolojik değerlendirme ve takibin önemine vurgu yapmak amaçlanmıştır. Bu amaçla çalışmaya dahil edilen dRTA'lı bireylere; davranışsal odyolojik testler, akustik immitansmetrik değerlendirme, otoakustik emisyon (OAE) ölçümleri ve işitsel uyarılmış beyin sapı cevaplarının (İBC) ölçümünün dahil olduğu kapsamlı bir test bataryası uygulanmıştır. Bu amaç doğrultusunda çalışmanın hipotezleri aşağıdaki gibi belirlenmiştir:

- H0: dRTA'da farklı işitme kaybı konfigürasyonları elde edilmez.  
H1: dRTA'da farklı işitme kaybı konfigürasyonları elde edilir.
- H0: dRTA'da işitme kaybı dereceleri farklılık göstermez.  
H1: dRTA'da işitme kaybı dereceleri farklılık gösterir.
- H0: dRTA'da farklı işitme kaybı tipleri görülmez.  
H1: dRTA'da farklı işitme kaybı tipleri görülür.
- H0: dRTA koklear cevapları etkilemez.  
H1: dRTA koklear cevapları etkiler.
- H0: dRTA işitsel uyarılmış beyin sapı cevaplarını etkilemez.  
H1: dRTA işitsel uyarılmış beyin sapı cevaplarını etkiler.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İç Kulak ve Böbrek İlişkisi

İç kulak ve böbrek vücutta aynı işlevsel sistemde bulunmalarına rağmen, birçok klinik ve deneysel veri, bu iki organ arasında güçlü bir benzerlik olduğunu ortaya koymaktadır (18, 19). Bu iki organ arasındaki bağlantının ilk örneklerinden biri, 1927 yılında keşfedilen, böbrek hastalığı ve sensörinöral tip işitme kaybı ile karakterize genetik bir hastalık olan Alport Sendromu'dur (20). Daha sonra yapılan araştırmalarda, yüksek doz loop diüretik tedavisinin geçici veya kalıcı işitme kaybına neden olduğunun fark edilmesi (21, 22), aminoglikozitlerin ototoksik ve nefrotoksik etkilerinin keşfedilmesi (23) ve kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda sensörinöral tip işitme kaybının görülme sıklığının genel popülasyondan daha yüksek olduğunun saptanması (24) gibi bulgular, bu iki organın çeşitli şekillerde karşılaştırılabilir olabileceğini göstermiş ve aralarındaki ilişkinin daha yakından incelenmesini sağlamıştır. Bu nedenle iki organ arasındaki anatomik, fonksiyonel, biyokimyasal ilişkiyi incelemek ve olası benzer özellikleri açıklamak için pek çok çalışma yapılmıştır (25-27).

Kulak ve böbreğin embriyolojik gelişimini incelendiğinde bu iki organın primordiyalarının farklı zamanlarda oluştuğu ve farklı oranlarda geliştiği görülür (25). Böbrekler, ara mezoderminden köken alan hücre soylarından gelişirken, kulağı oluşturan yapılar yüzey ektoderminden veya birinci brankiyal kese endoterminden gelişir (26). Embriyonel gelişimlerinin farklı dönemlerde olması nedeniyle, genellikle embriyonel gelişimde meydana gelen kulağa veya böbreğe özgü bir kusur, her iki organda ortak etkilenmeye yol açmamaktadır (25).

İç kulak ve böbreğin temel anatomik konfigürasyonu birbirinden oldukça farklıdır. Ancak, bu iki organ mikroskopik olarak incelendiğinde böbrekteki renal tübüllerde ve iç kulaktaki stria vaskülariste bulunan bazı temel alt yapıların benzer anatomik özelliklere sahip olduğu görülmektedir (19). İç kulaktaki stria vaskülaris ve böbrekteki glomerüller, vasküler sistemle yakından ilişkili epitel yapılarıdır. Stria vaskülarisin marjinal hücreleri, bulunduğu bölgedeki kapiller ağlara uzantılar gönderir (18). Marjinal hücrelerin bu uzantıları, aktif sıvı ve elektrolit taşınması yönünden renal

tübüleri hücrelerde bulunan “mikrovillus” adı verilen uzantılara benzerdir. Renal tübüler hücrelerin mikrovillusları tübüler lümen içinde uzanırken, stria vaskularisin marjinal hücrelerinin uzantıları damarlara doğru uzanır ki bu yerleşim biçimi her iki dokudaki sıvı ve elektrolit akış yönü ile de tutarlıdır (19).

Fizyolojik olarak koklea ve böbrek arasında ortak fonksiyonlar bulunmaktadır. Böbrek, vücut sıvılarının kimyasal bileşiminin belirli bir aralıkta sürdürülmesini sağlamak için özelleşmiş bir organdır (19). Vücut sıvılarının böbrek tarafından sürekli olarak kontrol altında tutulmasına benzer şekilde, kokleanın skala mediasında bulunan endolenfin hacmi ve kendine özgü iyonik bileşimi de belirli bir aralıkta tutulmaktadır. (28). Bu nedenle her iki organ, iyon ve pH dengesini korumak için yüksek enerji gerektiren iyon taşıma mekanizmalarını kullanarak birbirine benzer bir fonksiyon göstermektedir (19). Sıvı ve elektrolit homeostazını düzenleyen mekanizmalardaki bir bozulma, hem kokleada hem de böbrekte meydana getireceği etkilerden dolayı, iç kulak ve böbrek hastalıklarının bir arada görülmesine neden olabilmektedir (1).

Böbrek ve kulağın gerek yapısal gerekse fonksiyonel ilişkisinin anlaşılmasında işitme kaybından ve böbrek hastalıklarından sorumlu genlerin tespit edilmesi kilit rol oynamıştır (29). Böbrek ve kulağın gelişimini kontrol eden, yapılarını ve fonksiyonlarını düzenleyen genlerin keşfedilmesinde hayvan çalışmaları önemli yer tutar. Yapılan hayvan çalışmaları ile erken gelişim döneminde hücre kaderini belirleyen bazı gelişimsel faktörlerin, her iki organın normal gelişimi ve fonksiyonu için ortak olarak gerekli olduğu görülmüştür (25, 29). Hayvan çalışmalarının gösterdiği bir diğer bulgu da iç kulak epitelindeki taşıyıcıları veya kanalları kodlayan genlerin çoğunun böbrek tübüler epitelinde de benzer şekilde eksprese edildiği ve/veya farmakolojik müdahalelerden benzer şekilde etkilendiğidir. Bu nedenle, bu genlerde meydana gelen kusurlar aynı anda hem işitme kaybına hem de renal tübüler taşımada bozukluklara yol açabilmektedir. Bu durum, aynı kanal ve taşıyıcıların farklı organlarda farklı fonksiyonlara hizmet edebileceklerini ve bu kanal ya da taşıyıcıların genetik kusurlarının veya farmakolojik inhibisyonlarının birbiriyle ilgisiz gibi görünen işlevsel sonuçları aynı anda ortaya çıkarabileceğini göstermektedir (27, 30).

## 2.2. İç Kulaktaki Homeostatik Mekanizmalar

Genel tanımıyla homeostaz; bir organizmanın, çok hücreli bir sistemin ya da bir hücrenin iç ortamının göreceli stabilitesini koruyan ve böylece bu yapıların hayatta kalmasını ve işleyişlerine devam etmesini sağlayan fizyolojik süreçlerin tümüdür (31). İç kulaktaki birçok yapı homeostatik mekanizmaların karmaşık süreçlerine katılmaktadır. Koklear fonksiyonların sağlanması ve sürdürülebilmesi için kokleadaki hücresel homeostaz, koklear sıvıların homeostazı ve endokoklear potansiyelin üretilmesi kritik önem taşımaktadır. Sendromik ve sendromik olmayan işitme kaybının en yaygın olanları da dahil olmak üzere pek çok işitme kaybında koklear homeostazın bozulduğu görülmektedir (28).

### 2.2.1. Koklear sıvılar

Kokleada; endolenf, perilenf ve intrastrial sıvı olmak üzere üç farklı hücre dışı sıvı tanımlanmıştır. Endolenf, skala mediayı doldurken intrastrial sıvı ise stria vasküleristeki hücreler arası küçük boşlukları doldurmaktadır. Skala vestibulyi, skala timpaniyi ve kokleada kan, endolenf veya intrastrial sıvı ile dolu olmayan hücre dışı boşlukların tümünü dolduran koklear sıvı ise perilenf olarak adlandırılmaktadır (32). Bu sıvıların kimyasal bileşimleri birbirinden büyük ölçüde farklıdır. Endolenf yüksek  $K^+$ , düşük  $Na^+$  ve  $Ca^{+2}$  yoğunluğuna sahip iyonik bileşimi ile hücre içi sıvılara benzemektedir ve vücutta bu özelliği taşıyan tek hücre dışı sıvıdır. Perilenf ve intrastrial sıvının iyonik bileşimi ise diğer hücre dışı sıvılara benzer şekilde düşük  $K^+$  ve yüksek  $Na^+$  yoğunluğuna sahiptir (28, 32). İç kulaktaki sıvıların bileşimi, çok sayıda iyon kanalı ve taşıyıcı tarafından düzenlenmektedir. Bu sıvıların iyonik bileşimleri arasındaki farklılıklar endokoklear potansiyelinin oluşumu ve sürdürülmesi için oldukça önemlidir (33).

### 2.2.2. Endokoklear Potansiyel

Von Bekesy (34), koklea içindeki potansiyelleri 1950 yılında ilk kez ölçtüğünde, endolenfatik alanda pozitif bir potansiyel ve korti organı içinde negatif bir potansiyel tanımlamıştır. Bu potansiyellerin varlığı Davis (35)'in, "*Battery Theory*"sinin de temelini oluşturmaktadır. Bu teoriye göre, kokleadaki transdüksiyon

işlemi için gerekli olan itici güç, endokoklear potansiyel ve tüy hücrelerinin istirahat potansiyeli tarafından sağlanmaktadır. Endolenf, yaklaşık +80 mV'luk elektriksel potansiyeli ile insan vücudundaki en yüksek istirahat potansiyeline sahiptir (36). İstirahat durumunda tüy hücrelerinin hücre içi potansiyeli ise yaklaşık -70 mV'tur. Bu durum, endolenf ile tüy hücreleri arasında yaklaşık 150 mV'luk bir potansiyel fark oluşturmaktadır. Bu potansiyel farkın oluşturduğu itici güç duyuşal uyarım sırasında endolenfteki  $K^+$  iyonlarının tüy hücresine akışını sağlar. Bu sayede tüy hücrelerinde duyuşal transdüksiyon başlatılmış olur (37).

Normal ve hasar görmüş koklealar üzerinde yapılan çalışmalar, endokoklear potansiyel üretiminden esas sorumlu yapının stria vaskülarisin intermedial hücrelerinde bulunan ve Kcnj10 (Kir 4.1) olarak adlandırılan  $K^+$  kanalı olduğunu göstermektedir (38). Düşük  $K^+$  bileşimine sahip intrastrial sıvı ile yüksek  $K^+$  bileşimine sahip intermedial hücre sitozolü arasında bir bağlantı oluşturan Kcnj10 kanalından yoksun farelerde endokoklear potansiyelin üretilmediği bildirilmektedir (39). İnsanlarda bu kanalı kodlayan gendeki mutasyonlar, çeşitli nöronal bozukluklar, elektrolit dengesizlikleri ve sensörinöral tip işitme kaybı birlikteliğine neden olmaktadır (40). Kcnj10 mutasyonu ile ilişkili otozomal resesif bir hastalık olan ve epilepsi, ataksi ve sensörinöral tip işitme kaybının yanı sıra tübülöpati bulguları ile de dikkat çeken EAST Sendromu bunlardan en bilinenidir (41).

### 2.2.3. Koklear $K^+$ döngüsü

Kokleada  $K^+$  iyonlarının endolenf, perilenf, spiral ligamentin fibrositleri ve stria vaskülarisin bazal, intermedial ve marjinal hücreleri arasındaki sirkülasyonu  $K^+$  döngüsü olarak adlandırılmaktadır. Koklear  $K^+$  döngüsü, endolenfin yüksek  $K^+$  konsantrasyonunun korunmasında ve endokoklear potansiyelin oluşumunda rol oynamaktadır. Ayrıca tüy hücrelerinde gerçekleşen duyuşal transdüksiyon  $K^+$  iyonlarının endolenf ve perilenf arasındaki döngüsüne bağlıdır (42).

Kokleadaki  $K^+$  döngüsü, apikal transdüksiyon kanalları aracılığı ile tüy hücrelerine geçen  $K^+$  iyonlarının perilenfe aktarılması ile başlar. İyonların perilenfe aktarılmasında tüy hücrelerinde bulunan ve Kcnn2, Kcnq4 ve Kcnmal olarak adlandırılan bazolateral  $K^+$  kanalları rol oynar (43). Bu kanallardan Kcnq4 ve Kcnmal



kanallarının temel dış tüy hücre fonksiyonu için kritik rol oynadığı bilinmektedir (44, 45). İnsanlarda Kcnq4 mutasyonlarının progresif ve yüksek frekansları tutan işitme kaybına neden olduğu bildirilmektedir (46).

K<sup>+</sup> iyonları tüy hücrelerinden perilenfe salındıktan sonra spiral ligamente doğru ilerler, burada spiral ligamentin fibrositleri tarafından alınır ve *gap junction*lar aracılığı ile stria vaskularisin bazal ve intermedial hücrelerine aktarılır. K<sup>+</sup> iyonlarının intermedial hücrelerden çıkışı, endokoklear potansiyelin oluşumundan sorumlu K<sup>+</sup> kanalı Kcnj10 aracılığı ile gerçekleşmektedir (39). İntermedial hücrelerden intrastrial sıvıya geçen K<sup>+</sup> iyonları buradan marjinal hücrelerin bazolateral membranlarındaki Na-2Cl-K taşıyıcı Slc12a2 ve Na/K-ATPaz alt birimleri Atp1a1/Atp1b2 aracılığı ile alınır. Marjinal hücrelere alınan K<sup>+</sup> iyonları daha sonra bu hücrelerin apikal membranındaki K<sup>+</sup> kanalı Kcne1/Kcnq1 aracılığı ile endolenfe salgılanır ve böylece döngü tamamlanır (30). Bununla birlikte, kokleadaki K<sup>+</sup> sirkülasyonunun tüy hücreleri aracılığı gerçekleşen bu döngü ile sınırlı olmadığı, buna ek olarak Reissner Membran ve dış sulkus hücreleri aracılığı ile K<sup>+</sup> döngüsü için ek yollar oluşturulduğu düşünülmektedir (39, 47)

#### 2.2.4. Koklear pH Homeostazı

Koklear pH homeostazı işitmenin korunması ve işitme kaybının önlenmesi açısından oldukça önemlidir (32). pH'nin koklea üzerindeki etkisinin deneysel yöntemler ile araştırıldığı bir çalışmada koklear sıvıların akut asidifikasyonu sağlandığında endokoklear potansiyelin azaldığı gözlemlenmiştir (48). Koklear asidifikasyonun sisplatinin ototoksitesini arttırdığı (49), endolenf asidifikasyonunun ise endolenfatik Ca<sup>+2</sup> konsantrasyonunu artırarak koklear fonksiyonu bozduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (50). Bu bulgular metabolik asidoz ve koklear pH dengesinin bozulmasının işitme kaybına neden olduğunu desteklemektedir (32).

İyon kanallarının, taşıyıcıların ve metabolik enzimlerin pH değişikliklerinden etkilenmesi koklear sıvılardaki pH homeostazının önemini ortaya koymaktadır. Endolenfatik pH homeostazı H<sup>+</sup> ve HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> sekresyonuna ve karbonik anhidraz enziminin aktivitesine bağlıdır (48, 51). Kokleada endolenfi çevreleyen epitel hücrelerin birçoğunda H<sup>+</sup> ve HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> taşıyıcıları bulunmaktadır. Bu taşıyıcıların

endolenfin pH dengesinin korunmasında ve  $H^+$ ,  $HCO_3^-$  konsantrasyonunun kontrolünde etkili oldukları bildirilmektedir (32). Koklear hücrelerin apikal membranlarında bulunan  $H^+$ -ATPaz pompası ve  $Cl^-/HCO_3^-$  iyonlarının değiştirici kanalı olan SLC26A4 (pendrin) bu taşıyıcı proteinler arasındadır.  $H^+$ -ATPaz pompası, kokleada strial marjinal hücrelerde, iç tüy hücrelerinde ve endolenfatik sak epitel hücrelerinde yoğun olarak bulunurken (9); pendrin ise spiral prominens ve dış sulkus epitel hücreleri, stria vaskülerisin *spindle* hücreleri ve endolenfatik *duct* ve *sac* epitel hücrelerinde bulunmaktadır (52). SLC26A4 (pendrin) genindeki mutasyonlar, genetik işitme kaybının en yaygın sendromu olan, geniş vestibüler kanal ve ötiroid guatr ile ilişkili Pendred sendromuna neden olmaktadır (53). Epitel hücrelerin apikal membranlarında bulunan diğer bir  $H^+$  taşıyıcı  $H^+$ -ATPaz pompasının farklı alt birimleri, ATP6V1B1 ve ATP6V0A4 genleri tarafından kodlanmakta ve bu genlerde meydana gelen mutasyonlar ise, genellikle sensörinöral tip işitme kaybı ile birlikte seyreden distal renal tübüler asidoz hastalığına neden olmaktadır (5).

### 2.3. Genetik işitme Kaybı

İşitme kaybı etiyolojik açıdan çevresel veya genetik nedenlere bağlı olabileceği gibi bunların bir kombinasyonuna bağlı olarak da ortaya çıkabilmektedir (54). Belirli bir popülasyonda, genetik ve çevresel nedenlerin işitme kaybı üzerindeki görelî etkisinde, popülasyonun yapısı, akrabalık, enfeksiyon kontrolü, aşılama hizmetlerinin yeterliliği, yenidoğan ve bebeklerde tıbbî bakımın sağlanması gibi sosyal faktörlerin oldukça belirleyici rolü vardır. Bu nedenle, az gelişmiş ülkelerde işitme kaybına neden olan çevresel etmenler genetik etmenlere göre daha ağır basarken, gelişmiş ülkelerde önleyici tedbirler ve tedaviler yoluyla çevresel faktörlerin etkisinin azaltılması genetik faktörleri daha belirgin hale getirmiştir (55). Gelişmiş ülkelerde çocukluk çağı işitme kaybının en az yüzde 51'inin nedenini genetik faktörler oluşturmaktadır (56). Türkiye'de işitme kaybı etiyolojisinin anlaşılmasına yönelik yayınlanmış bir araştırmada 840 işitme kayıplı öğrencinin soyağacı analiz edilmiş ve işitme kaybının bireylerin % 51'inde genetik, % 15'inde sonradan edinilmiş olduğu belirlenirken; % 34'ünde ise işitme kaybı etiyolojisine ilişkin bir veriye rastlanmadığı bildirilmiştir (57). Bir diğer çalışmada ise Türkiye'nin farklı illerinden 3638 işitme kayıplı çocuğun segregasyon analizi sonuçları değerlendirilmiştir (58). Bu çalışmada, işitme kaybı

etiyojisi olarak % 76.8 oranında genetik, % 6.7 oranında sonradan edinilmiş, % 16.5 oranında ise sporadik nedenler tespit edilmiştir. Aynı çalışmada genetik vakalar içinde otozomal resesif vakaların oranı % 93.4, otozomal dominant vakaların oranı ise % 6.6 olarak bildirilmiştir.

Genomik DNA'da yaklaşık 30.000 - 40.000 gen olduğu bilinmektedir (59). Lin ve ark. (60)'ın bildirdiğine göre bu genlerin yaklaşık % 5 ila 10'unun kulakta eksprese edildiği kabul edilmektedir. Bu genlerden bazıları embriyonik kulak gelişimi sırasında eksprese edilip postnatal dönemde etkisiz hale gelirken bazıları ise sadece matur kulaklarda eksprese edilmektedir. Bu genlerden birinde ya da birkaçında meydana gelen defektler genetik işitme kaybının farklı türleri ile sonuçlanmaktadır. Genetik işitme kayıpları, sendromik ve sendromik olmayan işitme kayıpları olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Genetik işitme kayıplarının yaklaşık % 30'unu sendromik işitme kayıpları, % 70'ini sendromik olmayan işitme kayıpları oluşturmaktadır (55).

İşitme kaybından sorumlu genlerin otozomal dominant, otozomal resesif ve X'e bağlı kalıtım gibi çeşitli kalıtım biçimleri bulunmaktadır. Genetik işitme kaybı vakalarının yaklaşık % 80'i otozomal resesif, % 18'i otozomal dominant ve % 2'si X'e bağlı resesif özellik göstermektedir. Genetik işitme kaybı nadiren, nükleer DNA yerine mitokondrial DNA'daki bir defektin sonucu olarak da ortaya çıkabilmektedir (61). Ayrıca, her bir kalıtım tipi, genlerin veya lokusların çoğunluğuna uygun olan genel bir klinik tabloya sahiptir. Otozomal resesif lokuslar genellikle tüm frekansları etkileyen daha ileri derecede, prelingual işitme kaybına neden olurken; otozomal dominant lokuslar tipik olarak daha hafif derecede, postlingual ve değişken frekansları etkileyen işitme kaybına neden olabilmektedir. X'e bağlı lokuslar ise erkekleri kadınlardan daha ciddi şekilde etkilemekte ve tüm frekanslarda veya sadece yüksek frekanslarda işitme kaybına neden olabilmektedir (62).

### **2.3.1. Sendromik Olmayan İşitme Kaybı**

Genetik işitme kaybının bu formunda işitme kaybı diğer anomaliler veya defektlerle ilişkili değildir. *Hereditary Hearing Loss Homepage* verilerine göre bugüne kadar sendromik olmayan işitme kaybı ile ilişkili 119 gen tespit edilmiş ve kromozomal lokasyonları saptanmıştır (63). Sendromik olmayan işitme kaybı

lokuslarını ayırt etmek için, otozomal dominant lokuslar DFNA, otozomal resesif lokuslar DFNB ve X'e bağılı lokuslar DFN olarak adlandırılmaktadır. Ayrıca işitme kaybı lokusları, haritalandıkları kronolojik sırayı gösterecek şekilde numaralandırılmıştır (örn. DFNA1 – DFNA38) (64). Örneğin, 13. kromozom üzerindeki DFNB1 lokusu connexin 26 genini içerir ve bu gendeki mutasyonlar resesif sendromik olmayan işitme kaybının en az % 50'sinden ve bazı popülasyonlarda tüm çocukluk dönemi genetik işitme kaybı vakalarının % 30-40'ından sorumludur (65, 66). Kokleada, *gap junction* kanallarını veya iyon kanallarını kodlayan tüm genler; MYO7A, alfa-tektörin ve kolajen genleri gibi yapısal bütünlükte rol oynayan genler ve POU gen ailesi, EYA4 gibi transkripsiyon faktörlerinin dahil olduğu düzenleyici genler işitme için oldukça önemli rol oynamaktadır. Bu genlerde meydana gelen mutasyonların sendromik olmayan işitme kaybının farklı türlerine neden olduğu bilinmektedir (64).

### 2.3.2. Sendromik İşitme Kaybı

İşitme kaybı vücut sistemlerindeki en az bir diğerklinik bulgu ile birlikte meydana geldiğinde, bunun bir sendromun parçası olabileceği belirtilmektedir (67). İşitme kaybına eşlik eden ek klinik bulgular arasında göz, böbrek, iskelet-kas sistemi ve sinir sistemi anomalileri, pigmentasyon bozuklukları veya diğersistemlerle ilişkili bozukluklar bulunabilir. İşitme kaybının eşlik ettiği 400'den fazla klinik olarak tanımlanmış sendrom bulunmaktadır (68). Usher, Waardenburg ve Pendred bu sendromlardan en bilinenleri arasındadır (67). Sendromik işitme kaybına neden olan gen defektlerinde fenotip oldukça değişkendir. Bu nedenle, işitme kaybı ile ilişkili olduğu bilinen kalıtsal sendromlardan biri ile teşhis edilen her birey mutlaka işitme kaybına sahip olmak zorunda değildir (61)

### 2.4 Oto-Renal Sendromlar

Kulak ve böbrekteki yapısal ve/veya fizyolojik anomaliler izole malformasyonlar olarak meydana gelebildiği gibi birçok farklı sendromun bileşenleri olarak da ortaya çıkabilmektedir. Literatürde, kulak ve böbrek anomalilerinin birlikteliği ile karakterize birçok sendrom tanımlanmıştır. Torban ve Goodyer (26)'e göre oto-renal sendromları, kulak ve böbrekteki ilaç toksisitesi ile ilişkili sendromlar,

ortak gelişimsel genlerdeki mutasyonlar ile ilişkili sendromlar ve özelleşmiş proteinlerdeki defektler ile ilişkili sendromlar olmak üzere üç ayrı grup altında incelemek mümkündür.

**Kulak ve Böbrekteki İlaç Toksisitesi ile İlişkili Sendromlar** olarak literatürde aminoglikozitler, sisplatin ve loop diüretiklerden bahsedilmektedir. **Aminoglikozitler**, gram negatif ve bazı gram pozitif bakterilerin neden olduğu ciddi enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılan en eski antibiyotik gruplarından biridir (69). Aminoglikozitlerin kullanımı yaygınlaştıkça, bu maddelerin toksik etkileri, özellikle ototoksisite ve nefrotoksisite daha belirgin hale gelmiştir (70). Özellikle uzun süreli ve yüksek dozlarda aminoglikozit kullanımında renal tübüler hücrelerde toksik birikmeler meydana gelmekte ve bu durum hücre hasarına, hücre nekrozuna ve akut böbrek yetmezliğine varan sonuçlara neden olabilmektedir (71). Aminoglikozit ototoksisitesi, koklear toksisite ve/veya vestibulotoksisite şeklinde görülebilmektedir. Koklear toksisite, genellikle bilateral ve yüksek frekanslarda başlayan ve tedavi süresi uzadıkça alçak frekansları da etkileyen sensörinöral tip işitme kaybına neden olmaktadır. **Sisplatin**, yaygın olarak kullanılan bir antikanser ajandır. Sisplatin tedavisi normal dokularda ciddi yan etkiler meydana getirebilmektedir. Bu yan etkiler arasında nefrotoksisite, nörotoksisite ve ototoksisite bulunur. Sisplatin kaynaklı nefrotoksisite öncelikle böbrek proksimal tübül epitel hücrelerinde, nörotoksisite üst ve alt ekstremitelerde ve ototoksisite kokleadaki dış tüy hücrelerinde meydana gelmektedir (72). Sisplatin ototoksisitesi genellikle bilateral, ileri-çok ileri derecede, sensörinöral tip işitme kaybına neden olur. İşitme kaybı ilk önce yüksek frekanslarda başlar, sürekli tedavi ile alçak frekanslara ilerleme gerçekleşebilmektedir (73). **Loop Diüretikleri**, Henle kulbunda (loop of Henle) bulunan hücreler üzerindeki etkileri ile idrardaki su ve elektrolit salgısını artıran ilaçlardır (74). Loop diüretiklerin ototoksik ve nefrotoksik etkileri olduğu bilinmektedir. Bazı çalışmalarda, tek bir diüretik uygulamasını takiben kalıcı işitme kaybı ve koklear tüy hücre dejenerasyonu bildirilmiş olsa da, hayvan çalışmalarının büyük çoğunluğu loop diüretiklerin tek bir sistemik uygulamasının sadece stria vaskularis ve koklear lateral duvarda geçici patolojik hasara neden olduğunu göstermektedir (75).

**Ortak Gelişimsel Genlerdeki Mutasyonlar ile İlişkili Sendromların** en sık görülenleri Brankio-Oto-Renal Sendrom, Townes-Brocks Sendromu ve Hipotiroidi, Renal Anomali, İşitme Kaybı (HDR) Sendromudur. **Brankio-Oto-Renal Sendrom;** işitme kaybı, dış kulak malformasyonları, brankial yarık ve böbrek anomalileri ile birlikte seyreden otozomal dominant bir hastalıktır. Sendroma eşlik eden otik anomaliler; brankial arklarda, dış kulakta, orta kulakta veya iç kulakta meydana gelebilmektedir (76-78). Bu nedenle, işitme kaybı iletim, sensorinöral veya mikst tipte olabilmektedir (79). Sendroma eşlik eden böbrek anomalileri arasında renal hipoplazi, displazi ve agenezi bulunmaktadır (80). BOR ile ilişkili olduğu saptanan ilk gen EYA1 genidir (81). **Townes-Brocks Sendromu;** çoklu malformasyonları ve değişken klinik bulguları içeren nadir bir otozomal dominant sendrom olarak tanımlanmıştır (82). TBS'nin klinik bulguları arasında böbrek hipoplazisi / displazisi, alt idrar yollarının çeşitli malformasyonları, işitme kaybı, dış kulak anomalileri, anorektal malformasyonlar ile el ve ayak anomalileri yer almaktadır (83). İşitme kaybı konjenitaldir, şiddeti hafif ile çok ileri derece arasında değişkendir ve genellikle sensörinöral tiptedir. Orta ve iç kulakta yapısal anomaliler görülebilmektedir. TBS; böbrek, uzuv, kulak, beyin, karaciğer ve ürolojik yapıların gelişimi için gerekli bir protein olduğu düşünülen SALL1 transkripsiyon faktörünü kodlayan gendeki defekttten kaynaklanmaktadır (25). **Hipotiroidi, Renal Anomali, İşitme Kaybı (HDR) Sendromu** hipoparatiroidizm, sensörinöral tip işitme kaybı ve renal hastalıklar ile karakterize otozomal dominant geçişli nadir bir genetik hastalıktır (84, 85). Hastalarda hipoparatiroidizme bağlı kanda düşük kalsiyum seviyeleri (hipokalsemi) ve böbrek displazisi, aplazisi, hipoplazisi gibi farklı türde böbrek problemleri görülebilmektedir. İşitme kaybı sendromun en tutarlı özelliğidir ve hastaların yaklaşık %95'inde görülmektedir. HDR sendromumlu bireylerde işitme kaybı genellikle bilateral, erken başlangıçlı, orta ve ileri derece aralığındadır ve yüksek frekanslara doğru artan türdedir (86-88). Genetik çalışmalarla, HDR sendromunun GATA3 genindeki mutasyonlardan kaynaklandığı belirlenmiştir (89).

**Özelleşmiş Proteinlerdeki Defektler ile İlişkili Sendromları** arasında Bartter sendromu, Alport Sendromu ve dRTA bulunmaktadır. **Bartter Sendromu**'nun karakteristik fenotipi, renal tuz kaybı, hipokalemik metabolik alkaloz ve normal veya düşük kan basıncında yükselmiş renin ve aldosteron seviyeleridir (90). Bartter

sendromunun, sendroma sebep olan mutasyonun meydana geldiği gene göre en az beş farklı genetik alt tipi bulunmaktadır (91). Tip IV formu sensorinöral işitme kaybı ile ilişkilidir ve Klorür kanalları ClC-Ka ve ClC-Kb için ortak bir alt birim olan Barttin'i kodlayan BSND (*Bartter with Sensori-Neural Deafness*) genindeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır (92). **Alport Sendromu**, progresif böbrek yetmezliği, sensorinöral işitme kaybı ve oküler anormallikler ile karakterize, nispeten sık görülen bir kalıtsal böbrek hastalığıdır (20). Alport sendromuna böbrek, kulak ve gözdeki bazal membranların ana yapısal bileşenlerinden biri olan tip IV kolajenindeki defektler neden olmaktadır (93). Bu defektler, kolajen tip IV'ün  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$  ve  $\alpha 5$  zincirlerini kodlayan COL4A3, COL4A4 ve COL4A5 genlerindeki mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Alport sendromunun çoğu vakası X kromozomu üzerinde bulunan COL4A5 genindeki mutasyonlardan kaynaklanmakta ve X'e bağlı olarak kalıtılmaktadır (94). Sendromunun temel klinik özelliklerinden biri yüksek frekansları tutan sensorinöral işitme kaybıdır. İşitme kaybı genellikle ilkökul çağında veya yaşamın ikinci on yılında başlar ve nadir de olsa total işitme kaybına kadar ilerleyebilir (95, 96).

## 2.5. Renal Tübüler Asidozlar

Asit-baz homeostazı ve pH regülasyonu, hem normal vücut fizyolojisinin sürdürülmesi hem de hücre metabolizmasının ve fonksiyonlarının devamı için kritik öneme sahiptir. Birçok temel hücresel işlem, metabolik enzimlerin aktivitesi ve hücre zarındaki taşıma işlemleri pH'ye oldukça duyarlıdır. Böbrekler, metabolik asit-baz dengesinin düzenlenmesinde baskın bir role sahiptir. Asit-baz homeostazındaki değişiklikler sıklıkla böbreklerde asit-baz taşınmasında yer alan sistemlerde meydana gelen bozukluklarla ilişkilidir (97). Böbreklerdeki asit-baz homeostazı genel olarak iki olaydan oluşmaktadır: Filtrelenmiş  $\text{HCO}_3^-$  geri Emilimi ve asit atılımı.  $\text{HCO}_3^-$  geri Emilimi temel olarak böbreğin proksimal tübülünde gerçekleşmektedir. Proksimal tübülde, filtrelenmiş  $\text{HCO}_3^-$ 'ün %70-80'i geri emilmektedir. Asit atılımı ise, titre edilebilir asit atılımı ve amonyum atılımı olmak üzere iki işlemden oluşmaktadır ve bu işlemler temel olarak distal tübülde gerçekleşmektedir (14).

Renal tübüler asidoz (RTA) sendromları; böbrek tübüllerinde,  $\text{HCO}_3^-$  geri Emiliminde,  $\text{H}^+$  atılımında veya her ikisinde birden meydana gelen bir grup taşıma

bozukluğunu ifade etmektedir (14). Soriano (14)'nın bildirdiğine göre, bu bozukluk, ilk olarak 1935'te tanımlandıktan sonra (98), 1946'da renal tübüler bir bozukluk olarak onaylanmış (99) ve 1951'de renal tübüler asidoz olarak adlandırılmıştır (100). Üriner asidifikasyondaki tübüler bozuklukların sınıflandırılması başlangıçta distal tübülü etkileyenler ile proksimal tübülü etkileyenleri birbirinden ayırmak için tasarlanmıştır (101). Klinik ve fizyolojik çalışmalar sonucunda, renal tübüler asidozlar için, keşif sırasına göre numaralandırılmış dört tip sınıflandırma ortaya çıkmıştır (10).

- Distal RTA (Klasik Tip veya Tip 1)
- Proksimal RTA (Tip 2)
- Kombine proksimal ve distal RTA (Tip 3)
- Hiperkalemik RTA (Tip 4)

Distal RTA (dRTA), tanımlanan ilk RTA'dır ve bu nedenle "Tip 1" veya "klasik RTA" olarak da adlandırılmaktadır. dRTA, distal tübüldeki  $H^+$ 'in tübüler sekresyonundaki bozulmadan kaynaklanır, bununla birlikte  $HCO_3^-$  ve diğer çözünen maddelerin proksimal tübüldeki geri emilimi intakttır. Proksimal RTA (Tip 2)'da, proksimal tübüldeki  $HCO_3^-$  geri emilimi azalırken, distal tübülde  $H^+$  salgısı intakttır (102). Tip 3 RTA terimi, ciddi asidemiye rağmen idrar pH'sini düşürememe ve  $HCO_3^-$  geri emiliminde azalmanın birlikte bulunduğu, dolayısıyla hem distal hem de proksimal tübül işlev bozukluğu paterni gösteren hastaları tanımlamak için kullanılmaktadır (3). Diğer bir distal tübülopati olan hiperkalemik RTA (tip 4) ise, aldosteron eksikliği veya bozukluklarından kaynaklanan hiperkalemi ile ilişkili olup, en sık primer psödohipoaldosteronizm tip1 olan çocuklarda görülmektedir (103).

### **2.5.1. Distal Renal Tübüler Asidoz**

dRTA, böbreklerde net asit salımının yetersiz olması nedeni ile ortaya çıkan nadir bir üriner asidifikasyon defektidir. Böbreğin, sistemik metabolik asidoz varlığında veya asit yüklemesini takiben idrarı uygun bir şekilde asidifiye edememesi ile karakterizedir. dRTA'nın primer ve sekonder formları bulunmaktadır. Primer formlar renal asit baz taşıyıcılar veya enzimlerdeki genetik defektlerden kaynaklanmakta olup genellikle bebeklik veya erken çocukluk döneminde ortaya çıkmaktadır (4). Belirgin klinik özellikleri arasında gelişim bozuklukları, poliüri,



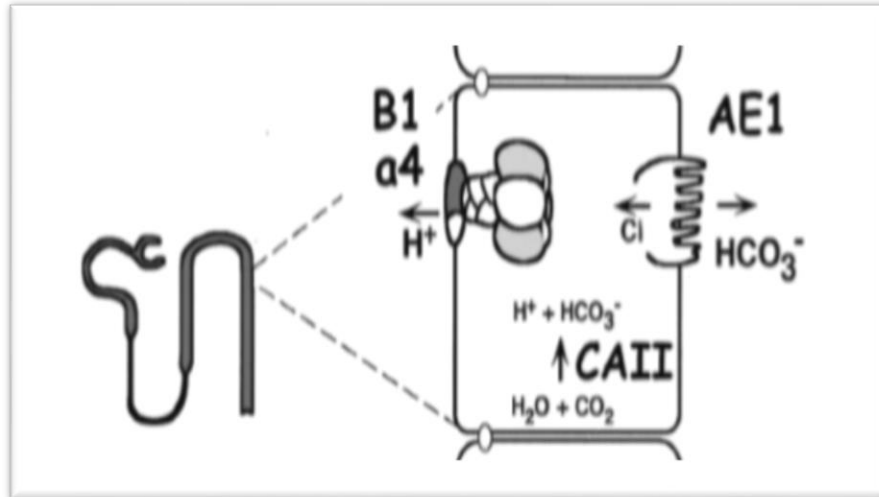
hiperkalsiüri, K depleasyonu yer almaktadır. Kalsiyum tuzlarının renal birikimi (nefrokalsinozis) ve/veya böbrek taşı oluşumu (nefrolitiazis) sıklıkla görülmektedir. Nefrokalsinozisin ilerlemesi kronik böbrek yetmezliğine yol açabilmektedir (11). Tedavi edilmediği durumlarda osteomalazi veya raşitizm ortaya çıkabilmektedir (4). dRTA'da erken tanı sonrası sürekli alkali tedavi verilmesi ile asidozun terapötik olarak düzeltilmesi normal büyümenin yeniden başlatılmasını, nefrokalsinozisin durdurulmasını ve böbrek fonksiyonunun korunmasını sağlayabilmektedir (104).

Yetişkinlerde dRTA çoğunlukla hipergamaglobulinemi, sistemik lupus eritematozus veya Sjögren Sendromu gibi renal tutulumu olan bazı otoimmün bozukluklara ikincil olarak ortaya çıkmaktadır (105). Kronik aktif hepatit, primer biliyer siroz ve renal transplantasyon reddinin de dRTA ile ilişkili olduğu bilinmektedir (14).

### **2.5.2. Distal Renal Tübül Asidoz Patofizyolojisi**

İnsanlarda dRTA'nın hemen hemen bütün hücresel temeli, distal tübüldeki alfa interkale hücrelerin normal fonksiyonlarını yerine getirememesine dayanmaktadır. Alfa interkale hücreler, apikal yüzeyden idrara  $H^+$  sekresyonunu sağlamakta ve bu işlem bazolateral yüzeyde  $HCO_3^-$  geri kazanımı ile eşleştirilmektedir (4).

Renal tübülü oluşturan epitel hücrelerin tümü yüksek oranda polarizedir ve apikal yüzeyleri idrarla, bazolateral yüzeyleri ise interstisyel sıvı ile temas halindedir. Bu hücrelerde, iyonların ve diğer moleküllerin, apikal ve bazolateral plazma zarlarından taşınması çeşitli yapılar aracılığı ile gerçekleşmektedir. Alfa interkale hücrelerin apikal yüzeyinde  $H^+$  iyonları, vakuoler tip  $H^+$ -ATPaz pompası tarafından toplama kanalı lümenine aktif bir şekilde taşınır. Benzer şekilde,  $HCO_3^-$  iyonları da bazolateral membrandaki anyon değiştirici ( $Cl^-/HCO_3^-$ ) AE1 vasıtasıyla geri kazanılmaktadır (106). Distal tübül alfa interkale hücrelerde  $H^+$ -ATPaz pompası ve anyon değiştirici AE1 yerleşimi Şekil 2.1'de gösterilmektedir.



**Şekil 2.1.** Distal tübül alfa interkale hücrelerde H<sup>+</sup>-ATPaz pompası ve anyon değiştirici AE1 yerleşimi (4)

Renal asit-baz taşıyıcılarını kodlayan genlerdeki mutasyonlar, kalıtsal sekretuar bozuklukların nedenlerini oluşturmaktadır. Günümüzde interkale hücrelerin taşıyıcılarının en az üç bileşenindeki fonksiyon bozukluğunun primer dRTA'ya neden olabileceği bilinmektedir (4). İnterkale hücrelerde bulunan anyon değiştirici AE1, H<sup>+</sup>-ATPaz'ın B1 ve a4 alt birimleri ve sitolitik karbonik anhidraz II gibi taşıyıcı ve enzimlerde kalıtsal dRTA ile sonuçlandığı bilinen mutasyonlar tanımlanmıştır (13, 107). Bu mutasyonlar her bir taşıyıcı için spesifik karmaşık mekanizmalar içermektedir. Bu taşıyıcıları kodlayan genlerdeki mutasyonlar otozomal dominant veya otozomal resesif kalıtım paterni gösterebilmektedir (108). Otozomal resesif ve otozomal dominant dRTA'nın özellikleri Tablo 2.1'de gösterilmektedir.

**Tablo 2.1.** Otozomal resesif ve otozomal dominant dRTA'nın özellikleri (102)

<b>Klinik özellik</b>	<b>Otozomal Resesif</b>	<b>Otozomal Dominant</b>
Başlangıç yaşı	Erken	Geç
Akraba evliliği	Yaygın	Nadir
dRTA'nın şiddeti	İleri	Hafif-Orta
Gelişim geriliği	Yaygın	Nadir
Nefrokalsinozis	Yaygın	Nadir
İşitme kaybı	Yaygın	Yok

### 2.5.3. Otozomal Dominant Distal Renal Tübüler Asidoz

#### SLC4A1 Mutasyonları

Otozomal dominant dRTA, hastalığın otozomal resesif formuna göre daha geç dönemlerde ortaya çıkmakta ve daha hafif bir fenotip göstermektedir. Otozomal dominant dRTA'nın bugüne kadar bilinen tek genetik nedeni, anyon değiştirici AE1'i kodlayan, SLC4A1 genindeki mutasyonlardır (4). Bu gen, SLC4 gen ailesine aittir ve 17. kromozom üzerinde bulunmaktadır (109). Bu gen tarafından kodlanan AE1 proteinleri eritrosit plazma membranında ve böbrek alfa interkale hücrelerinin bazolateral membranında bulunmaktadır. AE1 proteinleri, hücre içi HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> iyonları ile hücre dışı Cl<sup>-</sup> iyonlarının değişimini sağlamaktadır (110). AE1'in hem eritrosit hem de böbrek izoformları aynı gen tarafından kodlandığından, bu gende meydana gelen mutasyonlar birbiri ile ilişkisiz gibi görünen hemolitik anemi ve dRTA hastalıklarına neden olmaktadır (109).

Otozomal dominant dRTA'ya neden olan SLC4A1 mutasyonları başlangıçta Bruce ve ark. (111) tarafından tanımlanmış, daha sonra Karet ve ark. (112) tarafından doğrulanmıştır. İlk çalışmalarda otozomal resesif dRTA'lı ailelerin hiçbirinde SLC4A1 mutasyonunun bulunmaması, bu mutasyonun her zaman otozomal dominant dRTA'ya neden olduğunun düşünülmesine neden olmuştur. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda otozomal resesif dRTA ile ilişkili SLC4A1 mutasyonları da tanımlanmıştır. Günümüzde SLC4A1 mutasyonlarının hem otozomal dominant hem de otozomal resesif formları olduğu bilinmektedir (113).

### 2.5.4. Otozomal Resesif Distal Renal Tübüler Asidoz

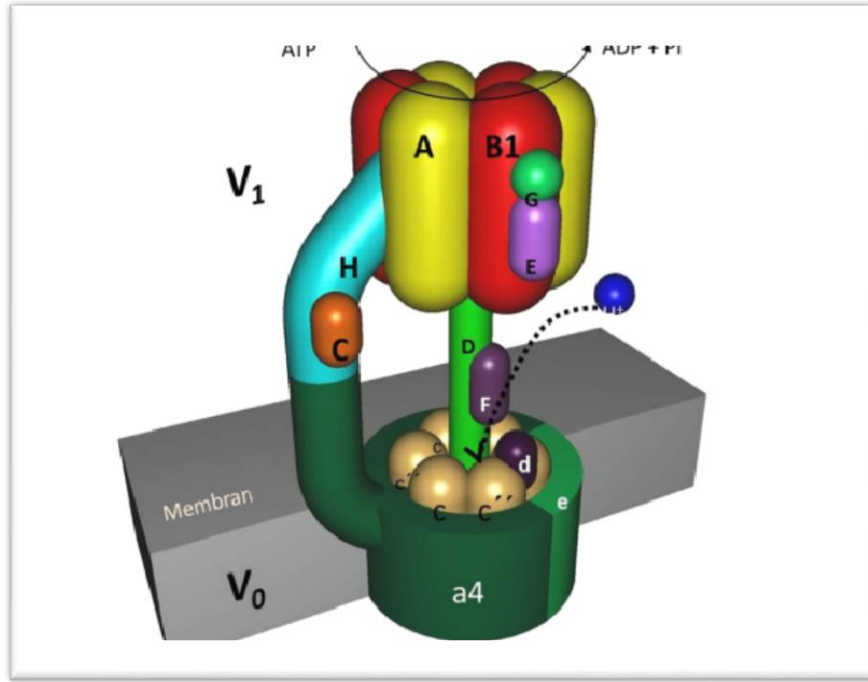
dRTA'nın otozomal resesif formunda klinik tablo genellikle otozomal dominant forma göre daha ağırdır ve belirtiler yaşamın daha erken dönemlerinde ortaya çıkmaktadır. dRTA'nın bu formu, otozomal resesif kalıtım özelliği ile tutarlı olarak akraba evliliği oranının yüksek olduğu popülasyonlarda daha yaygın olarak görülmektedir (106). Otozomal resesif dRTA'ya sıklıkla eşlik eden özelliklerden biri sensörinöral tip işitme kaybıdır (114). Bajaj ve Quan'ın bildirdiğine göre, resesif dRTA sensörinöral tip işitme kaybı birlikteliği ilk kez 1967 yılında Royer ve Broyer

tarafından tanımlanmıştır (115). Resesif dRTA'lı bireylerde, işitme kaybının başlangıç yaşı, doğumdan yaşamın ikinci on yılına kadar (14); şiddeti ise hafif dereceden çok ileri dereceye kadar değişkenlik gösterebilmektedir (15). Bu bireylerde işitme kaybı kalıcıdır ve genellikle yaşla birlikte ilerleme göstermektedir (116). Alkali replasman tedavisi hastalığın diğer belirtileri üzerinde etkili olmasına rağmen işitme kaybının düzeltilmesi veya ilerlemesinin önlenmesinde etkisinin olmadığı bilinmektedir. Bu durumun iç kulağın anatomik izolasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir (16).

Orta Doğu ülkeleri ve Türkiye'nin çoğunlukta olduğu ve ağırlıklı olarak akraba ailelerden dRTA'lı bireylerin oluşturduğu araştırma gruplarında yapılan genom çapında bağlantı analizi sonucu 2. ve 7. kromozom üzerindeki iki genin otozomal resesif dRTA ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (2). Bu genler, böbrek toplama kanallarındaki alfa interkale hücrelerde yüksek yoğunlukta bulunan apikal proton pompası vakuoler  $H^+$ -ATPaz'ın B1 ve a4 alt birimlerini kodlayan ATP6V1B1 ve ATP6V0A4 genleridir. Bu iki gende meydana gelen farklı türdeki birçok mutasyon otozomal resesif dRTA'nın kalıtsal nedenini oluşturmaktadır (5).

### **Vakuoler $H^+$ -ATPaz gen mutasyonları**

Vakuoler  $H^+$ -ATPazlar (veya V-ATPazlar), ökaryotik hücrelerde hem hücre içi bölümlerde hem de plazma zarlarında bulunan çok alt birimli proton pompalarıdır. Bu proton pompaları genel olarak ökaryotik hücrelerin hücre içi bölümlerinin asitleştirilmesinde veya plazma zarlarından proton taşınmasında rol oynarlar (117, 118).  $H^+$ -ATPazlarda ATP hidrolizinden salınan enerji ile protonların, sitoplazmadan çeşitli hücre içi bölümlerin lümenine ya da hücre dışı ortama aktif taşınması sağlanmaktadır (117). Vakuoler  $H^+$ -ATPaz yapısı şekil 2.2'de gösterilmiştir.



**Şekil 2.2.** Vakuoler H<sup>+</sup>-ATPaz yapısı (109)

H<sup>+</sup>-ATPazlar, sitoplazmik V1 bölgesi ve transmembran V0 bölgesi olmak üzere iki temel alandan oluşmaktadır. Sitoplazmik V1 bölgesi ATP'yi hidroliz ederken, transmembran V0 bölgesi protonların geçişini sağlar. V1 bölgesi sekiz alt birimden (A–H), V0 bölgesi altı alt birimden (a, c, c', d, e ve Ac45) oluşmaktadır. Bu alt birimlerden her biri, farklı genler tarafından kodlanmaktadır (118, 119). Memelilerde H-ATPaz'ın B ve a alt birimlerinin farklı hücrelerde temsil edilen farklı izoformları bulunmaktadır. B ve a alt birimlerinin böbreğe spesifik izoformlarının B1 ve a4 izoformları olduğu bilinmektedir (4).

H<sup>+</sup>-ATPazlar, hücre içi endositoz süreçlerinde, membran trafiğinde, pro-hormon sentezinde, protein dejenerasyonunda ve nörotransmitter alımında rol oynamaktadır (118). Bunun yanında, H<sup>+</sup>-ATPazlar, böbrek interkale hücreleri, osteoklastlar, makrofajlar (120) ve epididimis (121) gibi çeşitli hücrelerin plazma membranlarında tanımlanmıştır. H<sup>+</sup>-ATPazlar bu hücrelerde, renal asidifikasyon, kemik yıkımı, sitoplazmik pH homeostazı ve sperm olgunlaşması gibi hücreye özgü işlevleri yerine getirmektedir. Bu nedenle H<sup>+</sup>-ATPaz pompasında meydana gelen genetik defektler renal tübüler asidoz ve osteopetrosis gibi hastalıklara neden

olabilmektedir (122). H<sup>+</sup>-ATPaz pompası defekleri ile ilişkili renal asidoz, H<sup>+</sup>-ATPaz'ın B ve a alt birimlerinin böbrek izoformları olan B1 ve a4'ü kodlayan genlerde meydana gelen mutasyonlardan kaynaklanmaktadır (123).

Stankovic ve ark. (9) *ginea pig*lerde yaptıkları çalışmada, H<sup>+</sup>-ATPaz'ın kokleada stria vaskülarisin marjinal hücrelerinde ve iç tüy hücrelerinde yoğun olarak bulunduğunu tespit etmiştir. Bu çalışmada, H<sup>+</sup>-ATPaz varlığının tespit edildiği diğer bölgeler, marjinal hücrelerden ve iç tüy hücrelerinden daha az yoğunlukta olmakla birlikte; interdental hücreler, Deiters hücreleri, dış tüy hücreleri, dış sulkus hücreleri, root hücreler ve spiral ligamentin tip I fibrositleridir. Couloigner ve ark. (124)'nın *guine pig*lerde yaptıkları başka bir çalışmada ise H<sup>+</sup>-ATPaz'ın bafilomisin ile lokal inhibisyonunun endolenfatik sak pH'sinde yükselmeye neden olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgulardan yola çıkılarak, H<sup>+</sup>-ATPazlar'ın iç kulakta, protonların skala media içine veya dışına aktif taşınmasında ve endolenfin farklı bölümlerindeki farklı pH değerlerinin (kokleada 7.4, endolenfatik sakta 7.0) sürdürülmesinde etkili olduğu düşünülmektedir (48).

### **ATP6V1B1 mutasyonları**

Karet ve ark. (2) otozomal resesif dRTA'nın genetik temellerini araştırdıkları çalışmalarında, 2. kromozomun kısa kolu üzerinde bulunan ATP6V1B1 genindeki mutasyonların otozomal resesif dRTA'ya neden olduğunu tespit etmişlerdir. Karet ve ark. bu çalışmada ATP6V1B1 mutasyonu olan bireylerin %87'sinde sensörinöral tip işitme kaybı bulunmasının, H<sup>+</sup>-ATPaz'ın böbrekte yoğun olarak bulunduğu bilinen B1 izoformunun, iç kulak yapılarında da temsil edilmesinden kaynaklanabileceğini öne sürmüşlerdir. Bunun üzerinde yaptıkları fare çalışmasında, kokleada özellikle interdental hücrelerde ve endolenfatik sak hücrelerinde H<sup>+</sup>-ATPaz'ın B1 alt biriminin ifade edildiğini göstermişlerdir. Bu bulgular H<sup>+</sup>-ATPaz'ın B1 alt biriminin normal H<sup>+</sup>-ATPaz fonksiyonu ve dolayısıyla normal işitsel fonksiyon için gerekli olduğunu göstermektedir.

İşitme kaybının eşlik ettiği dRTA vakalarının çoğunluğu ATP6V1B1 mutasyonlarından kaynaklanmaktadır (13). ATP6V1B1 mutasyonlarının neden olduğu işitme kaybı genellikle yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıkmaktadır (15).

Palazzo ve ark.'nın dRTA tanısı almış 89 birey üzerinde yaptıkları çalışmada, ATP6V1B1 mutasyonları tespit edilen 25 bireyin % 92'sinde sensörinöral tip işitme kaybı bulunduğu ve bu bireylerde işitme kaybının başlangıç yaşının ortalama 50 aylıktan önce olduğu bildirilmiştir (13). dRTA tanısı almış olan bireylerin bulunduğu 10 İranlı aile ile yapılan başka bir çalışmada, ATP6V1B1 mutasyonu bulunduran 6 aile tespit edilmiş ve bu ailelerde hafif-çok ileri derece aralığında prelingual işitme kaybı olduğu bildirilmiştir (15). dRTA'lı 6 çocuk ile yapılan bir diğer çalışmada ise, ATP6V1B1 mutasyonu bulunduran 2 çocuğun DPOAE yöntemi ile yapılan yeni doğan işitme taraması sonuçlarına göre, çocuklardan birinin taramadan geçtiği diğerinin ise tek kulaktan kaldığı bildirilmiştir. Çalışmada, bu çocuklara yaşamlarının 7. ve 9. aylarında çok ileri derece işitme kaybı tanısı konduğu ve koklear implant uygulandığı belirtilmektedir (116).

#### **ATP6V0A4 mutasyonları**

Otozomal resesif dRTA'lı bireylerin bazılarında ATP6V1B1 mutasyonun görülmemesi hastalığın bu formundan sorumlu olan en az bir gen lokusunun daha olması gerektiğini ortaya çıkarmıştır. Yapılan çalışmalarda 7. kromozomun uzun kolunda otozomal resesif dRTA ile ilişkili yeni bir lokus saptanmıştır (125). Daha sonra bu lokusta H<sup>+</sup>-ATPaz pompasının a4 alt birimini kodlayan ATP6V0A4 geni tanımlanmıştır.

Başlangıçta ATP6V0A4 mutasyonlarında işitmenin korunduğu düşünülmekteydi (125). Ancak, daha sonra yapılan çalışmalarda ATP6V0A4 mutasyonu bulunan bireylerin uzun süreli takibi sonucunda bu bireylerin yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde işitme kaybı geliştirdiği görülmüş ve ATP6V0A4 mutasyonu geç başlangıçlı işitme kaybı ile ilişkilendirilmiştir. ATP6V0A4 mutasyonlarında işitme kaybının görülmesinin, B1 alt biriminde olduğu gibi, a4 alt biriminin de iç kulakta ifade edilmesinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Stover ve ark. (5) insan kokleasında a4 ekspresyonunu araştırdıkları çalışmalarında hem fetal hem de yetişkin kokleada ATP6V0A4 ekspresyonu saptamışlardır. ATP6V0A4 geni çıkarılmış farelerde yapılan başka bir çalışmada, farelerde işitsel uyarılmış beyin sapı cevaplarına göre ileri derecede işitme kaybı bulunduğu, endolenfatik potansiyellerin sifira kadar azaldığı, ayrıca bu farelerin koklear ve endolenfatik kanallarında belirgin genişleme

olduğunu tespit edilmiştir (7). Bu sonuçlar a4 alt biriminin normal işitmenin sürdürülmesi açısından önemini kanıtlamaktadır.

ATP6V0A4 mutasyonları genel olarak geç başlangıçlı işitme kaybı ile ilişkilendirilmiş olmasına rağmen son dönemlerde bu mutasyona sahip bireylerde erken başlangıçlı işitme kaybının görüldüğü birçok vaka bildirilmiştir (12, 13, 126). Günümüzde ATP6V0A4 mutasyonlarının hem erken başlangıçlı hem de geç başlangıçlı işitme kaybı ile ilişkili olduğu bilinmektedir.

### **2.5.5. dRTA ve Geniş Vestibüler Kanal Sendromu**

Geniş Vestibüler Kanal Sendromu (GVKS), iç kulak anomalilerinin en yaygın şekli olarak bilinmekte olup temporal kemik bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılarak radyolojik olarak teşhis edilebilmektedir. Vestibüler kanalın orta kısımdan ölçülen çapı 1,5 mm'yi geçtiğinde kanal genişlemiş olarak kabul edilmektedir (127, 128). GVKS'de fenotip oldukça değişkendir. GVKS'li bireylerde hafif dereceden çok ileri dereceye kadar değişken bir aralıkta işitme kaybı görülebmesinin yanı sıra işitmenin normal sınırlarda olduğu vakalar da bulunmaktadır. İşitme kaybının tipi sensörinöral, mikst veya iletim olabilmektedir. İşitme kaybı genellikle fluktuandır ve progresyon göstermektedir. Klinik profil ayrıca vestibülopati içerebilmektedir (129). İşitme kaybı ve GVKS birlikteliği; Pendred Sendromu, dRTA, Waardenburg Sendromu gibi sistemik sendromlarda veya non-sendromik işitme kaybı formlarında görülebilmektedir (130). GVKS'de işitme kaybının şiddetinin, altta yatan genetik anomali ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (129).

dRTA ve GVKS ilişkisi ilk kez 2002 yılında Berrettini ve ark. (17) tarafından iki hastada tanımlanmıştır. Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda dRTA tanısı almış, ATP6V1B1 veya ATP6V0A4 gen mutasyonları bulunan bireylerde progresif işitme kaybı ile GVKS arasında ilişki kurulduğu literatürde görülmektedir (116, 131-133).



### 2.5.6. dRTA'da İşitme Kaybı ve Genetik Tarama

dRTA'da, ATP6V1B1 ve ATP6V0A4 mutasyonlarının sensörinöral tip işitme kaybı ile, CA II mutasyonlarının iletim tipi işitme kaybı ile ilişkili olduğu, SLC4A1 mutasyonlarında ise işitme kaybı görülmediği bilinmektedir (10). Bu nedenle araştırmacılar dRTA'lı bireylerde işitme kaybının tipine bağlı olarak, hastalığa neden olan gen mutasyonunun türü hakkında fikir yürütülebileceğini ileri sürmüştür. Ayrıca, benzer bir ilişkinin işitme kaybının başlangıç yaşı ve gen mutasyonu arasında da kurulabileceği düşünülmüş ve ATP6V1B1 mutasyonları erken başlangıçlı, ATP6V0A4 mutasyonları ise geç başlangıçlı işitme kaybı ile ilişkilendirilmiştir (5). Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda ATP6V0A4 mutasyonlarında da erken başlangıçlı işitme kaybının bulunduğu keşfedilmesi bu tür bir ayrımın yanıltıcı olabileceğini ortaya koymuştur. Bu bilgilere dayanarak, Vargas-Poussou ve ark. (12), otozomal resesif dRTA'nın genetik taraması için geliştirdikleri algoritmada; genin, işitme kaybından ziyade ebeveynler arasında akrabalığın varlığına veya yokluğuna dayanarak araştırılmasını önermişlerdir. Akraba ailelerde, ATP6V1B1 ve ATP6V0A4 lokuslarındaki mutasyonların homozigotluk haritalaması yöntemi ile tanımlanabileceğini ve sonucun yetersiz olduğu durumlarda, sırası ile çalışmalarında resesif dRTA vakalarının çoğunluğunu oluşturan ATP6V0A4 geninin ve bu gende de mutasyon tespit edilemezse ATP6V1B1 geninin analiz edilebileceğini önermişlerdir.

Sonuç olarak, işitme kaybının varlığı ve tipi, kalıtsal dRTA'nın altında yatan genetik neden için önemli bir ipucu olsa da, bunun yalnızca ileri analizler için yol gösterici bir ilk teşhis olarak faydalı olabileceği vurgulanmaktadır. Bununla birlikte, dRTA'da sensörinöral tip işitme kaybı tespit edildiği durumlarda genetik tanının, öncelikle ATP6V1B1 ve ATP6V0A4 mutasyonlarına odaklanmasının faydalı olduğu belirtilmektedir (10). Genetik tanı, hastaya ve ailesine daha iyi bir genetik danışmanlık sağlanması, hastalığın prognozunun değerlendirilmesi ve fenotip-genotip korelasyonunun tanımlanması için oldukça önemlidir (13).

### 3. BİREYLER VE YÖNTEM

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Odyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans tez çalışması olarak yapılmıştır. Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 06.03.2018 tarihinde GO 18/154-31 kayıt numarası ile onaylanmıştır (Bkz. EK-1).

#### 3.1. Bireyler

Çalışmaya Distal Renal Tübüler Asidoz tanısı almış ve Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı'nda takip edilen 21 birey dahil edilmiştir. Her bireye ve/veya ailelerine çalışmanın amacı anlatılarak bireylerden ve/veya ailelerinden çalışmaya katılmaya gönüllü olduklarına dair imzalı onam formu alınmıştır. Çalışmaya katılan bireylerin dRTA tedavisi için kullandıkları ilaçların ototosoksik etkilerinin bulunmadığı nefroloji uzmanı danışmanlığında onaylanmıştır.

#### Bireylerin çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- dRTA tanısı almış olması
- Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı'nda takip ediliyor olması
- Kulak Burun Boğaz muayenesi yapılmış olması
- dRTA harici bir genetik veya metabolik hastalığı olmaması
- İşitme kaybına yol açabilecek herhangi bir maruziyetinin (Ototoksik ajan, gürültü vb.) olmaması
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olması

#### 3.2. Yöntem

Bireylerin tümü Hacettepe Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Ana Bilim Dalı'nda aynı kulak burun boğaz hekimi tarafından muayene edilmiştir. Kulak Burun Boğaz muayenesinde dış ve/veya orta kulak problemi teşhis edilen bireyler, kulak burun boğaz hekimi tarafından yapılan tedavi sonrasında odyolojik değerlendirmeye alınmıştır.

Odyolojik değerlendirme öncesi bireylerden veya ebeveynlerinden alınan bilgi doğrultusunda “Hasta Bilgi ve Değerlendirme Formu” (EK-2) doldurulmuştur. Tüm bireylerin odyolojik değerlendirmeleri Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Odyoloji Ünitesi’nde yapılmış olup davranışsal testler, immitansmetrik ölçüm, Otoakustik Emisyon (OAE) ölçümü ve İşitsel Uyarılmış Beyin Sapı Cevabı (İBC) ölçümlerini kapsamaktadır

### 3.2.1. Davranışsal Test Yöntemleri

Çalışmada, davranışsal test yönteminin belirlenmesinde bireylerin kronolojik yaşları ve teste kooperasyonları temel alınmıştır. Bireye uygun test yöntemi ile hava ve kemik yolu işitme eşikleri belirlenmiştir. Bu eşiklerin belirlenmesinde Davranış Gözlem Odyometrisi, Görsel Pekiştireç Odyometrisi ve Konvansiyonel Odyometri yöntemleri kullanılmıştır. Bireylerin yaş ve kooperasyon özelliklerine göre söz konusu testler serbest alanda ya da kulaklıklar aracılığı ile uygulanmıştır. Testler, *Industrial Acoustic Company* (IAC) sessiz odalarda *Grason - Stadler (GSI) AudioStar Pro* klinik odyometre kullanılarak yapılmıştır. Serbest alan testlerinde *Dali High Fidelity* hoparlör, kulaklıklarla yapılan testlerde TDH-39 MX41/AR standart kulaklık, kemik yolu işitme testlerinde ise B71 kemik iletim vibratörü kullanılmıştır. Hava yolu işitme eşikleri 125-8000 Hz aralığında, kemik yolu işitme eşiklerine ise 500-4000 Hz aralığında test edilmiştir. Kulaklıklarla yapılan ölçümlerde saf ses uyararı kullanılırken serbest alan testlerinde *warble tone* veya dar bant gürültü uyararı kullanılmıştır. Northern ve Downs’ın (134) sınıflamasına göre saf ses ortalaması (SSO) belirlenmiş, bu sayede bireyin varsa işitme kaybı derecesine karar verilmiştir. Hava ve kemik yolu işitme eşiklerinin bir arada değerlendirilmesi ile de işitme kaybının tipine karar verilmiştir.

Gelişimsel yaşı 0-6 ay arasında olan bebeklerde ve diğer davranışsal test yöntemlerinin uygulanamadığı durumlarda **davranış gözlem odyometrisi** kullanılarak, bireylerin işitsel uyarana karşı emme, arama, solunum değişikliği, ağlamada değişiklik davranımlarına bakılmıştır. Gelişimsel olarak 5-24 ay arasında olan bebeklerde **görsel pekiştireç odyometrisi** kullanılarak bireylerde işitsel uyarana cevaben baş çevirme davranımı gözlenmiştir. Gelişimsel yaşı 2,5-3 olan çocuklarda kullanılan **oyun odyometrisi** uygulamasında ise birey işitsel uyarana cevaben küp

atmaya şartlandırılmış ve bu yolla işitme eşikleri belirlenmiştir. **Konvansiyonel yöntemde** de bireyin işitsel uyararı duyduğunda elini kaldırması ya da düğmeye basması istenmiştir. Bireylerin hazır bulunuşluğuna göre seçilen bu yöntemler ile işitme eşikleri belirlenmiştir.

### 3.2.2. İmmitansmetrik Değerlendirme

Çalışmada immitansmetrik ölçüm kapsamında timpanometrik değerlendirme ve akustik refleks ölçümleri yer almıştır. Ölçümler, *Interacustic* AT235 Klinik Timpanometre kullanılarak yapılmıştır. Timpanometrik değerlendirmede 1 yaşından küçük bireyler 1000 Hz, bir yaşından büyük olanlar 226 Hz probe tone kullanılarak değerlendirilmiştir. Bireylerin orta kulak basınç değerleri, komplians değerleri, kulak kanalı hacimleri ölçülmüş ve timpanogram tipleri belirlenmiştir. Timpanogram tiplerinin belirlenmesinde Jerger (135)'in geliştirdiği sınıflandırma temel alınmıştır. Akustik refleks ölçümünde 500, 1000, 2000 ve 4000 Hz'lerde ipsilateral akustik refleks eşikleri kaydedilmiştir.

### 3.2.3. Otoakustik Emisyon Ölçümü

Bireylerin Otoakustik Emisyon ölçümlerinin değerlendirmesinde Geçici Uyarılmış Otoakustik Emisyon (*Transient Evoked Otoacoustic Emission: TEOAE*) ölçümü kullanılmıştır. *Otodynamics* ILO292 USB II kullanılarak yapılan ölçüm sırasında 80+3 dB Sound Pressure Level (dB SPL) şiddetinde nonlinear klik uyarılar kullanılarak 1000, 1500, 2000, 3000 ve 4000 Hz'deki cevap amplitütleri kaydedilmiştir. Geçme kriteri olarak ölçüm yapılan 5 frekanstan en az 3'ünde Sinyal Gürültü Oranı'nın (SGO) 6 dB ve üstünde olması şartı aranmıştır.

### 3.2.4. İşitsel Uyarılmış Beyin Sapı Cevaplarının Ölçümü

Bireylerin İşitsel Beyin Sapı Cevaplarının (İBC) ölçümü, Faraday Kafesli bir odada, *Vivasonic Integrity* marka tanısal İBC cihazı kullanılarak yapılmıştır. Ölçüme geçmeden önce elektrotların yerleştirileceği bölgeler alkol ve temizleyici jel ile temizlenmiştir. Ölçümde tek kullanımlık, kendinden yapışkanlı İBC elektrotları kullanılmıştır. Tüm elektrotlarda impedans değerinin 5 kOhm'un altında olması sağlandıktan sonra ölçüme başlanmıştır. İBC kaydı, bireyler sırtüstü yatar konumda, doğal uykusunda ya da sakin ve hareketsiz durumda iken yapılmıştır. Ölçüm sırasında

tek kanallı kayıt yapılmış ve pozitif elektrot (*non-inverting*) alna, toprak elektrot test edilmeyen kulağın mastoidinin apseksine, negatif (*inverting*) elektrot ise test edilecek kulağın mastoidinin apeksine yerleştirilmiştir.

ER3A (*Etymotic Research*) insert kulaklık kullanılarak yapılan ölçümde click uyaran ve 500 Hz tone burst uyaranlar kullanılmıştır. Her bir kayıta dalga tekrarlanabilirliğini teyit etmek için ardışık olarak iki dalga kaydı alınmış ve sweep sayısı 2000 olarak belirlenmiştir. Ölçüm sırasında, V. dalganın varlığı-yokluğu, morfolojisi, eşik şiddeti ve dalga latans değeri değerlendirilmiştir.

### 3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler, SPSS 24 (IBM) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel (Histogram, *Detrended Plot*) ve analitik yöntemler ile (Çarpıklık/basıklık, Shapiro-Wilk, Varyasyon Katsayısı) değerlendirilmiştir. Verilerin nonparametrik dağılım göstermesi nedeniyle, tanımlayıcı istatistikler için ortanca ve çeyrekler arası açıklık değerleri kullanılmıştır. ATP6V1B1 ve ATP6V0A4 gen mutasyonları arasında saf ses ortalamalarının karşılaştırılması amacıyla Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Sonuçların grafik olarak sunumu, kutu grafikleri kullanılarak yapılmıştır. Gen mutasyonları ve işitme kaybı tipleri arasındaki ilişki Cramer V katsayısı kullanılarak belirlenmiştir. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirilmiştir.

## 4.BULGULAR

Çalışmaya, 21 dRTA'lı birey dahil edilmiştir. Katılımcıların tanımlayıcı istatistikleri, en yaygın iki gen mutasyonuna göre işitme kaybı derecelerinin karşılaştırılması ve bu gen mutasyonlarında meydana gelen işitme kaybı tipleri arasındaki ilişki sonuçları ayrı başlıklar altında incelenmiştir. Katılımcılara ait bulgular ve bulguların istatistiksel analizleri aşağıda verilmiştir.

### 4.1. Demografik Bulgular

dRTA tanılı bireylerde; cinsiyet, kronolojik yaş, işitme kaybı tanı yaşı, işitme cihazı kullanmaya başlama yaşı, anne-baba arasında akraba evliliği, akrabalığın derecesi, ailede dRTA öyküsü ve dRTA'ya neden olan gen mutasyonlarına ilişkin tanımlayıcı istatistikler aşağıda sunulmuştur.

Çalışmaya, 13 (%61,9)'ü kadın, 8 (%38,1)'i erkek toplam 21 dRTA'lı birey dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen bireylerin yaşları 8 ay ile 33 yaş arasında değişmektedir ve tüm bireylerin yaş ortalaması  $15\pm 11,6$  yıldır. Çalışmaya dahil edilen bireylerin 8 (% 38,1)'i normal işitmeye sahip iken 13 (% 61,9) bireyde farklı tip ve derecelerde işitme kaybı bulunmaktadır. Bireylerin cinsiyet ve yaş özelliklerine ilişkin bilgiler Tablo 4.1.'de verilmiştir.

**Tablo 4.1.** Bireylerin cinsiyet ve yaş özellikleri

	Yaş (Yıl)			
	$\bar{x}$	SS	E.B.	E.K.
<b>Kadın (N=13)</b>	16,9	10,1	32	2
<b>Erkek (N=8)</b>	11,8	13,8	33	0,7
<b>Toplam (N=21)</b>	15,0	11,6	33	0,7

N: Birey Sayısı,  $\bar{x}$ : Ortalama, SS: Standart Sapma, E.K.: En Küçük, E.B.:En Büyük

Çalışmaya katılan dRTA'lı bireylerin 18 (%85,7)'inde anne-baba arasında akrabalık öyküsü bulunmaktadır. Anne-baba arasındaki akrabalık bulunan bireylerin 12 (%66,7)'inde akrabalık derecesi birinci derece kuzen evliliği şeklindedir. Anne baba arasında akrabalık bulunan bireylerin 6'sında bulunmayanların ise 3'ünde olmak üzere toplam 9 (%42,9) bireyin ailesinde dRTA öyküsü bulunmaktadır. Bireylerin

anne-baba arasında akrabalık, akrabalığın derecesi ve ailede dRTA öyküsüne ilişkin bilgileri tablo 4.2.'de verilmiştir.

**Tablo 4.2.** Bireylerde anne-baba arasında akrabalık ve ailede dRTA öyküsü

	Akraba Evliliği		Akrabalık Derecesi			Ailede dRTA Öyküsü	
	Var	Yok	1.Derece	2. Derece	3. Derece	Var	Yok
<b>N</b>	18	3	12	2	4	9	12
<b>%</b>	85,7	14,3	66,7	11,1	22,2	42,9	57,1

N: Birey Sayısı

İşitme kaybı bulunan 13 (% 61,9) bireyin, 5 (% 38,5)'ine 0-6 ay arasında, 6 (% 46,2)'sına 6 ay ile 4 yaş arasında, 2 (% 15,4)'sine ise 4 yaşından sonra işitme kaybı tanısı konulmuştur. Bu bireylerden 7'si bilateral işitme cihazı, 3'ü unilateral koklear implant, 1'i ise bir kulağında işitme cihazı bir kulağında koklear implant kullanmaktadır. Bireylerin işitme kaybı tanı yaşı ve işitme cihazı kullanmaya başlama yaşlarına ilişkin bilgiler Tablo 4.3.'de verilmiştir.

**Tablo 4.3.** Bireylerin işitme kaybı tanı yaşı ve işitme cihazı kullanmaya başlama yaşı

İşitme Kaybı Tanı Yaşı			İşitme Cihazı Kullanmaya Başlama Yaşı		
0 – 6 ay	6 ay – 4 yaş	4 yaş ve sonrası	0 – 6 ay	6 ay – 4 yaş	4 yaş ve sonrası
N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
5 (38,5)	6 (46,2)	2 (15,4)	2 (18,2)	7 (63,6)	2 (18,2)

N: Birey Sayısı

Çalışmaya katılan bireylerin 15 (%71,4)'inde literatürde dRTA ile ilişkili olduğu bilinen ATP6V1B1, ATP6V0A4, SLC4A2 ve WDR72 genlerinden birinde mutasyon bulunmaktadır. Kalan 6 bireyde ise dRTA'nın genetik nedenine ilişkin analiz sonuçları belli değildir. Bireylerde bulunan gen mutasyonlarına ilişkin bilgiler Tablo 4.4'te verilmiştir.

**Tablo 4.4.** Bireylerde mutasyon bulunan genler

	<b>ATP6V1B1</b>	<b>ATP6V0A4</b>	<b>SLC4A2</b>	<b>WDR72</b>	<b>Belli Olmayan</b>
<b>N</b>	7	6	1	1	6
<b>%</b>	(%33,3)	(%28,6)	(%4,8)	(%4,8)	(%28,6)

N: Birey Sayısı

## 4.2. Odyolojik Bulgular

### 4.2.1. Davranışsal Test Yöntemleri

Çalışmaya katılan bireylerin hava ve kemik yolu işitme eşikleri belirlenirken, 21 bireyden 20'si kronolojik yaşlarına uygun davranışsal test yöntemleri ile test edilmiştir. Yalnızca ileri derecede görme kaybı olan bir bireye kronojik yaşı görsel pekiştireç odyometrisine uygun olmasına rağmen davranış gözlem odyometrisi yöntemi uygulanmıştır. Bireylerden 13 (% 61,9)'ü konvansiyonel odyometri, 3 (% 14,3)'ü davranış gözlem odyometrisi, 2 (% 9,5)'si görsel pekiştireç odyometrisi ve 3 (% 14,3)'ü oyun odyometrisi yöntemi ile test edilmiştir. Bireylere uygulanan davranışsal test yöntemleri ve her bir davranışsal test yöntemi ile test edilen grubun yaş ortalaması Tablo 4.5.'te verilmiştir.

**Tablo 4.5.** Bireylerin odyolojik değerlendirmesinde kullanılan davranışsal test yöntemleri

	<b>Davranışsal Test Protokolü</b>			
	<b>K.O.</b>	<b>D.G.O.</b>	<b>G.P.O</b>	<b>O.O.</b>
<b>N</b>	13	3	2	3
<b>%</b>	61,9	14,3	9,5	14,3
<b><math>\bar{x}</math></b>	22,1	1,6	1,4	6,7
<b>E.B. – E.K.</b>	(33,0-11,0)	(3,0-0,7)	(2,0-0,8)	(8,0-5,0)

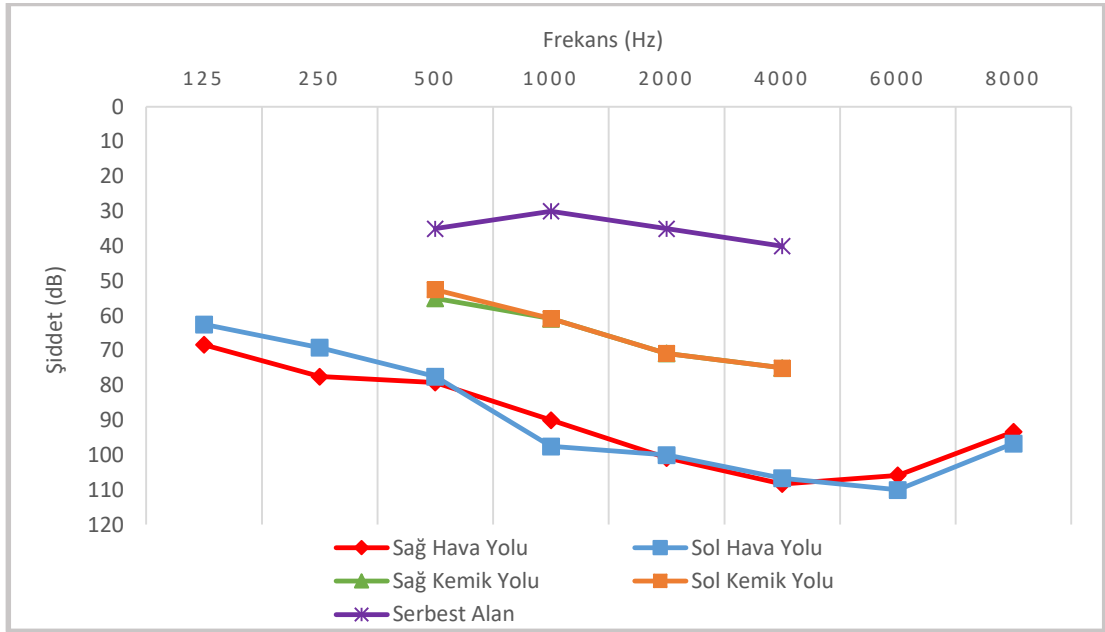
N: Birey Sayısı,  $\bar{x}$ : Ortalama, E.K.: En Küçük, E.B.: En Büyük, K.O.: Konvansiyonel Odyometri, D.G.O.: Davranış Gözlem Odyometrisi, G.P.O.: Görsel Pekiştireç Odyometrisi, O.O.: Oyun Odyometrisi

Bireylerin davranışsal testleri sonucunda elde edilen hava ve kemik yolu işitme eşiklerine ilişkin bulgular her bir gen mutasyonu için ayrı ayrı verilmiştir.



### ATP6V1B1 Mutasyonu

Çalışmaya katılan dRTA'lı bireyler arasında ATP6V1B1 mutasyonu bulunan toplam 7 birey bulunmaktadır. ATP6V1B1 mutasyonu bulunan bireylerin davranışsal odyolojik değerlendirmesi sırasında 6 birey kulaklıklarla, 1 birey ise serbest alanda test edilmiştir. Kulaklıklarla test edilen bireylerin tümünde konvansiyonel odyometri yöntemi, serbest alanda test edilen 1 bireyde ise davranış gözlem odyometrisi yöntemi kullanılmıştır. ATP6V1B1 mutasyonu bulunan ve kulaklıkla test edilen bireylerin hava yolu ve kemik yolu saf ses eşiklerinin ortalamaları ile serbest alanda test edilen bir bireyin hava yolu işitme eşikleri Şekil 4.1.'de verilmiştir.



**Şekil 4.1.** ATP6V1B1 mutasyonu bulunan bireylerde hava yolu, kemik yolu işitme eşiklerinin ortalamaları ve serbest alan eşikleri

ATP6V1B1 mutasyonu bulunan ve kulaklıkla test edilen 6 bireyin davranışsal odyolojik değerlendirme sonuçlarına göre bireylerin 4'ünde bilateral çok ileri derecede sensörinöral tip işitme kaybı; 1 bireyin sol kulağında ileri, sağ kulağında çok ileri derecede sensörinöral tip işitme kaybı; 1 bireyin ise sağ kulağında hafif, sol kulağında orta-ileri derecede sensörinöral tip işitme kaybı tespit edilmiştir. Kulaklıklarla test edilen bireylerin tümünde işitme eşikleri yüksek frekanslara doğru artmaktadır.

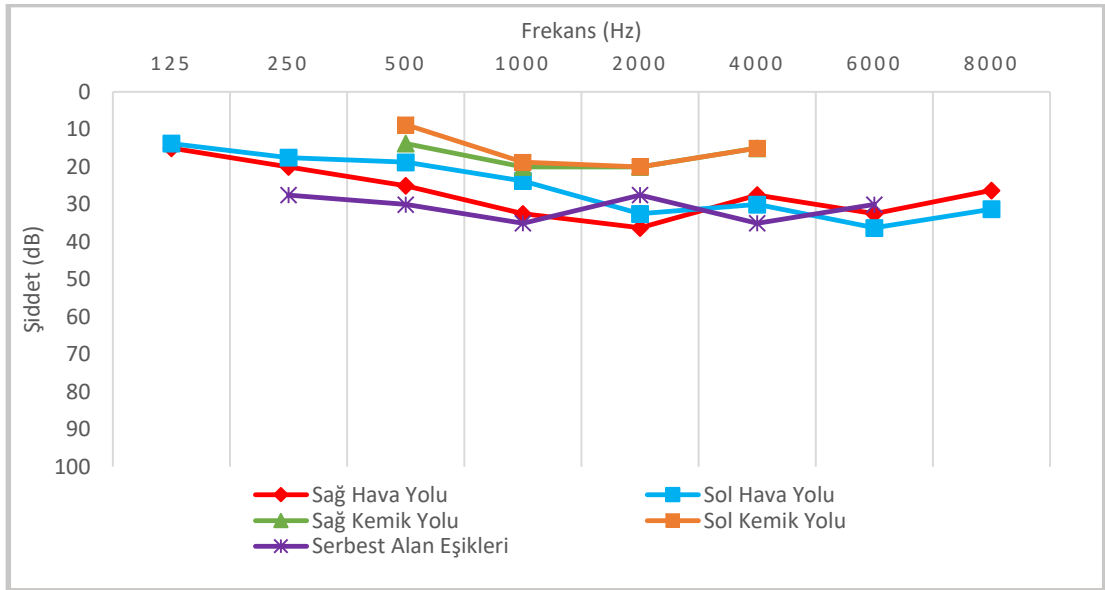
ATP6V1B1 mutasyonu bulunan ve serbest alanda test edilen 1 bireyde ise bilateral iletim tipi işitme kaybı tespit edilmiştir. Kulak Burun Boğaz takibi sırasında

efüzyonlu otitis media tanısı almış olan bu bireyin Akustik Refleks, OAE ve ABR ölçümleri bilateral efüzyonlu otitis media nedeni ile yapılamamıştır. Bu bireye odyolojik takip önerilmiştir.

Bu gruptaki sensörinöral tip işitme kaybı olan 6 bireyden 3'ü unilateral koklear implant kullanmaktadır. Diğer 3'ü ise bilateral işitme cihazı kullanmakta olup, bu bireylerden 2'sinin cihazlı işitme eşiklerine göre cihazlarından yeterli oranda fayda görmediği belirlenmiştir. Bu iki birey, koklear implantasyondan fayda görebilecekleri düşünüldüğünden implant değerlendirmesine yönlendirilmiştir.

### ATP6V0A4 Mutasyonu

Çalışmaya katılan dRTA'lı bireyler arasında ATP6V0A4 mutasyonu bulunan toplam 6 birey bulunmaktadır. ATP6V0A4 mutasyonu bulunan bireylerin davranışsal odyolojik değerlendirmesi sırasında 4 birey kulaklıklarla, 2 birey ise serbest alanda test edilmiştir. Kulaklıklarla test edilen bireylerin 3'ünde konvansiyonel odyometri, 1'inde oyun odyometrisi yöntemleri kullanılmıştır. Serbest alanda test edilen 2 bireyden 1'inde davranış gözlem odyometrisi, diğerinde ise görsel pekiştirici odyometrisi yöntemleri kullanılmıştır. ATP6V0A4 mutasyonu bulunan ve kulaklıklarla test edilen bireylerin hava yolu ve kemik yolu saf ses eşiklerinin ortalamaları ile serbest alanda test edilen 2 bireyin serbest alan işitme eşiklerinin ortalamaları Şekil 4.2.'de verilmiştir.

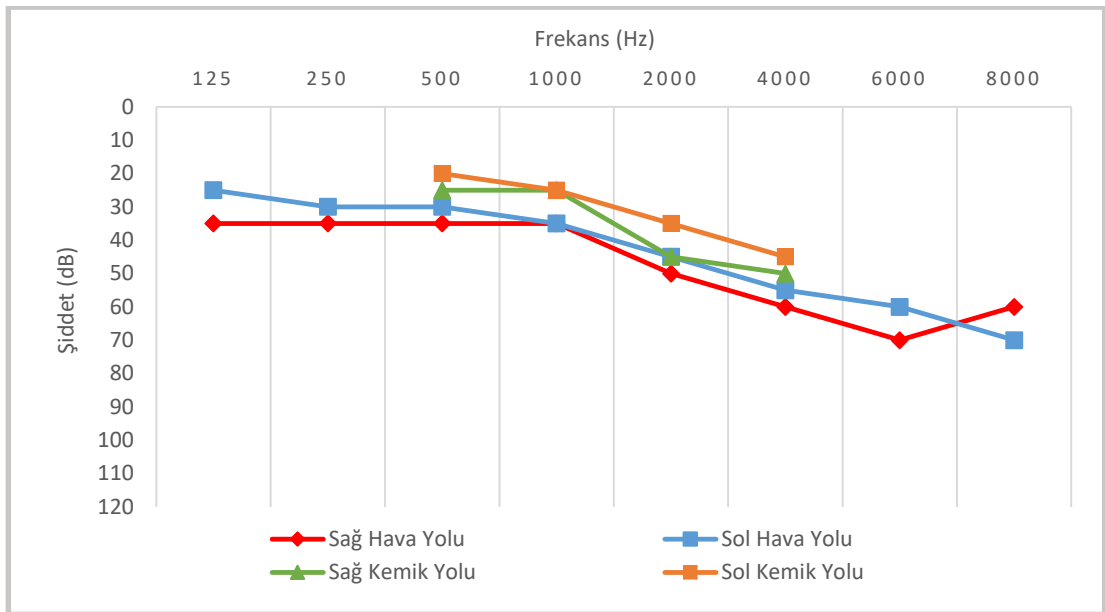


**Şekil 4.2.** ATP6V0A4 mutasyonu bulunan bireylerde hava yolu, kemik yolu ve serbest alan işitme eşiklerinin ortalamaları

ATP6V0A4 geninde mutasyon bulunan bireylere yapılan davranışsal odyolojik değerlendirme sonuçlarına göre bireylerin 5'i normal sınırlarda işitmeye sahiptir. Bir bireyin ise sol kulağında orta-ileri, sağ kulağında ileri derecede sensörinöral tip işitme kaybı bulunmaktadır. Bu bireyin işitme eşikleri her iki kulağında da yüksek frekanslara doğru artmaktadır. İşitme kaybı 3,5 yaşında tanılanan ve bilateral işitme cihazı kullanan bireyin cihazlı işitme eşiklerine göre cihazdan yeterli oranda fayda görmediği belirlenmiştir. Bu birey, koklear implantasyondan fayda görebileceği düşünüldüğünden implant değerlendirmesine yönlendirilmiştir.

### SLC4A2 Mutasyonu

Çalışmaya katılan bir bireyde SLC4A2 mutasyonu bulunmaktadır. Bu bireyin davranışsal odyolojik değerlendirmesi konvansiyonel odyometri yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Bu bireye ait hava ve kemik yolu eşikleri Şekil 4.3'te verilmiştir.



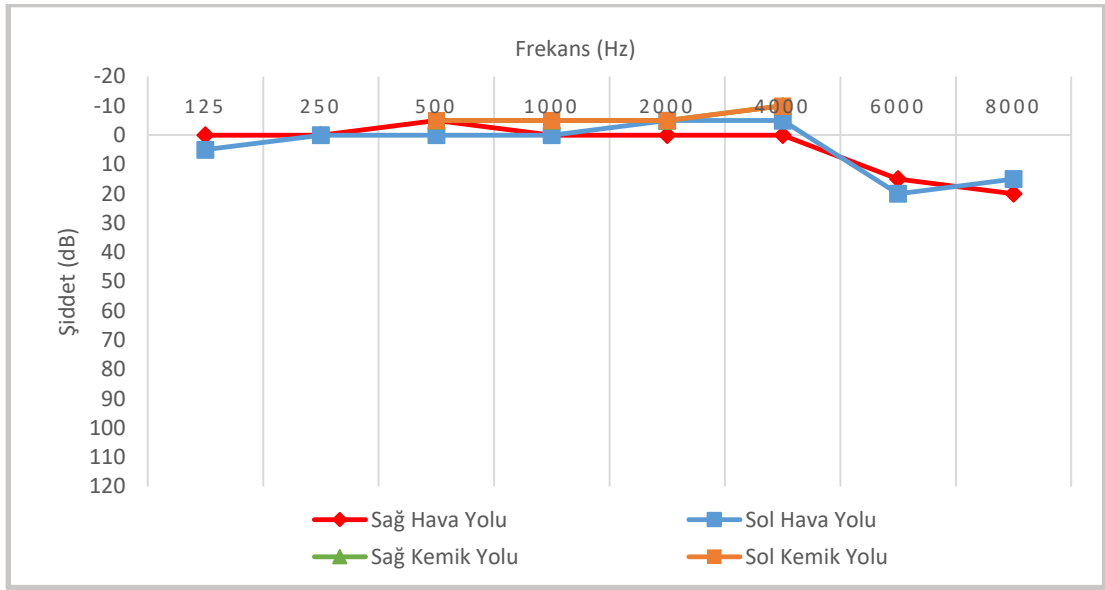
Şekil 4.3. SLC4A2 mutasyonu bulunan bireyin hava ve kemik yolu işitme eşikleri

SLC4A2 geninde mutasyon bulunan bireye yapılan davranışsal odyolojik değerlendirme sonucuna göre bireyin bilateral hafif derecede mikst tip işitme kaybı olduğu saptanmıştır. Bu bireyin işitme eşikleri her iki kulağında da yüksek frekanslara doğru artmaktadır. İşitme değerlendirmesi 27 yaşında yapılan bireyin dış merkezde 2 yıl önce işitme kaybının tanıldığı ve bireye işitme cihazı önerildiği; ancak, bireyin

işitme cihazı kullanmadığı ve rutin odyolojik değerlendirmelere devam etmediği belirlenmiştir.

### WDR72 Mutasyonu

Çalışmaya katılan bir bireyde WDR72 mutasyonu bulunmaktadır. Bu bireyin davranışsal odyolojik değerlendirmesi konvansiyonel odyometri yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Bu bireye ait hava ve kemik yolu eşikleri Şekil 4.4'te verilmiştir.



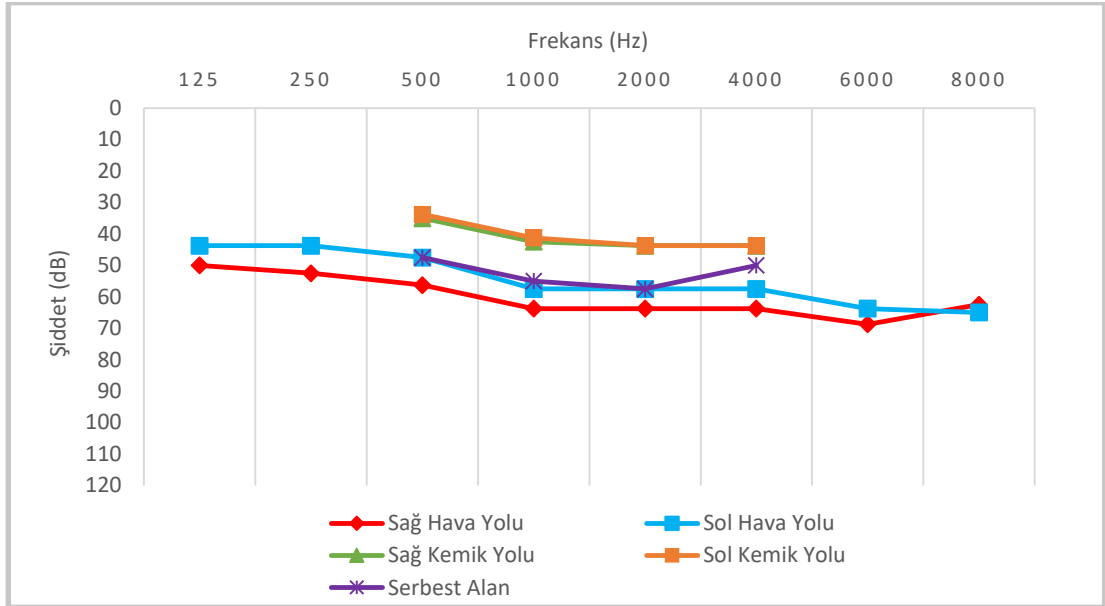
Şekil 4.4. WDR72 mutasyonu bulunan bireyin hava ve kemik yolu işitme eşikleri

WDR72 geninde mutasyon bulunan bireyin davranışsal odyolojik değerlendirme sonucuna göre bilateral işitme eşikleri normal sınırlarda olup yüksek frekanslara doğru işitme eşiklerinde hafif düşüş dikkat çekmektedir.

### Genetik Analiz Sonuçları Belli Olmayan Bireyler

Çalışmaya katılan bireylerden 6'sında dRTA'nın altında yatan genetik nedene ilişkin analiz sonuçları belli olmadığı için, bu bireyler bulgulara ayrı bir grup olarak dahil edilmiştir. Bu gruptaki bireylerin davranışsal odyolojik değerlendirmesi sırasında 4 birey kulaklıklarla, 2 birey serbest alanda test edilmiştir. Kulaklıklarla test edilen bireylerin 2'sinde konvansiyonel odyometri, 2'sinde oyun odyometrisi yöntemleri kullanılmıştır. Serbest alanda test edilen bireylerin ise 1'inde davranış gözlem odyometrisi, 1'inde ise görsel pekiştirici odyometrisi yöntemleri kullanılmıştır.

Bu gruptaki kulaklıklarla test edilen bireylerin hava yolu ve kemik yolu saf ses eşiklerinin ortalamaları ile serbest alanda test edilen 2 bireyin serbest alan işitme eşiklerinin ortalamaları Şekil 4.5.'de verilmiştir



**Şekil 4.5.** Gen mutasyonu belli olmayan bireylerin hava yolu, kemik yolu ve serbest alan işitme eşiklerinin ortalamaları

Genetik analiz sonuçları belli olmayan bireylere yapılan davranışsal odyolojik değerlendirme sonuçlarına göre bu gruptaki 6 bireyden 2'si normal işitmeye sahip iken 2 bireyde bilateral sensörinöral tip, 2 bireyde ise bilateral mikst tip işitme kaybı bulunmaktadır. Sensörinöral tip işitme kaybı bulunan bireylerden 1'inde işitme kaybı çok ileri derecede, 1'inde ise orta-ileri derecededir. Mikst tip işitme kaybı bulunan bireylerden 1'inde işitme kaybı orta derecede; 1'inde ise sol kulakta orta-ileri, sağ kulakta ileri derecededir. İşitme kaybı bulunan 4 bireyden 2'si unilateral koklear implant, 2'si ise bilateral işitme cihazı kullanmaktadır.

#### 4.2.2. ATP6V1B1 ve ATP6V0A4 Mutasyonu Bulunan Bireylerde Saf Ses Ortalamalarının Karşılaştırılması

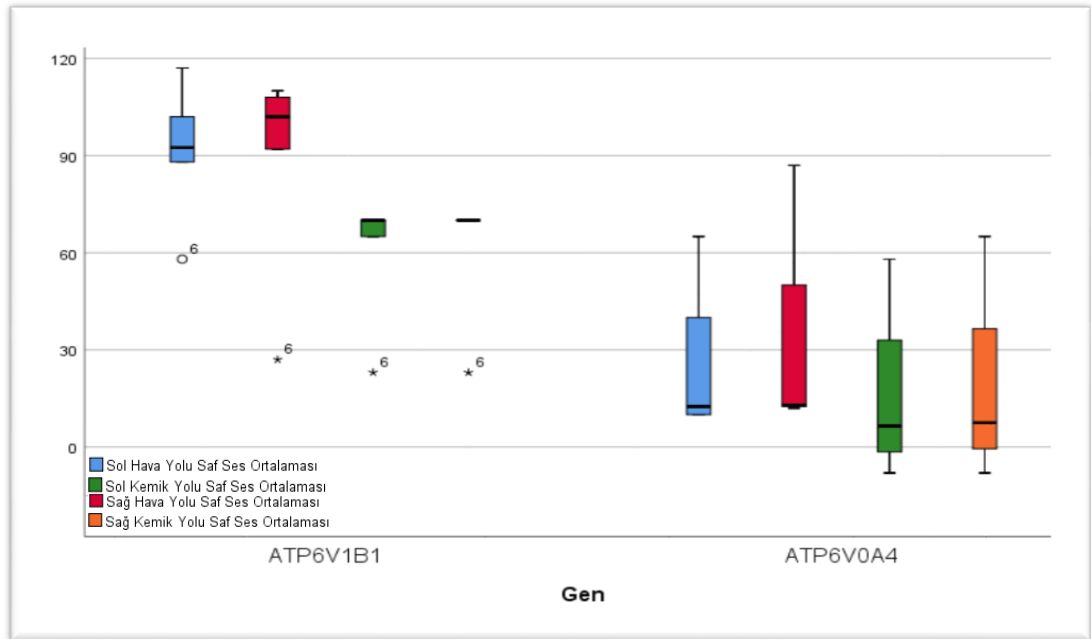
Çalışmaya dahil edilen bireylerden, ATP6V1B1 geninde mutasyon bulunan 6 bireyin sağ ve sol kulak hava/kemik yolu saf ses ortalamaları ile ATP6V0A4 geninde mutasyon bulunan 4 bireyin sağ ve sol kulak hava/kemik yolu saf ses ortalamaları arasındaki farklılığı incelemek için parametrik olmayan istatistiksel yöntemlerden

Mann-Whitney U testi kullanılmıştır (Tablo 4.6.). Buna göre, ATP6V1B1 geninde mutasyon bulunan bireylerin sağ ve sol kulakta hava/kemik yolu saf ses ortalamaları, ATP6V0A4 geninde mutasyon bulunan bireylerin sağ ve sol kulakta hava/kemik yolu saf ses ortalamalarına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Mann Whitney U= 1,00;  $p<0,05$ ). Elde edilen verilerin grafik olarak sunumu Şekil 4.6.'da verilmiştir.

**Tablo 4.6.** ATP6V1B1 ve ATP6V0A4 mutasyonlarında hava ve kemik yolu saf ses ortalamalarının ortanca ve çeyrekler arası açıklık değerleri

	ATP6V1B1		ATP6V0A4		P
	Ortanca	ÇAA	Ortanca	ÇAA	
<b>Sağ Kulak HY-SSO</b>	102	108-92	13	50-13	0,02*
<b>Sol Kulak HY-SSO</b>	93	102-88	13	40-10	0,02*
<b>Sağ Kulak KY-SSO</b>	70	70-70	8	37- (-1)	0,01*
<b>Sol Kulak KY-SSO</b>	70	70-65	7	33- (-2)	0,02*

HY-SSO: Hava Yolu Saf Ses Ortalaması, KY-SSO: Kemik Yolu Saf Ses Ortalaması, ÇAA: Çeyrekler Arası Açıklık (3. Çeyrek- 1. Çeyrek) (\* $p<0,05$ )



**Şekil 4.6.** ATP6V1B1 ve ATP6V0A4 mutasyonlarında hava ve kemik yolu saf ses ortalamalarının ortanca ve çeyrekler arası açıklık değerleri

ATP6V1B1 mutasyonu bulunan bir bireyde hem sağ ve hem de sol kulakta hava yolu ve kemik yolu saf ses ortalamaları aynı gen mutasyonuna sahip diğer

bireylere göre daha iyi elde edildiğinden Şekil 4.6.'da aykırı değer olarak görülmektedir (Birey 6).

#### 4.2.3. ATP6V1B1 ve ATP6V0A4 Mutasyonu Bulunan Bireylerde Normal İşitme ve Sensörinöral Tip İşitme Kaybı İlişkisi

ATP6V1B1 mutasyonu bulunan 7 bireyin 6'sında işitme kaybı sensörinöral tipte iken, 1'inde ise iletim tipi işitme kaybı bulunmaktadır. ATP6V0A4 mutasyonu bulunan 6 bireyin 5'inde normal işitme mevcut iken, 1'inde ise sensörinöral tip işitme kaybı bulunmaktadır.

Bireylerde işitme kaybı görülme durumu ile gen mutasyonları (ATP6V1B1 ve ATP6V0A4) arasındaki ilişki Cramer V katsayısı kullanılarak incelenmiştir. Bu iki değişken arasında güçlü ve anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Cramer V=0,833; p<0,05). ATP6V1B1 mutasyonu bulunan bireylerde işitme kaybı görülme oranı ATP6V0A4 mutasyonu bulunanlara göre anlamlı olarak daha yüksektir. ATP6V0A4 mutasyonu bulunan bireylerde ise normal işitme görülme oranı ATP6V1B1 mutasyonu bulunanlara göre anlamlı olarak daha yüksektir (Tablo 4.7.).

**Tablo 4.7.** ATP6V1B1 ve ATP6V0A4 mutasyonlarında normal işitme ve sensörinöral tip işitme kaybı ilişkisi

	ATP6V1B1	ATP6V0A4	P	Cramer V
	N (%)	N (%)		
<b>Normal İşitme</b>	0 (%0)	5 (%83,3)	0,006	0,833
<b>Sensörinöral İ.K.</b>	6 (%85,7)	1 (%16,7)		
<b>Toplam</b>	6	6		

N: Birey Sayısı, İ.K.: İşitme Kaybı

#### 4.2.4. İmmittansmetrik Bulgular

İmmittansmetrik bulgular, timpanometrik bulgular ve akustik refleks bulgularını içermektedir.

### Timpanometrik Bulgular

Çalışmaya katılan 21 bireyden 20'sinde normal tepe basıncı, normal komplians ve normal volüm değerlerinin görüldüğü tip A timpanogram elde edilmiştir. Yalnızca ATP6V1B1 mutasyonu bulunan bir bireyde tip C timpanogram elde edilmiştir. Tüm bireylerden elde edilen orta kulak basıncı, komplians ve volüm değerlerinin ortalama ve standart sapma değerleri sağ ve sol kulak için Tablo 4.8.'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.8.** Bireylerin sağ ve sol kulak orta kulak basıncı, komplians ve volüm değerlerinin ortalama ve standart sapmaları

	Sağ Kulak			Sol Kulak		
	OKB(daPa)	Komp(cc)	Vol.(ml)	OKB(daPa)	Komp(cc)	Vol(ml)
$\bar{x}$	-23,29	0,60	1,03	-31,24	0,57	0,98
SS	58,81	0,53	0,35	58,29	0,37	0,32
N	21	21	21	21	21	21

N: Birey Sayısı,  $\bar{x}$ : Ortalama, SS: Standart Sapma

### Akustik Refleks Bulguları

Çalışmaya katılan bireylerin 11'inde test edilen frekanslarda (500, 1000, 2000 ve 4000 Hz) ipsilateral akustik refleks eşikleri elde edilememiştir. Bir bireyde ise 4000 Hz'de ipsilateral akustik refleks eşikleri elde edilememiş, diğer frekanslarda elde edilmiştir. Bireylerin akustik refleks bulguları davranışsal odyolojik değerlendirmeleri ile uyumludur. Akustik refleks eşikleri elde edilen bireylerde bu eşiklerin ortalama ve standart sapma değerleri frekanslara göre sağ ve sol kulak için Tablo 4.9.'de verilmiştir.

**Tablo 4.9.** Bireylerin sağ ve sol kulak akustik refleks eşiklerinin ortalamaları

	Sağ Kulak				Sol Kulak			
	500 Hz	1000 Hz	2000 Hz	4000 Hz	500 Hz	1000 Hz	2000 Hz	4000 Hz
$\bar{x}$	87,50	89,50	91,50	94,50	88,1	91,50	92,00	95,00
SS	5,401	5,503	2,415	5,503	4,622	5,798	3,496	4,330
N	10	10	10	10	10	10	10	9

N: Birey Sayısı,  $\bar{x}$ : Ortalama Değeri, SS: Standart Sapma



#### 4.2.5. Otoakustik Emisyon Bulguları

Çalışmaya katılan 21 bireyden elde edilen TEOAE sonuçları bireylerin davranışsal odyolojik değerlendirmeleri ile uyumludur. Buna göre, ATP6V1B1 mutasyonlu 7 bireyde, ATP6V0A4 mutasyonu bulunan 1 bireyde, SLC4A2 mutasyonu bulunan 1 bireyde ve gen mutasyon bilgisi belli olmayan 4 bireyde TEOAE cevapları elde edilememiştir. Bireylerin gen mutasyonlarına göre TEOAE cevaplarına ilişkin bilgiler Tablo 4.10.'da verilmiştir.

**Tablo 4.10.** Gen mutasyonlarına göre OAE cevaplarının varlığı/yokluğu

	OAE	
	VAR N (%)	YOK N (%)
<b>ATP6V1B1</b>	0 (%0)	7 (%100)
<b>ATP6V0A4</b>	5 (%83,3)	1 (16,7)
<b>SLC4A2</b>	0 (%0)	1 (%100)
<b>WDR72</b>	1 (%100)	0(%0)
<b>Belli Olmayan</b>	2 (%33,3)	4 (% 66,7)
<b>Toplam N (%)</b>	8 (%38,1)	13 (%61,9)

N: Birey Sayısı, TEOAE: *Transient Evoked Otoakustik Emisyon*

#### 4.2.6. İşitsel Uyarılmış Beyinsapı Cevap Bulguları

Çalışmaya katılan 21 bireyden 18 (% 85,7)'ine İBC ölçümü yapılmıştır. Orta kulak enfeksiyonu tedavisi devam eden 1 birey ile şehir dışında yaşayan ve verilen randevuya gelemeyen 2 birey İBC değerlendirmesine dahil edilememiştir. İBC ölçümünde cevap elde edilen bireylerde klik ve 500 Hz tonal uyaranlar kullanılarak V. dalganın eşik ve latans değerleri belirlenmiştir.

Bu çalışmada, İBC ölçümü yapılan 18 bireyden klik uyaran kullanıldığında 12'sinde, 500 Hz tonal uyaran kullanıldığında 15'inde cevap elde edilmiştir. Cevap elde edilen bireylerden işitmesi normal olan 7'sinde İBC eşikleri saf ses işitme eşikleri ile uyumlu olarak 20 dB nHL veya daha düşük seviyelerdedir. Çok ileri derecede işitme kaybı bulunan 6 bireyde klik uyaran kullanıldığında cevap elde edilemezken, bu bireylerin 3'ünde 500 Hz tonal uyaran kullanıldığında cevap elde edilebilmiştir. Bireylerdeki odyogram konfigürasyonuna göre işitme eşiklerinin yüksek frekanslara

doğru arttığı göz önünde bulundurulduğunda İBC eşikleri ile saf ses işitme eşiklerinin uyumlu olduğu görülmektedir.

Bireylerden elde edilen İBC eşiklerinin gen mutasyonlarına göre dağılımlarına bakıldığında ATP6V1B1 mutasyonu bulunan grupta 1 bireyde, ATP6V0A4 mutasyonu bulunan grupta 5 bireyde, SLC4A2 mutasyonu bulunan 1 bireyde ve WDR72 mutasyonu bulunan 1 bireyde İBC eşiklerinin elde edilebildiği görülmektedir. Bireylerde bulunan gen mutasyonlarına göre sağ ve sol kulak klik ve 500 Hz tonal İBC eşiklerine ilişkin bilgiler Tablo 4.11.'da verilmiştir.

**Tablo 4.11.** Gen mutasyonlarına göre bireylerin sağ ve sol kulak klik ve 500 Hz tonal İBC eşiklerinin ortalamaları (dB nHL)

Gen		Sağ Kulak		Sol Kulak	
		Klik	500 Hz tonal	Klik	500 Hz tonal
ATP6V1B1	N	1	3	1	3
	$\bar{x}$	50,0	80,0	70,0	83,3
	S.S.	.	39,1	.	17,6
ATP6V0A4	N	5	5	5	5
	$\bar{x}$	21,0	46,0	22,0	45,0
	S.S.	2,2	4,2	4,5	5,5
SLC4A2	N	1	1	1	1
	$\bar{x}$	55,0	50,0	55,0	50,0
	S.S.	.	.	.	.
WDR72	N	1	1	1	1
	$\bar{x}$	15,0	40,0	15,0	40,0
	S.S.	.	.	.	.
Ulaşılamayan	N	4	5	4	5
	$\bar{x}$	56,3	59,0	52,5	61,0
	S.S.	28,7	21,9	25,0	21,9
Toplam	N	12	15	12	15
	$\bar{x}$	37,5	57,0	38,3	58,0
	SS	23,8	23,3	23,2	20,4

N: Birey Sayısı,  $\bar{x}$ : Ortalama Değeri, SS: Standart Sapma

İBC ölçümü yapılan bireylerin klik ve 500 Hz tonal uyarılarda elde edilen V. dalga latans değerleri Tablo 4.12’de verilmiştir.

**Tablo 4.12.** Gen mutasyonlarına göre bireylerin sağ ve sol kulak klik ve 500 Hz tonal İBC latanslarının ortalamaları (msn)

Gen		Sağ Kulak		Sol Kulak	
		Klik	500 Hz Tonal	Klik	500 Hz Tonal
ATP6V1B1	N	1	3	1	3
	$\bar{x}$	6,73	9,59	7,64	9,50
	S.S.	.	2,03	.	1,05
ATP6V0A4	N	5	5	5	5
	$\bar{x}$	7,64	10,79	7,78	10,88
	S.S.	0,35	0,96	0,26	1,00
SLC4A2	N	1	1	1	1
	$\bar{x}$	6,70	8,96	6,73	9,14
	S.S.	.	.	.	.
WDR72	N	1	1	1	1
	$\bar{x}$	8,13	10,65	8,55	10,32
	S.S.	.	.	.	.
Ulaşılamayan	N	4	5	4	5
	$\bar{x}$	6,99	10,38	7,12	10,41
	S.S.	1,08	1,51	0,63	1,62
Toplam	N	12	15	12	15
	$\bar{x}$	7,30	10,28	7,52	10,29
	S.S.	0,76	1,35	0,61	1,25

N: Birey Sayısı,  $\bar{x}$ : Ortalama Değeri, SS: Standart Sapma

### 4.3. Radyolojik Bulgular

Başlangıçta çalışmanın amaçları arasında yer almamakla birlikte, literatürde dRTA’lı bireylerde meydana gelen işitme kaybının GVKS ile ilişkili olabileceği bildirildiğinden (17), çalışmaya bireylerin radyolojik değerlendirme sonuçları da dahil edilmiştir. Buna göre, sensörinöral veya mikst tip işitme kaybı bulunan 12 birey için

KBB hekimi tarafından radyolojik görüntüleme isteği yapılmıştır. Bireylerden 8'i radyolojik görüntülemeyi kabul etmiş, kalan 4 birey radyasyona/sedasyona maruz kalmak istememe vb. nedenler ile radyolojik görüntülemeyi reddetmiştir. Radyolojik görüntülemesi yapılan 8 bireyden 6'sında Geniş Vestibüler Kanal Sendromu (GVKS) bulunduğu tespit edilmiştir. GVKS bulunduğu belirlenen 6 hastadan 4'ünde ATP6V1B1 mutasyonu bulunmaktadır, diğer 2 birey gen mutasyonu belli olmayan gruptadır. Bireylerden elde edilen radyolojik görüntüleme sonuçlarına göre GVKS görülme durumuna ilişkin bilgiler Tablo 4.13.'de verilmiştir.

**Tablo 4.13.** Gen mutasyonlarına göre bireylerde GVKS görülme durumu

			Gen		Toplam
			ATP6V1B1	Belli Değil	
GVKS	Var	N	4	2	6
		%	%66,7	%33,3	%100,0
	Yok	N	1	1	2
		%	%50,0	%50,3	%100,0

N: Birey, GVKS: Geniş Vestibüler Kanal Sendromu

Elde edilen bulgular, çalışmanın hipotezlerinde öngörüldüğü gibi dRTA'lı bireylerde işitme kaybı derecelerinde ve tiplerinde farklılıklar bulunduğunu, ayrıca bu bireylerde işitme kaybının TEOAE yöntemi ile ölçülen koklear cevaplarda ve işitsel uyarılmış beyin sapı cevaplarında etkilenmelere neden olduğunu göstermektedir. Bunun yanında, bu bireylerde işitme kaybı konfigürasyonları arasında belirgin bir farklılık bulunmadığı, işitme kaybının genellikle yüksek frekanslara doğru artış gösterdiği görülmektedir. Radyolojik görüntüleme sonuçlarından elde edilen bulgular, bu bireylerde GVKS bulunma olasılığının yüksek olduğunu göstermektedir.

## 5.TARTIŞMA

Distal renal tübüler asidoz (dRTA), böbrek distal tübülünde alfa interkale hücreler tarafından asit salgılamada meydana gelen yetersizlik ve bunun sonucunda gelişen kalıcı metabolik asidoz ile karakterize nadir bir genetik hastalıktır. Bu metabolik durum, birçok dRTA'lı bireyde; büyüme geriliği, osteomalazi, Őiddetli kas güçsüzlüğü, nefrolitiazis, nefrokalsinozis gibi sonuçlara neden olmaktadır. dRTA tedavi edilmezse klinik tablo böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilmektedir. Yetişkinlerde dRTA'nın ana nedenlerini otoimmün hastalıklar oluŐturmakla birlikte, çocukluk çağındaki dRTA ise temel olarak tek gen mutasyonlarından kaynaklanmaktadır (14, 106). dRTA'da, hem otozomal dominant hem de otozomal resesif kalıtım biçimleri bulunmaktadır. Literatürde, otozomal dominant dRTA'nın, anyon değiştirici 1 (AE1)'i kodlayan SLC4A1 genindeki mutasyonlardan, otozomal resesif dRTA'nın ise H<sup>+</sup>-ATPaz pompasının B1 ve a4 alt birimlerini kodlayan ATP6V1B1 ve ATP6V0A4 genlerindeki mutasyonlardan kaynaklandığı bilinmekle birlikte (4, 10); son çalışmalarda, FOXI1 ve WDR72 genlerindeki mutasyonların da otozomal resesif dRTA ile ilişkili olduğu bulunmuştur (136, 137)

dRTA ve işitme kaybı ilişkisi ilk kez 1967 yılında Royer ve Broyer (138) tarafından bildirilmiş ve ardından yapılan çalışmalar ile işitme kaybının otozomal resesif dRTA'da sık görülen bulgulardan biri olduğu doğrulanmıştır (2, 104, 115, 139). Otozomal resesif dRTA'da görülen işitme kaybının özellikleri hastalığa neden olan gen mutasyonlarına göre gruplandırılmaktadır. Buna göre ATP6V1B1 ve ATP6V0A4 genlerinde meydana gelen mutasyonlarda genellikle sensörinöral tip, CA2 geninde meydana gelen mutasyonlarda ise genellikle iletim tipi işitme kaybı görüldüğü bildirilmektedir. Ayrıca, ATP6V1B1 geninde meydana gelen mutasyonlarda görülen işitme kaybının, ATP6V0A4 geninde meydana gelen mutasyonlarda görülen işitme kaybına göre daha erken başlangıçlı olduğu ve daha ağır bir fenotip gösterdiği vurgulanmaktadır (10). Literatürde, dRTA'lı bireylerde görülen işitme kaybının tipine, derecesine ve başlangıç yaşına yönelik farklı bulgular bildirildiği görülmektedir. Çalışmaların çoğunda dRTA'lı bireylerdeki işitme kaybının yüksek frekanslara doğru arttığı ve zaman içinde ilerleme gösterdiği dikkat çekmektedir (116, 126, 140).

Bu çalışmanın amacı, dRTA'lı bireylerde odyolojik bulguları bütüncül bir test bataryası kullanarak değerlendirmek, dRTA'ya neden olan farklı gen mutasyonları ile işitme kaybı arasındaki ilişkiyi incelemek, dRTA'lı bireylerin odyolojik açıdan karakteristik bulgularını tespit etmek ve bu bireylerin odyolojik takibindeki önemli noktaları ortaya koymaktır. Bu amaçla, çalışmaya katılan her bireye Kulak Burun Boğaz muayenesi, davranışsal testler, immitansmetrik değerlendirme, otoakustik emisyon ölçümleri ve işitsel uyarılmış beyin sapı cevaplarının ölçümünün dahil olduğu kapsamlı bir odyolojik değerlendirme yapılmıştır. Elde edilen bulgular doğrultusunda odyolojik takip sürecine ilişkin önemli noktaların belirtilmesi gerekliliği de ortaya çıkmış ve tartışılmıştır.

Türkiye'de dRTA'nın prevalansına ilişkin bir çalışma bulunmamakla birlikte; primer dRTA, *The National Organization for Rare Disorders* (NORD) verilerine göre nadir hastalıklar kapsamında kabul edilmektedir (141). Diğer otozomal resesif hastalıklarda olduğu gibi akraba evliliği oranlarının yüksek olduğu ülkelerde dRTA görülme sıklığı, akraba evliliği oranlarının düşük olduğu ülkelere göre daha fazladır (4). Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK)'nin 2016 yılındaki verilerine göre Türkiye, %23,2'lik akraba evliliği oranı ile akraba evliliğinin yaygın olduğu ülkeler arasındadır (142). Bu durum, otozomal resesif geçişli hastalıkların toplumdaki sıklığının artmasına neden olmaktadır. Türkiye'de en çok görülen akraba evliliği türü birinci derece kuzen evliliğidir (143). Akraba evliliği yapan bireyler arasındaki biyolojik ilişkinin yakınlığı arttıkça bu bireylerin çocuklarında otozomal resesif hastalıkların görülme olasılığı da artmaktadır (144).

Literatürde, dRTA'lı bireylerle yapılan çalışmaların çoğunda bu bireylerin anne ve babaları arasında akrabalık bulunduğu ve özellikle kardeşte dRTA öyküsünün yaygın olduğu görülmektedir. Türkiye, Suudi Arabistan ve Pakistan'dan dRTA tanılı 13 ailenin değerlendirildiği bir çalışmada ailelerden 12 (% 92,3)'sinde akraba evliliği olduğu, bu evliliklerin ailelerin 9'unda birinci derece, 2'sinde ikinci derece ve 1'inde üçüncü derece kuzenler arasında olduğu bildirilmektedir (125). Çoğunluğunu Türkiye, Suudi Arabistan ve İspanya'dan dRTA'lı bireylerin oluşturduğu başka bir çalışmada ise, 26 ailenin 23 (%88,5)'ünde anne-baba arasında akrabalık bulunduğu belirtilmektedir (5). Çin'de 6 dRTA'lı çocukla yapılan başka bir çalışmada 2 ailede anne-baba arasında akrabalık olduğu ve 2 bireyin kardeşinde de dRTA öyküsü

bulunduğu vurgulanmaktadır (116). Literatürde dRTA'lı bireylerde akraba evliliği ve ailede dRTA öyküsüne ilişkin bildirilen oranlar ile bu çalışmada elde edilen oranların uyumlu olduğu görülmektedir.

Çalışmaya dahil edilen 21 dRTA'lı bireyin 18 (% 85,7)'inde anne-baba arasında akrabalık bulunmaktadır. Akraba evliliğinin derecesi ailelerden 12 (% 66,7)'sinde birinci derece, 2 (% 11,1)'sinde ikinci derece, 4 (% 22,2)'ünde ise üçüncü derece kuzen evliliği şeklindedir. Ayrıca, 9 (% 42,9) bireyin ailesinde dRTA tanısı alan en az bir birey daha bulunmaktadır. Bu bulgular, dRTA öyküsü bulunan aileler için yenidoğan işitme taramasının önemli olduğunu göstermektedir. Özellikle işitme taramasından geçen ve ailesinde dRTA öyküsü olan bebeklerin pediatrist ve odyolog tarafından daha dikkatli takip edilmesi, odyolog tarafından periyodik işitme kontrollerinin yapılması olası bir geç başlangıçlı işitme kaybının erken tanısını ve daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır.

Kalıtımsal dRTA'nın temel olarak ATP6V1B1, ATP6V0A4 ve SLC4A1 genlerindeki mutasyonlardan kaynaklandığı bilinmektedir. Rungroj ve ark.(137), *The Human Gene Mutation Database* verilerine göre bugüne kadar bu üç gende dRTA'ya neden olabilecek 114 farklı mutasyon tanımlandığını bildirmektedir. Ancak, dRTA'lı bireylerle yapılan çalışmalarda bu bireylerin bazılarında bu üç genden herhangi birinde mutasyon bulunmaması farklı genlerdeki mutasyonların da bu hastalığa neden olabileceğini ortaya çıkarmıştır. Enerbäck ve ark. (136), 2018 yılında yaptıkları çalışmada FOXI1 geninde meydana gelen mutasyonları dRTA için ek bir genetik neden olarak tanımlamıştır. *Forkhead* transkripsiyon faktörü ailesine ait olan ve H<sup>+</sup>-ATPaz pompasının düzenlemesinden sorumlu FOXI1 genindeki mutasyonlarda da işitme kaybı ve dRTA birlikteliğinin bulunduğu keşfedilmiştir; ayrıca, bu gen mutasyonunda geniş vestibüler kanal sendromu görüldüğü bildirilmiştir (136, 145) Başka bir çalışmada ise bir diğer yeni gen olan WDR72'nin de dRTA'ya neden olabileceği bildirilmektedir (137). WDR72 mutasyonlarının aynı zamanda yapısal bir diş bozukluğu olan amelogenesis imperfecta ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, dRTA ve dental anomalilerin birlikteliği söz konusu olduğunda altta yatan genetik nedenin WDR72 mutasyonları olabileceği vurgulanmaktadır. Çalışmalarda, WDR72 mutasyonu bulunan bireylerde işitme kaybı bulgusuna rastlanmamıştır (146, 147). Jobst-Schwan ve ark. (148) 2019 yılında yaptıkları çalışmada, dRTA'lı

bireylerde ATP6V1C2, WDR72, SLC4A2 genlerini taramış ve ATP6V1C2'nin otozomal resesif dRTA için yeni bir aday gen olduğunu bulmuştur. Bu çalışmada, WDR72'nin fenotipik spektrumunun amelogenesis imperfectanın yanında dRTA'yı da içerebileceği doğrulanmıştır. Ancak, SLC4A2'nin dRTA için aday bir gen olabileceğini destekleyen bir kanıt bulunamamıştır. Literatürde, SLC4A2 mutasyonları ile dRTA arasındaki ilişkiyi doğrulayan başka bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmada, 21 bireyden 15'inin genetik analiz sonucuna ulaşılabilmektedir. Analiz sonucuna ulaşamayan 6 bireyden 1'inin genetik analizi halen devam etmekte iken 5 bireyin kayıtlarında analiz sonucuna rastlanmamıştır. Genetik analiz sonuçları mevcut olan 15 bireyin 7'sinde ATP6V1B1, 6'sında ATP6V0A4, 1'inde SLC4A2, 1'inde ise WDR72 genlerinde mutasyon bulunduğu tespit edilmiştir. Çalışmada, 15 bireyden 13'ünde ATP6V1B1 veya ATP6V0A4 genlerinden birinde mutasyon bulunması bu mutasyonların yaygınlığına ilişkin literatür bilgisi ile uyumludur. Bu bireylerin hiçbirinde dRTA'da diğer bir sık rastlandığı bildirilen gen olan SLC4A1 geninde mutasyon görülmemesinin yanı sıra 1 bireyde literatürde bugüne kadar dRTA ile ilişkisi tam olarak kanıtlanamamış SLC4A2 geninde mutasyon görülmesi dikkat çekici bulunmuştur. Elde edilen bu bulgular dRTA'ya ilişkin gen mutasyon çalışmalarının ve bu konudaki bilgilerin dinamik yapısını ortaya koymaktadır. Tanı almış olan her bir bireyin genetik analiz sonuçlarının literatüre önemli katkısı olacağını söylemek mümkündür.

Çalışmadaki 21 bireyin 13'ünde farklı tip ve derecelerde işitme kaybı elde edilirken, 8'inde işitmenin normal sınırlarda olduğu görülmüştür. İşitme kaybı bulunan bireylerin gen mutasyonlarına göre dağılımlarına bakıldığında, ATP6V1B1 geninde mutasyon bulunan 7 bireyin tümünde, ATP6V0A4 geninde mutasyon bulunan 6 bireyin 1'inde ve SLC4A2 geninde mutasyon bulunan 1 bireyde işitme kaybı bulunduğu görülmektedir. İşitme kaybı olan 4 bireyin gen mutasyon bilgisi elde edilememiştir. Normal işitmeye sahip bireylerin gen mutasyonlarına göre dağılımları ise WDR72 geninde mutasyon bulunan 1 birey, ATP6V0A4 geninde mutasyon bulunan 5 birey ve gen mutasyon bilgisi olmayan 2 birey şeklindedir.



Literatürde, çoğu çalışmada ATP6V1B1 gen mutasyonlarında işitme kaybı görülme oranının ATP6V0A4 gen mutasyonlarından daha yüksek olduğu bildirilmektedir (13, 149). Farklı mutasyonlara sahip bireylerin işitme kaybı başlangıç yaşındaki farklılık da çalışmalarda dikkat çekilen bir konudur. Literatürde bireylerin işitme kaybı başlangıç yaşlarına ilişkin detaylı değerlendirme yapılmadığı ve genellikle ilk yapılan odyolojik teste göre veya kontrol test bulgularına göre işitme kaybı başlangıç yaşının ifade edildiği görülmektedir. Çalışmalarda, ATP6V0A4 geninde mutasyon olduğu belirlenen ve normal sınırlarda işitmeye sahip olduğu tespit edilen bireylerin bir kısmında yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde işitme kaybı görüldüğü bildirilmektedir. Bu nedenle, ATP6V1B1 mutasyonları genellikle erken başlangıçlı işitme kaybı ile ilişkilendirilmekte; ATP6V0A4 mutasyonlarında ise işitmenin korunduğu ya da geç başlangıçlı işitme kaybı görüldüğü bildirilmektedir (4,10) Ancak bunun aksine ATP6V0A4 geninde mutasyon bulunan bireylerde de erken başlangıçlı işitme kaybı görüldüğünün bildirildiği çalışmalara da rastlanmaktadır. Vargas-Poussou ve ark. (12) ATP6V0A4 geninde mutasyon bulunan bireylerin % 39'unda erken başlangıçlı sensörinöral tip işitme kaybı olduğunu bildirirken, Gao ve ark. (116) ise ATP6V0A4 geninde mutasyon bulunan 4 bireyin 2'sinde erken başlangıçlı işitme kaybı bildirmiştir. Yapılan bir olgu çalışmasında ise ATP6V0A4 geninde mutasyon bulunan bir Türk hastanın 3 yaşında yapılan odyolojik değerlendirmesinde bilateral, çok ileri derecede sensörinöral tip işitme kaybı bulunduğu bildirilmektedir (126).

Çalışmada, işitme kaybı tanı yaşları değerlendirildiğinde 0-6 ay arasında tanı konan 5 birey, 6 ay-4 yaş arasında tanı konan 6 birey ve 4 yaşından sonra tanı konan 2 birey olduğu görülmektedir. ATP6V1B1 gen mutasyonu olan 7 işitme kayıplı bireyden 1'inin tanısı 0-6 ay arasında, 4'ünün 6 ay-4 yaş arasında 2'sinin ise 4 yaş sonrasında konulmuştur. ATP6V0A4 gen mutasyonu bulunan bir bireyin tanı yaşı 3,5 iken, SLC4A2 gen mutasyonu bulunan bir bireyin tanı yaşı 25'tir. ATP6V1B1 ve ATP6V0A4 gen mutasyonu olan bireylerdeki erken başlangıçlı işitme kaybının tanı yaşına ilişkin bulgular literatür ile uyumludur. Gerek erken gerekse geç başlangıçlı işitme kayıplarının vakit kaybetmeden tanılanması bireylerin takip sürecinde zamanında ve doğru adımların da atılmasını sağlaması açısından önem taşımaktadır.

Çalışmada, davranışsal odyolojik değerlendirmeler sırasında bireyler çoğunlukla kronojik yaşlarına uygun test protokolleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Yalnızca görme kaybı olan bir birey kronojik yaşı görsel pekiştireç odyometrisine uygun olmasına rağmen davranış gözlem odyometrisi kullanılarak değerlendirilmiştir. Bireylerin kronojik yaşlarına uygun test protokollerine kooperasyon göstermesi elde edilen işitme eşiklerinin güvenilirliğini arttırmakta ve bu bireylerde davranışsal testlerin işitsel değerlendirmede etkili bir yöntem olarak kullanılmasını mümkün kılmaktadır.

Literatürde, dRTA genellikle sensörinöral tip işitme kaybı ile ilişkilendirilmektedir. Ancak, çalışmalarda farklı tür işitme kayıplarının bildirildiği olgular da mevcuttur. Gao ve ark. (116) ile Köse ve ark. (126) tarafından yapılan çalışmalarda, mikst tip işitme kaybı özelliği gösteren dRTA'lı bireyler olduğu görülmektedir. Zakzouk ve ark. (16) yaptıkları çalışmada 7 dRTA'lı bireyden 3'ünde iletim tipi, 4'ünde ise sensörinöral tip işitme kaybı bulunduğunu bildirmektedir. Bu çalışmada, iletim tipi işitme kaybı olan bireylerin ikisinde dRTA'ya osteopetrosis eşlik ettiği dikkat çekmektedir. Borthwick ve ark. (150)'ın yaptığı bir çalışmada dRTA ve osteopetrosis tanılı bir Türk çocukta iletim tipi işitme kaybı bildirilmektedir. Genellikle CA2 genindeki mutasyonların neden olduğu karbonik anhidraz II eksikliğinden kaynaklanan dRTA ve osteopetrosis birlikteliğinde, iletim tipi işitme kaybı, fasiyal paralizi ve görme kaybı sık görülen bulgular arasındadır. Literatürde, osteopetrosiste görülen işitme kaybının genellikle timpanik kavite duvarında aşırı kemikleşme, kemikçik ankilozu ve sık orta kulak efüzyonuna bağlı gelişen iletim tipi işitme kaybı olduğu bildirilmektedir (150-152).

Çalışmaya dahil olan bireylerde görülen işitme kaybı tipleri değerlendirildiğinde, ATP6V1B1 mutasyonu bulunan 7 bireyin 6'sında, ATP6V0A4 mutasyonu bulunan 6 bireyin 1'inde sensörinöral tip işitme kaybı, ATP6V1B1 mutasyonu bulunan bir bireyde iletim tipi işitme kaybı olduğu belirlenmiş ve bu iletim tipi işitme kaybının orta kulak enfeksiyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca SL4A2 mutasyonu bulunan 1 birey ile gen mutasyonu belli olmayan 2 bireyde mikst tip işitme kaybı bulunmaktadır. dRTA'ya osteopetrosis ve görme kaybının eşlik ettiği bir bireyde ise işitme normal sınırlarda elde edilmiş olup, bu bireye işitme kaybı gelişmesi

ihtimaline karşı odyolojik takip önerilmiştir. İşitme kaybının tipi, işitme kaybına nasıl yaklaşılabacağı konusunda önemlidir. İletim tipi işitme kaybı olan bireylerde medikal ve/veya cerrahi tedavi seçeneklerinin yanı sıra işitme cihazı seçeneğinin de göz önünde bulundurulması gerekir. Sensörinöral tip işitme kayıplarında ise işitme cihazı veya koklear implant kullanımı bireyin yaşam kalitesinin artmasında önemlidir.

Genetik analiz ve işitme eşikleri arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalara bakıldığında, ATP6V1B1 geninde mutasyon bulunan bireylerde saf ses ortalamalarının ATP6V0A4 geninde mutasyon bulunanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmektedir. Literatürde, ATP6V1B1 mutasyonlarında işitme kaybının ATP6V0A4 mutasyonlarına göre daha ileri derecelerde olduğu bildirilmektedir. Toplam 29 farklı ülkeden 340 dRTA'lı birey ile yapılan bir çalışmada koklear implant kullanan birey oranı en yüksek olan grubun ATP6V1B1 geninde mutasyon bulunan grup olduğu bildirilmiştir (149). Türkiye'de 22 dRTA'lı birey üzerinde yapılan bir çalışmada ATP6V1B1 mutasyonu bulunan 11 bireyin 6'sında çok ileri, 1'inde ileri derecede işitme kaybı tespit edilmiştir (153). Farklı ailelerden ATP6V1B1 geninde mutasyon bulunan 5 bireyin değerlendirildiği başka bir çalışmada ise bireylerin tümünde ileri derecede işitme kaybı bulunduğu görülmektedir (8).

Otozomal resesif dRTA'ya neden olan ATP6V1B1 ve ATP6V0A4 genlerinin, H<sup>+</sup>-ATPaz pompasının B1 ve a4 alt birimlerinin kodlanmasından sorumlu olduğu bilinmektedir. Vücutta birçok farklı bölgede bulunan H<sup>+</sup>-ATPaz pompası, böbrekte tübüler lümene asit atılımı için temel taşıyıcılardan biriyken, iç kulakta endokoklear potansiyelin ve endolenfatik pH homeostazının belirli bir aralıkta tutulmasını sağlamaktadır (9). Bu nedenle, H<sup>+</sup>-ATPaz pompasının alt birimlerini kodlayan genlerde meydana gelen mutasyonlar normal asidik endolenfatik pH'nin ve pozitif endokoklear potansiyelin bozulmasına yol açarak işitsel fonksiyonu olumsuz etkilemektedir (7, 139). Bununla birlikte, H<sup>+</sup>-ATPaz pompasının farklı alt birimlerini kodyalan ATP6V1B1 ve ATP6V0A4 genlerinde meydana gelen mutasyonlarda işitmenin neden farklı oranlarda etkilendiği ve ATPV1B1 mutasyonlarında neden çoğunlukla daha ileri derecelerde işitme kaybı görüldüğü henüz literatürde net olarak açıklanamamaktadır. Bu konu ile ilgili iki muhtemel açıklama öne sürülmektedir. Birincisinde, H<sup>+</sup>-ATPaz pompasının a4 alt birimininde meydana gelen bir bozukluğun, pompanın farklı bir alt birimi olan a1 tarafından telafi edilebileceği, bu nedenle H<sup>+</sup>-

ATPaz pompasının genel fonksiyonunda ciddi bir etkilenmeye neden olmayacağı ihtimali üzerinde durulmaktadır. İkinci olası açıklamada ise bu farkın, a4 alt biriminin H<sup>+</sup>-ATPaz pompası içindeki fonksiyonunun iç kulakta, böbrekte olduğu kadar hayati bir önem taşımamasından kaynaklabileceği belirtilmektedir. Ancak bu iki genin iç kulaktaki fonksiyonlarının henüz net olarak anlaşılamadığı ve bu konu ile ilgili ileri araştırmalara ihtiyaç duyulduğu vurgulanmaktadır (5).

Hayvan çalışmalarında, ATP6V1B1 genindeki mutasyonlara ilişkin farklı bulgular elde edildiği görülmektedir. Dou ve ark. (154) fareler üzerinde yaptıkları çalışmada, ATP6V1B1 geninden yoksun farelerin işitsel uyarılmış beyin sapı cevaplarına göre normal sınırlarda işitmeye sahip olduğunu bildirmektedir. Araştırmacılar, elde ettikleri bu farklı bulgunun B1 alt biriminin farelerde iç kulak işlevleri açısından insanlarda olduğu kadar etkili olmamasından ya da farelerde H-ATPaz'ın B1 alt birimindeki kaybın iç kulaktaki diğer asit-baz taşıyıcıları veya pH tamponlama sistemleri tarafından telafi edilmesinden kaynaklanabileceğini belirtmektedir. Tian ve ark. (155)'ın yaptığı çalışmada ise ATP6V1B1 geninde spontan mutasyon bulunan bir fare kolonisinde endolenfatik kanalda genişleme ve çok ileri derece işitme kaybı tespit edilmiştir. Bu çalışmada ayrıca mutant farelerde net bir metabolik asidoz görülmediği bildirilmektedir. Bu bulgular, ATP6V1B1 mutasyonlarının insanlarda GVKS ve sendromik olmayan işitme kaybı için yeni bir genetik model olabileceğini, ayrıca ATP6V1B1 mutasyonunun genetik arka planındaki farklılıkların işitsel fenotip üzerinde önemli etkileri olabileceğini göstermektedir.

Çalışmada, 5 bireyde çok ileri derecede, 1 bireyin bir kulağında ileri bir kulağında çok ileri derecede, 2 bireyin bir kulağında orta-ileri bir kulağında ileri derecede, 1 bireyde orta-ileri derecede, 1 bireyde orta derecede, 1 bireyin bir kulağında hafif bir kulağında orta-ileri derecede, 2 bireyde ise bilateral hafif derecede işitme kaybı bulunmaktadır. Literatürle uyumlu olarak ATP6V1B1 geninde mutasyon bulunan bireylerde çok ileri ve ileri derece işitme kaybı oranının diğer bireylere göre yüksek olduğu görülmektedir. İşitme kaybının derecesi arttıkça birey üzerindeki olumsuz etkileri daha dramatik olmaktadır. Bu nedenle işitme kaybının derecesindeki artışa paralel olarak işitme cihazı veya koklear implant kullanma oranı da artmakta ve

bu bu bireylerin periyodik odyolojik takiplerinin titizlikle yapılması gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

İşitme kaybının değerlendirilmesinde ve işitme kayıplı bireylere yönelik amplifikasyon yaklaşımlarında kaybın derecesi, tipi, bilateral veya unilateral olmasının yanı sıra odyogram konfigürasyonu da önem arz etmektedir. Literatürde dRTA'lı bireylerde bildirilen işitme kaybı genellikle simetrik olmakla birlikte iki kulakta farklı derecelerde işitme kaybının olduğu vakalar da görülmektedir (17, 131).

Çalışmaya dahil edilen bireylerin odyogram konfigürasyonlarına bakıldığında bir kulağında hafif diğer kulağında orta ileri derece işitme kaybı bulunan bir birey hariç bireylerde işitme kaybının iki kulakta simetrik olduğu görülmektedir. Çalışmada ayrıca işitme kaybı bulunan bireylerde işitme eşiklerinin yüksek frekanslara doğru arttığı görülmektedir. Bunun yanı sıra WDR72 geninde mutasyon bulunan normal işitmeye sahip bireyin işitme eşiklerinde yüksek frekanslardaki düşüş de dikkati çekmektedir. Gerek bireylerin beyanlarına ve gerekse önceki odyolojik değerlendirme sonuçları ile yapılan kıyaslamalara göre mevcut işitme kaybının zaman içinde ilerlediği görülmektedir. Çocukluk döneminde işitme kaybı tespit edilen ve işitme cihazı kullanmaya başlayan 3 yetişkin bireyin yapılan değerlendirmelerinde, işitme kaybındaki ilerleme nedeni ile işitme cihazından fayda görmedikleri belirlenmiştir. Bu bireyler koklear implant değerlendirmesine yönlendirilmiştir. Yüksek frekanslara doğru düşen işitme eşiklerinin görüldüğü konfigürasyonlarda işitme cihazından fayda göremeyen işitme kayıplı bireyler için koklear implant seçeneğinin değerlendirilmesi işitme kaybının olası olumsuz etkilerini azaltmada önemlidir. Bu nedenle, çalışmaya dahil edilen işitme kayıplı bireylerin tümünde işitme kaybı konfigürasyonunun yüksek frekansların daha çok etkilendiği nitelikte olması bu bireylerde amplifikasyon takibinin önemini arttırmaktadır.

Literatürde, dRTA'lı bireylerin timpanometrik değerlendirme sonuçlarına ilişkin bilgi veren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (16, 17, 156). Zakzouk ve ark.(16)'nın yaptığı çalışmada 6 dRTA'lı bireyden 3'ünde bilateral tip B timpanogram görüldüğü bildirilmektedir. dRTA'nın iletim tipi işitme kaybı ile ilişkili bir alt grubu olduğunun bilinmesi nedeni ile, bu bireylerde saf ses işitme eşikleri ve timpanometrik değerlendirme sonuçları ile desteklenen bir iletim tipi işitme kaybı tanısının bireylerde

mevcut olan dRTA'nın tipi, eşlik edebilecek ek problemler ve muhtemel genetik alt yapı ile ilgili faydalı bilgiler sağlayacağı belirtilmektedir. Bunun yanı sıra, bazı dRTA'lı bireylerde davranışsal odyolojik değerlendirmelerde özellikle alçak frekanslarda bir hava-kemik aralığı tespit edilmesine rağmen, bu bireylerin timpanometrik değerlendirmelerinde normal bulgular elde edildiği görülmektedir. Bu durum, olası bir GVKS'nin göstergesi olabileceği için bu bireylerin radyolojik görüntüleme için yönlendirilmesinin faydalı olacağı bildirilmektedir (156).

Bu çalışmaya katılan 21 bireyin timpanometrik değerlendirme sonuçlarına göre, bireylerden 20'sinde Tip A timpanogram, orta kulak enfeksiyonu bulunan 1 bireyde ise Tip C timpanogram elde edilmiştir. Tip C timpanogram bulgusu bu bireyin mevcut orta kulak enfeksiyonu tanısını desteklemektedir. Ayrıca, timpanometrik değerlendirmede Tip A timpanogram bulgusu olmasına rağmen mikst tip işitme kaybı bulunan iki bireyin radyolojik değerlendirmesi sonucunda bu bireylerde GVKS bulunduğu belirlenmiştir. Test bataryasının önemli ölçümlerinden biri olan timpanometrinin davranışsal testlerle birlikte yorumlanması dRTA tanısı almış bireylerde GVKS'nun belirlenmesi için yapılacak tetkiklere karar vermede önemli bir ipucudur.

Literatürde dRTA'lı bireylerde akustik refleks ölçümü yapılan yalnızca bir çalışmaya rastlanmıştır. Üç dRTA'lı bireyin davranışsal testleri, immitansmetrik değerlendirmeleri ve İBC ölçümlerinin yapıldığı çalışmada akustik refleks ölçüm sonuçlarının diğer değerlendirmelerle uyumlu olduğu bildirilmiştir (17).

Bu çalışmaya katılan bireylerin akustik refleks ölçümleri değerlendirildiğinde, 10 bireyde 500-4000 Hz arası tüm frekanslarda ipsilateral akustik refleks eşikleri elde edilirken, 10 bireyde bu frekansların hiçbirinde akustik refleks eşikleri elde edilememiştir. Bireylerden elde edilen akustik refleks eşikleri bulgularının davranışsal değerlendirme sonuçları ile uyumlu olduğu görülmektedir. Elde edilen bu bulgu davranışsal test sonuçlarının güvenilirliğinin sağlanmasında değerlidir.

Literatürde dRTA'lı bireylerde odyolojik bulguların değerlendirildiği çalışmaların çok azında OAE ölçümlerinin kullanıldığı görülmektedir (116, 156, 157). Test bataryası içinde iç kulak fonksiyonunun değerlendirilmesi açısından değerli olan

TEAOE ölçümü aynı zamanda diğer test sonuçlarının sağlamasını yapmada da önemlidir. Çalışmaya katılan bireylerin TEOAE ölçümlerine ilişkin bulguların değerlendirilmesinde, 8 bireyde TEOAE cevaplarının elde edildiği, 13 bireyde ise elde edilemediği görülmektedir. Elde edilen bu bulguların bireylerin davranışsal test sonuçları ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Literatürde, dRTA'lı bireylerin işitme değerlendirilmesinde en sık kullanılan elektrofizyolojik yöntemin İBC ölçümü olduğu görülmektedir (16, 17, 132, 156, 158). İBC ölçümü, çalışmaların bazılarında davranışsal test sonuçlarını desteklemek (17, 156), bazılarında ise küçük yaştaki bireylerde işitme kaybının derecesini belirlemek ve bu bireyleri uygun amplifikasyon seçeneklerine yönlendirmek için kullanılmıştır (16, 132). Çalışmalarda, İBC ölçümünde 500 Hz tonal uyaran eşikleri ile 500 Hz saf ses işitme eşikleri arasında farklı oranlarda düzeltme faktörleri kullanıldığı görülmektedir. Marcoux (159), 500 Hz İBC eşiklerine (dB nHL) eşdeğer olan davranışsal işitme eşikleri (eHL) bulunurken İBC eşiklerinden çıkarılması gereken düzeltme faktörlerini; normal işitmeye sahip yetişkinler ile 6 ay ve üstü infantlarda ortalama 20 dB, 4 aya kadar olan infantlarda ise ortalama 25 dB olarak bildirmektedir.

Çalışmada, İBC eşikleri ve davranışsal testlerde elde edilen saf ses işitme eşikleri arasındaki uyum değerlendirilirken İBC'deki 500 Hz tonal uyaran ile odyogramdaki 500 Hz'de elde edilen işitme eşiği, İBC'deki klik uyaran ile odyogramdaki 2-4 kHz frekanslarda elde edilen işitme eşikleri karşılaştırılmıştır. 500 Hz tonal İBC eşikleri ile 500 Hz saf ses işitme eşikleri arasındaki fark ortalama 20 dB kabul edilmiştir. Çalışmaya katılan 21 bireyden 18'inin İBC ölçümü yapılmıştır. Diğer 3 bireyden 1'i orta kulak enfeksiyonu tedavisi ettiği, 2'si ise şehir dışında yaşadığı ve verilen randevuya gelemediği için İBC değerlendirmesine dahil edilememiştir. İBC sonuçlarına göre bireylerden 12'sinde İBC eşikleri elde edilmiş, 3 bireyde yalnızca klik uyaran için, 3 bireyde ise hem klik hem 500 Hz tonal uyaranlarda İBC cevapları elde edilememiştir. Davranışsal testlerinde işitmesinin normal olduğu saptanan tüm bireylerde klik uyaranlar için 20 dB nHL veya daha düşük şiddetlerde V. dalga elde edilirken, ileri veya çok ileri derecede işitme kaybına sahip bireylerde ise V. dalga elde edilememiştir. Elde edilen İBC bulgularının diğer test sonuçları ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Literatürde, dRTA'lı bireylerde farklı tür işitme kayıplarının görülmesinin ve işitme kaybının zaman içinde ilerlemesinin GVKS ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (17). dRTA ile GVKS ilişkisi ilk kez Berrettini ve ark. (17) tarafından 3 dRTA'lı bireyde tanımlanmış ve bu çalışmada bireylerin 2'sinde unilateral, 1'inde bilateral GVKS bulunduğu bildirilmiştir. Shinjo ve ark. (131) progresif sensörinöral tip işitme kaybı ve vertigo ile takip edilen başka bir dRTA'lı olguda bilateral GVKS bulunduğunu bildirmiştir. dRTA'ya neden olan gen mutasyonları ile GVKS arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, GVKS'nın hem ATP6V1B1 hem de ATP6V0A4 genlerinde mutasyon bulunan bireylerde bulunabildiği görülmektedir. Joshua ve ark. (132), ATP6V1B1 geninde mutasyon bulunan 5 dRTA'lı bireyin 4'ünde, Andreucci ve ark. (133) ise ATP6V0A4 mutasyonu bulunduran bir bireyde bilateral GVKS tespit etmiştir. Altı dRTA'lı çocuk ile yapılan bir çalışmada ise ATP6V1B1 mutasyonu bulunan çocukların her ikisinde ve ATP6V0A4 mutasyonu bulunan 4 çocuktan 1'inde GVKS saptanmıştır (116). ATP6V1B1 mutasyonu bulunan, işitme eşiklerinde dalgalanma ve tekrarlayan vertigo atakları ile takip edilen bir birey ile yapılan bir olgu çalışmada bilateral GVKS tespit edildiği ve bu bireyde işitme eşiklerindeki kötüleşmelerden birinin hafif kafa darbesi, diğerinin ise soğuk algınlığını sonrası gerçekleştiği bildirilmektedir (156).

Literatürde, GVKS'nin Pendred ve BOR sendromlarında da sıklıkla görüldüğü bilinmektedir. Ancak bu sendromlarda GVKS'ya genellikle başka koklear anomalilerin de eşlik ettiği bildirilmektedir (80, 160). dRTA'lı bireylerle yapılan çalışmalarda ise genellikle tespit edilen tek koklear anomalinin GVKS olduğu görülmektedir (17, 132). Bu durumun, Pendred sendromuna neden olan pendrin geni (SLC26A4) ile BOR sendromuna neden olan EYA1 geninin kokleada birçok farklı bölgede temsil edilirken, dRTA'ya neden olan ATP6V1B1 ve ATP6V0A4 genlerinin kokleada daha sınırlı bölgede temsil edilmesi ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, bu sendromlarda işitme kaybının baş travması veya viral enfeksiyonlar sonucu artmasının, bu tür stres durumlarının gen mutasyonlarına karşı geliştirilen muhtemel bir telafi etme mekanizmasını bozucu etki göstermesi ile ilişkili olabileceği de bildirilmektedir (132).



Literatürde, daha erken başlangıçlı ve daha ileri derece işitme kaybı bulunan dRTA vakalarında GVKS'nin açıkça daha belirgin olduğu (17), ayrıca; kulaklar arasında farklı derecelerde işitme kaybı bulunan vakalarda GVKS'nin daha belirgin olduğu kulakta işitme kaybının daha ileri derecede olduğunu bildirilmektedir (157). dRTA'da görülen GVKS'nin, gen mutasyonlarının neden olduğu hidroelektrik dengesizliğin, fetal yaşam boyunca ve doğumdan sonraki ilk 3-4 yılda vestibüler kanalın anormal bir şekilde büyümesine neden olması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (17). Bununla birlikte, dRTA'lı bireylerde GVKS'nin net patofizyolojisi ve gen mutasyonları ile arasındaki ilişki henüz net olarak açıklığa kavuşturulamamıştır.

Çalışmada, radyolojik görüntülemesi yapılan, sensörinöral veya mikst tip işitme kaybı olan 8 bireyin 6'sında bilateral GVKS tespit edilmiştir. Bu bireylerin 4'ünde ATP6V1B1 mutasyonu bulunmaktadır, 2'sinde ise gen mutasyonu belli değildir. GVKS bulunan bireylerin 2'sinde mikst, 4'ünde sensörinöral tip işitme kaybı tespit edilmiştir. Bu bireylerde işitme kaybının derecesi orta ve çok ileri arasında değişmektedir. KBB ve Odyoloji takibi yönünden dRTA tanısı almış bireylerde GVKS olup olmadığının belirlenmesi oldukça önemlidir. Birey ve/veya ailesine olası risklerin ve dikkat edilecek hususların yanı sıra düzenli odyolojik takibin öneminin anlatılması bu bireylere odyolojik yaklaşımda dikkatle üzerinde durulması gereken bir konudur.

dRTA tanısı almış bireylerde gerek doğumsal gerekse geç başlangıçlı ve ilerleyen karakterde işitme kaybı görülmesi erken tanı ve doğru odyolojik müdahalenin önemini arttırmaktadır. İşitme kaybının yaşamın erken döneminde tanılanması ile işitsel nöromaturasyon açısından kritik yaşlarda işitme cihazı veya koklear implant kullanılması mümkün hale gelecek, bu sayede bu bireylerin mevcut işitmelerini maksimum düzeyde kullanmaları ile yaşam kalitelerinin artması sağlanabilecektir. Çalışmaya dahil olan bireylerin yenidoğan işitme taraması sonuçlarına ilişkin edinilen bilgiler doğrultusunda 8 bireyin yenidoğan işitme taraması sonucuna ulaşılabilmiştir. ATP6V1B1 geninde mutasyon olan ve yenidoğan işitme taramasından geçen 2 bireyden birinde bir kulağında hafif diğer kulağında ise orta ileri derece işitme kaybı olması ve işitme cihazı kullanması dRTA'da görülen işitme

kaybının daha iyi anlaşılmasında yenidoğan işitme taramasının önemini ortaya koymaktadır.

dRTA, farklı gen mutasyonlarının görülmesinin yanı sıra işitme kaybı tipi ve derecesinde homojenlik görülmemesi, halen etkili olan farklı gen mutasyonlarının bulunması, işitme kaybının doğumsal olmasının yanı sıra geç başlangıç ve progresyon da görülmesi ve sıklıkla GVKS'nun da eşlik ettiğinin bildirilmesi, dRTA tanısı almış bireylere ilişkin odyolojik takip protokolü üzerinde çalışılmasının yararlı olacağını göstermektedir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

İşitme kaybının eşlik ettiği sendromların klinisyenler tarafından iyi bilinmesi bu sendromlara sahip bireylerde işitme kaybının erken tespiti, düzenli takibi ve bu hastalara uygun müdahale yöntemlerinin zamanında uygulanması için oldukça önemlidir. Özellikle pediatrik grupta işitme kaybının sosyal, duygusal ve bilişsel birçok etkisi bulunmaktadır. Bu etkilerin en aza indirilmesi zamanında ve bütüncül bir odyolojik değerlendirme ile mümkün olmaktadır. Bu çalışmada, dRTA'lı bireylerde odyolojik bulguları kapsamlı bir test bataryası ile değerlendirmek, dRTA'ya neden olan farklı gen mutasyonları ile işitme kaybı arasındaki ilişkiyi açıklamak, dRTA'lı bireylerde etkin odyolojik değerlendirme ve düzenli odyolojik takibin önemine vurgu yaparak bu hasta grubu ile çalışan klinisyenler açısından farkındalık yaratmak amaçlanmıştır. Bu çalışmadan elde edilen bulgular aşağıdaki gibidir:

1. dRTA'lı bireylerde anne-baba arasında akrabalık görülme oranı yüksektir. Bu bireylerin anne-babaları arasında en çok görülen akraba evliliği türü birinci derece kuzen evliliğidir.
2. dRTA'da işitme kaybının tanı yaşı bireyler arasında değişkenlik göstermektedir. Bireylerde işitme kaybı yaşamın erken dönemlerinde tanılanabileceği gibi, yetişkinlik döneminde geç başlangıçlı işitme kaybı tanısı alan bireyler de bulunmaktadır.
3. Bu çalışmaya dahil edilen bireylerde dRTA ile ilişkili olduğu bilinen ATP6V1B1, ATP6V0A4, SLC4A2 ve WDR72 genlerinde mutasyonlar bulunmaktadır.
4. ATPV1B1 geninde mutasyon bulunan 7 bireyin tümünde, ATP6V0A4 geninde mutasyon bulunan 6 bireyin 1'inde ve SLC4A2 geninde mutasyon bulunan 1 bireyde işitme kaybı görülmektedir.
5. ATP6V1B1 mutasyonu bulunan bireylerde işitme kaybı görülme oranının ATP6V0A4 mutasyonu bulunanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

6. ATP6V0A4 mutasyonu bulunan bireylerde normal işitme görülme oranının ATP6V1B1 mutasyonu bulunanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

7. Bu çalışmaya katılan bireylerde, ATP6V1B1 geninde meydana gelen mutasyonların hastalığa neden olan diğer gen mutasyonlarına göre daha ileri derecelerde işitme kaybına sebep olduğu belirlenmiştir.

8. dRTA'lı bireylerde iletim, sensörinöral ya da mikst tip işitme kaybı görülebilmektedir.

9. dRTA'lı bireylerde işitme eşiklerinin yüksek frekanslara doğru arttığı belirlenmiştir.

10. dRTA'lı bireylerde işitme kaybı zaman içinde ilerleme göstermektedir. İşitme kaybında zaman içinde meydana gelen ilerleme nedeni ile bazı bireylerde işitme cihazı yetersiz kalmakta ve bu bireylerin koklear implant için yönlendirilmesi önerilmektedir.

11. Yenidoğan işitme taraması (YDİT), dRTA'lı bireylerde işitme kaybının erken teşhisi için büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle, bu bireylerle ilk karşılaşan hekimin ya da bireylerin takibini yapan pediatristin YDİT sonucunu sorgulaması önerilmektedir.

12. dRTA'lı bireylerde işitme kaybının geç başlangıçlı ortaya çıkma ve zaman içinde ilerleme olasılığı bu bireylerde düzenli odyolojik takibi gerekli kılmaktadır. Bu nedenle hem pediatrişlerin hem de odyologların dRTA'da görülen işitme kaybının özellikleri hakkında bilgi sahibi olmasının, doğru yönlendirmeleri ve düzenli takipleri yapmasının bu bireylerde işitme kaybının yönetimi ve bireylerin hayat kaliteleri açısından büyük önem taşıdığı göz önünde bulundurulmalıdır.

13. dRTA'da, GVKS sık görülen bulgular arasındadır. Bu nedenle dRTA'lı bireylerin odyolojik değerlendirme sonrasında radyolojik görüntüleme için yönlendirilmeleri ve GVKS tespit edilen durumda ailelere gerekli bilgilendirme ve uyarıların yapılması önerilmektedir.

14. dRTA tanısı almış bireylere ilişkin odyolojik takip protokolü üzerinde çalışılması önerilmektedir.

**KAYNAKLAR**

1. Peters TA, Monnens LA, Cremers CW, Curfs JH. Genetic disorders of transporters/channels in the inner ear and their relation to the kidney. *Pediatric Nephrology*. 2004;19(11):1194-201.
2. Karet FE, Finberg KE, Nelson RD, Nayir A, Mocan H, Sanjad SA, et al. Mutations in the gene encoding B1 subunit of H<sup>+</sup>-ATPase cause renal tubular acidosis with sensorineural deafness. *Nature genetics*. 1999;21(1):84.
3. Rodríguez-Soriano J. New insights into the pathogenesis of renal tubular acidosis—from functional to molecular studies. *Pediatric Nephrology*. 2000;14(12):1121-36.
4. Karet FE. Inherited distal renal tubular acidosis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2002;13(8):2178-84.
5. Stover E, Borthwick K, Bavalia C, Eady N, Fritz D, Rungroj N, et al. Novel ATP6V1B1 and ATP6V0A4 mutations in autosomal recessive distal renal tubular acidosis with new evidence for hearing loss. *Journal of medical genetics*. 2002;39(11):796-803.
6. Gil H, Santos F, García E, Álvarez MV, Ordóñez FA, Málaga S, et al. Distal RTA with nerve deafness: clinical spectrum and mutational analysis in five children. *Pediatric Nephrology*. 2007;22(6):825.
7. Lorente-Cánovas B, Ingham N, Norgett EE, Golder ZJ, Frankl FEK, Steel KP. Mice deficient in H<sup>+</sup>-ATPase  $\alpha$ 4 subunit have severe hearing impairment associated with enlarged endolymphatic compartments within the inner ear. *Disease models & mechanisms*. 2013;6(2):434-42.
8. Subasioglu Uzak A, Cakar N, Comak E, Yalcinkaya F, Tekin M. ATP6V1B1 mutations in distal renal tubular acidosis and sensorineural hearing loss: clinical and genetic spectrum of five families. *Renal failure*. 2013;35(9):1281-4.
9. Stanković KM, Brown D, Alper SL, Adams JC. Localization of pH regulating proteins H<sup>+</sup> ATPase and Cl<sup>-</sup> HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> exchanger in the guinea pig inner ear. *Hearing research*. 1997;114(1-2):21-34.
10. Battle D, Haque SK. Genetic causes and mechanisms of distal renal tubular acidosis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012;27(10):3691-704.
11. Caldas A, Broyer M, Dechaux M, Kleinknecht C. Primary distal tubular acidosis in childhood: clinical study and long-term follow-up of 28 patients. *The Journal of pediatrics*. 1992;121(2):233-41.
12. Vargas-Poussou R, Houillier P, Le Pottier N, Strompf L, Loirat C, Baudouin V, et al. Genetic investigation of autosomal recessive distal renal tubular acidosis: evidence for early sensorineural hearing loss associated with mutations in the ATP6V0A4 gene. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006;17(5):1437-43.

13. Palazzo V, Provenzano A, Becherucci F, Sansavini G, Mazzinghi B, Orlandini V, et al. The genetic and clinical spectrum of a large cohort of patients with distal renal tubular acidosis. *Kidney international*. 2017;91(5):1243-55.
14. Soriano JR. Renal tubular acidosis: the clinical entity. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2002;13(8):2160-70.
15. Zeinali F, Mohseni M, Fadaee M, Fattahi Z, Najmabadi H, Otukesh H, et al. Investigation of ATP6V1B1 and ATP6V0A4 genes causing hereditary hearing loss associated with distal renal tubular acidosis in Iranian families. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2014;128(12):1056-9.
16. Zakzouk SM, Sobki SH, Mansour F, Al Anazy FH. Hearing impairment in association with distal renal tubular acidosis among Saudi children. *The Journal of Laryngology & Otology*. 1995;109(10):930-4.
17. Berrettini S, Ravecca F, Forli F, Massimetti M, Franceschini SS, Neri E. Distal renal tubular acidosis associated with isolated large vestibular aqueduct and sensorineural hearing loss. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. 2002;111(5):385-91.
18. Arnold W. Inner ear and renal diseases. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. 1984;93(4\_suppl):119-24.
19. Quick CA, Fish A, Brown C. The relationship between cochlea and kidney. *The Laryngoscope*. 1973;83(9):1469-82.
20. Alport AC. Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis. *British medical journal*. 1927;1(3454):504.
21. Schneider WJ, Becker EL. Acute transient hearing loss after ethacrynic acid therapy. *Archives of internal medicine*. 1966;117(5):715-7.
22. Pillay VG, Schwartz F, Aimi K, Kark R. Transient and permanent deafness following treatment with ethacrynic acid in renal failure. *Annals of Internal Medicine*. 1969;70(5):1095-.
23. Lane AZ, Wright GE, Blair DC. Ototoxicity and nephrotoxicity of amikacin: an overview of phase II and phase III experience in the United States. *The American journal of medicine*. 1977;62(6):911-8.
24. Bazzi C, Venturini C, Pagani C, Arrigo G, D'Amico G. Hearing loss in short-and long-term haemodialysed patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1995;10(10):1865-8.
25. Izzedine H, Tankere F, Launay-Vacher V, Deray G. Ear and kidney syndromes: molecular versus clinical approach. *Kidney international*. 2004;65(2):369-85.
26. Torban E, Goodyer P. The kidney and ear: emerging parallel functions. *Annual review of medicine*. 2009;60:339-53.
27. Abbasi AH, Ramadan R, Hoffman A, Abassi Z. Kidney-ear axis. *cancer*. 2007;6:9.
28. Jin Z, Uhlen I, Wei-Jia K, Mao-Li D. Cochlear homeostasis and its role in genetic deafness. *Journal of Otology*. 2009;4(1):15-22.

29. Liu X, Mohamed JA, Ruan R. Analysis of differential gene expression in the cochlea and kidney of mouse by cDNA microarrays. *Hearing research*. 2004;197(1-2):35-43.
30. Lang F, Vallon V, Knipper M, Wangemann P. Functional significance of channels and transporters expressed in the inner ear and kidney. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2007;293(4):C1187-C208.
31. Wangemann P, Schacht J. Homeostatic mechanisms in the cochlea. *The cochlea*: Springer; 1996. p. 130-85.
32. Wangemann P. Supporting sensory transduction: cochlear fluid homeostasis and the endocochlear potential. *The Journal of physiology*. 2006;576(1):11-21.
33. Stöver T, Diensthuber M. Molecular biology of hearing. *GMS current topics in otorhinolaryngology, head and neck surgery*. 2011;10.
34. v. Békésy G. DC potentials and energy balance of the cochlear partition. *The Journal of the Acoustical Society of America*. 1951;23(5):576-82.
35. Davis H. Biophysics and physiology of the inner ear. *Physiological reviews*. 1957;37(1):1-49.
36. Kramer S, Brown DK. *Audiology: science to practice*: Plural Publishing; 2018.
37. Clark WW, Ohlemiller KK. *Anatomy and physiology of hearing for audiologists*: Singular Publishing Group; 2008.
38. Ando M, Takeuchi S. Immunological identification of an inward rectifier K<sup>+</sup> channel (Kir4. 1) in the intermediate cell (melanocyte) of the cochlear stria vascularis of gerbils and rats. *Cell and tissue research*. 1999;298(1):179-83.
39. Marcus DC, Wu T, Wangemann P, Kofuji P. KCNJ10 (Kir4. 1) potassium channel knockout abolishes endocochlear potential. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2002;282(2):C403-C7.
40. Bockenhauer D, Feather S, Stanescu HC, Bandulik S, Zdebik AA, Reichold M, et al. Epilepsy, ataxia, sensorineural deafness, tubulopathy, and KCNJ10 mutations. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(19):1960-70.
41. Abdelhadi O, Iancu D, Stanescu H, Kleta R, Bockenhauer D. EAST syndrome: Clinical, pathophysiological, and genetic aspects of mutations in KCNJ10. *Rare Diseases*. 2016;4(1):e1195043.
42. Hibino H, Nin F, Tsuzuki C, Kurachi Y. How is the highly positive endocochlear potential formed? The specific architecture of the stria vascularis and the roles of the ion-transport apparatus. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*. 2010;459(4):521-33.
43. Kros CJ. Physiology of mammalian cochlear hair cells. *The cochlea*: Springer; 1996. p. 318-85.
44. Marcotti W, Kros CJ. Developmental expression of the potassium current IK, n contributes to maturation of mouse outer hair cells. *The Journal of Physiology*. 1999;520(3):653-60.



45. Rüttiger L, Sausbier M, Zimmermann U, Winter H, Braig C, Engel J, et al. Deletion of the Ca<sup>2+</sup>-activated potassium (BK)  $\alpha$ -subunit but not the BK $\beta$ 1-subunit leads to progressive hearing loss. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004;101(35):12922-7.
46. Talebizadeh Z, Kelley PM, Askew JW, Beisel KW, Smith SD. Novel mutation in the KCNQ4 gene in a large kindred with dominant progressive hearing loss. *Human mutation*. 1999;14(6):493-501.
47. Marcus DC, Chiba T. K<sup>+</sup> and Na<sup>+</sup> absorption by outer sulcus epithelial cells. *Hearing research*. 1999;134(1-2):48-56.
48. Sterkers O, Saumon G, Tran Ba Huy P, Ferrary E, Amiel C. Electrochemical heterogeneity of the cochlear endolymph: effect of acetazolamide. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 1984;246(1):F47-F53.
49. Tanaka F, Whitworth CA, Rybak LP. Round window pH manipulation alters the ototoxicity of systemic cisplatin. *Hearing research*. 2004;187(1-2):44-50.
50. Wangemann P, Nakaya K, Wu T, Maganti RJ, Itza EM, Sanneman JD, et al. Loss of cochlear HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> secretion causes deafness via endolymphatic acidification and inhibition of Ca<sup>2+</sup> reabsorption in a Pendred syndrome mouse model. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2007;292(5):F1345-F53.
51. Ikeda K, Kusakari J, Takasaka T, Saito Y. Early effects of acetazolamide on anionic activities of the guinea pig endolymph: evidence for active function of carbonic anhydrase in the cochlea. *Hearing research*. 1987;31(3):211-6.
52. Wangemann P, Itza EM, Albrecht B, Wu T, Jabba SV, Maganti RJ, et al. Loss of KCNJ10 protein expression abolishes endocochlear potential and causes deafness in Pendred syndrome mouse model. *BMC medicine*. 2004;2(1):30.
53. Reardon W, O Mahoney C, Trembath R, Jan H, Phelps P. Enlarged vestibular aqueduct: a radiological marker of pendred syndrome, and mutation of the PDS gene. *Qjm*. 2000;93(2):99-104.
54. Kalatzis V, Petit C. The fundamental and medical impacts of recent progress in research on hereditary hearing loss. *Human molecular genetics*. 1998;7(10):1589-97.
55. Bitner-Glindzicz M. Hereditary deafness and phenotyping in humans. *British medical bulletin*. 2002;63(1):73-94.
56. Morton N. Genetic epidemiology of hearing impairment. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1991;630(1):16-31.
57. Ozturk O, Silan F, Oghan F, Egeli E, Belli S, Tokmak A, et al. Evaluation of deaf children in a large series in Turkey. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2005;69(3):367-73.
58. Tekin M, Arıcı ZS. Genetic epidemiological studies of congenital/prelingual deafness in Turkey: population structure and mating type are major determinants of mutation identification. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2007;143(14):1583-91.

59. Introduction to Genes and Disease [Internet]. [Erişim Tarihi 11 Kasım 2019]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22185/>.
60. Lin J, Ozeki M, Javel E, Zhao Z, Pan W, Schlentz E, et al. Identification of gene expression profiles in rat ears with cDNA microarrays. *Hearing research*. 2003;175(1-2):2-13.
61. Grundfast KM, Atwood JL, Chuong D. Genetics and molecular biology of deafness. *Otolaryngologic clinics of North America*. 1999;32(6):1067-88.
62. Angeli S, Lin X, Liu XZ. Genetics of hearing and deafness. *The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology*. 2012;295(11):1812-29.
63. Van Camp G SR. Hereditary Hearing Loss Homepage [Internet]. [Erişim Tarihi 11 Kasım 2019]. Erişim adresi: <https://hereditaryhearingloss.org>.
64. Tekin M, Arnos KS, Pandya A. Advances in hereditary deafness. *The Lancet*. 2001;358(9287):1082-90.
65. 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. *Human molecular genetics*. 1997;6(12):2173-7.
66. 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. *The American Journal of Human Genetics*. 1998;62(4):792-9.
67. Parker M, Bitner-Glindzicz M. Genetic investigations in childhood deafness. *Archives of disease in childhood*. 2015;100(3):271-8.
68. Gorlin RJ, Gorlin RJ, Toriello HV, Cohen MM. Hereditary hearing loss and its syndromes: Oxford University Press, USA; 1995.
69. Chen LF, Kaye D. Current use for old antibacterial agents: polymyxins, rifamycins, and aminoglycosides. *Infectious Disease Clinics*. 2009;23(4):1053-75.
70. Wargo KA, Edwards JD. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity. *Journal of pharmacy practice*. 2014;27(6):573-7.
71. Humes HD. Insights into ototoxicity. 1999.
72. Rybak LP, Whitworth CA, Mukherjea D, Ramkumar V. Mechanisms of cisplatin-induced ototoxicity and prevention. *Hearing research*. 2007;226(1-2):157-67.
73. Rybak L, Ramkumar V. Ototoxicity. *Kidney international*. 2007;72(8):931-5.
74. Rybak L. Ototoxicity of loop diuretics. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 1993;26(5):829-44.
75. Ding D, Liu H, Qi W, Jiang H, Li Y, Wu X, et al. Ototoxic effects and mechanisms of loop diuretics. *Journal of otology*. 2016;11(4):145-56.

76. Melnick M, Bixler D, Nance WE, Silk K, Yune H. Familial branchio-oto-renal dysplasia: a new addition to the branchial arch syndromes. *Clinical genetics*. 1976;9(1):25-34.
77. Kalatzis V, Sahly I, El-Amraoui A, Petit C. Eya1 expression in the developing ear and kidney: towards the understanding of the pathogenesis of Branchio-Oto-Renal (BOR) syndrome. *Developmental dynamics: an official publication of the American Association of Anatomists*. 1998;213(4):486-99.
78. Hsu A, Desai N, Paldino M. The Unwound Cochlea: A Specific Imaging Marker of Branchio-Oto-Renal Syndrome. *American Journal of Neuroradiology*. 2018;39(12):2345-9.
79. Fraser F, Sproule J, Halal F, Optiz JM. Frequency of the branchio-oto-renal (BOR) syndrome in children with profound hearing loss. *American journal of medical genetics*. 1980;7(3):341-9.
80. Chen A, Francis M, Ni L, Cremers CW, Kimberling WJ, Sato Y, et al. Phenotypic manifestations of branchiootorenal syndrome. *American journal of medical genetics*. 1995;58(4):365-70.
81. 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 and identifies a novel gene family. *Nature genetics*. 1997;15(2):157.
82. Townes PL, Brocks ER. Hereditary syndrome of imperforate anus with hand, foot, and ear anomalies. *The Journal of pediatrics*. 1972;81(2):321-6.
83. Powell CM, Michaelis RC. Townes-brocks syndrome. *Journal of medical genetics*. 1999;36(2):89-93.
84. Barakat AY, D'Albora JB, Martin MM, Jose PA. Familial nephrosis, nerve deafness, and hypoparathyroidism. *The Journal of pediatrics*. 1977;91(1):61-4.
85. Bilous RW, Murty G, Parkinson DB, Thakker RV, Coulthard MG, Burn J, et al. Autosomal dominant familial hypoparathyroidism, sensorineural deafness, and renal dysplasia. *New England Journal of Medicine*. 1992;327(15):1069-74.
86. van Looij MA, Meijers-Heijboer H, Beetz R, Thakker RV, Christie PT, Feenstra LW, et al. Characteristics of hearing loss in HDR (hypoparathyroidism, sensorineural deafness, renal dysplasia) syndrome. *Audiology and Neurotology*. 2006;11(6):373-9.
87. Belge H, Dahan K, Cambier J-F, Benoit V, Morelle J, Bloch J, et al. Clinical and mutational spectrum of hypoparathyroidism, deafness and renal dysplasia syndrome. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2016;32(5):830-7.
88. Barakat AJ, Raygada M, Rennert OM. Barakat syndrome revisited. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2018;176(6):1341-8.
89. Van Esch H, Groenen P, Nesbit MA, Schuffenhauer S, Lichtner P, Vanderlinden G, et al. GATA3 haplo-insufficiency causes human HDR syndrome. *Nature*. 2000;406(6794):419.

90. Hebert SC. Bartter syndrome. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2003;12(5):527-32.
91. Lee BH, Cho HY, Lee H, Han KH, Kang HG, Ha IS, et al. Genetic basis of Bartter syndrome in Korea. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011;27(4):1516-21.
92. Nozu K, Inagaki T, Fu X, Nozu Y, Kaito H, Kanda K, et al. Molecular analysis of digenic inheritance in Bartter syndrome with sensorineural deafness. *Journal of medical genetics*. 2008;45(3):182-6.
93. Bekheirnia MR, Reed B, Gregory MC, McFann K, Shamshirsaz AA, Masoumi A, et al. Genotype–phenotype correlation in X-linked Alport syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;21(5):876-83.
94. Zehnder AF, Adams JC, Santi PA, Kristiansen AG, Wacharasindhu C, Mann S, et al. Distribution of type IV collagen in the cochlea in Alport syndrome. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2005;131(11):1007-13.
95. Harvey SJ, Mount R, Sado Y, Naito I, Ninomiya Y, Harrison R, et al. The inner ear of dogs with X-linked nephritis provides clues to the pathogenesis of hearing loss in X-linked Alport syndrome. *The American journal of pathology*. 2001;159(3):1097-104.
96. Kruegel J, Rubel D, Gross O. Alport syndrome—insights from basic and clinical research. *Nature Reviews Nephrology*. 2013;9(3):170.
97. Hamm LL, Nakhoul N, Hering-Smith KS. Acid-base homeostasis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2015;10(12):2232-42.
98. Lightwood R. Calcium infraction of kidney in infants. *Arch Dis Child*. 1935;10:205-6.
99. Albright F, Burnett CH, Parson W, Reifenstein Jr E, Roos A. Osteomalacia and late rickets. The various etiologies met in the United States with emphasis on that resulting from a specific form of renal acidosis, the therapeutic indications for each etiological sub-group, and the relationship between osteomalacia and Milkman's syndrome. *Medicine, Baltimore*. 1946;25:399-479.
100. Pines KL, Mudge GH. Renal tubular acidosis with osteomalacia: Report of three cases. *The American journal of medicine*. 1951;11(3):302-11.
101. McSherry E, Sebastian A, Morris RC. Renal tubular acidosis in infants: the several kinds, including bicarbonate-wasting, classic renal tubular acidosis. *The Journal of clinical investigation*. 1972;51(3):499-514.
102. Battle D, Ghanekar H, Jain S, Mitra A. Hereditary distal renal tubular acidosis: new understandings. *Annual review of medicine*. 2001;52(1):471-84.
103. Golembiewska E, Ciechanowski K. Renal tubular acidosis--underrated problem? *Acta biochimica polonica*. 2012;59(2).
104. Peces R. Long-term follow-up in distal renal tubular acidosis with sensorineural deafness. *Pediatric Nephrology*. 2000;15(1-2):63-5.

105. Caruana RJ, Barish CF, Buckalew Jr VM. Complete distal renal tubular acidosis in systemic lupus: clinical and laboratory findings. *American Journal of Kidney Diseases*. 1985;6(1):59-63.
106. Karet FE. Distal renal tubular acidosis. Lifton RP SS, Giebisch GH, Seldin DW, editörs. *Genetic diseases of the kidney*. USA: Academic Press; 2009.
107. Pereira P, Miranda D, Oliveira E, Simões e Silva A. Molecular pathophysiology of renal tubular acidosis. *Current genomics*. 2009;10(1):51-9.
108. Batlle D, Moorthi K, Schlueter W, Kurtzman N, editors. *Distal renal tubular acidosis and the potassium enigma*. Seminars in nephrology; 2006: Elsevier.
109. Gil-Peña H, Mejía N, Santos F. Renal tubular acidosis. *The Journal of pediatrics*. 2014;164(4):691-8. e1.
110. Wagner S, Vogel R, Lietzke R, Koob R, Drenckhahn D. Immunochemical characterization of a band 3-like anion exchanger in collecting duct of human kidney. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 1987;253(2):F213-F21.
111. Bruce LJ, Cope DL, Jones GK, Schofield AE, Burley M, Povey S, et al. Familial distal renal tubular acidosis is associated with mutations in the red cell anion exchanger (Band 3, AE1) gene. *The Journal of clinical investigation*. 1997;100(7):1693-707.
112. Karet F, Gainza F, Györy A, Unwin R, Wrong O, Tanner M, et al. Mutations in the chloride-bicarbonate exchanger gene AE1 cause autosomal dominant but not autosomal recessive distal renal tubular acidosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998;95(11):6337-42.
113. Yenchitsomanus P-t, Kittanakom S, Rungroj N, Cordat E, Reithmeier RA. Molecular mechanisms of autosomal dominant and recessive distal renal tubular acidosis caused by SLC4A1 (AE1) mutations. *Journal of molecular and genetic medicine: an international journal of biomedical research*. 2005;1(2):49.
114. Swayamprakasam AP, Stover E, Norgett E, Blake-Palmer KG, Cunningham MJ, Karet FE. Importance of early audiologic assessment in distal renal tubular acidosis. *International medical case reports journal*. 2011;4:7.
115. Bajaj G, Quan A. Renal tubular acidosis and deafness: report of a large family. *American journal of kidney diseases*. 1996;27(6):880-2.
116. Gao Y, Xu Y, Li Q, Lang Y, Dong Q, Shao L. Mutation analysis and audiologic assessment in six Chinese children with primary distal renal tubular acidosis. *Renal failure*. 2014;36(8):1226-32.
117. Valles P, Lapointe MS, Wysocki J, Batlle D, editors. *Kidney vacuolar H<sup>+</sup>-ATPase: physiology and regulation*. Seminars in nephrology; 2006: Elsevier.
118. Toei M, Saum R, Forgac M. Regulation and isoform function of the V-ATPases. *Biochemistry*. 2010;49(23):4715-23.
119. Miranda KC, Karet FE, Brown D. An extended nomenclature for mammalian V-ATPase subunit genes and splice variants. *PLoS One*. 2010;5(3):e9531.

120. Nishi T, Forgac M. The vacuolar (H<sup>+</sup>)-ATPases—nature's most versatile proton pumps. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2002;3(2):94.
121. Brown D, Lui B, Gluck S, Sabolic I. A plasma membrane proton ATPase in specialized cells of rat epididymis. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 1992;263(4):C913-C6.
122. Forgac M. Vacuolar ATPases: rotary proton pumps in physiology and pathophysiology. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2007;8(11):917.
123. Jefferies KC, Cipriano DJ, Forgac M. Function, structure and regulation of the vacuolar (H<sup>+</sup>)-ATPases. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2008;476(1):33-42.
124. Couloigner V, Teixeira M, Hulin P, Sterkers O, Bichara M, Escoubet B, et al. Effect of locally applied drugs on the pH of luminal fluid in the endolymphatic sac of guinea pig. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2000;279(5):R1695-R700.
125. Karet FE, Finberg KE, Nayir A, Bakkaloglu A, Ozen S, Hulton SA, et al. Localization of a gene for autosomal recessive distal renal tubular acidosis with normal hearing (rdRTA2) to 7q33-34. *The American Journal of Human Genetics*. 1999;65(6):1656-65.
126. Kose E, Sirin Kose S, Alparslan C, Kasap Demir B, Berdeli A, Mutlubas Ozsan F, et al. Val2Ala mutation in the Atp6v0a4 gene causes early-onset sensorineural hearing loss in children with recessive distal renal tubular acidosis: a case report. *Renal failure*. 2014;36(5):808-10.
127. Valvassori GE, Clemis JD. The large vestibular aqueduct syndrome. *The Laryngoscope*. 1978;88(5):723-8.
128. Krombach GA, Honnef D, Westhofen M, Di Martino E, Günther RW. Imaging of congenital anomalies and acquired lesions of the inner ear. *European radiology*. 2008;18(2):319.
129. Macielak RJ, Mattingly JK, Findlen UM, Moberly AC, Malhotra PS, Adunka OF. Audiometric findings in children with unilateral enlarged vestibular aqueduct. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2019;120:25-9.
130. Aimoni C, Ciorba A, Cerritelli L, Ceruti S, Skarżyński P, Hatzopoulos S. Enlarged vestibular aqueduct: Audiological and genetical features in children and adolescents. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2017;101:254-8.
131. Shinjo Y, Kaga K, Igarashi T. Distal renal tubular acidosis associated with large vestibular aqueduct and sensorineural hearing loss. *Acta oto-laryngologica*. 2005;125(6):667-70.
132. Joshua B, Kaplan D, Raveh E, Lotan D, Anikster Y. Audiometric and imaging characteristics of distal renal tubular acidosis and deafness. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2008;122(2):193-8.

133. Andreucci E, Bianchi B, Carboni I, Lavoratti G, Mortilla M, Fonda C, et al. Inner ear abnormalities in four patients with dRTA and SNHL: clinical and genetic heterogeneity. *Pediatric Nephrology*. 2009;24(11):2147-53.
134. Northern JL, Downs MP. *Hearing in children*: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
135. Jerger J. Clinical experience with impedance audiometry. *Archives of otolaryngology*. 1970;92(4):311-24.
136. Enerbäck S, Nilsson D, Edwards N, Heglind M, Alkanderi S, Ashton E, et al. Acidosis and deafness in patients with recessive mutations in FOXI1. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2018;29(3):1041-8.
137. Rungroj N, Nettuwakul C, Sawasdee N, Sangnual S, Deejai N, Misgar RA, et al. Distal renal tubular acidosis caused by tryptophan-aspartate repeat domain 72 (WDR72) mutations. *Clinical genetics*. 2018;94(5):409-18.
138. Royer P, Broyer M. L'acidose rénale au cours des tubulopathies congénitales. *Proceedings of Actualites Nephrologiques de l'Hopital Necker, Flammarion Paris*. 1967:73-92.
139. Norgett EE, Golder ZJ, Lorente-Cánovas B, Ingham N, Steel KP, Frankl FEK. Atp6v0a4 knockout mouse is a model of distal renal tubular acidosis with hearing loss, with additional extrarenal phenotype. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012;109(34):13775-80.
140. Li X, Chai Y, Tao Z, Li L, Huang Z, Li Y, et al. Novel mutations in ATP6V0A4 are associated with atypical progressive sensorineural hearing loss in a Chinese patient with distal renal tubular acidosis. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2012;76(1):152-4.
141. Rare Disease Database [Internet]. [Erişim Tarihi 12 Aralık 2019]. Erişim adresi: [https://rarediseases.org/?s=P&post\\_type=rare-diseases](https://rarediseases.org/?s=P&post_type=rare-diseases).
142. İstatistiklerle Aile, 2016 [Internet]. 2017 [Erişim Tarihi 07 Aralık 2019]. Erişim adresi: <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=24646>.
143. Kaplan S, Pinar G, Kaplan B, Aslantekin F, Karabulut E, Ayar B, et al. The prevalence of consanguineous marriages and affecting factors in Turkey: a national survey. *Journal of biosocial science*. 2016;48(5):616-30.
144. Hamamy H. Consanguineous marriages: preconception consultation in primary health care settings. *J Community Genet*. 2012 Jul; 3 (3): 185–92.
145. Vidarsson H, Westergren R, Heglind M, Blomqvist SR, Breton S, Enerbäck S. The forkhead transcription factor Foxi1 is a master regulator of vacuolar H<sup>+</sup>-ATPase proton pump subunits in the inner ear, kidney and epididymis. *PloS one*. 2009;4(2):e4471.
146. Misgar R, Hassan Z, Wani A, Bashir M. Amelogenesis imperfecta with distal renal tubular acidosis: A novel syndrome? *Indian journal of nephrology*. 2017;27(3):225.

147. Zhang H, Koruyucu M, Seymen F, Kasimoglu Y, Kim J-W, Tinawi S, et al. WDR72 Mutations Associated with Amelogenesis Imperfecta and Acidosis. *Journal of dental research*. 2019;98(5):541-8.
148. Jobst-Schwan T, Klämbt V, Tarsio M, Heneghan JF, Majmundar AJ, Shril S, et al. Whole exome sequencing identified ATP6V1C2 as a novel candidate gene for recessive distal renal tubular acidosis. *Kidney International*. 2019.
149. Lopez-Garcia SC, Emma F, Walsh SB, Fila M, Hooman N, Zaniew M, et al. Treatment and long-term outcome in primary distal renal tubular acidosis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2019;34(6):981-91.
150. Borthwick K, Kandemir N, Topaloglu R, Kornak U, Bakkaloglu A, Yordam N, et al. A phenocopy of CAII deficiency: a novel genetic explanation for inherited infantile osteopetrosis with distal renal tubular acidosis. *Journal of medical genetics*. 2003;40(2):115-21.
151. Myers EN, Stool S. The temporal bone in osteopetrosis. *Archives of Otolaryngology*. 1969;89(3):460-9.
152. Hawke M, Jahn AF, Bailey D. Osteopetrosis of the temporal bone. *Archives of Otolaryngology*. 1981;107(5):278-82.
153. Aksakal MZT, Nayır A, Karet FE. Distal Renal Tubuler Asidozlu Vakalarımızda Sensorinöral İşitme Kaybı ve ATP6V1B1 Gen Mutasyonu İlişkisi. *Çocuk Dergisi*.9(4):172-5.
154. Dou H, Finberg K, Cardell EL, Lifton R, Choo D. Mice lacking the B1 subunit of H<sup>+</sup>-ATPase have normal hearing. *Hearing research*. 2003;180(1-2):76-84.
155. Tian C, Gagnon LH, Longo-Guess C, Korstanje R, Sheehan SM, Ohlemiller KK, et al. Hearing loss without overt metabolic acidosis in ATP6V1B1 deficient MRL mice, a new genetic model for non-syndromic deafness with enlarged vestibular aqueducts. *Human molecular genetics*. 2017;26(19):3722-35.
156. Yashima T, Noguchi Y, Kawashima Y, Rai T, Ito T, Kitamura K. Novel ATP6V1B1 mutations in distal renal tubular acidosis and hearing loss. *Acta otolaryngologica*. 2010;130(9):1002-8.
157. Nikki R, Martin B, Gus OG, Mato N, Elena T, Paul G. Endolymphatic sac enlargement in a girl with a novel mutation for distal renal tubular acidosis and severe deafness. *Case reports in pediatrics*. 2012;2012.
158. Sharifian M, Esfandiar N, Mazaheri S, Kariminejad A, Mohkam M, Dalirani R, et al. Distal renal tubular acidosis and its relationship with hearing loss in children: preliminary report. *Iranian journal of kidney diseases*. 2010;4(3):202.
159. Marcoux AM. Maturation of auditory function related to hearing threshold estimations using the auditory brainstem response during infancy. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2011;75(2):163-70.
160. Phelps P, Coffey R, Trembath R, Luxon L, Grossman A, Britton K, et al. Radiological malformations of the ear in Pendred syndrome. *Clinical radiology*. 1998;53(4):268-73.