

# A szenzorneurális halláscsökkenés genetikai hátterének vizsgálata

Doktori tézisek

**Dr. Kecskeméti Nóra**

Semmelweis Egyetem  
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Gál Anikó, Ph.D., egyetemi adjunktus  
Dr. Szirmai Ágnes, Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Léránt István, Ph.D., egyetemi adjunktus  
Dr. Németh Adrienne, Ph.D., egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. L. Kiss Anna, Ph.D., egyetemi docens  
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Borkó Rezső, Ph.D., osztályvezető főorvos  
Dr. Arányi Zsuzsanna, Ph.D., med.habil

Budapest  
2019

## 1. Bevezetés

Veleszületett halláscsökkenés minden 1000 újszülöttről 1-3 esetben fordul elő, míg a koraszülöttek esetén ez az arány a 4-5%-ot is elérheti. A veleszületett halláscsökkenések 70%-ában valamilyen genetikai eltérés áll a háttérben. A genetikai eredet mellett gyakori ok a fertőző ágensek által okozott halláscsökkenés, illetve a gyógyszer indukálta halláscsökkenések közül az aminoglikozid antibiotikum okozta megbetegedés.

A nem-szindrómás halláscsökkenések háttérében 100-nál is több gént azonosítottak, melyek több mint kétharmada autoszomális recesszív öröklésmenetet mutat, 25%-ban autoszomális domináns, és az esetek 1-2%-ában X-hez kötött és mitokondriális öröklésmenet fordul elő. A nem-szindrómás halláscsökkenések minimum 40%-áért a gap junction  $\beta$ -2 (*GJB2*) gén eltérései felelősek. Európában a leggyakoribb eltérés a c.35delG mutáció, mely a gén által kódolt connexin 26 fehérje expresszióját gátolja. Az esetek nagy százalékában a c.35delG mutáció homozigóta formában súlyos fokú, prelingualis halláscsökkenéssel jár, míg a *GJB2* gén más mutációival együtt compound heterozigóta formában hordozó betegek esetében a halláscsökkenés széles spektruma alakulhat ki.

A halláscsökkenések diagnosztikájában a *GJB2* gén szekvenálása elvégzésére lehetőség nyílt az utóbbi években, azonban a talált genotípusok és a klinikai kép közötti összefüggések továbbra sem minden esetben tisztázottak. Emellett a technika fejlődésével és az újgenerációs szekvenátorok megjelenésével egyre nő a halláscsökkenés háttérében álló gének száma is, melyek jelentőségének és pontos funkciójának megismerése jelenleg is intenzív kutatások részét képezi. Jelen vizsgálatban a nem-szindrómás halláscsökkenés háttérében álló *GJB2* gén eltérések és a klinikai kép közti összefüggéseket kívántuk meghatározni. Emellett családi halmozódást mutató halláscsökkenés esetén egyéb gének patogén szerepét kívántuk bizonyítani teljes exom szekvenálással.

Az aminoglikozid indukálta halláscsökkenés patogenezisében felmerült bizonyos mitokondriális mutációk szerepe, melyek a halláscsökkenés kialakulásának rizikóját növelhetik. Az aminoglikozid antibiotikumokat ismert ototoxikus, vesztibulotoxikus és nefrotoxikus mellékhatásuk miatt elsősorban súlyos fertőzésekben intenzív osztályokon és perinatális intenzív centrumokban alkalmazzák. Felmerült az igény, hogy az antibiotikum adását megelőzően genetikai vizsgálat történjen a mitokondriális mutációk meglétére irányulva. Jelen vizsgálatunkban az m.1555 A>G és a m.1494 C>T mutációk előfordulási gyakoriságát kívántuk meghatározni a magyar népesség körében, és ez alapján javaslatot tenni arra, hogy érdemes lenne-e a rutindiagnosztikába beépíteni ezt a vizsgálatot.

## 2. Célkitűzések

Kutatásunk céljaul tűztük ki a Semmelweis Egyetem Fül-Orr-Gégészeti és Fej- Nyaksebészeti Klinikáján, valamint a Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézetében 2012 és 2018 között megjelent betegek közül válogatott betegcsoportokban:

1) Felmérni a 18 év alatti, súlyos fokú percepciós halláscsökkenéssel rendelkező, cochlearis implantáción átesett betegek között a halláscsökkenést magyarázó etiológiai tényezők előfordulási gyakoriságát

2) Felmérni a *GJB2* gén mutációinak előfordulási gyakoriságát nem-szindrómás, szenzorineurális halláscsökkenett betegekben és egészséges, ép hallású kontroll csoportban

3) Vizsgálni a *GJB2* génben előforduló mutációk és a halláscsökkenés mértéke és időbeli alakulása közti összefüggéseket, illetve választ kapni arra, hogy az egyszeres heterozigóta mutációk önmagukban okozhatnak e percepciós halláscsökkenést

4) A *GJB2* egyszeres heterozigóta, valamint *GJB2* negatív, családi halmozódást mutató halláscsökkenésben szenvedő betegek további genetikai vizsgálata újgenerációs szekvenálással egyéb, patogén génmutációk feltérképezése céljából

5) A magyar populációban felmérni a mitokondriális DNS m.1555 A>G és a m.1494 C>T mutációk előfordulási gyakoriságát nem-szindrómás halláscsökkenett és neurológiai deficittel rendelkező, de ép hallású betegek körében

6) Továbbiakban vizsgálataink alapján iránymutatást adni, hogy mely betegcsoportokban érdemes a jelenleg elérhető genetikai vizsgálatokat elvégezni és vajon szükséges-e rutinszerűen a mitokondriális genom vizsgálata aminoglikozid antibiotikum adása előtt.

### 3. Módszerek

#### Betegkiválasztás

Vizsgálataink során 3 betegcsoportot különítettünk el. A súlyos fokú percepciós halláscsökkenés etiológiai tényezőinek előfordulását 89 egy- vagy kétoldali cochlearis implantáción átesett 18 év alatti gyermekben vizsgáltuk retrospektív módszerrel. A *GJB2* gén eltéréseinek vizsgálatához 239 sporadikus vagy familiáris, nem-szindrómás, uni- vagy bilaterális szenzorineurális halláscsökkenésben érintett beteget és 160 ép hallású kontroll személyt vontunk be. Családi halmozódást mutató, és a *GJB2* génben egyszeres heterozigóta mutációt hordozó vagy mutációt nem hordozó betegek közül 5 családnál teljes exom szekvenálásra került sor. A mitokondriális m.1555 A>G és m.1494 C>T mutációk vizsgálatához 269 nem-szindrómás percepciós halláscsökkenett beteget és 128 halláscsökkenéssel nem rendelkező, a Genomikai Medicina Intézetben egyéb neurológiai betegség miatt vizsgált személyt választottunk.

A betegkiválasztás a SE Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinika, valamint a Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézetében történtek, a *GJB2* és mitokondriális genetikai vizsgálatok a Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézetében, a kiválasztott családok teljes exom szekvenálás vizsgálata a Würzburgi Egyetem Humnángenetika Intézetében kooperáció keretien belül történtek (Institute of Human Genetics, Universität Würzburg, Németország).

Minden vizsgálatban résztvevő személy a kaukázusi betegpopulációba tartozott. A genetikai vizsgálatok írásos beleegyezés után történtek, etikai engedély alapján.

#### Audiológiai vizsgáló módszerek

Az összes halláscsökkenéssel rendelkező betegünk részletes anamnézis felvételen esett át, különös hangsúlyt fektetve a halláscsökkenés kezdetére, időbeli alakulására, családi halmozódásra (egyenesági rokonság körében), illetve egyéb, esetleges szindrómás eredetet felvető társbetegségek meglétére (szív-érrendszeri, szemészeti, belgyógyászati betegségek). Gyermekkori halláscsökkenés esetén a születéssel kapcsolatos események (gesztációs idő, perinatális betegségek, gyógyszeres kezelések) is regisztrálásra kerültek. Fül-orr-gégészeti fizikális vizsgálatot végeztünk. A hallásvizsgálatot minden esetben tympanometria előzte meg. Ép dobüregi nyomás esetén a halláscsökkenést tisztahang küszöbaudiometriával (pure tone audiometry, PTA), illetve objektív hallásvizsgálati

módszerekkel - agytörzsi kiváltott válasz vizsgálatok (BERA), Auditory Steady State Response (ASSR), otoakusztikus emisszió (OAE), stapedius reflex vizsgálat – igazoltuk. A beteg életkorától és kooperációs készségétől függően beszédaudiometriai vizsgálat is történt. Tisztahang küszöbaudiometriánál tiszta szinuszos hangot adtunk a 125-8000 Hz-es tartományban és adott frekvencián 3 azonos jelzés esetén regisztráltuk a decibel (dB) értéket. Amennyiben a beteg hallást nem jelzett, úgy az audiométer mérési határát figyelembe véve 120 dB-t regisztráltunk.

A BERA és ASSR vizsgálatokat felnőtteknél éber, nyugodt állapotban zajmentes csendesszobában, gyermekeknél spontán alvásban vagy rövid altatásban végeztük el. BERA vizsgálat során különböző hangerősséggel (max. 105 dB) vizsgáltuk a kiváltott válaszban az V-ös hullám megjelenését, az V-ös hullám latenciadejét, illetve az interpeak latenciaidőket. Amennyiben a latenciaidő alapján retrocochleáris lézió felmerült, úgy koponya MR vizsgálatot végeztünk annak kizárása céljából. A BERA eredményeket az ASSR vizsgálattal együtt értékeltük. A *GJB2* betegcsoportban a betegeket 7 alcsoportra osztottuk. Az 500, 1000, 2000 és 4000 Hz -en mért küszöb értékek átlaga ( $PTA_{4^{0,5-4kHz}}$ ) és a jobban halló fül alapján a következők szerint: kisfokú (25-40 dB), közepes fokú (41-55 dB), közepesen nagyfokú (56-70 dB), nagyfokú (71-90 dB) és súlyos fokú (> 90 dB), valamint egyoldali és aszimmetrikus halláscsökkenés csoport. Aszimmetrikus halláscsökkenésről beszéltünk, ha a két fül közötti átlag 10 dB-nél vagy ha 2 frekvencián mért érték között 15 dB-nél nagyobb különbség adódott. Egyoldali halláscsökkenés esetén csak az egyik fül volt érintett.

### **Genetikai vizsgálómódszerek**

A vizsgálatokhoz a DNS-t vérből, izomszövetből és vizelet laphámsejtéből izoláltuk a QIAamp DNA blood kit és QIAGEN DNA Tissue kitek segítségével a gyártó (QIAGEN, Hilden, Németország) utasításai alapján. A DNS koncentrációt UV spektrofotométer segítségével 260 nm abszorbanciánál mértük. A tisztasági fokot a 260 nm-es és a 280 nm-es abszorbancia értékek hányadosával határoztuk meg.

A *GJB2* teljes kódoló szakaszát Sanger-féle szekvenálással vizsgáltuk. A szekvenálás során a *GJB2* gén teljes kódoló régiójára specifikus szakaszt arra specifikus primerekkel PCR technikával amplifikáltuk, majd bidirekcionálisan szekvenáltuk. A kapott szekvenciákat az NCBI Blast program (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/Blast.cgi>) segítségével a humán referencia genom nukleotid sorrendjével (ENST00000382848.4; NM\_004004) hasonlítottuk össze. Az egyes variánsok jelentőségének vizsgálatához a

ClinVar, NCBI, „The Connexin-deafness homepage” és Deafness Variation Database adatbázisokat használtuk.

A *GJB2* kontroll csoporthoz a Genomikai Medicina és Ritka Betegségek Intézetében elvégzett teljes exom szekvenáláson átesett, halláscsökkenéssel nem rendelkező betegek adatait használtuk. A variánsok kiválogatásánál csak a *GJB2* eltérésekre fókuszáltunk.

Családi halmozódást mutató halláscsökkenetek esetén, amennyiben a *GJB2* szekvencia analízise során homozigóta vagy compound heterozigóta genotípus nem igazolódott, de felmerült genetikai eredet lehetősége, kollaboráció keretein belül teljes exom szekvenálásra volt lehetőségünk. Amennyiben valamely vizsgált génben eltérés igazolódott, úgy azt Sanger-féle szekvenálással validáltuk, valamint a talált mutáció jelentőségének vizsgálatára az elsőfokú rokonok rendelkezésre álló DNS mintájából szegregáció vizsgálat történt.

A mitokondriális mutációk kimutatásához restriktív fragment hosszpolimorfizmus (PCR-RFLP) technikát alkalmaztuk. A kapott bandek nagyságát és intenzitását Quantity One (BIORAD) és ImageJ szoftverek segítségével határoztuk meg.

### ***In silico* és statisztikai vizsgálmódszerek**

Az *in silico* analízishez a mutáció konzerváltságát és a következtében fellépő fehérjeváltozást predikciós szoftverek felhasználásával értékeltük (PolyPhen2, MutationTaster, SIFT), valamint nemzetközi adatbázisokkal vetettük össze (HGMD, „The Connexin-deafness homepage”, „Hereditary Hearing Loss Homepage”, NHLBI Exome Sequencing Project (ESP), ClinVar, dbGAP, dbSNP, Iranome, Deafness Variation Database). A frekvencia analízishez az Exome Aggregation Consortium (ExAC) adatbázist, az 1000Genom program és a GenomID projektek adatait használtuk. A kapott variánsok kategorizálásánál az American College of Medical Genetics (ACMG) guideline alapján jártunk el.

Az adatok statisztikai elemzését normalitás vizsgálatokat követően Shapiro-Wilk teszttel, egyutas (egyszempontos – one way) ANOVA teszttel, illetve khi-négyzet próbával végeztük. A szignifikancia szintet 95%-nak választottuk, a p érték <0,05. A 95%-os konfidencia intervallumot (CI 95%) standard formulával számoltuk.

## 4. Eredmények

### Cochlearis implantációon átesett betegcsoport

A 89 betegből 71 gyermeknél prelingualis, míg 18 gyermeknél postlingualis implantációt végeztünk. Ötvenhat esetben (62,9%) tudtuk kimutatni a halláscsökkenés okát. Legnagyobb arányban a *GJB2* gén patogén eltérései igazolódtak, 19 [c.35delG/c.35delG] homozigóta, egy [p.W24X/p.W24X] homozigóta, három [c.35delG/p.W24X] compound heterozigóta és egy esetben [c.35delG/c.-23+1G>A] compound heterozigóta mutációt találtunk. Három betegnél c.35delG heterozigóta genotípust találtunk. A betegcsoportban a c.35delG allélfrekvenciája 38,8% volt. A genetikai eredet mellett kilenc betegnél fertőzéshez köthető a halláscsökkenés, mely négy betegnél kongenitális cytomegalovirus, egy esetben Varicella zoster, három esetben meningoencephalitis kapcsán alakult ki halláscsökkenés, egy gyermeknél intrauterin herpes simplex valószínűsíthető a háttérben. Továbbá ototoxikus antibiotikum négy gyermeknél, újszülöttkori hypoxia egy esetben, intrauterin komplikáció három esetben, epilepszia kapcsán két gyermeknél és egy betegnél Down-szindrómához köthető a halláscsökkenés. A vizsgált kohortunkban 13 gyermek volt koraszülött, melyből négyenél multifaktoriális eredet valószínűsíthető.

### A *GJB2* betegcsoport

Audiológiai szempontból 199 kétoldali és 40 egyoldali halláscsökkenett beteget, súlyossági fok alapján 46 kis-, 27 közepes-, 15 közepesen nagy-, 5 nagy- és 63 súlyos fokú, valamint 43 aszimmetrikus halláscsökkenett beteget vizsgáltunk. A betegség újszülöttkor és 75 éves kor között lett diagnosztizálva (átlagos betegség kezdet  $19.28 \pm 18.63$  életév (CI95% 16,91-21,66 év). Kilencvenhárom esetben (38,9%) prelingualis és 146 esetben (61,1%) postlingualis halláscsökkenés igazolódtott. A halláscsökkenés mértékét tekintve szignifikánsan súlyosabb halláskárosodás igazolódtott a prelingualis kezdetű esetekben (Kruskal-Wallis one-way ANOVA teszt,  $p < 0,001$ ) valamint a nemek összehasonlításánál a férfiakban fiatalabb életkorban kezdődött a betegség (Kruskal-Wallis one-way ANOVA teszt,  $p = 0,001$ ).

A nem-szindrómás halláscsökkenett csoportban a *GJB2* génben 53 betegnél 10 patogén mutációt találtunk. A vizsgált betegek között a *GJB2* patogén mutációs allélfrekvencia 16,12%, míg a kontroll csoportban 3,12%. A leggyakrabban előforduló eltérésnek a c.35delG (p.12Vfs) mutáció igazolódtott, amely 20 esetben homozigóta (8,3%), 7 esetben

compound heterozigóta (2 [c.35delG/p.W24X], 2 [c.35delG/c.313del14], 1 [c.35delG/p.L90P], 1 [c.35delG/p.Q80P], 1 [c.35delG/c.-23+1 G>A]) és 13 esetben egyszeres heterozigóta formában igazolódott. További 2 betegnél c.109G>A (p.V37I) és c.139G>T (p.E47X) mutációk compound heterozigóta formában, valamint 11 esetben a c.71G>A (p.W24X), c.269T>C (p.L90P), c.101T>C (p.M34T), c.439G>A (p.E147K), c.109G>A (p.V37I) mutációk egyszeres heterozigóta formában voltak jelen. A c.35delG mutáció allélfrekvenciája 12,55%.

A kontroll csoportban a c.35delG 2,5%-os, míg a p.M34T 0,62% -os allélfrekvenciát mutatott.

A genotípus klinikai megjelenésre kifejtett hatásának elemzése kapcsán azt találtuk, hogy a c.35delG homozigóta genotípus fiatalabb életkorban kezdődő és súlyosabb megbetegedést okoz ( $p < 0,01$ ). Három betegnél a betegség progresszióját figyeltük meg, mindhárom esetben pár év alatt súlyos fokú halláscsökkenés alakult ki. A compound heterozigóta betegeknél elmondható, hogy a társuló mutációk fehérjeszintézisre kifejtett hatásától függ a klinikai kép alakulása. Két inaktíváló mutáció esetén, mely a splice site mutáció, a nonsense mutáció, az inzerció, a duplikáció és a 3 bázisnál kevesebbet érintő delécio (pl. c.35delG, p.W24X, c.-23+1G>A, c.313del14) súlyos fokú prelingualis halláscsökkenés, míg egy inaktíváló és egy nem-inaktíváló mutáció esetén, mely a missense és a 3 bázist érintő delécio (pl. p.V37I, p.Q80P, p.L90P) postlingualis, közepes fokú halláscsökkenés alakul ki. Minden compound heterozigóta betegünkönél 18. életév előtt kezdődött a betegség.

A *GJB2* heterozigóta betegek esetén nem találtunk összefüggést a betegség kezdetét és súlyosságát tekintve sem (Mann-Whitney teszt,  $p=0,724$ ,  $p=0,559$ ). A patogén *GJB2* eltérések a kismértékű és az egyoldali halláscsökkenetek között ritkán fordulnak elő (khi-négyzet  $p < 0,05$ ).

### **A teljes exom szekvenálás eredményei**

A vizsgálatba 5 családi halmazódást mutató nem-szindrómás halláscsökkenéssel rendelkező családot vontunk be a teljes exom szekvenálási vizsgálatainkba, mely 3 esetben igazolt szenzorineurális hallásvesztéssel összefüggésbe hozható genetikai eltérést (60%).

Egy beteg vizsgálata során az autoszomális domináns öröklésmentet mutató *DIAPH3* gén c.3125 G>A (p.Arg1042His) heterozigóta mutációja igazolódott. A talált ritka eltérés az



NCBI ClinVar adatbázisban ismeretlen jelentőségű variánsként szerepel, az elvégzett *in silico* analízisek a variáns patogenitásának lehetőségét vetik fel. A gén mutációit az irodalomban az auditoros neuropátiával hozták összefüggésbe.

A második családnál autoszomális domináns öröklésmentet mutató *WFS1* gén c.2390A>T (p.Asp797Val) heterozigóta mutációját találtuk. Az eltérés az elérhető publikus adatbázisokban (HGMD, ClinVar, NCBI, dbSNP, ExAc, 1000Genom, GnomAD) jelenleg nem szerepel, az elvégzett *in silico* predikciós vizsgálatok a variáns patogenitását feltételezik. A *WFS1* gén ezen családban feltehetőleg az autoszomális domináns Wolfram-like szindrómát okozza, melyet az édesapánál megfigyelhető nagyfokú percepciós halláscsökkenés és felnőttkori opticus neuropathia vetett fel. Az index személyekben a kongenitális súlyos fokú halláscsökkenés a vezető tünet, további szoros szemészeti kontroll igazolhatja a mutáció szindrómában betöltött szerepét.

A harmadik családnál az autoszomális recesszív öröklésmentű *TRIOBP* gén c.2581C>T (p.R861X) és c.5014G>T (p.G1672X) compound heterozigóta mutációit igazolta. Az elvégzett *in silico* vizsgálatok alapján a *TRIOBP* gén c.2581C>T mutációja ismeretlen szignifikanciájú variáns, a c.5014G>T patogenitása szintén nem bizonyított. Tekintettel, hogy a *TRIOBP* gén autoszomális recesszív öröklésmentet mutat, a compound heterozigóta formában talált két mutáció magyarázhatja a betegek klinikai tüneteit.

### **A mitokondriális DNS m.1555 A>G és m.1494 C>T mutációinak előfordulása**

A mitokondriális vizsgálatok során egy esetben m.1555 A>G mutáció igazolódott homoplazmikus formában. A m.1494 C>T mutációt egyik vizsgált csoportban sem tudtuk igazolni. Az egy pozitív betegünkönél progresszív kétoldali aszimmetrikus halláscsökkenést regisztráltunk. A beteg anamnézisében aminoglikozid expozíció nem szerepel. Az m.1555 A>G mutáció allélfrekvenciája 0,37% a nem-szindrómás halláscsökkenéssel rendelkezőkben és nem fordult elő a kontroll csoportunkban.

## 5. Következtetések

### Súlyos fokú halláscsökkenés etiológiai tényezői cochlearis implantált gyermekekben:

1. 62,9%-ban határoztuk meg a halláscsökkenés eredetét. A leggyakoribb etiológiai tényezők a *GJB2* gén patogén eltérései, az infektív eredet és az aminoglikozid antibiotikum voltak.

### A genetikai eredményekből levonható következtetések

2. a *GJB2* génben leggyakrabban a c.35delG mutáció fordul elő, mely 12,55%-os allélfrekvenciát mutat a nem-szindrómás halláscsökkenett betegeink között, és 38,8%-ot a súlyos fokú, prelingualis halláscsökkenett betegeink között. A c.35delG mutáció mellett további 9 patogén eltérést azonosítottunk.
3. A c.35delG homozigóta genotípus prelingualis, súlyos fokú halláscsökkenést, a compound heterozigóta genotípus a társuló mutációk fehérjeszintézisre gyakorolt hatásától függően közepes vagy nagy-súlyos fokú halláscsökkenést okoz.
4. A compound heterozigóta genotípus 18. életév előtt kezdődő halláscsökkenést eredményez.
5. Felnőttkorban elsősorban bilaterális, közepes vagy annál súlyosabb fokú halláscsökkenés esetén javasolt a *GJB2* gén vizsgálata. Felnőttkori egyoldali, valamint kisfokú halláscsökkenéssel rendelkezőknél – egyes kivételes eseteket leszámítva – a *GJB2* gén vizsgálatát nem javasoljuk. A gyermekkori halláscsökkenés esetén súlyossági foktól függetlenül javasolt a *GJB2* gén vizsgálata.
6. A *GJB2* negatív, valamint *GJB2* egyszeres heterozigóta, családi halmozódást mutató betegeink között újgenerációs szekvenálással a halláscsökkenés hátterében három gén (*DIAPH3*, *WFS1*, *TRIOBP*) patogén vagy feltételezett patogén mutációi igazolódtak. Eredményeink arra mutatnak rá, hogy amennyiben a halláscsökkenés családi halmozódással társul és a *GJB2* gén szekvencia analízise azt nem magyarázza, újgenerációs szekvenálással a halláscsökkenés hátterében ismert génekre fókuszáló átfogó genetikai vizsgálat feltétlen javasolt.
7. A mitokondriális mutációk alacsony előfordulást mutatnak mind a halláscsökkenett, mind a kontroll csoportunkban. Az m.1555 A>G mutáció 0,37%-os allélfrekvenciát mutatott,

míg a m.1494 C>T mutáció nem fordult elő kohortunkban. Ezen mutációk aminoglikozid antibiotikum adása előtti vizsgálatát rutinszerűen nem tartjuk indokoltnak.

8. Eredményeink alapján felállítottunk egy diagnosztikára és terápiás javaslatra vonatkozó ajánlást, mely minden klinikus számára segítséget nyújthat a genetikai vizsgálatok kérésében és értékelésében, valamint a terápiás döntések meghozatalában. A genetikai eredménnyel együttesen megjósolható a klinikai kép alakulása, mely alapvető fontosságú az időben megkezdett hallásrehabilitáció szempontjából.

## 6. Saját publikációk jegyzéke

**N. Kecskeméti**, M.Szőnyi, A. Gáborján, M. Küstel, Gy. Milley, A. Süveges, A. Illés, A. Kékesi, L. Tamás, M.J. Molnár, Á. Szirmai, A. Gál. Analysis of GJB2 mutations and the clinical manifestation in a large Hungarian cohort. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018. 275: 10 pp. 2441-2448. 10.1007/s00405-018-5083-4 (IF= 1,750)

**Kecskeméti N.**, Gáborján A., Szőnyi M., Küstel M., Baranyi I., Molnár MJ., Tamás L., Gál A., Szirmai Á. Halláscsökkenést okozó etiológiai tényezők cochlearis implantáción átesett gyermekeknél. 2019. *Orvosi Hetilap.* 160: 21 pp. 822-828. 10.1556/650.2019.31398 (IF= 0,564)

**N.Kecskeméti**, M. Szőnyi, M. Küstel, A. Gáborján, L. Tamás, G. Répássy. Cochlear implantation under local anesthesia: a possible alternative for elderly patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019. 276: 6 pp. 1643-1647. 10.1007/s00405-019-05407-7 (IF=1,750)