مقاله مروری

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره شانزدهم، ویژه نامه شماره ۱، زمستان ۱۳۹۲، صفحه ۳۸-۲۷

مکانیسم مولکولی شنوایی و انواع ناشنوایی های ژنتیکی در ایران

نجات مهدیه(PhD)[*1]، بهاره ربانی(PhD)[2]

۱- دفتر توسعه فناوری سلامت، معاونت تحقیقات و فناوری، وزارت بهداشت و درمان
۲- گروه ژنتیک و بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین

دریافت: ۹۱/۱۲/۱۵، اصلاح: ۹۲/۲/۱۱، پذیرش: ۹۲/۴/۱۹

خلاصه

سابقه و هدف: ناشنوایی شایع‌ترین نقص حسی در جوامع بشری است؛ این اختلال شدیداً ناهمگن تقریباً بیشتر از ۱ در ۱۰۰۰ فرد از جمعیت عمومی را گرفتار می سازد که نیمی از این موارد به دلیل عوامل ژنتیکی رخ می دهند. در ایران، این رقم نسبت به کشورهای دیگر بسیار بیشتر بوده و لزوم توجه ویژه به آن را پررنگ تر می سازد. گوش انسان را به جهان پیرامونش پیوند میدهد؛ فرآیند شنوایی از یک سری رخدادهای پیچیده در گوش شکل می گیرد که طی آن امواج صوتی پس از ایجاد ارتعاشات فیزیکی در گوش درونی، پیغام های الکتریکی را پدید می آورند. این پیغام ها در نواحی شنوایی دو طرفه مغز پردازش می‌شود. ناشنوایی های حسی – عصبی به سه دسته بزرگ اکتسابی، ژنتیکی و نامعلوم تقسیم بندی می شوند. اگر به غیر از ناشنوایی، مشکلات جسمی دیگری در فرد مبتلا دیده شود ناشنوایی از نوع سندرومی بوده و حال آنکه در بسیاری از موارد، ناشنوایی به تنهایی و بدون هیچ عارضه ای دیگر بروز می کند (نوع غیر سندرومی).

روشها: در اینجا، مکانیسم شنوایی، انواع ناشنوایی ها و مطالعات ژنتیکی در ایران در مقایسه با سایر جمعیت های جهان مرور و بررسی می گردند.

یافته ها: جهش‌های GJB2 شایع‌ترین علت ناشنوایی غیرسندرومی با وراثت اتوزومی مغلوب (ARNSHL) در بیشتر جمعیت‌های دنیا هستند و در بعضی جوامع تا ۵۰٪ موارد ARNSHL را شامل می‌شوند، اما در جمعیت‌های ایران بین ۱۷-۱۴٪ است. در کشور ما، بیش از ۹۰٪ مطالعات بر روی این ژن انجام شده است. به هرحال، گزارشاتی در مورد لکوس های دیگر نیز وجود دارد.

نتیجه گیری: در کشور ما جهش های بیش از ده ژن سبب ARNSHL می گردند که نقش GJB2 از بقیه بیشتر است. کاهش ۲۶٪ در GJB2 را در ایران تشکیل می دهد.

واژه های کلیدی: ناشنوایی، جمعیت ایران، GJB2

مقدمه

ناشنوایی بیش از ۱ در ۱۰۰۰ فرد از جمعیت عمومی را گرفتار می سازد که عوامل ژنتیکی در نیمی از این موارد درگیر هستند. این عارضه افزون بر اینکه، هزینه های اقتصادی فراوانی بر دوش خانواده ها میگذارد، بار عاطفی-روانی زیادی هم دارد. در کشور ما، آمار مشخص و دقیقی برای ناشنوایی گزارش نشده است؛ بر پایه آمار غیر رسمی مسئولان بهزیستی در حدود ۴۵۰ هزار فرد ناشنوا در کشور وجود دارد که تنها ۱۲۱ هزار نفر توسط سازمان بهزیستی شناسایی شده اند (http://www.qudsdaily.com/archive/1388/html/7/1388-07-07/page2.html). این رقم به دلایل گوناگونی مانند آمار بالای ازدواج های خویشاوندی نسبت به کشور های دیگر بسیار بیشتر بوده و بنابراین نیاز به توجه ویژه ای دارد. بر اساس تخمین، در حدود ۱٪ از ژن‌های انسان، یعنی ۲۰۰ تا ۲۵۰ ژن، مسئول ناشنوایی‌های وراثتی می‌باشند (۱). فراوانی این نوع ناشنوایی به ویژه در کشورهایی بالا می باشد که ازدواج خویشاوندی در آنها بیشتر است. میزان ازدواج فامیلی در ایران بالا و برابر ۳۸/۶٪ گزارش شده است (۲). شناسایی عوامل مسبب ناشنوایی برای ارائه راهکارهای پیشگیری مثلاً از طریق تشخیص پیش از لانه‌گزینی (PGD)، مشاوره ژنتیک، مدیریت درمان و ارائه استراتژی های تشخیصی در خانواده های درگیر بسیار سودمند و کمک کننده خواهد بود. اگر ناشنوایی در زمان نوزادی تشخیص داده شود می‌توان نسبت به درمان و تیمار علائم ناشی از آن از جمله اختلال گفتاری، آموزشی، رشد روانی فرد و عقب‌ماندگی ذهنی اقدام مناسب انجام داد و حتی در مواردی نیز می‌توان از نگرش‌های درمانی زود هنگام مانند کاشت حلزون سود جست. ارائه مشاوره ژنتیک مناسب در زمان پیش از ازدواج به خصوص اینکه این عارضه ناهمگن می‌باشد، تا دو فرد ناشنوا که در ژن‌های مختلفی جهش دارند بتوانند تصمیم‌گیری مناسبی داشته باشند. عدم شناخت علل ژنتیکی شایع ناشنوایی در ایران، یکی از مشکلاتی است که مشاورین ژنتیک در کشور با آن درگیر می باشند. با شناسایی این عوامل می توان امید داشت که در زمینه کاهش بروز بیماری به خانواده ها کمک کرد. علل ناهمگن مسبب ناشنوایی و فقدان روش های تشخیصی فراگیر،

[*] مسئول مقاله: دکتر نجات مهدیه
آدرس: تهران، میدان صنعت، خیابان سیمای ایران، ساختمان وزارت بهداشت، تلفن: ۸۱۴۵۴۳۲۵-۰۲۱
e-mail:nmahdieh@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.16.3.12.2]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.3.27]

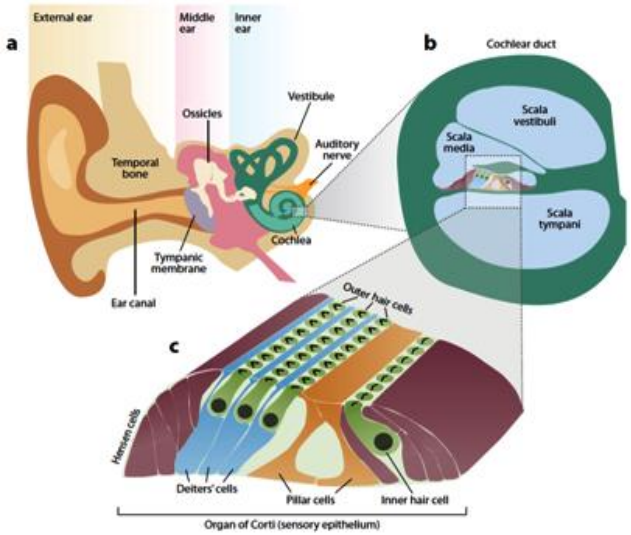
شناسایی عامل ناشنوایی در خانواده ها را دشوار می سازد؛ با اینکه فنآوری های نوین مانند تعیین توالی اگزوم می تواند به عنوان یک روش غربالگری برای بررسی تمام ژن‌های مسبب ناشنوایی استفاده شود اما هنوز این تکنولوژی به کشور وارد نشده است.

آناتومی گوش و مکانیسم شنوایی: ارتباط با گفتار و موسیقی، حفظ تعادل هنگام راه رفتن آگاهی از موقعیت سر و تشخیص چرخش و حرکت سر در همه جهات به عهده گوش است؛ عضوی که انسان را به جهان پیرامونش پیوند میدهد. بخش اعظم این دستگاه در استخوان گیجگاهی جمجمه قرار دارد و شامل سه قسمت است:

الف) گوش خارجی: شامل ۱) لاله گوش ۲) کانال شنوایی و ۳) پرده صماخ (Tympanic Membrane).

ب) گوش میانی: شامل ۱) حفره صماخی، این حفره شامل استخوان‌های شنوایی است که کار آنها انتقال ارتعاشات پرده صماخ به پری لنف گوش داخلی می‌باشد. ۲) استخوانهای شنوایی که عبارتند از: چکشی(Malleus)، سندانی (Incus) و رکابی (Stapes). ۳) لوله استاش: مجرایی است که گوش میانی را به حلق وصل می کند.

ج) گوش درونی: ناحیه اصلی و حساس سیستم شنوایی را تشکیل می‌دهد و شامل دو قسمت است: ۱) لابیرنت غشایی ۲) لابیرنت استخوانی که سه قسمت دارد: دهلیز، مجاری نیم دایره ای، کیسه اوتریکول و ساکول و حلزون شنوایی (Cochlea) (۳). حلزون محتوی سلول‌های مویی(Hair cells) درونی و بیرونی است (شکل ۱).



شکل ۱. نمایی شماتیک از ساختارهای مختلف گوش. a) گوش خارجی و گوش میانی b) برش حلزون شنوایی c) واحد شنوایی یا عضو کرتی (Corti) (۴)

عضو کرتی (Corti Organ) از یک سری ساختمان‌های اپی‌تلیال که روی قسمت داخلی غشای قاعده ای قرار گرفته اند تشکیل شده است (۵). فرآیند شنوایی از یک سری رخدادهای پیچیده تشکیل شده است؛ پس از جمع آوری امواج صوتی بوسیله گوش خارجی و انتقال به پرده صماخ، سه استخوان کوچک در گوش میانی به عنوان اهرم عمل کرده و صداها را به پنجره بیضی و در نهایت به گیرنده شنوایی (اندام کرتی) در گوش داخلی می رسانند. ارتعاشات فیزیکی بوسیله سلولهای مویی (در درون اندام کرتی) تشخیص داده می‌شوند و این سلولها با تولید پیغام های الکتریکی، پاسخ می‌دهند.

اعصاب، این پیغام ها را به مغز منتقل می‌کنند و در آنجا تفسیر می‌شوند. فرکانس های مختلف صوتی، سلولهای مویی را در قسمتهای مختلف اندام کورتی تحریک کرده و باعث درک اصواتی مثل موسیقی و مکالمه می‌شوند. صدا در نواحی شنوایی دو طرفه مغز پردازش می‌شود. اما صحبت بیشتر در طرف چپ مغز تفسیر می‌شود. نقص در هر کدام از مسیرهای بالا نوع خاصی از ناشنوایی را بوجود می آورد.

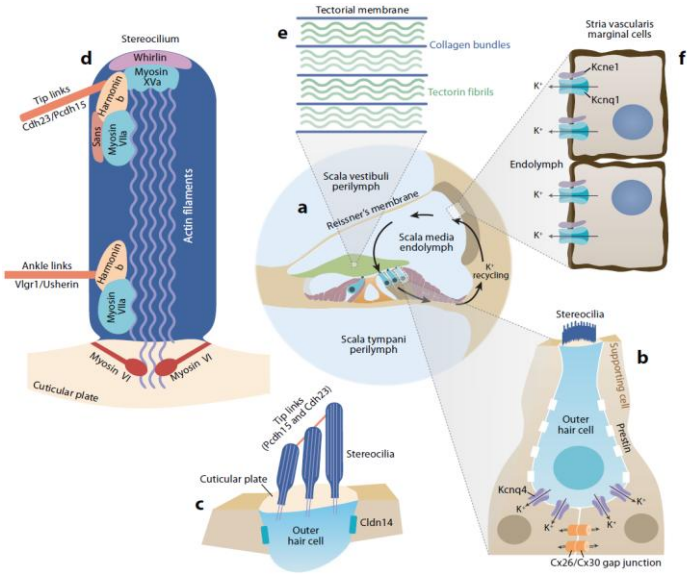
تحریک سلول های مویی: مژک‌های ریز یا مژک‌های سه بعدی (stereocilia) از سلول‌های مژک‌دار به سمت بالا برآمدگی پیدا می‌کند و به پوشش ژلی سطح غشاء تکتوریال (Tectorial) می چسبند یا در آن فرو می روند. غشای تکتوریال در بالای مژک های سه بعدی و در نرده‌بان میانی واقع شده است. خم شدن مژک در این قسمت باعث دیالیزه شدن و خم شدن آنها در جهت مخالف باعث هیپر پلاریزه شدن آنها می گردد، این عمل به نوبه خود فیبرهای عصبی را که با قاعده هایشان سیناپس کرده اند تحریک می نمایند. انتهای فوقانی سلولهای مژک دار به طور محکم در یک ساختمان محکم ترکیب یافته از صفحه پهن که تیغه مشبک نامیده می شود تثبیت می گردند و توسط استوانه های سه ضلعی کرتی نگهداری می شوند که اینها نیز به نوبه خود به طور محکم به انتهای فیبرهای قاعده ای متصل می شوند. بنابراین، فیبرهای قاعده ای، استوانه های کرتی و تیغه مشبک همگی به صورت یک واحد غیر قابل انعطاف عمل می کنند.

حرکت روبه بالای فیبر قاعده‌ای، تیغه مشبک را به سمت بالا و داخل مدیولوس حرکت می‌دهد. به این ترتیب، وقتی غشای قاعده‌ای به سمت پایین حرکت می‌کند تیغه مشبک به سمت پایین و خارج حرکت می‌کند. حرکت رو به داخل و رو به خارج تیغه مشبک باعث می‌گردد که مژک ها به عقب و جلو در برابر غشای تکتوریال حرکت کنند. به این ترتیب، هر وقت که غشای قاعده‌ای مرتعش می‌گردد سلول‌های مژک‌دار تحریک می‌گردند. باوجودی که تعداد سلولهای مژک دار خارجی سه تا چهار برابر سلول‌های مژک‌دار داخلی است اما حدود ۹۵ درصد فیبرهای عصبی شنوایی توسط سلول‌های مژک‌دار داخلی تحریک می‌شوند. با این حال، اگر سلول‌های مژک‌دار خارجی آسیب ببینند و در ضمن سلول‌های مژک‌دار داخلی کاملاً عمل خود را انجام دهند مقدار زیادی شنوایی از دست می‌دهند (۶و۴).

هر سلول مژکدار حدود ۱۰۰ مژک بر روی لبه راسی خود دارد. این مژک‌ها در قسمتی که از مدیولوس دور است به طور پیش رونده ای درازتر می‌شود و راس مژک‌های سه بعدی کوتاهتر توسط فیلامان نازکی به کناره مژک‌های سه بعدی بلند تر اتصال پیدا می‌کنند. بنابراین، وقتی که مژک در جهت مژک‌های درازتر ختم شوند.

مژک‌های سه بعدی کوتاهتر از سطح سلول مژک دار به خارج کشیده می-شود. این کار باعث ایجاد یک کشش مکانیکی می‌گردد که ۲۰۰-۳۰ کانال هدایت‌کننده کاتیونی را باز می‌کند و اجازه می‌دهد که یون‌های پتاسیم با بار مثبت با حرکت سریع وارد راس مژک‌های سه بعدی شوند که این امر باعث دپلاریزه شدن تمام غشای سلول مژک‌دار می‌گردد (شکل ۲) (۷).

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.16.3.12.2]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.3.27]



شکل ۲. نمایی شماتیک از بخش های گوش داخلی و نمایش بعضی از پروتئین های بیان شده در آنها. a) برش عرضی حلزون b) یک سلول مویی خارجی و دو سلول نگهدارنده c Deiter) بزرگنمایی دسته مژک سلول مویی d) یک مژه منفرد محتوی فیلامان های اکتین e) غشاء تکتوریال متشکل از فیبریل های تکتورین و دسته های کلاژن f) سلول های حاشیه ای Stria vascularis (۴)

آستانه شنوایی طبیعی ۱۵ دسی بل می باشد. یک گفت و شنود معمولی در بلندی ۶۰-۴۵ dB اتفاق می‌افتد (جدول ۱). شدت ناشنوایی بر اساس دسته بندی که توسط نورتون و داونز در سال ۱۹۹۱ صورت گرفته عبارت است از (۸):

وضعیت شنوایی	سطح متوسط شنوایی
شنوایی طبیعی	۰-۱۵ dB
کم شنوایی ملایم Mild Hearing Loss	۱۶-۲۵ dB
کم شنوایی خفیف Moderate Hearing Loss	۲۶-۴۰ dB
کم شنوایی متوسط Moderately Severe Hearing Loss	۴۱-۵۵ dB
کم شنوایی شدید Severe Hearing Loss	۵۶-۷۰dB
کم شنوایی عمیق Profound Hearing Loss	۷۰ dB

انواع ناشنوایی ها: تقسیم بندی ناشنوائی برپایه معیارهای متعددی انجام می‌گیرد که برای تشخیص، پیش آگهی و درمان اهمیت دارند؛ بر اساس جایگاه آسیب انواع ناشنوایی عبارتند از ۱) کاهش شنوایی انتقالی یا هدایتی ۲) کاهش شنوایی حسی- عصبی (SNHL) و ۳) کاهش شنوایی آمیخته. ناشنوایی های حسی عصبی به سه دسته بزرگ اکتسابی، ژنتیکی و نامعلوم تقسیم بندی می شوند. برخی از ناشنوایی های ژنتیکی به همراه دیگر مشکلات جسمی در فرد مبتلا دیده می شود و سندرومی نامیده می شوند. تا کنون بیش از ۴۰۰ سندروم شناسایی شده است (۱۰و۹). حال آنکه بسیاری از ناشنوایی های ژنتیکی به تنهایی و بدون هیچ عارضه ای دیگر بروز می کند که ناشنوایی های ژنتیکی غیر سندرومی نامیده می شود (۸). انواع الگوهای وراثتی در این نوع ناشنوایی ها دیده شده است (۱۱). در اوایل دهه ۱۸۰۰، پزشکی ایرلندی به نام ویلیام وایلد، به ارث رسیدن کری را شرح داد. نظریه او بین انتقال بوسیله وراثت صفات غالب و مغلوب افتراق گذاشت. او همچنین مشاهده کرد مردان انتقال وابسته به X را بیشتر نشان می دادند (۸). بر اساس تخمین، تقریباً نیمی از افرادی که ناشنوایی دوران کودکی دارند دارای علت ژنتیکی بوده اند. تعداد کامل ژن هایی که ممکن است که کشف شوند هنوز مشخص نیست اما تا کنون بیش از ۱۰۰ مکان ژنی و ۵۵ ژن در این ارتباط بدست آمده است (جدول ۱) (۵). در ادامه، انواع ناشنوایی های ژنتیکی توضیح داده می شود.

فراوانی ناشنوایی های ژنتیکی: ناشنوایی در هر ۱/۲۰۰۰ تا ۱/۵۰۰ تولد زنده رخ می دهد (۱۴-۱۲). در حدود ۷۰٪ موارد به صورت غیرسندرمی می‌باشند. بر اساس آمارهای مطالعات کشورهای پیشرفته، ناشنوایی غیرسندرمی در ۷۵٪ موارد به صورت اتوزومی مغلوب به ارث می‌رسد؛ ۲۰-۱۰٪ اتوزومی غالب و ۵-۱٪ وابسته به جنس مغلوب هستند. لکوسDFNB1 (جهش‌های ژن کانکسین ۲۶ یا GJB2 یا Cx26) به تنهایی مسئول ۵۰٪ از ناشنوایی های اتوزومی مغلوب است (۱۵). برپایه گزارشات مختلف، جهش‌های ژن کدکننده کانکسین۲۶ در مناطق جغرافیایی و اقوام مختلف با هم متفاوت هستند. در اروپاییها و سفیدپوستان آمریکایی جهشی به نام 35delG بیشترین شیوع را داراست در صورتی که در یهودیان اشکنازی جهش دیگری به نام 167delT شایع است. همین طور در جمعیت های شرق آسیا جهش 235delC شایع است. نکته قابل ملاحظه این است که جهش 35delG در بیشتر نقاط جهان گسترده شده است (۲۱-۱۶).

ناشنوایی غیر سندرومی اتوزومی مغلوب: این نوع ناشنوایی نخستین بار در سال ۱۸۴۶ مورد توجه قرار گرفت. ناشنوایی غیر سندرومی اتوزوم مغلوب (ARNSHL) شدیدترین نوع ناشنوایی های مادرزادی می باشد و تقریباً در تمام موارد، نقص در حلزون گوش داخلی عامل ناشنوایی می باشد (۲۲). لکوس های ناشنوایی غیر سندرومی اتوزوم مغلوب به صورت DFNB مشخص می شوند؛ DFN نشاندهنده ی Deafness و B نشانه روش انتقال به صورت اتوزوم مغلوب است. تا کنون، ۳۶ ژن و ۸۵ لکوس DFNB شناسایی شده است (۲۳). تعدادی از ژنهای شایع درگیر در ناشنوایی شامل GJB2، GJB6، SLC26A4، MYO15A، OTOF، CDH23، TMC1، TMPRSS3، PJVK و TMHS هستند. ویژگی های این ژنها و فراوانی جهش های هرکدام در جهان و ایران در جدول ۲ آمده است. بیشتر بررسی ها در ناشنوایان ایرانی بر روی ژن GJB2 بوده است؛ به هر حال، تاکنون در حدود ده ژن مختلف در بیش از ۲۲۰۰ خانواده ناشنوا بررسی شده اند (جدول ۲). بیشتر از ۹۰٪ مطالعات بر روی لکوس DFNB1 صورت گرفته است. به گونه ای که نقشه پراکندگی جغرافیایی و نژادی جهش های این ژن را می توان ترسیم نمود (شکل ۳). در جمعیت قفقازی۵۰٪ موارد ناشنوایی به علت جهش های ژن GJB2 و در کشورهای اسپانیا و ایتالیا این رقم ۷۹٪ گزارش شده است (۴۱و۴۰) در حالیکه جهش های این ژن تنها در ۱۴ تا۲۰٪ از ناشنوایان کشور یافت شده است (۲۴). بنابراین، در حدود ۸۰ تا ۸۵٪ ژن ها و جهش های مربوط به ناشنوایی ژنتیکی جمعیت ناشنوای کشور ناشناخته باقی مانده است. تاکنون، بیش از پنجاه جهش GJB2 در جمعیت ایران شناسایی شده که ۱۲ مورد برای نخستین بار

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.16.3.12.2]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.3.27]

گزارش شده‌اند (جدول ۳). به طور کلی شیوع جهش های ژن GJB2 در جمعیت ایران بسیار کمتر از جمعیت های غربی است؛ فراوانی جهش ژن GJB2 در نواحی مختلف کشور مورد بررسی قرار گرفته است (۴۸و۳۵و۲۴). فراوانی جهشهای این ژن در جمعیت های شمال (گیلان و مازندران و گلستان) و شمال غرب (آذربایجان) بالاست؛ میزان این فراوانی در شمال ۳۸٪ و در شمال غرب ۲۲٪ گزارش شده است. در یک مطالعه که در ترکیه انجام گرفت فراوانی جهش GJB2حدود ۲۵٪ بود (۲۱) که میزان این فراوانی تقریباً مشابه جمعیت شمال غرب ایران است. هم چنین مشخص شده که فراوانی این جهش در جنوب شرق ایران ۹٪ است و در جمعیت های پاکستانی همسایه ایران نیز این فراوانی برابر ۶/۱٪ است (۴۹).

جدول ۱: دسته بندی های گوناگون ناشنوایی ها

معیار	دسته ناشنوایی	تعریف و نمونه
سبب شناسی	اکتسابی	به دلیل عوامل محیطی مانند عوامل داروئی به عنوان تراتوژنها و عفونت ها (پیش از تولد: توکسوپلاسموز، سرخچه، سیفلیس، آبله، سیتومگالوویروس)، افزایش بیلی روبین، ضربه و ...
	ژنتیکی	جهش در ژن های هسته ای و میتوکندریایی
	ایدیوپاتی	علت های ناشناخته
سن بروز	پیش از زبان آموزی	کاهش شنوایی پیش از سخن گفتن رخ می دهد
	پس از زبان آموزی	کاهش شنوایی پس از سخن گفتن رخ می دهد
فنوتیپ بالینی	پیرگوشی	کاهش شنوایی در سنین معمولا بالا رخ می دهد
	سندرومی	ناشنوایی با نشانه های دیگری همراه است
	غیرسندرومی	تنها ناشنوایی در فرد وجود دارد
جایگاه آسیب	هدایتی	به دلیل مشکلات مربوط به هدایت امواج از گوش خارجی به داخلی
	حسی عصبی	به دلیل آسیب های گوش داخلی مانند آسیب عصب شنوایی
	مختلط	ترکیبی از هدایتی و حسی عصبی
شدت	خفیف	26-40 dB
	متوسط	41-55 dB
	متوسط تا شدید	56-70 dB
	شدید	71-90 dB
	عمیق	> 90dB
الگوی وراثت	غالب اتوزومی	DFNA loci (DFNA1-62)
	مغلوب اتوزومی	DFNB loci (DFNB1-85)
	وابسته به جنس	DFN loci (DFN1-8)
	میتوکندریایی	12SrRNA (MT-RNR1), $tRNA^{Ser(UCN)}$ (MT-TS1)

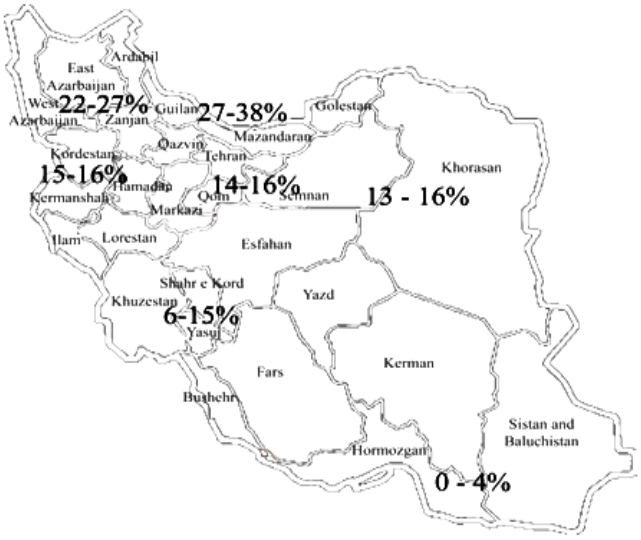
جدول ۲: ویژگی های ژن های شایع درگیر در ناشنوایی

ردیف	نام ژن	تعداد اگزون	اندازه ژن	فراوانی جهش در جهان	فراوانی جهش در ایران	منابع
۱	GJB2	۲	۲.۳ Kb	در حدود ۵۰٪	۱۴-۱۷٪	(۲۴)
۲	GJB6	۶	۱۰ Kb	چند درصد	۰٪	(۲۵)
۳	SLC26A4	۲۱	۴.۹ Kb	در قفقازی ها۴۰٪	۱۰٪ سندرومی	(۲۶)
۴	MYO15A	۶۶	۷۱۰ Kb	حداقل ۵٪ موارد ناشنوایی شدید در پاکستان	–	(۲۷)
۵	OTOF	۴۸	۱۰۸ Kb	سومین علت ناشنوایی در اسپانیا	۲٪	(۲۸و۲۹)
۶	CDH23	۷۰	۴۲۶ Kb	آمارهای متفاوت، شایع در ژاپن	–	(۳۰)
۷	TMC1	۲۴	۳۲۲ Kb	حداقل ۶٪ تمام موارد ARNSHL از جمعیت شرق ترکیه	–	(۳۱و۳۲)
۸	TMPRSS3	۱۳	۲۴ Kb	از ۲۵ خانواده بیمار در جمعیت ترکیه، سه مورد جهش داشتند	–	(۳۳و۳۴)
۹	PJVK (DFNB59)	۷	۱.۵ Kb	در جوامع ترک و هلندی گزارش شده	۶/۷٪	(۳۵-۳۷)
۱۰	LHFPL5یا TMHS	۴	۲ Kb	در جوامع پاکستانی و ترک گزارش شده	–	(۳۸)
۱۱	TECTA (DFNB21)	۲۳		در جمعیت های مختلف	۱.۳٪	(۳۹)

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.16.3.12.2]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.3.27]

جدول۳: ژن های مطالعه شده در جمعیت ایران

ژن	ویژگی های ژنی		خانواده های مطالعه شده	تعداد خانواده های با جهش ژنی	منابع
	مکان	تعداد اگزون			
TECTA (DFNB21)	11q22-24	۲۳	۷۵	۱	(۴۲)
			۴۵	۳	(۳۵)
			۱	۱	(۴۳)
			۴	۴	(۳۶)
TMC1 (DFNB7/11)	9q13-21	۲۴	۱۰	۵	(۲۷)
COL11A2 (DFNB53)	6p21	۶۲	۱	۱	(۴۴)
MYO15A (DFNB3)	17p11.2	۶۶	۲	۲	(۴۵)
RDX (DFNB24)	11q23	۱۴	۱	۱	(۴۶)
miR-183	-	-	۵۷۶	۰	(۴۷)
OTOF					(۲۹)



شکل ۳: پراکندگی جهش های GJB2 در مناطق مختلف ایران (۲۶).

شیوع جهش های ژن GJB2 در قومیت های مختلف کشور متفاوت است. طبق مطالعه ای که در استان کرمانشاه انجام گرفته، جهش های GJB2 عامل ۲۲ درصد از ناشنوایی های غیر سندرومی اتوزومی مغلوب، گزارش شده و جهش 35delG به عنوان شایع ترین جهش ژن کانکسین ۲۶ معرفی شد (۵۰)، اما در مطالعه ای که در جمعیت سیستان و بلوچستان انجام شد)، جهش های GJB2 عامل ۱۳/۳٪ از ناشنوایی های اتوزوم مغلوب غیر سندرومی بود و شایع ترین جهش ژن کانکسین ۲۶، W24X گزارش شد (۸۰٪) و دومین جهش شایع در این جمعیت، R127H با فراوانی ۲/۲٪ بود (۵۱). جهش ژن کانکسین ۲۶ در جمعیت های ترک کشور با فراوانی بیشتری (۲۸٪) دیده‌شده است (۵۲). جهش 35delG با سهم ۱۲/۰۵٪ در میان آلل های بررسی شده، بیشترین فراوانی را به خود اختصاص داده است (جدول۴). نتایج ما و دیگر پژوهشگران نشان می دهد که جهش های ژن GJB2 در ایران نسبت به کشورهای اروپایی اهمیت کمتری در ناشنوایی ارثی دارند. در ناشنوایی وابسته به ژن GJB2، ایران از جهت شایع‌ترین جهش (35delG) مشابه با جمعیت اروپا و از جهت میزان وابستگی به این ژن مشابه جمعیت های آسیایی است. هم چنین در ایران یک شیب کاهشی ناشنوایی وابسته به ژن GJB2 از سمت شمال و شمال غربی به سمت جنوب شرقی کشور وجود دارد (۲۷). حذف های بزرگ در ژن GJB6 (-Del(GJB6 Del (GJB6-D13S1830), D13S1854) و حذف ۹۲۰ کیلوبازی) نیز تاکنون در چندین جمعیت کشور بررسی شده اند ولی تاکنون هیچکدام از این جهش ها در ناشنوایان ایرانی گزارش نشده اند (۵۳و۵۰و۲۵). جهش های ژن پژواکین نخستین بار در چهار خانواده ایرانی گزارش گردید (۳۶). مطالعات بعدی بر روی ۳۰ خانواده ناشنوا نشان داد که تنها در ۲ خانواده این ژن جهش دارد (۴۲). جهش های ژن کدکننده پروتئین سراسر غشایی بیان شده در حلزون (TMC1) در جمعیت های ترکیه، تونس، پاکستان و هندوستان سبب ۵ تا ۶٪ موارد ناشنوایی در افراد فاقد GJB2 شده است. جهش های این ژن در چند خانواده ایرانی نیز گزارش شده است (۲۷). جهش های ژن اتوفرلین عامل ۲/۳٪ ناشنوایی های ارثی

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.16.3.12.2]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.3.27]

در جمعیت پاکستان است. جهش Q829X در این لکوس به عنوان سومین عامل ناشنوایی در کشور اسپانیا گزارش شده است. در ایران، تنها در یک خانواده جهش همزیگوت ژن اتوفرلین گزارش شده است (۲۹). لکوس DFNB4 عامل ۱۰٪ ناشنوایی ارثی در جمعیت های آسیای شرقی و آسیای جنوبی بوده است (۵۴). هم چنین در مطالعه ای که توسط دکتر NajmAbadi و همکاران صورت گرفت، جهش در ژن SLC26A4 عامل ۸/۲٪ ناشنوایی اتوزومی مغلوب در کشور گزارش شد و جهش های این ژن شامل G334V, R409H, T420I/1197delT بودند (۲۶). جهش های ژن میوزین XVA نیز در دو خانواده همخون ایرانی گزارش شده است (۴۵). همانطور که گفته شد بیشتر مطالعات در ایران به بررسی ژن GJB2 محدود بوده است. شاید بزرگ بودن سایر ژنها و بالا بودن تعداد اگزون های آنها، فقدان نقاط داغ جهش پذیر در آنها و نیز فراوانی بالای جهش های GJB2 در جمعیت های غربی از جمله دلائلی هستند که حجم بالای مطالعات مربوط به این ژن در ایران را توجیه می کند.

ناشنوایی های غیرسندرومی اتوزوم غالب: انواع ناشنوایی غیرسندرومی اتوزومی غالب (ADNSHL) جزء بزرگی از اشکال دیررس ناشنوایی و پیشرونده بوده و شدت کمتری دارند؛ در حدود ۲۴ ژن و ۶۰ لکوس DFNA شناسایی شده است. تاکنون مطالعه برجسته ای بر روی خانواده های ایرانی با این الگوی وراثتی انجام نشده است که یکی از دلایل آن فراولانی کمتر این الگوی وراثتی ناشنوایی می باشد.

ناشنوایی های وابسته به جنس و میتوکندریایی: انواع وابسته به X (DFN) دارای فراوانی بسیار کمتری نسبت به موارد بالا است (۲۳). این نوع به صورت بروز در کودکی یا پیشرونده در خانواده های مختلف گزارش شده‌است؛ در این باره، نقش ۵ لکوس و ۲ ژن مشخص شده‌است. ۱ لکوس نیز با کروموزوم Y (DFNY1) همراه بوده‌است (۵۵) و درآخر انواع میتوکندریائی می‌باشد که تعداد بسیار نادری را به خود اختصاص داده‌است (۵۶و۲۳). باتوجه به عملکرد مهم میتوکندری در تولید انرژی شیمیایی از طریق فسفریلاسیون اکسیداتیو، جهش‌های میتوکندریایی می توانند باعث بیماری های نوروماسکولار سیستمیک شوند که یکی از علائم آنها نقص شنوایی است؛ به هر حال، جهش های میتوکندریایی که به ارث می رسند می توانند باعث ناشنوایی غیرسندرمی، ناشنوایی القاء شده با آمینوگلیکوزیدها شده و جهش های اکتسابی میتوکندری می توانند پیرگوشی را بوجود آورند (۵۶). درحالت نرمال، بیشتر افراد سالم، تنها یک نوع ژنوتیپ DNA میتوکندریایی دارند (هموپلاسمی) اما در بسیاری از بیماری های میتوکندریایی، مخلوطی از DNA میتوکندریایی وجود دارد (هتروپلاسمی). مقدار هتروپلاسمی از بافتی به بافت دیگر و حتی در سلولهای درون یک بافت متنوع است. بیشتر سندرم های میتوکندریایی چند سیستمی در حالت هموپلاسمی کشنده اند. در دو بیماری LHON (نوروپاتی بینایی- وراثتی لبر) و ناشنوایی به ارث رسیده از مادر، هموپلاسمی DNA میتوکندریایی وجود دارد (۵۶).

مشاوره ژنتیک: در مشاوره هایی که با خانواده های ناشنوا انجام داده است و نیز برپایه بررسی متون پژوهش هایی که بر روی والدین کودکان کم شنوا انجام گرفته است مشخص شد که والدین به شدت نیازمند و علاقمند به دریافت اطلاعات کاملی درباره ناشنوایی فرزندشان هستند (۵۷). در بسیاری از بیماریهای ژنتیکی، والدین فرد بیمار مجبور به یک تصمیم گیری می شوند مثلاً در مورد یک فرد عقب مانده ذهنی، ممکن است والدین تصمیم بگیرند که کودک عقب مانده خود را به مراکز نگهداری بهزیستی بسپارند. اما این قضیه در مورد ناشنوایی متفاوت است بطوریکه والدین را با استرسی دائمی روبه رو می سازد. به بیان بهتر، مشکلاتی که فراروی والدین کودکان کم شنواست دامنه گسترده ای داشته و به صورت دراز مدت بر پیکره خانواده زخم می زند (۵۸). والدین شنوای یک کودک ناشنوا نسبت به والدین ناشنوای یک کودک ناشنوا استرس و دلهره بسیار بیشتری دارند (۵۹). گاه دیده شده که والدین ناشنوا دلهره چندانی برای پرورش کودک ناشنوای خود ندارند؛ برای نمونه، در یکی از مشاوره ها، فرد ۳۰-۳۲ ساله ناشنوایی اظهار داشت والدین خود، همسرش و هردو فرزندش ناشنوا هستند یعنی هیچ فرد شنوایی در خانواده اش نیست. نکته ای که این فرد پس از این بیان کرد گاه از نظر پزشکان و حتی متخصصان روانشناسی پنهان می ماند. این فرد اذعان داشت به هیچ وجه تمایل ندارد که یک فرد شنوا به عنوان عضو جدید وارد خانواده شود چرا که مشکلات زیادی پیش روی این فرد تازه وارد قرار دارد. بنابراین، افزون بر توجه به پیشگیری باید راهکارهایی برای رسیدن به درمان های ارزان، سریع و راحت اندیشیده شود. شناسایی علل ژنتیکی ناشنوایی می تواند راهگشای این عرصه باشد. زمان، نیرو و هزینه‌های زیادی که صرف کودک ناشنوا می‌شود گذر از مسیر پرپیچ و خم شناسایی علل ناهمگن آن را هموار می سازد و پژوهشگران را به سمت پیشگیری و درمان پیش می‌برد. از اهداف مشاوره ژنتیک می توان پیشگیری از بروز بیماری ها و ناهنجاریهای ژنتیکی (سالم سازی و بهسازی نسل آینده) را نام برد. با مشخص کردن خطر رخداد مجدد یا تکرار یک بیماری ارثی در هر حاملگی، تشخیص پیش از لانه گزینی و تشخیص پیش از زایمان می توان از بروز بیشتر بیماری جلوگیری نمود. تشخیص اینکه ناشنوایی در فرد ارثی و یا غیر ارثی است بوسیله گرفتن شرح حال دقیق، معاینه کامل گوش و بررسی نوار گوش (اودیوگرام) فرد امکانپذیر است. با ترسیم شجره نامه خانواده و بررسی آن می توان با قطعیت بیشتری نوع ناشنوایی را از نظر ارثی بودن تشخیص داد؛ در موارد ارثی، ناشنوایی غالبا در خانواده تکرار شده است. همانطور که ذکر شد اتیولوژی ناشنوایی بسیار ناهمگن می باشد؛ انواع الگوهای وراثتی برای این عارضه وجود دارد. بنابراین، بر اساس الگوی مندلی آن می توان در مورد خطر تکرار نتیجه گیری کرد. البته، در مواردی که تشخیص های مولکولی وجود دارد می توان بهتر قضاوت نمود. ارزیابی ژنتیکی چند مرحله دارد شامل:

الف) مرور کامل تاریخچه قبل از تولد، حین تولد و مرور تاریخچه پزشکی و رشد و نمو

ب) ترسیم شجره (Pedigree) فامیلی

ج) معاینه فیزیکی کامل از فرد مبتلا و اعضاء دیگر خانواده

د) ارزیابی تشخیص آزمایشگاهی و ژنتیک سلولی و مولکولی

ه) مشاوره خانوادگی.

بر پایه بررسی ها، افراد ناشنوا ازدواج جور دارند؛ تخمین زده شده که ۹۰٪ از افراد بزرگسال ناشنوا با افراد ناشنوا ازدواج می کنند. احتمال فرزند ناشنوا در مقابل فرزند شنوا به الگوی وراثتی آن بستگی دارد؛ برای نمونه، اگر هر دو والد ناشنوایی مغلوب به دلیل جهش در ژن یکسانی داشته باشند فرزند آنان به احتمال ۱۰۰٪ ناشنوا خواهد بود و اگر یکی از والدین کاهش شنوایی غالب و دیگری کاهش شنوایی مغلوب داشته باشد احتمال فرزند ناشنوا با ژن غالب ۵۰٪ خواهد بود (۱۱). با توجه به ناهمگنی ژنتیکی بالایی که در ناشنوایی وجود دارد و بر پایه مطالعاتی که در کشورهای دیگر در مورد فراوانی، شدت و سطح ناشنوایی، نوع ژن های درگیر و همبستگی های ژنوتیپ-فنوتیپ در بیماران انجام شده است به نظر

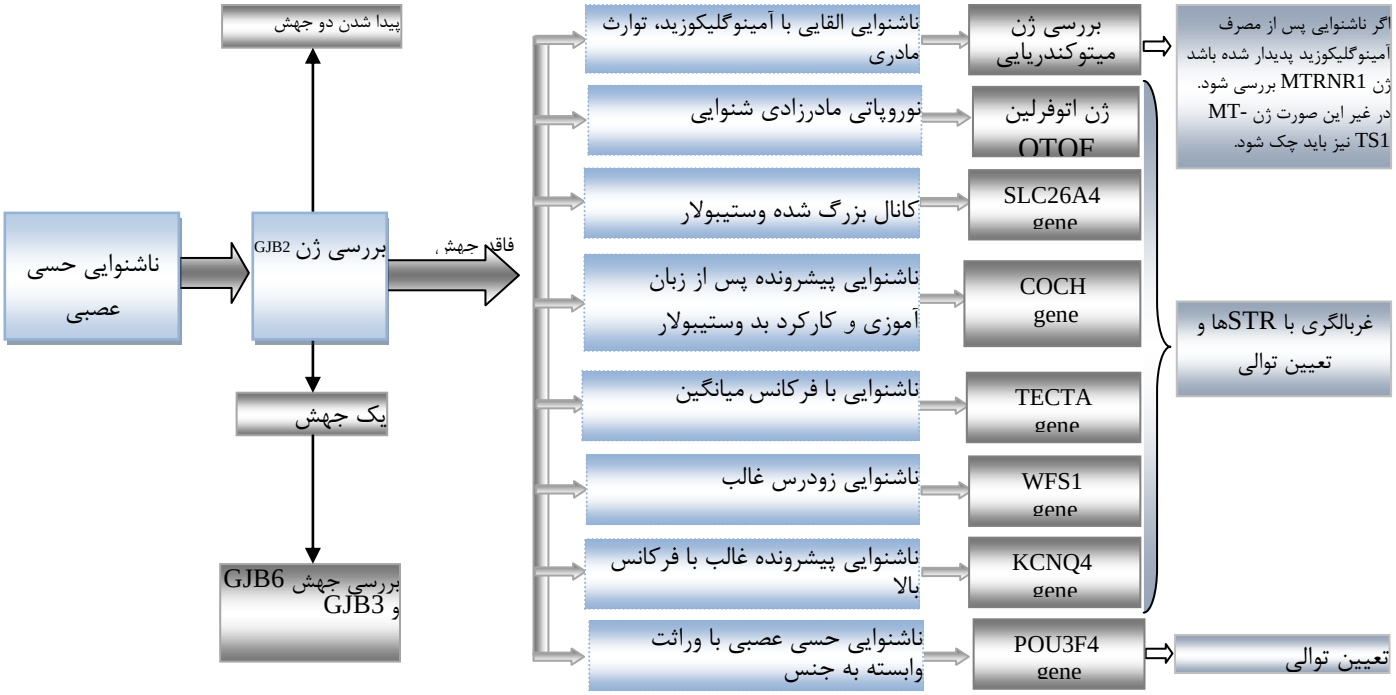
[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.16.3.12.2]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.3.27]

می رسد بتوان با استفاده از یک الگوریتم تشخیصی مناسب بسیاری از هزینه های اضافی را کاهش داد. الگوریتم پیشنهادی (شکل ۴) بیشتر برای استفاده در کشورهای در حال توسعه و کمتر توسعه یافته مناسب است تا بتوانند از صرف هزینه های اضافی پیشگیری کنند.

جدول ۴. فراوانی های جهش های ژنی GJB2، SLC26A4، PJVK، TECTA و TMC1 بر اساس مطالعات پیشین در ایران (۲۶).

واریانت ها	تعداد آلل (%)	واریانت ها	تعداد آلل (%)
GJB2 Mutations		*Polymorphisms*	
Insertion/deletion		V153I	93 (2.4)
35delG	466 (12.05)	V27I	26 (0.67)
delE120	28 (0.72)	-3558T>C	21 (0.54)
235delC	13 (0.34)	E114G	3 (0.08)
167delT	6 (0.16)	F146F	2 (0.05)
363delC	5 (0.13)	M34T	1 (0.03)
314del14	4 (0.10)	G160S	1 (0.03)
312del14	4 (0.10)	I69I	1 (0.03)
327delGGinsA	3 (0.08)	*Total polymorphisms*	*148* (3.83)
167del16	2 (0.05)	Total studied alleles	3868
310del14	2 (0.05)		
290-291insA	2 (0.05)	SLC26A4 mutations	
35insG	1 (0.03)	G334V	2 (1. 25)
333-335delAA	1 (0.03)	R409H	2 (1. 25)
507insAACG	1 (0.03)	R79X	2 (1. 25)
329delA	1 (0.03)	T721M	2 (1. 25)
Subtotal	*539* (13.93)	L445W	2 (1. 25)
Substitutions		S448L	2 (1. 25)
R127H	30 (0.78)	1197delT	1 (0.625)
W24X	23 (0.6)	T420I	1 (0.625)
V27I+ E114G	18 (0.46)	L597S	1 (0.625)
R184P	16 (0.41)	965insA	1 (0.625)
-3170G>A	13 (0.34)	Total alleles	160 (100)
R32H	9 (0.23)		
R143W	8 (0.21)	PJVK mutations	
M163V	*6 (0.16)*	T54I	2 (2.86)
-3517G>A	4 (0.10)	R183W	6 (8.57)
IVS1+1G>A	4 (0.10)	726delT (F242LfsX7)	2 (2.86)
Y155X	*3 (0.08)*	122delA	2 (2.86)
H16R	2 (0.05)	988delG (V330LfsX7)	2 (2.86)
Q80L	2 (0.05)	*polymorphisms*	
G200R	2 (0.05)	793C>T	3 (4.28)
Y136X	2 (0.05)	793C>G	4 (5.71)
W77X	2 (0.05)	874G>A	2 (2.86)
L90P	2 (0.05)	Total alleles	70 (100)
T8M	2 (0.05)		
V37I	2 (0.05)	TMC1 mutations	
A171T	*2 (0.05)*	100C>A (R34X)	2
R143Q	1 (0.05)	77611G>A	2
G12D	1 (0.03)	*polymorphisms*	
E47X	1 (0.03)	94615A>C	2
E147X	1 (0.03)	Total alleles	10
M93I	1 (0.03)		
R165W	1 (0.03)	TECTA mutations	
G158S	1 (0.03)	c.649insC	2 (0.83)
K112N	1 (0.03)	266delT	2 (0.83)
G130V	1 (0.03)	c.5211C>A	2 (0.83)
K102Q	1 (0.03)	9.6 kb deletion	2 (0.83)
T123N	*1 (0.03)*	c.6203-6218del16	2 (0.83)
E129K	*1 (0.03)*	Total alleles	242 (100)
Subtotal	*164* (4.24)		
Total mutations	*703* (18.17)		

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.16.3.12.2]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.3.27]



شکل ۴: الگوریتم پیشنهادی برای بررسی ژنتیکی ناشنوایی حسی عصبی

گوناگونی فنوتیپی بالا در میان افراد ناشنوا هم درون و هم بیرون فامیلی که جهش های مشابهی دارند نشان می دهد که این گوناگونی ریشه در فاکتورهای محیطی و یا تأثیرات زمینه ای وراثتی مانند ژن های تعدیل‌گر (Modifier genes) دارد. این ژنها می توانند نتیجه فنوتیپی یک جهش در ژنی دیگر را تحت تاثیر قرار دهند. عوامل تعدیل‌گر عمل خود را در مسیر زیستی مشابه یا موازی با ژن عامل بیماری اعمال می کنند و تاثیرات آنها می‌تواند بصورت افزایشی یا سرکوبی باشد. در برخی موارد تاثیر سرکوبگر آن چنان شدید است که فنوتیپ فرد بطور کامل به حالت طبیعی باز می‌گردد (۶۰و۲۲). نمونه بارز این دسته از ژن ها، DFNM1 در انسان است که ناشنوایی مربوط به DFNB26 را سرکوب می‌کند (۶۱).

تکنولوژی های نوین مانند اسکن سراسر ژنومی (Whole genome scanning)، تعیین توالی نسل بعدی (Next-generation sequencing)، تعیین توالی اگزوم (Exome sequencing) و ... راه ساده تری برای یافتن علل ناهمگن بیماری های ژنتیکی از جمله ناشنوایی فرا روی پژوهشگران گشوده است. اما به هر حال تا ورود این تکنولوژی ها به کشور و استفاده تشخیصی از آنها، ابداع روش های با کارایی گسترده می تواند در این راستا کمک کننده باشد.

نتیجه گیری

علل ناهمگن ناشنوایی که بررسی های ژنتیکی را دشوار می سازد نمی تواند دلیلی برای نادیده انگاشتن آن باشد چراکه این عارضه شایع ترین نقص حسی عصبی در انسان بوده و پس از عقب ماندگی ذهنی در رتبه دوم معلولیت ها قرار دارد. با نگاهی به یافته های پژوهش های داخل کشور می‌توان این مسئله را مطرح کرد که دیگر لکوس های ناشنوایی باید بررسی شوند تا میزان درگیری آنها مشخص شود. پژوهش هایی که تاکنون بر روی ناشنوایان ایرانی انجام شده (جدول ۳) نشان می دهد در مجموع ده ژن و چندین لکوس در نزدیک به ۲۰۰۰ خانواده ناشنوای ایرانی بررسی شده است؛ آمارهای گوناگونی از ۱۱ تا ۲۸ ٪ برای فراوانی جهش های ژن GJB2 در نژادهای مختلف گزارش شده است اما به طور میانگین در حدود ۱۸٪ موارد ناشنوایی به دلیل جهش های این ژن هستند (۳۵و۲۴). بنابراین، هنوز هم جهش های ژن GJB2 با اینکه نسبت به قفقازی ها از فراوانی کمتری برخوردارند در ایران نیز بررسی آنها بیشترین اهمیت را داراست.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.16.3.12.2]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.3.27]

Molecular Mechanism of Hearing and Different Types of Genetic Hearing Loss in Iran

N. Mahdieh (PhD) [1*], B. Rabbani (PhD) [2]

1. Health Technology Development Office, Deputy of Research and Technology, Ministry of Health and Medical Education, Tehran, I.R. Iran

2. Department of Biochemistry and Medical Genetics, Faculty of Medicine, Ghazvin University of Medical Sciences, Ghazvin, I.R. Iran

J Babol Univ Med Sci; 16(Suppl 1); Winter 2014; PP: 27-38

Received: Mar 5th 2013, Revised: May 1st 2013, Accepted: Jul 10th 2013.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Hearing impairment is the most common sensory defect in human beings; this highly heterogeneous disorder affecting 1 in 1000 among general population that half of them is due to genetic agents. Albeit, this frequency in Iran is higher than other countries and it needs to pay more attention to this condition. Ear acts as a connector between human and environment; hearing process is composed of a series of complex events thorough the ear so that sound waves lead to physical vibrations in inner ear producing electrical signals. This signal is processed within the hearing regions in two sides of the brain. Sensorineural hearing loss (HL) is classified into acquired HL, genetic HL and deafness of unknown origin. If other than deafness, other problems occur in affected individuals, HL is belonged to syndromic form of deafness; while in many cases, hearing loss occurs without any other problems.

METHODS: In this study, mechanisms of hearing, various types of hearing loss and genetics studies in Iran in comparison with other population of the world are investigated and reviewed.

FINDINGS: GJB2 mutations are the most common cause of autosomal recessive non-syndromic hearing loss (ARNSHL) in most populations; and even up to 50% of ARNSHL in some cohorts is due to these mutations. GJB2 mutation frequency is 14-17% among Iranian populations. More than 90% of genetics studies of HL have been performed on GJB2 mutations. However, there are some reports about other loci involving in HL.

CONCLUSION: Mutations in more than ten genes lead to ARNSHL in our country that GJB2 has more important role than other genes. It showed GJB2 connexin 26 in Iran.

KEY WORDS: *Hearing loss, Iranian population, GJB2.*

Please cite this article as follows:

Mahdieh N, Rabbani B. Molecular mechanism of hearing and different types of genetic hearing loss in Iran. J Babol Univ Med Sci 2014;16(Suppl 1):27-38.

*Corresponding Author; N. Mahdieh (PhD)

Address: Health Technology Development Office, Deputy of Research and Technology, Ministry of Health and Medical Education, Shahrake Gharb Sq, Simaye Iran St, Tehran, I.R. Iran

Tel: +98 21 81454325

E-mail:nmahdieh@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.16.3.12.2]

[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.3.27]

References

1.Finsterer J, Fellinger J. Nuclear and mitochondrial genes mutated in nonsyndromic impaired hearing. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2005;69(5):621-47.

2.Saadat M, Ansari-Lari M, Farhud DD. Consanguineous marriage in Iran. Ann Hum Biol 2004;31(2):263-9.

3.William FG. Review of medical physiology (Lange basic science). 22nd ed. New York: McGraw Hill Medical 2005;pp: 171-5.

4.Dror AA, Avraham KB. Hearing loss: mechanisms revealed by genetics and cell biology. Annu Rev Genet 2009;43:411-37.

5.Hilgert N, Smith RJ, Van Camp G. Function and expression pattern of nonsyndromic deafness genes. Curr Mol Med 2009;9(5):546-64.

6.Hudspeth AJ. How the ear's works work. Nature 1989;341(6241):397-404.

7.Schwander M, Kachar B, Muller U. Review series: The cell biology of hearing. J Cell Biol 2010;190(1):9-20.

8.Willems PJ. Genetic hearing loss. 1st ed. New York: Marcel Dekker Publisher 2004; p: 203.

9.Friedman TB, Schultz JM, Ben-Yosef T, et al. Recent advances in the understanding of syndromic forms of hearing loss. Ear Hear 2003;24(4):289-302.

10.Steel KP, Kros CJ. A genetic approach to understanding auditory function. Nat Genet 2001;27(2):143-9.

11.Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR. Emery and Rimom´s principles and practice of Medical Genetics. 5th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone 2003; pp: 243-4.

12.Nance WE. The genetics of deafness. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2003;9(2):109-19.

13.Morton CC, Nance WE. Newborn hearing screening--a silent revolution. N Engl J Med 2006;354(20):2151-64.

14.Kemperman MH, Hoefsloot LH, Cremers CW. Hearing loss and connexin 26. J R Soc Med 2002;95(4):171-7.

15.Tekin M, Arnos KS, Pandya A. Advances in hereditary deafness. Lancet 2001;358(9287):1082-90.

16.Mahdieh N, Rabbani B. Statistical study of 35delG mutation of GJB2 gene: a meta-analysis of carrier frequency. Int J Audiol 2009;48(6):363-70.

17.Kudo T, Ikeda K, Oshima T, et al. GJB2 (connexin 26) mutations and childhood deafness in Thailand. Otol Neurotol 2001;22(6):858-61.

18.Maheshwari M, Vijaya R, Ghosh M, Shastri S, Kabra M, Menon PS. Screening of families with autosomal recessive non-syndromic hearing impairment (ARNSHI) for mutations in GJB2 gene: Indian scenario. Am J Med Genet A 2003;120A(2):180-4.

19.Ram Shankar M, Girirajan S, Dagan O, et al. Contribution of connexin26 (GJB2) mutations and founder effect to non-syndromic hearing loss in India. J Med Genet 2003;40(5):e68.

20.Ohtsuka A, Yuge I, Kimura S, Namba A, et al. GJB2 deafness gene shows a specific spectrum of mutations in Japan, including a frequent founder mutation. Hum Genet 2003;112(4):329-33.

21.Uyguner O, Emiroglu M, Uzumcu A, et al. Frequencies of gap- and tight-junction mutations in Turkish families with autosomal-recessive non-syndromic hearing loss. Clin Genet 2003;64(1):65-9.

22.Cryns K, Van Camp G. Deafness genes and their diagnostic applications. Audiol Neurootol 2004;9(1):2-22.

23.Van Camp K, Cools N, Stein B, et al. Efficient mRNA electroporation of peripheral blood mononuclear cells to detect memory T cell responses for immunomonitoring purposes. J Immunol Methods 2010;354(1-2):1-10.

24.Mahdieh N, Rabbani B, Wiley S, Akabari MT, Zeinali S. Genetic causes of nonsyndromic hearing loss in Iran in comparison with other populations. J Hum Genet 2010;55(10):639-48.

25.Mahdieh N, Raeisi M, Shirkavand A, Bagherian H, Akbari MT, Zeinali S. Investigation of GJB6 large deletions in Iranian patients using quantitative real-time PCR. Clin Lab 2010;56(9-10):467-71.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.16.3.12.2]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.3.27]

26.Kahrizi K, Mohseni M, Nishimura C, et al. Identification of SLC26A4 gene mutations in Iranian families with hereditary hearing impairment. Eur J Pediatr 2009;168(6):651-3.
27.Hilgert N, Alasti F, Dieltjens N, et al. Mutation analysis of TMC1 identifies four new mutations and suggests an additional deafness gene at loci DFNA36 and DFNB7/11. Clin Genet 2008;74(3):223-32.
28.Migliosi V, Modamio-Høybjør S, Moreno-Pelayo MA, et al. Q829X, a novel mutation in the gene encoding otoferlin (OTOF), is frequently found in Spanish patients with prelingual non-syndromic hearing loss. J Med Genet 2002;39(7):502-6.
29.Mahdieh N, Shirkavand A, Rabbani B, et al. Screening of OTOF mutations in Iran: a novel mutation and review. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2012;76(11):1610-5.
30.Wagatsuma M, Kitoh R, Suzuki H, Fukuoka H, Takumi Y, Usami S. Distribution and frequencies of CDH23 mutations in Japanese patients with non-syndromic hearing loss. Clin Genet 2007;72(4):339-44.
31.Kalay E, Karaguzel A, Caylan R, et al. Four novel TMC1 (DFNB7/DFNB11) mutations in Turkish patients with congenital autosomal recessive nonsyndromic hearing loss. Hum Mutat 2005;26(6):591.
32.Sirmaci A, Duman D, Oztürkmen-Akay H, et al. Mutations in TMC1 contribute significantly to nonsyndromic autosomal recessive sensorineural hearing loss: a report of five novel mutations. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2009;73(5):699-705.
33.Wattenhofer M, Sahin-Calapoglu N, Andreasen D, et al. A novel TMPRSS3 missense mutation in a DFNB8/10 family prevents proteolytic activation of the protein. Hum Genet 2005;117(6):528-35.
34.Sahin-Calapoglu NS, Calapoglu M, Karaguzel A. Non-syndromic recessive hearing loss Linkaged TMPRSS3 gene in the Turkish population. SDÜ Týp Fak Derg 2005;12(3):31-5.
35.Hashemzadeh Chaleshtori M, Farhud DD, Patton MA. Familial and sporadic GJB2-related deafness in Iran: review of gene mutations. Iran J Publ Health 2007;36(1):1-14.
36.Delmaghani S, del Castillo FJ, Michel V, et al. Mutations in the gene encoding pejvakin, a newly identified protein of the afferent auditory pathway, cause DFNB59 auditory neuropathy. Nat Genet 2006;38(7):770-8.
37.Collin RW, Kalay E, Oostrik J, et al. Involvement of DFNB59 mutations in autosomal recessive nonsyndromic hearing impairment. Hum Mutat 2007;28(7):718-23.
38.Shabbir MI, Ahmed ZM, Khan SY, et al. Mutations of human TMHS cause recessively inherited non-syndromic hearing loss. J Med Genet 2006;43(8):634-40.
39.Alasti F, Sanati MH, Behrouzifard AH, et al. A novel TECTA mutation confirms the recognizable phenotype among autosomal recessive hearing impairment families. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2008;72(2):249-55.
40.Denoyelle F, Weil D, Maw MA, et al. Prelingual deafness: high prevalence of a 30delG mutation in the connexin 26 gene. Hum Mol Genet 1997;6(12):2173-7.
41.Marlin S, Feldmann D, Blons H, Loundon N. GJB2 and GJB6 mutations: genotypic and phenotypic correlations in a large cohort of hearing-impaired patients. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2005;131(6):481-6.
42.Hashemzadeh Chaleshtori M, Simpson MA, Farrokhi E, et al. Novel mutations in the pejvakin gene are associated with autosomal recessive non-syndromic hearing loss in Iranian families. Clin Genet 2007;72(3):261-3.
43.Naz S, Alasti F, Mowjoodi A, et al. Distinctive audiometric profile associated with DFNB21 alleles of TECTA. J Med Genet 2003;40(5):360-3.
44.Chen W, Kahrizi K, Meyer NC, et al. Mutation of COL11A2 causes autosomal recessive non-syndromic hearing loss at the DFNB53 locus. J Med Genet 2005;42(10):e61.
45.Shearer AE, Hildebrand MS, Webster JA, et al. Mutations in the first MyTH4 domain of MYO15A are a common cause of DFNB3 hearing loss. Laryngoscope 2009;119(4):727-33.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.16.3.12.2]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.3.27]

46.Shearer AE, Hildebrand MS, Bromhead CJ, et al. A novel splice site mutation in the RDX gene causes DFNB24 hearing loss in an Iranian family. Am J Med Genet A 2009;149A(3):555-8.
47.Hildebrand MS, Witmer PD, Xu S, et al. miRNA mutations are not a common cause of deafness. Am J Med Genet A 2010;152A(3):646-52.
48.Najmabadi H, Nishimura C, Kahrizi K, et al. GJB2 mutations: Passage through Iran. Am J Med Genet 2005 133A(2):132-7.
49.Santos RLP, Wajid M, Pham TL, Hussan J, Ali G, Ahmad W, Leal SM. Low prevalence of Connexin 26 (GJB2) variants in Pakistani families with autosomal recessive non-syndromic hearing impairment. Clin Genet 2005;67(1): 61-8.
50.Mahdieh N, Nishimura C, Ali-Madadi K, et al. The frequency of GJB2 mutations and the Delta (GJB6-D13S1830) deletion as a cause of autosomal recessive non-syndromic deafness in the Kurdish population. Clin Genet 2004;65(6):506-8.
51.Naghavi A, Nishimura C, Kahrizi K, et al. GJB2 mutations in Baluchi population. J Genet 2008;87(2):195-7.
52.Bonyadi M, Esmaeili M, Abhari M, Lotfi A. Mutation analysis of familial gjb2-related deafness in Iranian Azeri Turkish patients. Genet Test Mol Biomarkers 2009;13(5):689-92.
53.Riazalhosseini Y, Nishimura C, Kahrizi K, et al. Del (GJB6-D13S1830) is not a common cause of non-syndromic hearing loss in the Iranian population. Arch Iranian Med 2005;8(2):104-8.
54.Park HJ, Shaukat S, Liu XZ, et al. Origins and frequencies of SLC26A4 (PDS) mutations in east and south Asians: global implications for the epidemiology of deafness. J Med Genet 2003;40(4): 242-8.
55.Wang QJ, Lu CY, Li N, et al. Y-linked inheritance of non-syndromic hearing impairment in a large Chinese family. J Med Genet 2004;41(6):e80.
56.Fischel-Ghodsian N. Mitochondrial Deafness. Ear Hearing 2003;24(4):303-13.
57.Young Y, Carr G, Hunt R, McCracken W, Skipp A, Tattersall H. Informed choice and deaf children: underpinning concepts and enduring challenges. J Deaf Stud Deaf Educ 2006;11(3):322-36.
58.Knutson JF, Johnson CR, Sullivan PM. Disciplinary choices of mothers of deaf children and mothers of normally hearing children. Child Abuse Neglect 2004;28(9):925-37.
59.Most T, Zaidman-Ziat A. The needs of parents of children with cochlear implants. Volta Rev 2001;103(2):99-113.
60.Friedman T, Battey J, Kachar B, et al. Modifier genes of hereditary hearing loss. Curr Opin Neurobiol 2000;10(4):487-93.
61.Bykhovskaya Y, Estivill X, Taylor K, et al. Candidate locus for a nuclear modifier gene for maternally inherited deafness. Am J Hum Genet 2000;66(6):1905-10.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1392.16.3.12.2]
[DOI: 10.18869/acadpub.jbums.16.3.27]