

## فراوانی جهش‌های ژن کانکسین ۲۶ در ناشنوایان غیرسندرمی اتوزومی مغلوب استان کرمانشاه (۸۲-۱۳۸۰)

نجات مهدیه\*؛ کارلا نیشیمورا\*\*؛ کامران علیمددی\*\*\*؛ هیلدا یزدان\*\*\*؛ سعید کاظمی\*\*\*؛ یاسر ریاض الحسینی\*؛

ساناز ارژنگی\*؛ نیلوفر بزازادگان\*؛ مهدی توتونچی\*؛ ریچارد جی. اچ. اسمیت\*\*؛ حسین نجم آبادی\*

### چکیده

**سابقه و هدف:** کاهش شنوایی شایع‌ترین نقص حسی با فراوانی ۱ نفر از هر ۱۰۰۰ کودک تازه متولدشده در انسان است که بیش از ۵۰ درصد از این موارد ژنتیکی هستند. جهش‌های ژن کانکسین ۲۶ یا GJB2 به تنهایی مسئول نیمی از ناشنوایی‌های ژنتیکی از نوع غیرسندرمی حسی-عصبی اتوزومی مغلوب می‌باشند. هدف این مطالعه تعیین میزان جهش‌های ژن GJB2 در افراد مبتلا به ناشنوایی غیرسندرمی با توارث اتوزومی مغلوب در استان کرمانشاه بود.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه از نوع مشاهده‌ای و توصیفی است که در روی ناشنوایی‌های ژنتیکی اتوزومی مغلوب از نوع غیرسندرمی نوع حسی-عصبی صورت گرفت. برای غربالگری جهش‌های ژن GJB2 در ۷۷ خانواده از بین ناشنوایان مراجعه‌کننده به مراکز مشاوره ژنتیک سازمان بهزیستی استان که دارای افراد مبتلا به ناشنوایی حسی-عصبی بودند، ابتدا با استفاده از تکنیک Allele-Specific PCR نمونه‌های با جهش هموزیگوت 35delG تشخیص داده شدند. سپس نمونه‌هایی که در آنالیز dHPLC پروفایل‌های ناهنجار داشتند، تعیین توالی مستقیم شدند. در نهایت فراوانی جهش‌ها برحسب تعداد افراد و کروموزوم‌ها محاسبه گردید.

**یافته‌ها:** در کل، ۲۳/۳۸ درصد افراد ناشنوا جهش در ژن GJB2 را نشان دادند. به عبارت دیگر، در این تحقیق ۱۵۴ کروموزوم بررسی شد که ۲۹ کروموزوم (۱۸/۸۳٪) در ژن GJB2 جهش داشتند که بالاترین میزان به جهش 35delG (۵۸/۶۲٪) کل جهش‌ها) مربوط می‌شد. همچنین فراوانی این جهش از غرب به شرق استان کاهش می‌یافت. بعد از 35delG، سه جهش R32H، delE120 و IVS1+1G>A به میزان تقریباً یکسانی دارای بیشترین فراوانی بودند. در این جمعیت فراوانی جهش در اگزون ۱ برابر با ۱۰/۳۴ درصد ال‌های جهش یافته بود.

**بحث:** فراوانی ناشنوایی‌های وابسته به ژن کانکسین ۲۶ بر اساس این بررسی ۲۳/۳۸ درصد به دست آمد، یعنی ژن‌های دیگری نیز در ناشنوایان استان ممکن است نقش داشته باشند که برای شناسایی آن‌ها مطالعات بیشتری باید انجام داد. با توجه به نتایج این تحقیق، برای مراجعه‌کنندگان به مراکز مشاوره ژنتیک در قبل از ازدواج و یا قبل از بارداری، از بین تمام جهش‌ها، در وهله اول بررسی جهش‌های 35delG، R32H، delE120 و IVS1+1G>A پیشنهاد می‌گردد.

**کلید واژه‌ها:** GJB2، 35delG، ناشنوایی حسی-عصبی اتوزومی مغلوب غیرسندرمی، کرمانشاه.

«دریافت: ۸۳/۷/۸ پذیرش: تابستان ۱۳۸۴»

پست الکترونیک: nmahdieh@yahoo.com

\* مرکز مشاوره ژنتیک پزشکی سازمان بهزیستی استان کرمانشاه.

\*\* مرکز تحقیقات ناشنوایی دانشگاه IOWA (آمریکا). \*\*\* مرکز تحقیقات ژنتیک دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی تهران.

\* عهده‌دار مکاتبات: تهران، اوین، بلوار دانشجو، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، مرکز تحقیقات، تلفکس: ۰۲۱-۲۴۰۷۸۱۴

## مقدمه

طبق الگوهای مختلف به ارث می‌رسند. براساس آمارهای حاصل از مطالعات در کشورهای پیشرفته، ناشنوایی غیرسندرمی در ۷۵ درصد موارد به صورت اتوزومی مغلوب به ارث می‌رسند. تاکنون لوکوس‌های ژنتیکی مختلفی برای این نوع ناشنوایی شناخته شده است، از بین آن‌ها DFNB1<sup>۱</sup> به تنهایی مسئول نیمی از ناشنوایی‌های اتوزومی مغلوب می‌باشد که توسط جهش‌های ژن کانکسین ۲۶ یا GJB2 یا Cx26<sup>۲</sup> اتفاق می‌افتد (۱۰). کانکسین ۲۶ ژن کوچکی است که در روی کروموزوم شماره ۱۳ قرار گرفته است. طول این ژن ۵/۵ کیلو باز بوده و از دو اگزون تشکیل شده است که به وسیله یک اینترون با اندازه متفاوت از هم جدا می‌شوند؛ اما تنها توالی از GJB2 که دارای کد برای سنتز پروتئین کانکسین ۲۶ می‌باشد، اگزون ۲ است (۱۱ و ۱۲). تاکنون بیش از ۹۰ جهش در ژن کانکسین ۲۶ کشف شده است (۱۳). Cx26<sup>۳</sup> شایع‌ترین جهش بی‌معنا (Nonsense Mutation)<sup>۴</sup> است (در حدود ۷۰ درصد الل‌های جهش‌یافته) که منجر به کدون خاتمه زودرس در موقعیت اسید آمینه شماره ۱۳ می‌شود (۱۴). در بعضی جمعیت‌ها این جهش به تنهایی باعث ۱۰ درصد از نقص‌های شنوایی است (۱۵). با توجه به اینکه کانکسین ۲۶ در انواع بافت‌ها سنتز می‌شود (۱۶)، جالب است که 35delG تنها به نقص شنوایی منجر می‌شود. در این بافت‌ها دیگر پروتئین‌های کانکسین ممکن است بتوانند فقدان کانکسین ۲۶ را جبران کنند (۱۲).

ناشنوایی شایع‌ترین نقص حسی-عصبی است که براساس آمارهای جهانی فراوانی آن ۱/۲۰۰۰ تا ۱/۱۰۰۰ کودک تازه متولد شده می‌باشد (۶-۱) و بیش از نیمی از این موارد اساس وراثتی دارند (۴ و ۶). به طور کلی حدود ۷۰ میلیون ناشنوا در جهان وجود دارند که ۸۴۰۰۰ نفر از آن‌ها در ایران زندگی می‌کنند (۷). درک علل ژنتیکی ناشنوایی مزایای مهمی دارد؛ چرا که این فهم و آگاهی نه تنها به پزشکان و مشاوران اجازه می‌دهد تا در مورد داشتن بچه‌هایی با افت شنوایی به خانواده‌ها آگاهی دهند، بلکه در تیمار و کنترل ناشنوایی شخص هم اهمیت ویژه‌ای دارد. اگر عامل خاصی شناخته شود، چه بسا بتوان افت شنوایی را که در حال بدتر شدن است، پیش‌بینی و در کنترل آن تلاش کرد (۸). توسعه فناوری جدیدی که بتواند اختلالات شنوایی و ژنتیکی را به صورت پیش از تولد یا سریعاً پس از تولد مشخص کند، برای آموزش و تربیت طفل بسیار مفید خواهد بود. تشخیص سریع ناشنوایی به منظور رشد گفتار کودک و کسب مهارت‌های اجتماعی حایز اهمیت است و می‌تواند منجر به کیفیت زندگی بهتر برای این افراد شود و در استفاده از ابزارهای شنوایی از جمله کاشتن حلزون نیز به آن‌ها کمک کند (۹). ناشنوایی ژنتیکی به دو صورت سندرمی و غیرسندرمی می‌باشد که در حدود ۷۰ درصد به صورت غیرسندرمی است (۴ و ۱۰). این ناشنوایی‌ها

۱. اولین لوکوسی که مشخص شد با ناشنوایی اتوزومی مغلوب در ارتباط است.

۲. زیر واحد ۲ پروتئین‌های اتصال‌ی شکاف (Gap Junction subunit Beta 2).

۳. Connexin26 gene که به اختصار Cx26 می‌نویسند.

۴. حذف گوانین در موقعیت ۳۵-۳۰.

۵. جهش بی‌معنا به جهشی گویند که یک کدون خاتمه به وجود آورد.

مغلوب در استان کرمانشاه بود. برای این منظور از مددجویانی که برای مشاوره ژنتیک به مراکز بهزیستی شهرستان‌های استان مراجعه می‌کردند، استفاده گردید و با ترسیم شجره‌نامه، از خانواده‌هایی که به مراکز مشاوره ژنتیک سازمان بهزیستی استان در سال‌های ۸۰ و ۸۱ و نیمه اول سال ۸۲ مراجعه کرده بودند، ۷۷ خانواده معیارهای مورد نظر را داشتند. معیارهای مورد نظر در این مطالعه عبارت بودند از: (۱) وجود حالت ناشنوایی غیرسندرمی با توارث اتوزومی مغلوب، (۲) ناشنوایی با تأیید آزمایش‌های ادیولوژیک. ناشنوایی‌های ناشی از عوام محیطی از قبیل عفونت داخل رحمی، مننژیت، ضربات فیزیکی و ... از مقاله حذف گردیدند (۱، ۲۰ و ۲۱). در این خانواده‌ها، میزان و نقش ژن GJB2 در ناشنوایی آن‌ها بررسی شد. این مطالعه از نوع مشاهده‌ای و توصیفی بود. از تمام افراد این خانواده‌ها ۱۰ میلی‌لیتر نمونه خون گرفته و با استفاده از روش نمک اشباع‌شده، پروتئیناز K و ایزوپروپانل، DNA (ماده تشکیل دهنده ژنوم Deoxy Nucleic Acid) آن‌ها استخراج گردید (۱ و ۲۱). غلظت DNA استخراج‌شده با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر مدل Bio-photometer تعیین شد. پرایمرها بر اساس مقالات منتشرشده طراحی و ساخته شد (۱). افراد پروباند (یک فرد مبتلا) از هر خانواده با روش Allele-Specific Polymerase Chain Reaction (AS/PCR)<sup>۱</sup> برای جهش 35delG مورد بررسی قرار گرفتند. برای هر فرد دو واکنش PCR (یکی برای الی سالم و دومی برای الی جهش‌یافته) انجام شد و قطعه مورد نظر به طول ۲۰۲ جفت باز تکثیر گردید (باندهای پایینی در روی ژل - شکل ۱).

مقالات و گزارش‌های مختلف از سراسر جهان نشان داده‌اند که جهش‌های ژن کانکسین ۲۶ در مناطق جغرافیایی و اقوام مختلف با هم متفاوت هستند. در جمعیت‌های اروپایی و سفیدپوستان آمریکایی جهش 35delG بیشترین شیوع را داراست، در صورتی که در یهودیان اشکنازی جهش دیگری به نام 167delT (حذف تیمین در موقعیت ۱۶۷) شایع است. همین‌طور در جمعیت‌های شرق آسیا جهش 235delC شایع است. نکته قابل‌ملاحظه این است که جهش 35delG در بیشتر نقاط جهان گسترده شده است (۲ و ۲۰-۵) و فراوانی آن از اروپا به آسیا و از کشورهای غرب آسیا به سمت کشورهای شرق آسیا کاهش می‌یابد (۲۱). این جهش در بیشتر جمعیت‌های جهان با شیوع قومی متفاوتی دیده می‌شود. در ایران فراوانی این جهش در بین ناشنوایان ژنتیکی غیرسندرمی اتوزومی مغلوب ۸/۴ درصد گزارش شده است. کشور ایران متشکل از قوم‌های مختلفی می‌باشد؛ با توجه به اینکه فراوانی جهش‌های GJB2 در اقوام مختلف با هم فرق می‌کند (۱، ۲۰، ۲۲ و ۲۳)، ضروری است که اقوام مختلف ایران به صورت جداگانه بررسی شوند؛ لذا این تحقیق به منظور تعیین میزان جهش‌های ژن GJB2 در افراد مبتلا به ناشنوایی غیرسندرمی با توارث اتوزومی مغلوب در استان کرمانشاه انجام گردید.

## مواد و روش‌ها

هدف کلی این پروژه تعیین میزان جهش‌های ژن GJB2 در افراد مبتلا به ناشنوایی غیرسندرمی با توارث اتوزومی

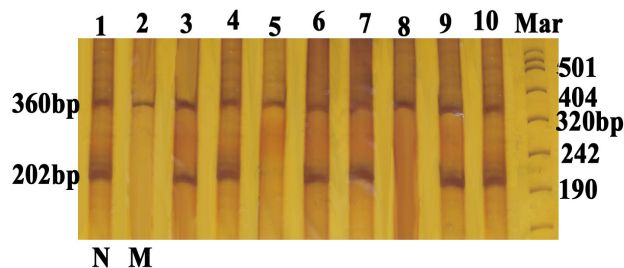
۱. PCR روشی است برای تکثیر DNA با توالی معلوم. این کار با استفاده از دوره‌های متناوب و مکرر حرارتی در دستگاهی به نام ترموسیکلر انجام

شد. نهایتاً فراوانی هر جهش بر حسب تعداد کروموزوم‌های جهش یافته نسبت به کل کروموزوم‌ها و نیز تعداد افراد دارای جهش نسبت به کل افراد محاسبه گردید. همچنین فراوانی هر جهش در بین کل جهش‌ها (جدول ۱ ستون فراوانی جهش بر حسب درصد کروموزوم‌ها) محاسبه شد.

### یافته‌ها

در این تحقیق، از ۱۵۴ کروموزوم، ۲۹ مورد آن‌ها یعنی ۱۸/۸۳ درصد حاوی جهش در ژن GJB2 بودند (جدول ۱). این فراوانی بر حسب خانواده‌های دارای ژن جهش یافته برابر ۱۸ مورد از ۷۷ خانواده، یعنی ۲۳/۳۸ درصد بود (جدول ۲). فراوانی جهش 35delG در جمعیت مورد مطالعه برابر ۱۱ درصد (۱۷ کروموزوم از ۱۵۴ کروموزوم) و در بین سایر جهش‌های GJB2 ۵۸/۶۲ درصد را به خود اختصاص داده بود (جدول ۱). جهش‌هایی که در نتیجه انجام توالی‌یابی مستقیم DNA به دست آمدند، عبارتند از: R184P، R32H، delE120، R127H و IVS1+1G>A که جهش‌های اتوزومی مغلوب در ژن Cx26 می‌باشند. در این جمعیت فراوانی جهش در اگزون شماره ۱ ژن کانکسین ۲۶ (جهش IVS1+1G>A) در بین سایر جهش‌ها ۱۰/۳۴ درصد بود. میزان پلی‌مورفیسم V153I در ژن GJB2 برابر ۵ کروموزوم (۳/۲۵ درصد) بود.

اگر شهرستان‌های استان بر اساس اینکه فراوانی جهش‌های ژن GJB2 در اروپا و آسیا از غرب به شرق کاهش می‌یابد، به سه منطقه جغرافیایی غرب، شرق و مرکز استان تقسیم شود، فراوانی‌های جهش 35delG و جهش‌های دیگر را می‌توان به صورت جدول ۲ نشان داد:



شکل ۱- الکتروفورز محصولات PCR در روی ژل پلی‌اکریل آمید ۸٪

همراه با هر کدام از این واکنش‌ها از پرایمرهای کنترل داخلی (۲۱ او) برای بررسی صحت انجام PCR استفاده گردید (باندهای ۳۶۰ جفت بازی در روی ژل- باندهای بالایی که در تمام ردیف‌ها دیده می‌شوند). محصول PCR در روی ژل پلی‌اکریل آمید ۸ درصد الکتروفورز شد. در شکل ۱ ستون‌های ۱ و ۲ به ترتیب مربوط به ال سالم (N) و جهش یافته (M) یک فرد سالم و ستون‌های ۳، ۴، ۵ و ۹ و ۱۰ مربوط به دو فرد هتروزیگوت و ستون‌های ۶ و ۷ نیز متعلق به یک فرد هموزیگوت برای جهش 35delG می‌باشد. با استفاده از یک مارکر استاندارد (ستون انتهایی در سمت راست شکل ۱) نیز اندازه قطعاتی از DNA که با واکنش PCR تکثیر شده بود، مشخص شد. نمونه‌های هموزیگوت 35delG مشخص و کنار گذاشته شدند. در بقیه موارد پس از انجام Denaturing High Liquid Performance (dHPLC Chromatography) نمونه‌هایی که پروفایل غیر نرمال داشتند، مستقیماً تعیین توالی (Direct Sequencing) شدند تا دیگر جهش‌های این ژن شناسایی شود. به این ترتیب تمام جهش‌های ژن GJB2 مورد بررسی قرار گرفتند. پس از اتمام آزمایش‌ها، جواب آزمایش در سه نسخه یکی برای بیمار و دومی برای مرکز مشاوره ژنتیک استان ارسال و نسخه سوم نیز به پرونده بیمار پیوست و بایگانی

از خانواده‌های مورد مطالعه به ترتیب ۱۹، ۳۰ و ۲۸ (۳۶/۸۴ درصد خانواده‌های قسمت غربی) مربوط خانواده در قسمت غربی، مرکزی و شرقی قرار داشتند می‌شد (جدول ۲).  
 که بیشترین درصد جهش در کانکسین ۲۶ به قسمت غربی

جدول ۱- توزیع فراوانی ال‌های جهش‌یافته ژن کانکسین ۲۶ در جمعیت مورد مطالعه

فراوانی جهش برحسب درصد در جمعیت (n=۱۵۴)	فراوانی جهش برحسب درصد کروموزم‌ها (n=۲۹)	تعداد کروموزوم‌های جهش‌یافته	فراوانی جهش
۱۱	۵۸/۶۲	۱۷	35delG
۲/۶	۱۳/۸	۴	R32H
۱/۹۵	۱۰/۳۴	۳	delE120
۱/۹۵	۱۰/۳۴	۳	IVS1+1G>A
۰/۶۵	۳/۴۵	۱	R127H
۰/۶۵	۳/۴۵	۱	R184P
٪۱۸/۸۳	۱۰۰	۲۹	مجموع

جدول ۲- توزیع فراوانی جهش 35delG و جهش‌های دیگر ژن GJB2 در خانواده‌های مورد مطالعه برحسب مناطق

جغرافیایی استان کرمانشاه

تعداد کل خانواده‌ها	نیمه غربی	مرکز استان	نیمه شرقی	مناطق جغرافیایی	
				جهش	جمع
۱۱ (۱۴/۲۸)	۵ (۲۶/۳۲)	۵ (۱۲/۵)	۱ (۳/۵۷)	35delG	GJB2
۷ (۹/۰۹)	۲ (۱۰/۵۳)	۳ (۷/۵)	۲ (۷/۱۴)	سایر جهش‌ها به جز 35delG	
۱۸ (۲۳/۳۸)	۷ (۳۶/۸۴)	۸ (۲۰)	۳ (۱۰/۷۱)	جمع	
۵۹ (۷۶/۶۲)	۱۲ (۶۳/۱۶)	۳۲ (۸۰)	۲۵ (۸۹/۲۹)	فاقد جهش در ژن GJB2	
۷۷ (۱۰۰)	۱۹ (۲۴/۶۸)	۳۰ (۵۱/۹۵)	۲۸ (۳۶/۳۶)	کل خانواده‌ها	

## بحث

با نگاهی به جدول ۲ متوجه می‌شویم که فراوانی جهش 35delG از غرب به شرق استان کاهش می‌یابد و این مؤید مطالعاتی است که پیدایش این جهش را به یک فرد اولیه (اثر مؤسس) در اروپای شمالی نسبت می‌دهند (۲۵ و ۲۴) که بیشترین فراوانی را دارند. سپس با مهاجرت افراد حامل جهش به سمت شرق آسیا به تدریج از میزان جهش کاسته می‌شود، به طوری که در ژاپن و کره میزان جهش 35delG بسیار ناچیز است (۱۹، ۲۰، ۲۳، ۲۶ و ۲۷).

در مطالعه حاضر ۴ کروموزوم دارای جهش R32H (جایگزینی اسید آمینه آرژنین شماره ۳۲ پروتئین کانکسین ۲۶ به وسیله هیستیدین) بودند؛ یعنی در ۴ الل از ۱۵۴ الل مورد مطالعه وجود داشت که نسبت به جمعیت ایران ۰/۴ درصد بیشتر است. جهش  $IVS1+1G>A$  (تبدیل A به G در نوکلئوتید ۳۱۷۲-) تنها در این جمعیت مشاهده شده و هنوز در جای دیگری از ایران گزارش نشده است (۲۱). فراوانی این جهش در بین کل جهش‌ها ۱۰/۳۴ درصد بود که تاکنون این وفور در هیچ کدام از جمعیت‌های جهان مشاهده نشده است و بنابراین توجه بیشتری را در برنامه‌های غربالگری جهش می‌طلبد. در ۵ کروموزوم (۳/۲۵ درصد) نیز پلی مورفیسم V153I در پروتئین کانکسین ۲۶ یافت شد که هنوز چگونگی ارتباط آن با ناشنوایی پیدا نشده است و بنابراین جهش محسوب نمی‌گردد (۱۰)؛ بنابراین برای غربالگری جهش‌های GJB2 در جمعیت کرمانشاه، در مشاوره پیش از ازدواج و بارداری مجدد پس از بروز اولین معلولیت، شناسایی این جهش‌ها و به خصوص جهش 35delG با استفاده از PCR معمولی در وهله اول ضروری به نظر می‌رسد؛ چراکه آزمایش‌های تعیین توالی مستقیم بسیار پرهزینه می‌باشد.

جهش‌هایی که طی این مطالعه در جمعیت کرمانشاه یافت شدند، عبارت بودند از: 35delG, delE120, R32H, R184P, R127H و  $IVS1+1G>A$ . از ۷۷ خانواده ۱۸ مورد (۲۳/۳۸ درصد) در ژن GJB2 جهش داشتند. مطابق این مطالعه فراوانی جهش 35delG در استان کرمانشاه برابر ۱۴/۲۸ درصد گزارش می‌شود، در حالی که در سال‌های ۲۰۰۱ و ۲۰۰۲ دکتر نجم آبادی طبق تحقیقی که در روی ۸۳ خانواده ایرانی با ناشنوایی اتوزومی مغلوب انجام داد، فراوانی جهش‌های ژن GJB2 را برابر ۱۱ درصد (۹ مورد از ۸۳ خانواده مطالعه شده) گزارش نمود و بیشترین فراوانی مربوط به 35delG بود. در سال ۲۰۰۵ نتیجه مطالعه کامل تری از همین محقق که در روی ۶۶۴ خانواده صورت گرفت، نشان داد که شیوع جهش‌های GJB2 در جمعیت ایران ۱۶/۷ درصد و میزان جهش 35delG برابر ۱۲/۶ درصد می‌باشد (۲۱) که فراوانی‌های مذکور در مطالعه حاضر نسبت به هر دو مطالعه بیشتر است. به هر حال در این بررسی‌ها شیوع DFNB1 در جمعیت ایران بسیار کمتر از جمعیت‌های غربی گزارش شده است. هم‌اکنون مطالعه در روی جمعیت استان‌های همدان و کرمان در حال اتمام شدن و در استان‌های دیگر در دست اقدام است. در کرمان ۲ فرد از ۶۲ خانواده (۳/۲۳ درصد) جهش 35delG و در همدان این وفور ۱۳/۵ درصد گزارش شده است، در حالی که این میزان در استان کرمانشاه (نتایج این مطالعه) ۱۴/۲۸ درصد می‌باشد. به هر حال، فراوانی جهش‌های ژن کانکسین ۲۶ در جمعیت کرمانشاه نسبت به ایران (۲۳/۳۸ درصد در مقابل ۱۱/۱۶/۷ درصد) بیشتر می‌باشد.

یافتن سایر ژن‌های دخیل در ناشنوایی ایران و استان کرمانشاه به تحقیقات بیشتری نیاز می‌باشد. امید است که هر چه زودتر در جهت غربالگری کودکان تازه متولدشده از آزمایش‌های ژنتیکی سود جست تا بتوان زمان تشخیص این عارضه را در کشور به حداقل رساند و با انجام اقدامات مشاوره و پیشگیری صحیح از بار روانی، اقتصادی، آموزشی و اجتماعی آن کاست.

### تشکر و قدردانی

در پایان از عزیزی که در بهزیستی و آموزش و پرورش کودکان استثنایی استان کرمانشاه که بدون چشم‌داشت زحمت کشیدند: خانم فاطمه امیری، آقایان بازدار، روشنی و میرزائی و همچنین تمام خانواده‌هایی که در این طرح شرکت کردند، تشکر و قدردانی می‌نمایم.

درصد جهش‌های ژن کانکسین ۲۶ در ایران و در جمعیت کرمانشاه نیز نسبت به سایر کشورهای اروپایی و آمریکایی پایین تر می‌باشد که این احتمال را نشان می‌دهد که در جمعیت ایرانی ژن‌های دیگری درگیر با ناشنوایی حسی عصبی اتوزومی مغلوب غیرسندرومی (ARNSD) می‌باشند. بهتر است این مطالعه تا بررسی دقیق و کامل فراوانی جهش‌های GJB2 ادامه یابد. علاوه بر آن می‌توان از خانواده‌هایی که فاقد جهش‌های GJB2 بودند، در ارتباط با شناسایی دیگر ژن‌های مسئول ناشنوایی استفاده کرد. به هر حال، کشف ژن‌هایی که عموماً در ناشنوایی‌های مادرزادی دخیل هستند، می‌تواند در مطالعات پاتوفیزیولوژی و توسعه راه‌کارهای مناسب در تیمار موارد پیشرونده ناشنوایی مفید باشد (۲۸). برای

### منابع

1. Najmabadi H, Cucci RA, Sahebjam S, Kouchakian N, Farhadi M, Kahrizi K, et al. GJB2 mutations in Iranian with autosomal recessive non-syndromic sensorineural hearing loss. *Hum Mutat* 2002; 19:572.
2. Tekin M, Duman T, Bogoclu G, Incesulu A, Comak E, Ilhan I, et al. Spectrum of GJB2 mutations in Turkey comprises both Caucasian and oriental variants: roles of parental consanguinity and assertive mating. *Hum Mutat* 2003; 21:552-3.
3. Del Castillo I, Villamar M, Moreno-Pelayo MA, Del Castillo FJ, Alvarez A, Telleria D, et al. A deletion involving the connexin 30 gene in nonsyndromic hearing impairment. *N Engl J Med* 2002; 346:243-249.
4. Nance WE. The genetics of deafness. *Ment Ret Develop Dis* 2003; 9:109-19.
5. Ram Shankar M, Girirajan S, Dagan O, Ravi Shankar HM, Jalvi R, Rangasayee R, et al. Contribution of connexin26 (GJB2) mutations and founder effect to non-syndromic hearing loss in India. *J Med Genet* 2003; 40:E68.
6. Kemperman MH, Hoefsloot LH, Cremers CW. Hearing loss and connexin26. *J R Soc Med* 2002; 95:171-177.

۷. خسرو کیانی روشنگر، صلابی مهین و گورابی خسرو. بررسی توصیفی استفاده از سمک در مدارس ناشنویان تهران. پایان نامه کارشناسی رشته شنوایی سنجی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، سال ۱۳۷۸، صفحه ۶۵.
8. Hamelmann C, Amedofu GK, Albrecht K, Muntau B, Gelhaus A, Brobby GW, et al. Pattern of connexin 26 (GJB2) mutations causing sensorineural hearing impairment in Ghana. *Hum Mutat* 2001; 18: 84-85.
9. Denoyelle F, Marlin S, Weil D, Moatti L, Chauvin P, Garabedian EN, et al. Clinical features of the prevalent form of childhood deafness, DFNB1, due to a connexin-26 gene defect: implications for genetic counseling. *Lancet* 1999; 353:1298-303.
10. Tekin M, Arons KS, Pandya A. Advances in hereditary deafness. *Lancet* 2001; 358: 1082-90.
11. Goodenough DA, Goliger JA, Paul DL. Connexins, connexons, and intercellular communication. *Annu Rev Biochem* 1996; 65:475-502.
12. Kiang DT, Jin N, Tu ZJ, Lin HH. Upstream genomic sequence of the human connexin 26 gene. *Gene* 1997; 199: 165-71.
13. Ballana E, Ventayol M, Rabionet R, Gasparini P, Estivill X. Connexins and deafness Homepage. World Wide Web URL. Available at: <http://www.crg.es/deafness>
14. Zelante L, Gasparini P, Estivill X, Melchionda S, D'Agruma L, Govea N, et al. Connexin 26 mutations associated with the most common form of non-syndromic neurosensory autosomal recessive deafness (DFNB1) in Mediterranean. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1605-9.
15. Kelley PM, Harris DJ, Comer BC, Askew JW, Fowler T, Smith SD, et al. Novel mutations in the connexin 26 gene (GJB2) that cause autosomal recessive (DFNB1) hearing loss. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 792-99.
16. Zhang JT, Nicholson BJ. The topological structure of connexin 26 and its distribution compared to connexin 32 in hepatic gap junctions. *J Membr Biol* 1994; 139:15-29.
17. Uyguner O, Emiroglu M, Uzumcu A, Hafiz G, Ghanbari A, Baserer N, et al. Frequencies of gap- and tight-junction mutations in Turkish families with autosomal-recessive non-syndromic hearing loss. *Clin Genet* 2003; 64: 65-69.
18. Maheshwari M, Vijaya R, Ghosh M, Shastri S, Kabra M, Menon P. Screening of families with autosomal recessive nonsyndromic hearing impairment (ARNSHI) for mutations in GJB2 gene: Indian Scenario. *Am J Med Genet* 2003; 120A: 180-4.



19. Ohtsuka A, Yuge I, Kimura S, Namba A, Abe S, Van Laer L, et al. GJB2 deafness gene shows a specific spectrum of mutations in Japan, including a frequent founder mutation. *Hum Genet* 2003; 112:329-33.
20. Kudo T, Ikeda K, Oshima T, Kure S, Tammasaeng M, Prasansuk S, et al. GJB2 (connexin 26) mutations and childhood deafness in Thailand. *Oto Neurotol* 2001; 22: 858-61.
21. Najmabadi H, Nishimura C, Kahrizi K, Riazalhosseini Y, Malekpour M, Daneshi A, et al. GJB2 mutations: passage through Iran. *Am J Med Genet* 2005; 133A:132-7.
22. Fuse Y, Doi K, Hasegawa T, Sugii A, Hibino H, Kubo T. Three novel connexin26 gene mutations in autosomal recessive non-syndromic deafness. *Neuroreport* 1999; 10:1853-57.
23. Park HJ, Hahn SH, Chun YM, Park K, Kim HN. Connexin 26 mutations associated with nonsyndromic hearing loss. *Laryngoscope* 2000; 110: 1535-38.
24. Van Laer L, Coucke P, Mueller RF, Caethoven G, Flothmann K, Prasad SD, et al. A common founder for the 35delG GJB2 gene mutation in connexin 26 hearing impairment. *J Med Genet* 2001; 38:515-8.
25. Rothrock CR, Murgia A, Sartorato EL, Leonardi E, Wei S, Lebeis SL, et al. Connexin 26 35delG does not represent a mutational hotspot. *Hum Genet* 2003; 113: 18-23.
26. Abe S, Usami S, Shinkawa H, Kelley PM, Kimberling WJ. Prevalent connexin 26 gene (GJB2) mutations in Japanese. *J Med Genet* 2000; 37: 41-43.
27. Wang YC, Kung CY, Su MC, Su CC, Hsu HM, Tsai CC, Lin CC, Li SY. Mutations of Cx 26 gene (GJB2) for prelingual deafness in Taiwan. *Europ J Hum Genet* 2002; 10:495-98.
28. Estivill X, Fortina P, Surrey S, Rabionet R, Melchionda S, D'Agruma L, et al. Connexin-26 mutations in sporadic and inherited sensorineural deafness. *Lancet* 1998; 351: 394-98.