جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مقاله پژوهشی

فراوانی جهش ۳۵delG درژن GJB2 درجمعیت ناشنوایان حسی - عصبی غیرسندرومی جسمی مغلوب

دکتر عیسی عبدی راد[۱]، دکتر میرداود عمرانی[۲]، مرتضی باقری[۳]، دکتر احمد پرورش[٤]

تاریخ دریافت ۸۷/۰۵/۲۷، تاریخ پذیرش ۸۷/۱۰/۲۵

چکیده

پیش زمینه و هدف: ناشنوایی شایع‌ترین اختلال حسی - عصبی ارثی است که به‌طور تقریبی ۱ در هر ۱۰۰۰ کودک تازه متولد شده را تحت تاثیر قرار می‌دهد. حداقل ۵۰ درصد از ناشنوایی‌ها ارثی بوده و تقریبا نیمی از ناشنوایی‌های ارثی به‌صورت جسمی مغلوب غیرسندرومی می‌باشد. صدها ژن در بروز ناشنوایی سندرمی و غیرسندرومی دخیل هستند. اختلال شنوایی غیرسندرومی DFNB1 از طریق جهش در ژن GJB2 (Gap Junction Beta 2)، رایج‌ترین دلیل ناشنوایی غیرسندرومی به‌صورت جسمی مغلوب می‌باشد. گرچه چندین جهش در ژن GJB2 شناسایی شده است، جهش نقطه ای delG ۳۵ مسئول بروز اکثر ناشنوایی‌ها در جمعیت‌های مختلف می‌باشد. شناسایی جهش‌های ژن GJB2 در یک جمعیت ابزار تشخیصی برای نوع شایع ناشنوایی را فراهم می‌آورد و می‌تواند در تشخیص قبل از تولد مورد استفاده قرار گیرد. و هم‌چنین در ارزیابی میزان خطر در افراد دارای خطر بالا در خانواده افراد میتلا مفید واقع گردد. هدف از انجام این مطالعه تعیین کردن وفور جهش delG ۳۵ در ژن GJB2 در جمعیت ناشنوایان حسی - عصبی غیرسندرومی جسمی مغلوب در استان آذربایجان‌غربی بود.

مواد و روش کار: ۱۰۳ بیمار از ۸۱ خانواده با اختلال ناشنوایی حسی – عصبی غیرسندرومی با الگوی توارث جسمی مغلوب وارد مطالعه شدند. ۵-۳ میلی‌لیتر خون محیطی برای استخراج DNA اخذ گردید. DNA با روش استاندارد نمک اشباع استخراج شد. جهش delG ۳۵ در بیماران با روش semi-nested PCR غربالگری شد. برش آنزیمی محصولات PCR با استفاده از آنزیم EcoNI به انجام رسید. و سپس روی ژل آگاروز ۲ درصد تحت اشعه لامپ UV به مشاهده باندها پرداخته شد.

یافته‌ها: جهش هموزیگوت delG ۳۵ در ۵ بیمار پیدا شد. ۶۷٪ (۶۹ نفر از ۱۰۳ بیمار) تک گیر و ۳۳٪ فامیلی بودند. ۴ نفر از ۵ بیمار که جهش delG ۳۵ داشتند، حاصل ازدواج فامیلی بودند. ۲۰۶ کروموزوم از۱۰۳ فرد ناشنوای غیرسندرومی با الگوی وراثتی جسمی مغلوب مورد بررسی قرار گرفتند و از این میان ۱۰ کروموزوم (۵ نفر) جهش delG ۳۵ را نشان دادند. و فراوانی جهش delG ۳۵ برابر ۴/۸۵٪ بود.

بحث و نتیجه گیری: با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه می‌توان نتیجه گرفت که ژن‌ها و یا جهش‌های دیگری در ایجاد ناشنوایی غیرسندرومی جسمی مغلوب در جمعیت استان آذربایجان‌غربی دخیل می‌باشند.

کلید واژه‌ها: ناشنوایی غیر سندرومی جسمی مغلوب (ARNSHL), GJB2، 35delG

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیستم، شماره اول، ص ۳۹-۳٤، بهار ۱۳۸۸

آدرس مکاتبه: بخش ژنتیک، بیمارستان مطهری، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه. تلفن تماس: ۲۲۴۰۱۶۶-۰۴۴۱

Email: isaabdirad@umsu.ac.ir

مقدمه

ناشنوایی رایج‌ترین نقص حسی - عصبی است و از هر ۱۰۰۰ کودک ۱ نفر با اختلال شنوایی شدید متولد می‌شود (۱،۲). تقریبا ۶۰٪-۵۰٪ از ناشنوایی‌های حسی – عصبی قبل از تکلم علت ژنتیکی داشته (۳) و در این میان ۷۰٪ موارد غیرسندرومی می‌باشد یعنی این‌که شخص ناشنوا، غیر از ناشنوایی اختلال

[۱] دانشیار ژنتیک پزشکی، بخش ژنتیک، بیمارستان مطهری، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه (نویسنده مسئول)
[۲] دانشیار ژنتیک، بخش ژنتیک، بیمارستان مطهری، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه
[۳] کارشناس ارشد ژنتیک، بخش ژنتیک، بیمارستان مطهری، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه
[٤] استادیار گوش، حلق و بینی، بخش گوش، حلق و بینی، بیمارستان امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

دیگری ندارد. تقریبا ۷۷٪ ناشنوایی‌های غیرسندرومی جسمی مغلوب، ۲۲٪ جسمی غالب، ۱درصد وابسته به X و کمتر از ۱ درصد میتوکندریایی هستند. لوکوس‌های مختلفی برای اختلال شنوایی غیرسندرومی در بروز ناشنوایی جسمی مغلوب شناسایی شده است.

لوکوس‌ها برای ژن‌هایی که به‌صورت جسمی غالب به ارث می‌رسند به شکل DFNA (Deafness, Neurosensory, Autosomal Dominant) و لوکوس‌ها برای ژن‌هایی که به‌صورت جسمی مغلوب به ارث می‌رسند به شکل DFNB می‌باشند. و از آن توارث وابسته به X به شکل DFN می‌باشد. اختلال شنوایی غیرسندرومی ۱ DFNB از جهش‌های ژن GJB2 بوجود می‌آید و ۵۰٪ موارد ناشنوایی غیرسندرومی جسمی مغلوب را به خود اختصاص داده است (۴-۸). ۵۰٪ موارد باقی مانده ناشی از جهش‌های موجود در سایر ژن‌های متعدد می‌باشد که بسیاری از آن‌ها تنها در یک یا دو خانواده پیدا شده‌اند (۹).

اشکال ارثی ناشنوایی می‌تواند به‌فرم مادرزادی یا با شروع تاخیری، هدایتی، حسی - عصبی، یا فرم ترکیبی، خفیف تا بسیار شدید، پیشرونده یا غیرپیشرونده، یک طرفه یا دوطرفه، متقارن یا نامتقارن در شدت و فرم و هم‌چنین سندرومی یا غیرسندرومی باشد. سندروم‌های ژنتیکی که ناشنوایی را شامل می‌شوند عموما مطابق با سایر سیستم‌ها طبقه بندی می‌گردند. اختلال شنوایی غیرسندرومی براساس ویژگی‌های شنوایی سنجی، سن شروع، وجود یا عدم وجود حالت پیشرونده و نحوه توارث طبقه بندی می‌شوند. برای طبقه بندی‌های جزئی‌تر بایستی به جایگاه ژن و شناسایی ژن‌های مسئول برای ناشنوایی حسی - عصبی توجه کرد. اختلال شنوایی غیرسندرومی DFNB۱ براساس الگوی توارث جسمی مغلوب به ارث رسید و به‌عنوان نقص شنوایی حسی - عصبی غیرپیشرونده و مادرزادی مشهود است. شدت ضعف شنوایی می‌تواند در اعضای یک خانواده متغیر باشد ولی عموما ضعف شنوایی به‌صورت شدید تا بسیار شدید بوده، اگر چه موارد خفیف یا متوسط از نقص شنوایی نیز توصیف شده‌اند (۱۰-۱۲). ضعف در عملکرد vestibular وجود ندارد و کودکان مبتلا مشکلات تعادلی را تجربه نمی‌کنند. و تاخیر تکاملی ندارند. اختلال شنوایی غیرسندرومی DFNB۱، مسئول تقریبا ۵۰٪ از ناشنوایی‌های حسی –عصبی غیرسندرومی جسمی مغلوب شدید تا بسیار شدید در ایالات متحده آمریکا، فرانسه، انگلستان و نیوزیلند - استرالیا محسوب می‌شود (۱۲،۱۱).

۷۵ تا ۸۰ درصد از موارد ناشنوایی غیرسندرومی جسمی مغلوب هستند و از این مقدار ۵۰٪ از طریق جهش‌های GJB2 به‌وجود می‌آیند. تقریبا ۱۰ درصد از کل موارد تک‌گیر ناشنوایی از طریق جهش در ژن GJB2 بوجود می‌آیند. در این مطالعه شیوع نسبی جهش delG ۳۵ در ژن GJB2 درجمعیت ARNSHL[1] در استان آذربایجان‌غربی بررسی شده است.

مواد و روش کار

۱۰۳ بیمار از ۸۱ خانواده با ناشنوایی حسی - عصبی جسمی مغلوب برای جهش delG ۳۵ در ژن GJB2 بررسی شدند. با در نظر گرفتن ضریب همخونی معادل یا بیشتر از0.015625 به عنوان مرز روابط فامیلی، ۶۲ از ۸۱ (۷۶/۵۴٪) خانواده‌ها ازدواج فامیلی داشتند. شرایط ورود به مطالعه شامل موارد ذیل می‌باشد. ۱) نقص شنوایی غیر پیش رونده مادر زادی حسی-عصبی (قبل از تکلم). ۲) یافته‌های غیر طبیعی در معاینه بالینی، تست‌های پاراکلینیک و سابقه پزشکی پیدا نشود. ۳) نقص شنوایی بر اساس الگوی توارث جسمی مغلوب در سابقه فامیلی باشد. ۵-۳ میلی لیتر خون محیطی برای استخراج DNA به روش نمک اشباع اخذ گردید (۱۳). جهش delG ۳۵ با روش semi-nested PCR غربال‌گری شد. در مرحله اول از PCR قطعاتی به طول ۲۸۵ باز تکثیر می‌یابد. پرایمرهای ۱۶۷ (F-5’TCTTTTCCAGAGCAAACCGC-3’) و ۴۲۵ (R-5’GACACGAAGATCAGCTGCAG-3’) همان‌طور که قبلا توصیف شده‌اند برای شناسایی جهش مورد نظر به کار می‌روند. برنامه PCR به شرح ذیل می‌باشد: دناتوراسیون در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه، آنیلینق در دمای ۶۰ درجه سانتی گراد به مدت ۱ دقیقه و اکستانسیون در دمای ۷۲ درجه سانتی گراد به مدت ۳۰ ثانیه (۳۵ سیکل). در مرحله دوم یک قطعه DNA به‌طول ۸۷ باز با بکارگیری پرایمر جدید دارای جهش delG ۳۵ تکثیر داده می‌شود. به‌طوری‌که حرف با فونت کوچک نشان دهنده ۲ نوکلئوتیدی است که با DNA الگو به‌صورت اشتباه مکمل می‌شود. اگر جهش delG ۳۵ وجود داشته باشد، یک سایت برش آنزیمی برای آنزیم EcoNI در قطعه تکثیر یافته تولید می‌شود. از این رو آنالیز به روش آنزیمی با استفاده از آنزیم EcoNI در مرحله بعد به آسانی ژنوتایپ‌های مختلف را در جایگاه جهش delG ۳۵ ژن GJB2 نشان می‌دهد.

هر واکنش PCR (۵۰ میکرولیتر) در semi-nested PCR شامل مواد ذیل می‌باشد. تریس کلراید ۵۰ میلی مولار با درجه PH معادل ۸/۳، منیزیم کلراید ۲ میلی‌مولار، هر یک از DNTPها با غلظت ۲۰۰ میکرو مولار، از هر پرایمر delG ۳۵ (R-5’CTGGTGGAGTGTTTGTTCcCtC-3‘)، ۱۶۷ یک میکرو مولار و ۲ میکرو لیتر از محصولات PCR به‌طول

[1] Autosomal Recessive Non Syndromic Hearing Loss

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

۲۸۵ باز از مرحله اول به‌طوری‌که این محصولات بایستی 10^{-4}-10^{-6}بار رقیق‌تر شده باشند. PCR در دمای دناتوراسیون ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه، آنیلینق ۵۶ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه واکستانسیون ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه (۳۵ سیکل) انجام می‌شود. ۱۰ میکرولیتر از محصولات PCR با ۳ یونیت آنزیم EcoNI در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۲ ساعت انکوبه می‌گردد و سپس باندها روی ژل اگاروز تحت نور لامپ UV مشاهده می‌گردد.

یافته‌ها

جهش delG ۳۵ به‌صورت هموزیگوت در ۵ نفر از اعضای خانواده ۵ فامیل مختلف مشاهده شد. ۶۹ از ۱۰۳ (۶۷٪) نفر از بیماران بررسی شده به‌صورت تک‌گیر بودند یعنی در این خانواده‌ها فقط یک کودک مبتلا وجود داشت و بقیه (۳۳٪) به‌صورت فامیلیال بوده یعنی در یک خانواده دو یا بیشتر کودک مبتلا بودند. ۴ از ۵ مورد با جهش delG ۳۵ حاصل ازدواج فامیلی بودند. ۷۶/۵۴٪ خانواده‌ها که ازدواجشان فامیلی بود از ضریب هم‌خونی ۱/۱۶ تا ۱/۶۴ برخوردار بودند (تابلو ۱). ضریب هم‌خونی میزان احتمالی است که ۲ آلل در یک لوکوس دارای جد مشترک یکسان باشند.

تابلو (۱): ضریب هم‌خونی (Cc; F) بین ۶۲ خانواده که ازدواج فامیلی داشتند.

نسبت فامیلی	ضریب هم‌خونی	تعداد خانواده	درصد
پسر عمو - دختر عمو	۱/۱۶	۱۲	۱۹/۳۵
پسر خاله - دختر خاله	۱/۱۶	۱۶	۲۵/۸۱
پسر دائی - دختر عمه و یا پسر عمه - دختر دائی	۱/۱۶	۱۹	۳۰/۶۵
نوه عمو، نوه عمه، نوه دائی، نوه خاله	۱/۳۲	۸	۱۲/۹۰
پسر عمو - دختر عمو+پسر خاله - دختر خاله	۱/۸	۱	۱/۶۱
نوه‌های دو برادر یا دو خواهر یا برادر و خواهر	۱/۶۴	۶	۹/۶۸
جمع		۶۲	۱۰۰

۵۲/۴۳٪ موارد مطالعه شده افراد مذکر (۵۴ از ۱۰۳ نفر) و ۴۷/۵۷٪ افراد مونث بودند. از بین ۵ نفر با موتاسیون ۳۵delG سه نفر مونث و دو نفر مذکر بودند.

بحث و نتیجه گیری

ناشنوایی در دوران کودکی یک مشکل پزشکی جدی است که اگر به‌موقع تشخیص داده نشود می‌تواند عواقب غیر قابل جبرانی را درخصوص فرایند یادگیری و روابط اجتماعی کودک به‌دنبال داشته باشد. پیشرفت در مراحل تشخیص و درمان عوامل عفونی که منجر به ناشنوایی می‌گردد منجر به افزایش نسبی در شیوع ناشنوایی حسی - عصبی ارثی می‌شود و در نتیجه تمایل به شناسایی عوامل ژنتیکی دخیل در ناشنوایی افزون می‌گردد. جمع‌آوری اطلاعات اپیدمیولوژیک در مورد گستره جهش‌های ناشنوایی در جمعیت مورد نظر، برای افزایش میزان کارایی تشخیصی روش‌های مولکولی و کاهش هزینه‌های تشخیصی ضروری است.

جهش در ژن GJB2 رایج‌ترین دلیل برای ناشنوایی مادر زادی با درجه شدید تا بسیار شدید در بسیاری از جمعیت‌ها می‌باشد (۷،۸). در بسیاری از جمعیت‌های اروپایی جهش delG ۳۵ منجر به ایجاد کدون خاتمه زود رس در موقعیت اسید آمینه شماره ۱۳ می گردد (۵). بیش از نصف کل افراد جمعیت شمال اروپا با دو جهش قابل شناسایی در ژن GJB2، برای جهش نقطه‌ای delG ۳۵ هموزیگوت هستند (۷،۸). در فراوانی جهش‌های GJB2 تغییرات زیادی مشاهده می‌شود. و غالبا جهش delG ۳۵ در جمعیت‌های چین ۱/۲ درصد (۱۵)، در فلسطین ۱۴درصد (۱۶)، آمریکا ۲۶-۷۲ درصد (۶،۱۷،۱۸)، یونان ۵۳-۹۵ درصد (۱۹،۲۰)، ایتالیا ۳۹/۴-۸۹/۵ درصد (۲۱،۲۲)، و در اردن ۹۴-۱۰۰ درصد (۲۳،۲۴) است. در ایران فراوانی جهش‌های GJB2 ۲۷/۶ درصد در استان گیلان (۲۶،۲۷)، ۳٪ در سیستان و بلوچستان (۲۸،۲۹) و ۱۱-۱۶/۷ درصد در استان‌های مختلف ایران گزارش شده است (۳۰،۳۱). فراوانی جهش delG ۳۵ در قسمت‌های مختلف ایران ۶/۳ درصد در استان چهار محال و بختیاری (۳۲)، ۱۴/۲۸٪ در استان کرمانشاه (۳۳)، و ۱۲/۶ درصد در استان‌های مختلف ایران می‌باشد (۳۱). در این مطالعه ۲۰۶ کروموزوم از۱۰۳ فرد ناشنوای غیر سندرومی با الگوی وراثتی جسمی مغلوب مورد بررسی قرار گرفتند و از این میان ۱۰ کروموزوم (۵ نفر) جهش delG ۳۵ را نشان دادند. و فراوانی جهش delG ۳۵ برابر ۴/۸۵ درصد بود.

بسیاری از مطالعات در ایران نشان می‌دهد میزان ازدواج فامیلی در بین خانواده‌هایی که اعضای مبتلا به ناشنوایی غیرسندرومی دارند بالا می‌باشد. میزان ازدواج‌های فامیلی در خانواده‌های افراد ناشنوا ۷۲ درصد در استان چهار محال و بختیاری (۳۲)، ۷۴ درصد در استان‌های تهران و آذربایجان‌شرقی (۲۷) و ۷۰ درصد در استان‌های گیلان و خراسان می‌باشد(۲۶). در این مطالعه میزان ازدواج‌های فامیلی معادل ۷۶/۵۴٪ می‌باشد که بیش از میزان ازدواج‌های فامیلی در جمعیت نرمال ایران می‌با شد (۳۴).

از منظر ژنتیک ازدواج بین افراد فامیل حائز اهمیت می‌باشد چراکه در مقایسه با زوج‌های غیر خویشاوند، احتمال ناقل بودن برای یک موتاسیون مشخص در زوج افزایش می‌یابد. بنابراین نوزادان حاصل از ازدواج‌های فامیلی از احتمال بیشتری برای هموزیگوت بودن آلل جهش یافته از جمله جهش‌های ناشنوایی برخوردار هستند. در مطالعه ما در مقایسه با جمعیت‌های اروپایی و برخی از مطالعات انجام شده در ایران فراوانی جهش delG ۳۵ پایین است و نشان می‌دهد ژن‌ها و یا جهش‌های دیگری در ایجاد ناشنوایی غیرسندرومی جسمی مغلوب در جمعیت استان آذربایجان‌غربی دخیل هستند؛ لذا ضروری است که جهش‌های دیگر در لوکوس‌های دیگر شناسایی و تشخیص داده شوند. و هم‌چنین با توجه به بالا بودن میزان ازدواج فامیلی در والدین ناشنوایان، پرهیز از ازدواج فامیلی از بروز ناشنوایی خواهد کاست.

تشکر و قدردانی

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، همکاران شاغل در بخش ژنتیک و خانواده‌های محترم شرکت کننده در این مطالعه تشکر نموده و در ضمن هزینه این مطالعه توسط معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه تامین شده است.

References:

1. Morton NE. Genetic epidemiology of hearing impairment. Ann N Y Acad Sci 1991; 630: 16-31.
2. Fortnum H, Davis A. Epidemiology of permanent childhood hearing impairment in trent region, 1985-1993. Br J Audiol 1997; 316: 409-16.
3. Cohen MM, Gorlin RJ. Epidemiology, etiology and genetic patterns. In: Gorlin RJ, Toriello HV, Cohen Jr MM, Editor. Hereditary hearing loss and its syndromes. Oxford: Oxford University Press; 1995. P. 9-21.
4. Zelante L, Gasparini P, Estivill X, Melchionda S, D'Agruma L, Govea N, et al. Connexin26 mutations associated with the most common form of non-syndromic neurosensory autosomal recessive deafness (DFNB1) in Mediterraneans. Hum Mol Genet 1997; 6:1605-9.
5. 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; 351:394-8.
6. 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: 792-9.
7. Scott DA, Kraft ML, Carmi R, Ramesh A, Elbedour K, Yairi Y, et al. Identification of mutations in the connexin 26 gene that cause autosomal recessive nonsyndromic hearing loss. Hum Mutat 1998; 11: 387-94.
8. Scott DA, Kraft ML, Stone EM, Sheffield VC, Smith RJH. Connexin mutations and hearing loss. Nature 1998; 391: 32.
9. Zbar RI, Ramesh A, Srisailapathy CR, Fukushima K, Wayne S, Smith RJ. Passage to India: the search for genes causing autosomal recessive nonsyndromic hearing loss. Otolaryngol Head Neck Surg 1998; 118: 333-7.
10. Maw MA, Allen-Powell DR, Goodey RJ, Stewart IA, Nancarrow DJ, Hayward NK, et al. The contribution of the DFNB1 locus to neurosensory deafness in a Caucasian population. Am J Hum Genet 1995; 57: 629-35.
11. Denoyelle F, Weil D, Maw MA, Wilcox SA, Lench NJ, Allen-Powell DR, et al. Prelingual deafness: high prevalence of a 30delG mutation in the connexin 26 gene. Hum Mol Genet 1997; 6: 2173-7.
12. Green GE, Scott DA, McDonald JM, Woodworth GG, Sheffield VC, Smith RJ. Carrier rates in the midwestern United States for GJB2 mutations causing inherited deafness. JAMA 1999; 281: 2211-6.
13. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from

human nucleated cells. Nuclelc Acids Res 1988; 16: 1215.

14. Kelsell DP, Dunlop J, Stevens HP, Lench NJ, Liang JN, Parry G, et al. Connexin 26 mutations in hereditary non-syndromic sensorineural deafness. J Nature 1997; 387: 80-3.
15. Liu XZ, Xia XJ, Ke XM, Ouyang XM, Du LL, Liu YH, et al. The prevalence of connexin 26 (GJB2) mutations in the chinese population. Hum Genet 2002; 11: 394-7.
16. Shahin H, Walsh T, Sobe T, Lynch E, King M-C, Avraham KB, et al. Genetics of congenital deafness in the Palestinian population: multiple connexin 26 alleles with shared origins in the Middle East. Hum Genet 2002; 110: 284-9.
17. Lin D, Goldstein JA, Mhatre AN, Lustig LR, Pfister M, Lalwani AK. Assessment of denaturing high-performance liquid chromatography (DHPLC) in screening for mutations in connexin 26 (GJB2). Hum Mut 2001; 18: 42-51.
18. Prasad S, Cucci RA, Green GE, Smith R. Genetics testing for hereditary hearing loss: connexin 26 (GJB2) allele variants and two noval deafness causing mutations (R32C and 645-648delTAGA). Hum Mut 2000; 16: 502-8.
19. Pampanos A, Neou P, Iliades T, Apostolopoulos N, Voyiatzis N, Grigoriadou M. Pseudodominant inheritance of DFNB1 deafness due to common 35delG mutation. Clin Genet 2000; 57: 232-4.
20. Antoniadi T, Rabionet R, Kroupis C, Aperis GA, Economides J, PetMezakis J, et al. High prevalence in the Greek population of the 35delG mutation in the connexin 26 gene causing prelingual deafness. Clin Genet 1999; 55: 381-2.
21. Gualandi F, Ravani A, Berto A, Sensi A, Trabanelli C, Falciano F, et al. Exploring the clinical and epidemiological complexity of GJB2-linked deafness. Am J Med Genet 2002; 112: 38-45.
22. D'Andrea P, Veronesi V, Bicego M, Melchionda S, Zelante L, Di Iorio, et al. Hearing loss: frequency and functional studies of the most common connexin 26 alleles. Biochem Biophys Res Commun 2002; 296: 685-91.
23. Medlej-Hashim M, Mustapha M, Chouery E, Weil D, Parronaud J, Salem N, et al. Non-syndromic recessive deafness in Jordan:mapping of a new locus to chromosome 9q34.3 and prevalence of DFNB1 mutations. Eur J Hum Genet 2002; 10: 391-4.
24. Mustapha M, Salem N, Delague V, Chouery E, Ghassibeh M, Rai M, et al. Autosomal recessive non-syndromic hearing loss in the Lebanese population: prevalence of the 30delG mutation and report of two novel mutations in the connexin 26 (GJB2) gene. J Med Genet 2001; 38: E36.
25. Mukherjee M, Phadke SR, Mittal B. Connexin 26 and autosomal recessive non-syndromic hearing loss. Ind J Hum Genetics 2003; 9(2): 40-50.
26. Hashemzadeh Chaleshtori M, Dowlati M, Farhud DD, Hoghooghi Rad L, Sasanfar R, Hoseinipour A, et al. Two novel mutations and predominant 35delG mutation in the connexin 26 gene (GJB2) in Iranian population. Iran J Publ Health 2004; 33 (2): 14-9.
27. Hashemzadeh Chaleshtori M, Hoghooghi Rad L, Dowlati M, Sasanfar R, Hoseinipour A, Montazer Zohour M, et al. Frequencies of mutations in the connexin 26 gene (GJB2) in two populations of Iran (Tehran and East Azerbaijan). Iran J Publ Health 2005; 34 (1): 1-7.
28. Sasanfar R, Toloui A, Hoseinipour A, Farhud DD, Dowlati M, Hoghooghi Rad, L, et al. Frequency of a very rare 35delG mutations in two ethnic groups of Iran populations. Iranian J Publ Health 2004; 33 (4): 26-30.
29. Hoseinipour A, Hashemzadeh Chaleshtori M, Sasanfar R, Farhud DD, Toloui A, et al. Report of a new mutation and frequency of connexin 26

Dolati M, et al. Autosomal recessive and sporadic non syndromic hearing loss and the incidence of Cx26 mutations in a province of Iran. Iran J Publ Health 2006; 35 (1): 88-91.

33. Mahdieh N, Riaz Alhosseini Y, Arzhangi S, Bazazzadegan N, Totonchi M, Najm Abad H, et al. Frequency of connexin26 gene mutations in autosomal recessive non-syndromic deafness in kermanshah (2002-4). Behbood J 2005; 9(2):32-40.
34. Farhud DD, Kamali MS, Marzban M, Andonian L, Saffari R. Consanguinity in Iran. Iran J Publ Health 1991; 20: 1-14.

gene (GJB2) mutations in patints from three provinces of Iran. Iranian J Publ Health 2005; 34 (1): 47-50.

30. Najmabadi H, Cucci RA, Sahebjam S, Kouchakian N, Farhadi M, Kahrizi K. GJB2 mutations in Iranians with autosomal recessive non-syndromic sensorineural hearing loss. Hum Mut 2002; 19: 572.
31. 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: 132-137.
32. Hashemzadeh Chaleshtori M , Montazer Zohour M, Hoghooghi Rad L, Pour-Jafari H, Farhud DD,