

Original Article



Genetic Linkage Analysis of the DFNB9 Locus with Autosomal Recessive Non-Syndromic Hearing Loss in Khuzestan Province

Parisa Tahmasebi^{1*} , Mohammad Amin Tabatabaiefar² 

¹ Assistant Professor, Department of Biology, Faculty of Science, Ilam University, Ilam, Iran

² Associate Professor, Department of Genetics and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Article history:

Received: 27 May 2022

Revised: 1 January 2023

Accepted: 1 February 2023

ePublished: 23 May 2026



*Corresponding author: Parisa Tahmasebi, Department of Biology, Faculty of Science, Ilam University, Ilam, Iran

E-mail: p.tahmasbi@ilam.ac.ir

Abstract

Background and Aim: Hearing loss is the most common sensory defect in humans. The disease is due to environmental and genetic factors, with more than 50% attributable to genetic factors. The genetic hearing loss is divided into non-syndromic and syndromic types. More than 70% of cases of hereditary hearing loss are non-syndromic hearing loss (NSHL), whose main pattern of inheritance (80% of cases) is autosomal recessive (ARNSHL). This study aims to investigate the role of the DFNB9 locus in causing hearing loss among families with ARNSHL in Khuzestan province.

Materials and Methods: This study was conducted among 22 ARNSHL families with at least 4 hearing-loss cases and no *GJB2* mutations in Khuzestan province. Linkage analysis was performed by using the STR (Short Tandem Repeat) markers that were related to the DFNB9 locus. The genotype of each family was determined by the Polyacrylamide Gel Electrophoresis method. Moreover, the haplotype was drawn, and the LOD score was calculated.

Results: Linkage analysis and haplotype assessment showed that 1 family (4.5%) was linked to the DFNB9 locus.

Conclusion: Based on the results of the present study, the role of the DFNB9 locus in causing hearing loss in Khuzestan province is similar to that reported in other studies conducted in the country and should be considered alongside other important loci in the hearing loss panel.

Keywords: DFNB9 Locus, Genetic Linkage Analysis, Hearing Loss, Short Tandem Repeat

Please cite this article as follows: Tahmasebi P, Tabatabaiefar MA. Genetic Linkage Analysis of the DFNB9 Locus with Autosomal Recessive Non-Syndromic Hearing Loss in Khuzestan Province. SJKUMS. 2026;31(1):11-17. DOI: 10.22034/31.1.11.



آنالیز پیوستگی ژنتیکی لوکوس DFNB9 با ناشنوایی غیرنشانگانی اتوزومی مغلوب در استان خوزستان

پریسا طهماسبی^{*۱}، محمدامین طباطبایی^۲

۱. استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه ایلام، ایلام، ایران

۲. دانشیار، گروه ژنتیک و زیست‌شناسی مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

چکیده

زمینه و هدف: ناشنوایی رایج‌ترین نقص حسی در انسان است. این بیماری به دلیل عوامل محیطی و ژنتیکی است و در بیش از ۵۰ درصد موارد به عوامل ژنتیکی مربوط می‌شود. ناشنوایی ژنتیکی به انواع نشانگانی و غیرنشانگانی تقسیم می‌شود. بیش از ۷۰ درصد موارد ناشنوایی ارثی، غیرنشانگانی (NSHL) است که الگوی اصلی وراثت آن (۸۰ درصد موارد) اتوزومی مغلوب است (ARNSHL). هدف از این مطالعه بررسی نقش لوکوس DFNB9 در ایجاد ناشنوایی در گروهی از خانواده‌های دارای ARNSHL در استان خوزستان است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه روی ۲۲ خانواده ARNSHL با حداقل چهار فرد ناشنوا و منفی برای جهش‌های *GJB2* در استان خوزستان انجام شد. آنالیز پیوستگی با استفاده از نشانگرهای توالی تکراری کوتاه مربوط به لوکوس DFNB9 انجام شد. ژنوتیپ مربوط به هر خانواده با روش الکتروفورز ژل پلی آکریل آمید تعیین شد. همچنین، رسم هاپلوتایپ و محاسبه امتیاز LOD انجام شد.

یافته‌ها: آنالیز پیوستگی و رسم هاپلوتایپ نشان داد که یک خانواده (۴/۵ درصد) به لوکوس DFNB9 پیوستگی دارد.

نتیجه‌گیری: بر مبنای نتایج حاصل از پژوهش حاضر، سهم لوکوس DFNB9 در ایجاد ناشنوایی در جمعیت استان خوزستان مشابه با مطالعات دیگر انجام‌شده در کشور است و باید به همراه دیگر لوکوس‌های مهم برای بررسی در پانل ناشنوایی مورد توجه قرار گیرد.

واژگان کلیدی: ناشنوایی، لوکوس DFNB9، توالی تکراری کوتاه، آنالیز پیوستگی ژنتیکی

تاریخچه مقاله:

دریافت: ۱۴۰۱/۰۳/۰۶

ویرایش: ۱۴۰۱/۱۰/۱۱

پذیرش: ۱۴۰۱/۱۱/۱۲

انتشار: ۱۴۰۵/۰۳/۰۲

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی کردستان محفوظ است.

* نویسنده مسئول: پریسا طهماسبی، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه ایلام، ایلام، ایران

ایمیل: p.tahmasbi@ilam.ac.ir

استناد: طهماسبی، پریسا؛ طباطبایی، محمدامین. آنالیز پیوستگی ژنتیکی لوکوس DFNB9 با ناشنوایی غیرنشانگانی اتوزومی مغلوب در استان خوزستان. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان، بهار ۱۴۰۵ (۱): ۱۷-۱۱.

مقدمه

نقص شنوایی یکی از فراوان‌ترین نقص‌های حسی مادرزادی در انسان است که هر ۱-۲ در ۱۰۰۰ تولد را در بر می‌گیرد. سهم ژنتیک در ناشنوایی حدود ۵۰ درصد است و ۲۵ درصد موارد را علل محیطی و ۲۵ درصد باقی‌مانده را علل ناشناخته تشکیل می‌دهند. گفته می‌شود که احتمالاً نیمی از موارد ناشنوایی دارای دلیل ناشناخته نیز ژنتیکی است [۱، ۲]. موارد ژنتیکی می‌توانند با جهش در ژن‌های هسته‌ای یا میتوکندری ایجاد شوند [۳]. ناشنوایی ژنتیکی به دو دسته نشانگانی (Syndromic) و غیرنشانگانی (Non-Syndromic) (Hearing Loss, SHL) تقسیم می‌شود. همانند نقایص دیگر، (Hearing Loss, NSHL) می‌تواند به صورت اتوزومی غالب، اتوزومی مغلوب، وابسته به جنس و میتوکندریایی تقسیم می‌شود [۴، ۵]. شایع‌ترین شکل NSHL با الگوی مغلوب اتوزومی به ارث می‌رسد که حدود ۸۰ درصد موارد NSHL را در بر می‌گیرد و به نام ناشنوایی غیرنشانگانی مغلوب اتوزومی (Autosomal Recessive Non-Syndromic) شناخته می‌شود. در کشورهای با نرخ بالای ازدواج خویشاوندی، نسبت فراوانی ARNSHL به دیگر اشکال وراثتی افزایش می‌یابد. معمولاً ARNSHL مادرزادی

نقص شنوایی یکی از فراوان‌ترین نقص‌های حسی مادرزادی در انسان است که هر ۱-۲ در ۱۰۰۰ تولد را در بر می‌گیرد. سهم ژنتیک در ناشنوایی حدود ۵۰ درصد است و ۲۵ درصد موارد را علل محیطی و ۲۵ درصد باقی‌مانده را علل ناشناخته تشکیل می‌دهند. گفته می‌شود که احتمالاً نیمی از موارد ناشنوایی دارای دلیل ناشناخته نیز ژنتیکی است [۱، ۲]. موارد ژنتیکی می‌توانند با جهش در ژن‌های هسته‌ای یا میتوکندری ایجاد شوند [۳]. ناشنوایی ژنتیکی به دو دسته نشانگانی (Syndromic) و غیرنشانگانی (Non-Syndromic) (Hearing Loss, SHL) تقسیم می‌شود. همانند نقایص دیگر، (Hearing Loss, NSHL) می‌تواند به صورت اتوزومی غالب، اتوزومی مغلوب، وابسته به جنس و میتوکندریایی تقسیم می‌شود [۴، ۵]. شایع‌ترین شکل NSHL با الگوی مغلوب اتوزومی به ارث می‌رسد که حدود ۸۰ درصد موارد NSHL را در بر می‌گیرد و به نام ناشنوایی غیرنشانگانی مغلوب اتوزومی (Autosomal Recessive Non-Syndromic) شناخته می‌شود. در کشورهای با نرخ بالای ازدواج خویشاوندی، نسبت فراوانی ARNSHL به دیگر اشکال وراثتی افزایش می‌یابد. معمولاً ARNSHL مادرزادی

شدند و با مراجعه مستقیم تیم تحقیقاتی به شهرهای محل سکونت آنان نمونه‌گیری از افراد حاضر در شجره‌ها انجام شد. ناشنوایی در این خانواده‌ها به‌صورت پیش از تکلم و غیرپیش‌رونده بود. همچنین، همه بیماران برای ریخت‌شناسی ظاهری گوش، خصوصیات بد ریختی چهره، عقب‌افتادگی ذهنی بررسی و موارد مثبت از مطالعه خارج شدند. در ادامه، پس از تکمیل پرسش‌نامه، ترسیم و بررسی شجره‌نامه و اخذ رضایت‌نامه، ۵ میلی‌لیتر خون محیطی در لوله‌های حاوی EDTA نیم مولار از همه افراد هر خانواده گرفته شد. سپس DNA به روش معمول فنل - کلروفرم استخراج شد [۱۸]. غلظت DNA استخراج‌شده با دستگاه نانودراپ (UNICO 2100، آمریکا) اندازه‌گیری شد.

انتخاب نشانگرهای توالی تکراری کوتاه (Short tandem Repeat, STR) برای آنالیز پیوستگی

در این مطالعه، که روی شجره‌های منفی برای جهش‌های ژن *GJB2* انجام گرفت [۱۹]، از طریق تجزیه و تحلیل پیوستگی ژنتیکی (Genetic linkage analysis)، پیوستگی ناشنوایی به لوکوس DFNB9 بررسی شد. انتخاب نشانگرهای STR براساس جست‌وجو در MapViewer (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mapview) و انتخاب پرایمرها مطابق با NCBI Uni STS صورت گرفت (جدول ۱). از شاخص‌های مهم انتخاب نشانگرهای مذکور، نزدیکی به لوکوس مدنظر، وجود دامنه تغییرات در طول محصول PCR، داشتن کمترین میزان باند ثانویه و هتروزیگوت بودن پدر و مادر برای یک نشانگر معین بود. در صورتی که برای هریک از خانواده‌ها نشانگری بی‌معنی (Uninformative) بود، از نشانگر دیگری در منطقه لوکوس مورد بررسی استفاده شد.

واکنش PCR برای تعیین ژنوتیپ نشانگرهای STR

در مخلوط واکنش PCR، برای هر کدام از نشانگرهای تحت بررسی از پرایمرهای مربوط به آن نشانگر، به‌همراه دیگر مواد لازم به شرح ذیل استفاده شد. هر میکروتیوب شامل ۱۲ µl Taq2x، ۱ µl Master Mix Red، (Ampliqon، دانمارک)، ۱۰ پیکو مول (از هر پرایمر، ۱ µl از DNA الگو (۲۰-۵۰ ng) بود که با آب مقطر به حجم نهایی ۲۵ رسانده شد. با توجه به دمای اتصال متفاوت پرایمرهای مربوط به هر نشانگر، همچنین تعداد سیکل‌های متفاوت برای انجام مناسب هر PCR، در جدول ۲ برنامه عمومی دمایی PCR آورده شده است. بعد از تکثیر قطعات مدنظر با واکنش PCR، نمونه‌های مربوط به هر خانواده مستقل از خانواده‌های دیگر روی ژل پلی‌آکریل آمید ۸ تا ۱۰ درصد با ولتاژ ۱۶۰ به مدت دو ساعت الکتروفورز و سپس با نیترات نقره رنگ‌آمیزی و باندها رؤیت شدند.

پیش‌زبانی است و در مقایسه با بقیه، از شدت بیشتری دارد. تقریباً به‌طور کامل حسی - عصبی است، درحالی‌که اشکال ناشنوایی غیرنشانگانی غالب اتوزومی (Autosomal dominant non-syndromic Hearing Loss, ADNSHL) اغلب پس‌گفتاری و پیش‌رونده هستند و بخش بزرگی از اشکال دیررس ناشنوایی را در بر می‌گیرند [۶،۷].

تاکنون بیش از ۱۲۴ لوکوس مربوط به NSHL شناسایی شده است که ۷۸ لوکوس آن مربوط به ARNSH است [۸]. لوکوس DFNB9 یکی از لوکوس‌های مهم است که روی کروموزوم 2p23.1 قرار دارد و در یک خانواده خویشاوند در روستایی در لبنان کشف شد [۹]. ژن *OTOF* در لوکوس DFNB9 واقع شده است و ۴۸ اگزون دارد. این ژن پروتئین اتوفرلین را رمز می‌کند که عضوی از خانواده فرلین پستانداران و جز پروتئین‌های سیتوزولی متصل‌شونده به غشاست. همه فرلین‌ها در جوشش غشایی دخیل هستند. در گوش داخلی، بیان *OTOF* هم در سلول‌های مژکدار داخلی و هم سلول مژکدار خارجی وجود دارد [۱۰]. این پروتئین احتمالاً در اگزوسیتوز و آزادسازی ناقلین عصبی در سیناپس‌های سلول‌های مژکدار داخلی دخالت دارد [۱۱، ۱۲]. جهش‌های *OTOF* در انسان، ناشنوایی مغلوب با شدت عمیق ایجاد می‌کند که ابتدا با نوروپاتی شنوایی (حفظ عمل سلول مژکدار خارجی) ارتباط دارد، اما به‌تدریج به سمت از دست رفتن سلول مژکدار خارجی و داخلی پیش می‌رود [۱۱]. حضور نوروپاتی شنوایی برای تشخیص مولکولی بسیار حائز اهمیت است. تاکنون بیش از ۲۲۰ جهش مختلف در این ژن گزارش شده است [۱۳]. مطالعات متعددی در ایران و کشورهای همسایه روی نقش لوکوس DFNB9 در ایجاد ARNSHL انجام شده و جهش‌های آن گزارش شده‌اند. هرچند این لوکوس علت اصلی ناشنوایی محسوب نمی‌شود، از میان ۷۸ لوکوس شناسایی‌شده، در جمعیت ما و کشورهای همسایه جزو لوکوس‌های حائز اهمیت است که مطالعه آن ضروری به نظر می‌رسد [۱۴-۱۷].

هدف از پژوهش حاضر، که برای اولین بار در جمعیت ناشنوای استان خوزستان انجام شد، تعیین سهم لوکوس DFNB9 در ایجاد ناشنوایی در گروهی از خانواده‌های ناشنوای این استان است.

روش کار

نمونه‌برداری و استخراج DNA

در این مطالعه توصیفی - آزمایشگاهی، ۲۲ خانواده بزرگ فاقد جهش‌های پاتوژنیک *GJB2* با ویژگی‌های حضور چهار ناشنوا یا بیشتر در شجره، الگوی توارث بیماری به‌صورت اتوزوم مغلوب، دخالت‌نکردن عوامل محیطی (مانند عفونت‌ها و داروهای سمی برای گوش) در ایجاد بیماری، بیماران حاصل از ازدواج خویشاوندی و دارای والدین سالم از میان خانواده‌های ناشنوا در سراسر استان خوزستان با همکاری سازمان بهزیستی و نهادهای مربوطه به‌گزین

جدول ۱. نشانگرهای توالی تکراری کوتاه مورد استفاده؛ اسمی، مشخصات نشانگرها و پرایمرهای مربوط به لوکوس DFNB9 مورد استفاده در این مطالعه

توالی پرایمر معکوس (۵'>۳')	توالی پرایمر پیشرو (۳'>۵')	دامنه محصول PCR (bp)	نشانگر	موقعیت فیزیکی (bp)	موقعیت فیزیکی (bp)	لوکوس (ژن)
TCAATGGAGGAATCCT ACTT	ATGATTTGTGTACCTTAT GTATGTT	۲۰۴-۱۶۴	۳۶S۲D ۵	۲۸۶۰۶۳ ۴۲- ۲۸۶۰۶۵	۲۶۶۸۰۰ -۷۱	DFNB9 (OTOF)
CCGTGCTCTATGCCAG	TCCATCTTTTGCCTGC	۱۶۰-۱۳۰	۲۲S۲D ۴۷	۲۷۳۰۳۹ ۱۱- ۲۶۷۸۱۵	۲۶۶۸۰۰ -۷۱	
TTAGAGCACACATGGT CACTCC	AGGCTGAATCCCACCTCC	۲۲۱-۲۰۳	۱۷S۲D ۴	۲۶۸۳۹۸ ۷۳- ۲۶۸۴۰۰	۲۶۶۸۰۰ -۷۱	
GGCGATTTATGAATAA TCCTGC	CACTGCGCCTAGCCTC	۲۰۰-۱۸۲	۲۲S۲D ۲۳	۲۶۵۵۹۱ ۴۴- ۲۶۵۵۹۳	۲۶۶۸۰۰ -۷۱	
				۲۵		

جدول ۲. برنامه دمایی PCR مربوط به نشانگرهای لوکوس DFNB9

مرحله	دما (درجه سانتیگراد)	زمان	تعداد سیکلها
۱. دناتوراسیون اولیه	۹۵	۵ دقیقه	۱
۲. مرحله دناتوراسیون، اتصال و گسترش	۶۰-۶۱*	۱ دقیقه	۲۶-۲۸*
۳. گسترش نهایی	۷۲	۱ دقیقه	۱
	۷۲	۵ دقیقه	۱

* دمای اتصال و تعداد سیکلها برای نشانگرهای مختلف متفاوت بود.

نتایج

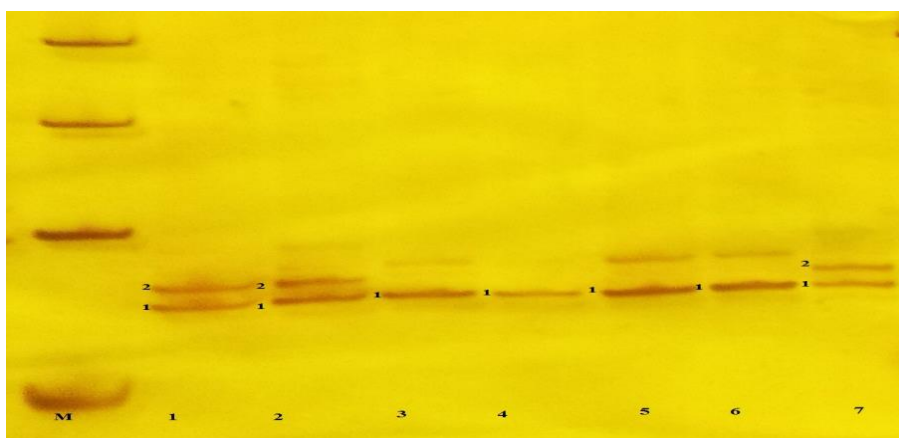
در این مطالعه، ۲۲ خانواده بزرگ مبتلا به ناشنوایی دارای چهار ناشنوا یا بیشتر در استان خوزستان بررسی شدند که این تعداد از میان دهها خانواده ناشنوا از سراسر استان خوزستان انتخاب شدند. در این بررسی در مجموع، ۳۱۷ فرد سالم و ناشنوا از قومیت‌های مختلف استان خوزستان نمونه‌گیری شدند. ۱۶۴ فرد ناشنوا در شجره‌های بررسی‌شده حضور داشتند که از ۱۴۳ نفر آنها نمونه‌گیری انجام شد. همچنین، اکثر بیماران ناشنوایی شدید تا عمیق داشتند که ویژگی متداول ARNSHL محسوب می‌شود. تمام ۲۲ شجره ملیت ایرانی داشتند و از اقوام مختلف ساکن استان خوزستان بودند. در این مطالعه، ۷۷ درصد خانواده‌ها از قومیت عرب، ۱۹ درصد از قومیت بختیاری و ۴ درصد از قومیت لر بودند.

تجزیه و تحلیل پیوستگی، محاسبه ارزش S-Link و امتیاز LOD

در شجره‌های مورد مطالعه برای محاسبه ارزش S-Link، از FastSlink Version 2.51 استفاده شد [۲۰]. برای محاسبه امتیاز LOD پارامترهای دونقطه‌ای و چندنقطه‌ای به ترتیب از Superlink Version 1.6 [۲۱] و Simwalk Version 2.91 [۲۲] استفاده شد. برای محاسبه‌های امتیاز LOD دونقطه‌ای و چندنقطه‌ای، الگوی وراثتی مغلوب اتوزومی، نفوذ کامل، فنوکپی صفر و فراوانی آلل بیماری یک‌هزارم، فراوانی نوترکیبی در مرد و زن برابر فرض شد. پس از تجزیه و تحلیل پیوستگی نیز ترسیم هاپلوتیپ (مجموعه ژنوتیپ نشانگرهای مجاور) با کمک HaploPainter Software Version 029.5 [۲۳] صورت پذیرفت.

این خانواده به لوکوس DFNB9 پیوستگی نشان داد. تجزیه و تحلیل پیوستگی به کمک نشانگر D2S174 روی ژل آکریل امید ۸ درصد برای تعدادی از اعضای این خانواده در شکل ۱ آورده شده است.

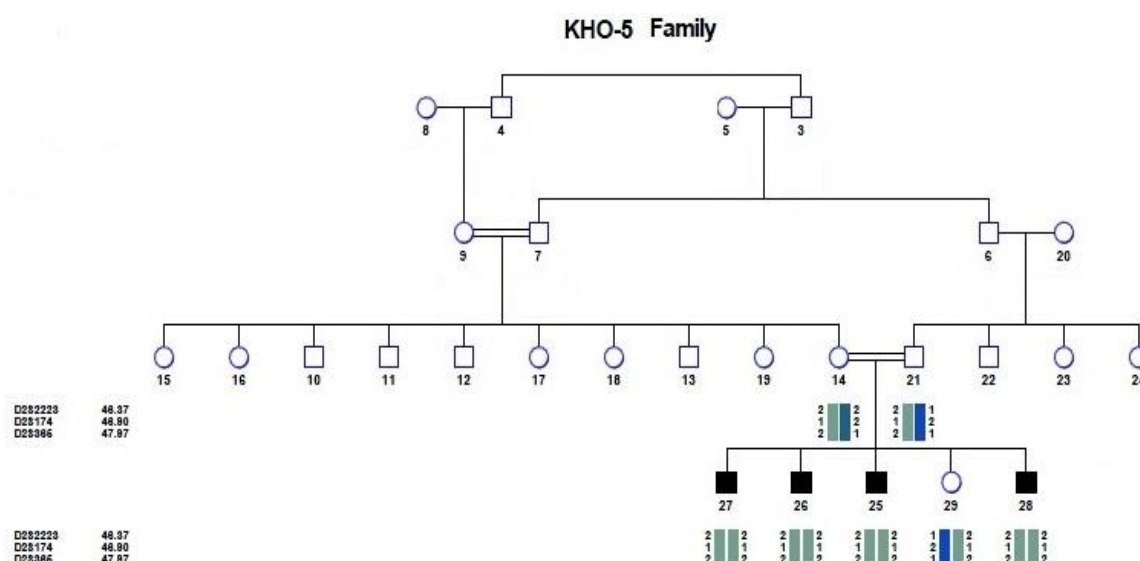
خانواده Kho-5: این خانواده از قومیت عرب (شهرستان خرمشهر) و دارای چهار بیمار بود. با توجه به هموزیگوسیتی همه افراد ناشنوا برای سه نشانگر D2S2223، D2S174 و D2S365،



شکل ۱. تجزیه و تحلیل پیوستگی در خانواده Kho-5. ستون M نشانگر اندازه (۱۰۰bp)، ۱: پدر، ۲: مادر، ۳-۶: افراد بیمار، ستون ۷: فرزند سالم. ژنوتیپ بیماران به صورت هموزیگوت یعنی یک باند (شماره ۱) مشاهده می شود.

LOD دونقطه ای ۲/۰۰ و ماکزیمم امتیاز LOD چندنقطه ای ۲/۲۸ بود.

افراد بیمار ناشنوایی شدید داشتند. در این خانواده هاپلوتیپ (۲-۱-۲) به صورت هموزیگوت همراه با ناشنوایی تفکیک می شود (شکل ۲). امتیاز SLINK برای خانواده ۲/۵۵، ماکزیمم امتیاز



شکل ۲. پیوستگی خانواده Kho-5 به لوکوس DFNB9. هاپلوتیپ (۲-۱-۲) در همه بیماران مشاهده شد. ترتیب نشانگرها براساس نقشه Marshfield است.

یا بیشتر در شجره، رخداد نسبتاً نادری است. در چند مطالعه در کشورمان میزان ازدواج خویشاوندی در میان والدین افراد ناشنوا بین ۷۲ تا ۷۳ درصد [۲۴،۲۵] گزارش شده است که نزدیک به دو برابر نرخ متوسط ازدواج خویشاوندی در کشور است [۲۶]. ازدواج خویشاوندی شانس جفت شدن (هموزیگوت شدن) ژن های نهفته معیوب را در اخلاف حاصل از جد مشترک افزایش می دهد. در مطالعه ما، پیوستگی به لوکوس DFNB9 در یک خانواده

بحث

در این پژوهش به مطالعه پیوستگی ژنتیکی لوکوس DFNB9 در ۲۲ خانواده ARNSHL بزرگ (منفی برای جهش های کانکسین) پرداخته شد. به دلیل ازدواج های خویشاوندی مکرر و در نتیجه حضور لوپ های خویشاوندی در تعدادی از خانواده ها، افراد ناشنوا در چندین نسل و به صورت عمودی دیده می شد. تمام خانواده ها چهار فرد ناشنوا یا بیشتر داشتند. اساساً وجود چهار ناشنوا

همچنین، برای یافتن علت بیماری در خانواده‌های باقی‌مانده این مطالعه باید دیگر لوکوس‌های با شیوع بالا در کشور و منطقه را بررسی کرد.

مسئله‌حائز اهمیت درباره‌ی استان مورد مطالعه، حضور گروه‌های قومیتی مختلف، میزان زیاد ازدواج خویشاوندی و آمار بالای ناشنوایی در آن است که یکی از غنی‌ترین مخازن ژنتیکی را برای بررسی ناشنوایی اتوزومی مغلوب فراهم کرده است. این موضوع اهمیت مطالعات پیوستگی و بررسی لوکوس‌های مهم در ناشنوایی و تعیین سهم آن‌ها را در ایجاد این بیماری در استان خوزستان روشن‌تر می‌کند. همچنین، بیشتر مطالعات انجام‌شده در کشور روی ترکیبی از جمعیت چند استان مختلف و در خانواده‌های دارای دو فرد ناشنوا صورت گرفته و به‌ندرت مطالعاتی در یک جمعیت خاص در خانواده‌های با تعداد بالای چهار فرد ناشنوا انجام شده است.

نتیجه‌گیری

بر مبنای نتایج حاصل از پژوهش حاضر، سهم لوکوس DFN9 در ایجاد ناشنوایی در جمعیت استان خوزستان مشابه با دیگر مطالعات انجام‌شده در کشور است و باید به‌همراه لوکوس‌های مهم دیگر برای بررسی در پانل ناشنوایی مورد توجه قرار گیرد. همچنین، برای تعیین واریانت پاتوژنیک در خانواده‌ی پیوسته به لوکوس مذکور از تکنیک NGS استفاده خواهد شد. این پژوهش اولین بررسی گسترده روی خانواده‌های ناشنوا در این استان است. نتایج حاصل از چنین بررسی‌های ژنتیکی‌ای می‌تواند در غربالگری ناشنوایی و به‌دنبال آن، مشاوره ژنتیک برای شناسایی حاملان و به‌منظور کنترل و کاهش میزان ناشنوایی ارثی، همچنین برای انتخاب راهکارهای درمانی مانند تشخیص ژنتیکی پیش از لانه‌گزینی (Preimplantation Genetic) در این جمعیت استفاده شود.

تشکر و قدردانی

در پایان، از تمام بیماران و خانواده‌های محترم آن‌ها برای همکاری و شرکت در این تحقیق صمیمانه سپاسگزاری می‌کنیم.

تضاد منافع

هیچ‌کدام از نویسندگان این مطالعه، با افراد و دستگاه‌ها تعارض منافی برای انتشار این مقاله ندارند.

ملاحظات اخلاقی

پژوهش حاضر بخشی از طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به‌شماره ۲۴۰۰۱۷۳، با کد اخلاق IR.ARI.MUI.REC.1400.0 و IR.ARI.MUI.REC.1394.3.805 است.

(۴/۵ درصد) از قومیت عرب مشاهده شد. ژن *OTOF* ۴۸ اگزون دارد و پروتئین اتوفرلین را، که عضوی از خانواده‌ی فرلین‌ها در پستانداران است، کد می‌کند و حاوی یک دومین گذر غشایی است [۲۷]. بیان قوی آن در بافت‌های حلزون، دهلیز و مغز موش مشخص شده است. این ژن در جوشش سیناپسی وزیکول - غشای پلاسمایی تحت تحریک Ca^{2+} یا تولید پیامبرهای ثانویه لپیدی دخیل در مسیرهای انتقال پیام شرکت دارد [۲۷، ۲۸]. نقص‌های ژن *OTOF* می‌تواند ARNSHL ایجاد کند که در نیمی از موارد ابتدا با نوروپاتی شنوایی همراه است. جهش‌های این ژن در هند [۲۹]، امارات متحده عربی [۳۰] و ترکیه [۳۱، ۳۲] یافت شده است. در مطالعه‌ی شاهین و همکاران، که روی بیست خانواده‌ی فلسطینی دارای فرزند ناشنوا انجام شد، جهش‌های *OTOF* در یک خانواده (۵ درصد) مسئول ناشنوایی بود [۱۵]. جهش‌های این ژن در ۵ درصد خانواده‌های مورد بررسی در مطالعه‌ای در ترکیه نیز مشاهده شد [۳]. در مطالعه‌ی چوی (Choi) و همکاران در کشور پاکستان، ۲/۳ درصد از خانواده‌های حاضر در این بررسی به لوکوس DFN9 پیوستگی نشان دادند [۳۳]. در ایران نیز در مطالعه‌ی طباطبایی‌فر و همکاران یک خانواده (۲/۷ درصد) به لوکوس DFN9 پیوستگی نشان داد [۳۴]. مهدیه و همکاران نیز در بررسی خود پیوستگی یک خانواده (۱/۸۵ درصد) را به DFN9 نشان دادند [۳۵]. در مطالعه‌ی دیگر مهدیه و همکاران روی ۳۸ خانواده‌ی ARNSHL و منفی برای جهش‌های *GJB2* و *GJB6*، یک خانواده (۲/۶۳ درصد) به لوکوس DFN9 پیوستگی داشتند [۳۶]. کوهیان و همکاران در پژوهش خود روی ۸۰ خانواده‌ی ایرانی دارای ARNSHL، پیوستگی دو خانواده (۲/۵ درصد) را به لوکوس DFN9 نشان دادند [۱۴].

نتایج حاصل از پژوهش حاضر با دیگر مطالعات انجام‌شده روی این لوکوس منطبق است. نتایج این تحقیق و دیگر مطالعات انجام‌شده در کشور نشان می‌دهند که اگرچه لوکوس DFN9 علت اصلی ناشنوایی در جمعیت ما محسوب نمی‌شود، در ایجاد ناشنوایی در جمعیت ایران و به‌ویژه استان خوزستان نقش حائزاهمیتی دارد. بنابراین، این لوکوس باید در کنار لوکوس‌های مهم دیگری چون DFN2، DFN3، DFN4 و DFN7/11 در پانل ناشنوایی بررسی شود.

شایان ذکر است از آنجاکه ژن *OTOF* ژنی بزرگ و با ۴۸ اگزون است، انجام کامل تعیین توالی اگزون‌ها برای خانواده‌های پیوسته به این لوکوس‌ها کاری زمان‌بر و پرهزینه است. بنابراین، در آینده نزدیک با استفاده از تکنیک توالی‌یابی نسل جدید (Next-Generation Sequencing, NGS) تعیین دقیق جهش‌ها در خانواده‌ی پیوسته به این لوکوس در این مطالعه انجام خواهد گرفت.

REFERENCES

- McAdams CD, McNally MM. Continuing Medical Education and Lifelong Learning. *Surg Clin North Am*. 2021;101(4):703-15. [DOI: [10.1016/j.suc.2021.05.015](https://doi.org/10.1016/j.suc.2021.05.015)] [PMID: [34242611](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34242611/)]
- Hemmler YM, Ifenthaler D. Self-regulated Learning Strategies in Continuing Education: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Educ Res Rev*. 2024;45:100629. [DOI: [10.1016/j.edurev.2024.100629](https://doi.org/10.1016/j.edurev.2024.100629)]
- Bao G, Yang P, Yi J, Peng S, Liang J, Li Y, et al. Full-Sized Realistic 3D Printed Models of Liver and Tumour Anatomy: A Useful Tool for the Clinical Medicine Education of Beginning Trainees. *BMC Med Educ*. 2023;23(1):574. [DOI: [10.1186/s12909-023-04535-3](https://doi.org/10.1186/s12909-023-04535-3)] [PMID: [37582729](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37582729/)]
- Zhao M, Zhao G, Zhang L. Status Quo and Development Trend of Continuing Medical Education of Rural Doctors under "Internet+" in China. *J Serv Sci Manag*. 2019;12(4):542. [DOI: [10.4236/jssm.2019.124037](https://doi.org/10.4236/jssm.2019.124037)]
- Liao SC, Hsu SY. Evaluating a Continuing Medical Education Program: New World Kirkpatrick Model Approach. *Int J Manag, Econ Soc Sci*. 2019;8(4):266-79. [DOI: [10.32327/IJMESS.8.4.2019.17](https://doi.org/10.32327/IJMESS.8.4.2019.17)]
- Samarasinghe Y, Kumarawansa W, Abhayaratne A, Wickramaratne I, Wijenayake P. A SWOT Analysis of Implementation of Continuous Professional Development for Medical Doctors in Sri Lanka. *SEAJME*. 2020;14(1):16. [DOI: [10.4038/seajme.v14i1.174](https://doi.org/10.4038/seajme.v14i1.174)]
- Ferreira MJ, Moreira F, Seruca I. Organizational Training within Digital Transformation: The ToOW model. *International Conference on Enterprise Information Systems*; 2017: SCITEPRESS [Link].
- Wu Y, Wei X, Zhou L, E F, Zhu Y, Xu M, et al. The Effectiveness of Continuing Education Programmes for Health Workers in Rural and Remote Areas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Rural Remote Health*. 2023;23(4):1-13. [DOI: [10.22605/RRH8275](https://doi.org/10.22605/RRH8275)] [PMID: [38031243](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38031243/)]
- Westerman G. The Questions Leaders Should Ask in the New Era of Digital Transformation. *MIT SMR*. 2022;63(3):1-4. [Link]
- Hess T, Matt C, Benlian A, Wiesböck F. Options for Formulating a Digital Transformation Strategy. *MIS*. 2016;15(2):123-139. [Link]
- Matt C, Hess T, Benlian A, Wiesböck F. Options for Formulating a Digital Transformation Strategy. *MIS*. 2016;15(2):6. [Link]
- Parida V, Sjödin D, Reim W. Reviewing Literature on Digitalization, Business Model Innovation, and Sustainable Industry: Past Achievements and Future Promises. *Sustainability*. 2019;11(2):391. [DOI: [10.3390/su11020391](https://doi.org/10.3390/su11020391)]
- Andriole S. Gartner's Top 10 Strategic Technology Trends For 2020: The Good, The Obvious, The Renamed & the Missing [Internet]; 2019. [Link]
- Chan JOP. Digital Transformation in the Era of Big Data and Cloud Computing. *Int J Intell Inf Syst*. 2020;9(3):16-23. [DOI: [10.11648/j.ijis.20200903.11](https://doi.org/10.11648/j.ijis.20200903.11)]
- Maciag R. Digital Transformation as a Reconstruction of Knowledge. *Proceedings*. 2022;81(1):104. [DOI: [10.3390/proceedings2022081104](https://doi.org/10.3390/proceedings2022081104)]
- Trenerry B, Chng S, Wang Y, Suhaila ZS, Lim SS, Lu HY, et al. Preparing Workplaces for Digital Transformation: An Integrative Review and Framework of Multi-Level Factors. *Front Psychol*. 2021;12:620766. [DOI: [10.3389/fpsyg.2021.620766](https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.620766)] [PMID: [33833714](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33833714/)]
- Guo P, Zhao X. Digital Transformation Motivations and Pathways for Manufacturing Enterprises: A Case Study of Lenovo Group. *TEBMR*. 2023;3:13-19. [DOI: [10.62051/vol3pp13-19](https://doi.org/10.62051/vol3pp13-19)]
- Nazari Z, Musilek P. Impact of Digital Transformation on the Energy Sector: A Review. *Algorithms*. 2023;16(4):211. [DOI: [10.3390/a16040211](https://doi.org/10.3390/a16040211)]
- Egodawele M, Sedera D, Bui V. A Systematic Review of Digital Transformation Literature (2013-2021) and the Development of an Overarching Apriori Model to Guide Future Research. *arXiv*. 2022: 221203867 [DOI: [10.48550/arXiv.2212.03867](https://doi.org/10.48550/arXiv.2212.03867)]
- Krishnan P, Bhatta N. Impact of Adoption of Business Excellence Framework on Organizational Performance: A Systematic Review of the Literature and Development of Conceptual Model. *J Manag Entrep*. 2022;16(3):142-156. [DOI: [10.70906/20221603142156](https://doi.org/10.70906/20221603142156)]