

## پیرگوشی: از دانش کنونی تا چشم‌اندازهای آینده‌ی درمان

معصومه فلاح<sup>۱</sup>، مسعود هوشمند<sup>۲</sup>، محمد فرهادی<sup>۳</sup>

## مقاله مروری

## چکیده

کاهش شنوایی حسی - عصبی پیش‌رونده در طی افزایش سن، پیرگوشی نامیده می‌شود. پیرگوشی، یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن کهن‌سالی است. این بیماری، به دلیل پیشرفت آرام و شیوع بالا، اغلب ناچیز شمرده می‌شود. همراهی عوامل محیطی با ژن‌های مستعد کننده از طریق آسیب به سلول‌های ناحیه‌ی حلزون گوش، مسؤول ایجاد این بیماری هستند. این سلول‌ها، توانایی بازسازی را از دست داده‌اند. در نتیجه، پیرگوشی غیر قابل برگشت است و درمانی ندارد. پیرگوشی، به مرور بر روی ارتباطات افراد تأثیر می‌گذارد و ثمره‌ی آن وابستگی، انزوا، ناامیدی و در نهایت کاهش کیفیت زندگی فرد بیمار و اطرافیان خواهد بود. این اختلال، بار اجتماعی - اقتصادی زیادی را بر سلامت عمومی دارد. تمرکز بر رویکردهای زیست‌پزشکی جدید از قبیل سلول و ژن‌درمانی و پزشکی بازساختی، امیدهای جدیدی را برای درمان این بیماری ایجاد کرده است. به دلیل روند رو به رشد جمعیت پیر، شیوع پیرگوشی نیز رو به افزایش است. از این رو، هم‌اکنون باید به فکر تصمیم‌گیری برای مواجهه با این امر بود. این تنها راه برای افزایش کیفیت زندگی جمعیت کهن‌سال آینده است که منجر به صرفه‌جویی اقتصادی و ارتقای سلامت گوش نیز می‌شود. در این مقاله، با هدف پررنگ کردن اهمیت بیماری و نشان دادن نیاز برای انجام تحقیقات منسجم بر روی مکانیسم‌های درون سلولی ایجاد بیماری، به منظور تشخیص به موقع، مداخله‌ی مؤثر و درمان بیماری، به جنبه‌های مختلف بیماری از علل ایجاد آن تا چشم‌اندازهای درمانی پرداخته می‌شود.

واژگان کلیدی: پیرگوشی، عامل خطر، درمان، مرگ سلولی

ارجاع: فلاح معصومه، هوشمند مسعود، فرهادی محمد. پیرگوشی: از دانش کنونی تا چشم‌اندازهای آینده‌ی درمان. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛

۳۴ (۳۸۲): ۵۲۵-۵۲۶

## مقدمه

پیری، فرایندی طبیعی و اجتناب‌ناپذیر است. فرایندی که باعث تجمع تغییرات فیزیولوژیک در بافت‌های مختلف بدن می‌شود. این تغییرات می‌توانند زمینه‌ی ایجاد بعضی از بیماری‌ها را فراهم کنند. نتیجه‌ی چنین تغییراتی در سیستم شنوایی، یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن کهن‌سالی به نام پیرگوشی (Presbycusis) را رقم می‌زند (۱). به جرأت می‌توان پیرگوشی را به عنوان یک عامل مؤثر بر اقتصاد و سلامت عمومی جامعه‌ی کنونی و آینده معرفی کرد. افزایش طول عمر در نتیجه‌ی تأثیر پیشرفت‌های علوم پزشکی و روند رو به رشد کهن‌سالی اکثر جوامع، باعث شده است جمعیت افراد مسن و به دنبال آن بیماری‌های وابسته به سن از قبیل پیرگوشی، سیر صعودی را در پیش گیرند (۲). پیرگوشی، با علایمی از قبیل کاهش شنوایی حسی - عصبی دو

طرفه‌ی متفان و پیش‌رونده تعریف می‌شود. پیرگوشی، در گروه بیماری‌های چندعاملی یا ترکیبی طبقه‌بندی می‌گردد و در نتیجه‌ی افزایش سن حلزون، استعداد ژنتیک، عوامل محیطی، بیماری‌های زمینه‌ای و داروهای اتوتوکسیک ایجاد می‌گردد (۳). همکاری این عوامل بیرونی و درونی با ایجاد مرگ در سلول‌های مویی - حسی گوش داخلی و همچنین، سلول‌های عصب اسپیرال گانگلیون و استریا و سکولار، باعث ایجاد پیرگوشی می‌شوند (۴). متأسفانه، این سلول‌ها، توانایی تولید مجدد را ندارند. بنا بر این، فرایند از دست دادن شنوایی، روندی یک‌سویه دارد و قابل برگشت نیست. این امر، باعث شده است هنوز درمان قطعی برای این بیماری وجود نداشته باشد (۵). امروزه، بهترین روش مواجهه با این اختلال، تقویت و دریافت امواج صدا با کمک ابزارهای الکترونیک از قبیل سمعک و پروتز کاشت حلزونی می‌باشد (۶-۷).

۱- دانشجوی دکتری تخصصی پژوهشی، مرکز تحقیقات گوش، گلو، بینی، سر و گردن، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۲- دانشیار، گروه ژنتیک پزشکی، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فن‌آوری، تهران، ایران

۳- استاد، مرکز تحقیقات گوش، گلو، بینی، سر و گردن، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

خانم‌های بالای ۸۰ سال، از کم‌شنوایی (HL یا Hearing loss) بیشتر از ۳۰ دسی‌بل رنج می‌برند (۱۷). Lin و همکاران با استفاده از بانک اطلاعات NHANES و تعریف سازمان بهداشت جهانی از اختلال شنوایی (میانگین آستانه‌ی تن خالص فرکانس‌های گفتاری ۰/۵، ۱، ۲ و ۴ کیلوهرتز در گوش بهتر بیشتر از ۲۵ دسی‌بل)، شیوع اختلال شنوایی در افراد بیشتر از ۷۰ سال را در آمریکا ۶۳/۱ درصد گزارش و بیان می‌کنند که شیوع این اختلال، از دهه‌ی دوم تا دهه‌ی هفتم در هر دهه ۲ برابر می‌شود (۳).

اما مسأله‌ای که اهمیت بیماری پیرگوشی را پررنگ‌تر می‌کند و لزوم تمرکز دقیق بر آن را می‌طلبد، سیر پیری جمعیت در اغلب کشورها می‌باشد. در آمریکا، تعداد افراد بالای ۶۵ سال در سال ۲۰۰۴، ۱۲/۴ درصد کل جمعیت را تشکیل داده است و برآورد می‌شود این درصد در سال ۲۰۳۰ به ۲۰ درصد از جامعه برسد. در کشورهای در حال توسعه از قبیل چین، جمعیت مسن بالای ۶۵ سال، ۷/۶۹ درصد جمعیت را در سال ۲۰۰۵ تشکیل می‌دادند و انتظار می‌رود که به ۲۵ درصد جمعیت در سال ۲۰۵۰ برسد (۱۸). مطابق هرم سنی اعلام شده از سوی سازمان آمار ایران در سال ۱۳۹۰، ۷۰ درصد جمعیت در سنین ۶۵-۱۵ سالگی هستند (۱۹). در نتیجه، در آینده‌ی نزدیک ایران نیز به کشور کهن‌سالی تبدیل خواهد شد. نتیجه‌ی افزایش جمعیت کهن‌سالان، افزایش بیماری‌های وابسته به سن از قبیل پیرگوشی خواهد بود.

### عوامل خطر پیرگوشی

#### وراثت و عوامل خطر ژنتیک

پیرگوشی دارای وراثت پذیری حدود ۵۵-۳۵ درصد است (۲۰). مقایسه‌ی پرسش‌نامه و ادیوگرام ۵۵۷ مرد دوقلوی سوئدی ۸۰-۳۶ سال، نشان داد که ۴۷ درصد مشکلات شنوایی با فرکانس‌های بالا، دلیل ژنتیک و ۵۳ درصد دلایل محیطی دارند (۲۱).

از آن جایی که پیرگوشی بیماری چندژنی است و عوامل زیادی در آن درگیر هستند، مدل‌های موشی مختلفی برای مطالعه‌ی این بیماری ایجاد شدند (۲۲). تا به امروز، حداقل ۱۰ جایگاه ژنی در مدل‌های موشی شناخته شده‌اند. اولین جایگاه ژنی این اختلال به نام Ahl1 روی کروموزوم ۱۰ موش شناسایی شد. ژن مسؤل این جایگاه، در واقع یک پمپ انتقال کلسیم وابسته به انرژی داخل غشایی با وراثت مغلوب به نام Atp2b2 است که در انحطاط زودرس اندام کورتی، استریا و سکولار و عصب اسپیرال گانگلیون نقش دارد. در مراحل بعد، جایگاه‌های Ahl2 و Ahl3 به ترتیب بر روی کروموزوم‌های ۵ و ۱۷ شناسایی شدند (۲۳).

پیشرفت‌های کنونی در توسعه‌ی این ابزارهای بازتوانی کمک زیادی به مبتلایان و اطرافیان‌شان کرده است (۸)، اما متأسفانه، نمی‌تواند شنوایی طبیعی را به فرد برگرداند. استفاده از سمک مناسب، در کاهش افسردگی و افزایش ارتباطات فرد و در مجموع افزایش کیفیت زندگی او مؤثر است (۹). با وجود تمام فواید، درصد افراد پیرگوشی که از سمک کمک می‌گیرند، پایین است. مطالعه بر روی داده‌های National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) در سال‌های ۲۰۰۶-۱۹۹۹ نشان داد که ۱ نفر از ۷ فرد بالای ۵۰ سال با اختلال شنوایی، از سمک استفاده می‌کند (۱۰).

شنیدن صدا در فرکانس‌های بلند، از اولین مشکلاتی است که افراد پیرگوش با آن روبه‌رو هستند. آن‌ها صداها را آهسته‌تر و با وضوح کمتر می‌شنوند و در اکثر مواقع، قدرت تشخیص و تمیز کلمات در آنان کاهش می‌یابد؛ به طوری که اغلب افراد پیر می‌گویند: «من صدای تو را می‌شنوم، اما متوجه نمی‌شوم». این مسأله، تأثیر ویژه‌ی بر ارتباطات این افراد به ویژه در محیط پر سر و صدا می‌گذارد و به مرور زمان، بر عملکرد اجتماعی، رفتاری، احساسی و حتی شرایط فیزیکی آن‌ها اثر می‌گذارد و باعث انزوا، گوشه‌گیری، افسردگی و کاهش اعتماد به نفس فرد می‌شود (۹). حتی امروزه، پیرگوشی را به عنوان عامل خطر بیماری‌های شناختی نظیر آلزایمر و زوال عقل می‌دانند (۱۱).

شیوع بالای اختلال پیرگوشی و این سیر صعودی به همراه بار اقتصادی و تأثیری که این اختلال بر کاهش کیفیت زندگی مبتلایان و جامعه می‌گذارد (۱۲)، اهمیت مدیریت راهبردی برای مواجهه با این بیماری رو به رشد را پررنگ می‌کند. تمرکز بر روش‌های پیش‌گیری، تشخیص به موقع و درمان این اختلال، به منزله‌ی یک پیش‌گیری به موقع از بار اقتصادی و همچنین یک هدیه‌ی ارزشمند از نظر سلامتی به جمعیت آینده‌ی کهن‌سال می‌باشد.

### فراوانی پیرگوشی

مطابق آمار سال ۲۰۱۲ سازمان بهداشت جهانی، ۳۶۰ میلیون نفر در سراسر دنیا از اختلال شنوایی رنج می‌برند که ۹۱ درصد آنان را بالغین تشکیل می‌دهند (۱۳). میزان شیوع پیرگوشی را مطالعات هم‌گروهی با جامعه‌ی بسیار بزرگ از قبیل مطالعات هم‌گروهی Framingham، Beaver Dam و HealthABC به ترتیب ۲۹ درصد، ۷۳ درصد و ۶۰ درصد گزارش می‌کنند (۱۶-۱۴). استفاده از تعاریف متفاوت از اختلال شنوایی در این مطالعات و دامنه‌ی سنی و نژادی متفاوت شرکت کنندگان، از دلایل نتایج مختلف این مطالعات است. مطالعه‌ی جمعیت اروپا نشان داد که ۳۰ درصد آقایان و ۲۰ درصد خانم‌های بالای ۷۰ سال و ۵۵ درصد آقایان و ۴۵ درصد

در دهه‌های اخیر، مطالعه بر روی ژن‌های انسانی پیرگوشی شتاب گرفته است. ژن‌های شناسایی شده را می‌توان در سه گروه اصلی طبقه‌بندی کرد. گروه اول، ژن‌هایی هستند که در ساختار و عملکرد حلزون گوش فعالیت دارند. از این گروه، می‌توان به عامل رونویسی *GRHL2*، *Cadherin 23* به عنوان جزء اسکلت سلولی که در عملکرد استریوسلیای سلول‌های مویی نقش دارد، *KCNQ4* به عنوان کانال پتاسیم وابسته به ولتاژ، خانواده کانکسین به عنوان اتصال دهنده‌های بین سلولی حلزون گوش و *GRM7* به عنوان گیرنده اشاره کرد (۲۶-۲۴). تا کنون، بیش از ۹۰ ژن دخیل در ایجاد ناشنوایی غیر سندرمی شناسایی شده‌اند. با استناد بر این موضوع که بعضی ژن‌های ناشنوایی (*GJB2*) می‌توانند در ایجاد فرم‌های مختلف ناشنوایی سندرمی، غیر سندرمی، وراثت غالب، مغلوب، شروع زود و دیر هنگام نقش داشته باشند (۲۸-۲۷)، در نتیجه، هم‌ه‌ی ژن‌های مونوزئیک اختلال شنوایی پتانسیل کاندیدا شدن برای پیرگوشی را نیز دارند (۲۹).

گروه دوم، ژن‌های مرتبط با استرس اکسیداتیو هستند. در طی فرایند متابولیسم هوازی در بدن، گونه‌های فعال اکسیژن (*ROS*) یا *Reactive oxygen species* ایجاد می‌شوند. گونه‌های فعال اکسیژن اغلب جزء رادیکال‌های آزاد هستند و به اجزای داخل سلولی از قبیل ژنوم هسته و میتوکندری و همچنین، بسیاری از پروتئین‌های داخل سلولی آسیب می‌رسانند (۳۰). بدن به عنوان مکانیسم دفاعی در برابر آن‌ها، سیستم آنتی‌اکسیدان را تکامل داده است. شکست فرایند دفاعی سیستم آنتی‌اکسیدان در برابر این عوامل، استرس اکسیداتیو نامیده می‌شود. دو گروه از آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان شامل آنزیم‌های درگیر در متابولیسم گلوکوتایون و آنزیم‌های مسئول شکست آنیون‌ها، در حلزون گوش فعال هستند. حلزون گوش از بافت‌های متابولیک بسیار فعال است، در نتیجه، مقدار زیادی *ROS* در آن تولید می‌شود. مطالعات نشان داده است، بعد از مصرف داروهای اتوتوکسیک، تأثیر بیماری‌ها و تماس با صداها با بلند مقدار *ROS* در بافت‌های حلزون گوش به شدت زیاد می‌شود (۵).

گروه سوم، ژن‌های وابسته به میتوکندری هستند. میتوکندری را کد می‌کند. این پروتئین، مسؤول انتقال آنیون و پروتئین در غشای میتوکندری است و به نوعی در کنترل میزان *ROS* تولید شده در میتوکندری نقش دارد. پلی‌مورفیسم *Ala55Val* در این ژن رابطه‌ی معنی‌داری با پیرگوشی جمعیت ژاپنی نشان داده است (۲).

#### عوامل خطر غیر ژنتیک

از سایر عوامل خطر پیرگوشی، می‌توان به عوامل مختلفی از قبیل افزایش سن حلزون گوش، جنس، نژاد، تأثیر نویز، شرایط پزشکی، داروهای اتوتوکسیک، سبک زندگی، وضعیت اجتماعی و اقتصادی اشاره کرد (۴۰، ۲۳). رابطه‌ی شدید و قوی بین پیرگوشی و افزایش سن حلزون گوش و جنس مرد دیده شده است (۱۶). جمعیت سیاه‌پوست کمتر به پیرگوشی مبتلا می‌شوند (۱۶). رنگ پوست و عملکرد ملانوسیت‌ها در حلزون شنوایی به عنوان دلیل اصلی ابتلای کمتر نژاد سیاه‌پوست شده است (۴۱). ملانین که توسط ملانوسیت‌های استریال در حلزون شنوایی تولید می‌شود، با از بین بردن رادیکال‌های آزاد و تنظیم هموستاز کلسیم در تولید و نگهداری شنوایی طبیعی نقش بازی می‌کند. همچنان، مطالعات اپیدمیولوژیک بیشتری برای بررسی نحوه‌ی تأثیر حفاظتی نژاد سیاه‌پوست برای ناشنوایی نیاز است؛ چرا که شناسایی عامل اصلی مسبب این فرایند، می‌تواند در درمان‌های آینده مؤثر باشد.

تماس با نویز، یکی از این عواملی است که در مطالعات مختلف به خوبی نقش خود را نشان داده است (۴۲، ۱). تماس طولانی با نویز

در دهه‌های اخیر، مطالعه بر روی ژن‌های انسانی پیرگوشی شتاب گرفته است. ژن‌های شناسایی شده را می‌توان در سه گروه اصلی طبقه‌بندی کرد.

گروه اول، ژن‌هایی هستند که در ساختار و عملکرد حلزون گوش فعالیت دارند. از این گروه، می‌توان به عامل رونویسی *GRHL2*، *Cadherin 23* به عنوان جزء اسکلت سلولی که در عملکرد استریوسلیای سلول‌های مویی نقش دارد، *KCNQ4* به عنوان کانال پتاسیم وابسته به ولتاژ، خانواده کانکسین به عنوان اتصال دهنده‌های بین سلولی حلزون گوش و *GRM7* به عنوان گیرنده اشاره کرد (۲۶-۲۴). تا کنون، بیش از ۹۰ ژن دخیل در ایجاد ناشنوایی غیر سندرمی شناسایی شده‌اند. با استناد بر این موضوع که بعضی ژن‌های ناشنوایی (*GJB2*) می‌توانند در ایجاد فرم‌های مختلف ناشنوایی سندرمی، غیر سندرمی، وراثت غالب، مغلوب، شروع زود و دیر هنگام نقش داشته باشند (۲۸-۲۷)، در نتیجه، هم‌ه‌ی ژن‌های مونوزئیک اختلال شنوایی پتانسیل کاندیدا شدن برای پیرگوشی را نیز دارند (۲۹).

گروه دوم، ژن‌های مرتبط با استرس اکسیداتیو هستند. در طی فرایند متابولیسم هوازی در بدن، گونه‌های فعال اکسیژن (*ROS*) یا *Reactive oxygen species* ایجاد می‌شوند. گونه‌های فعال اکسیژن اغلب جزء رادیکال‌های آزاد هستند و به اجزای داخل سلولی از قبیل ژنوم هسته و میتوکندری و همچنین، بسیاری از پروتئین‌های داخل سلولی آسیب می‌رسانند (۳۰). بدن به عنوان مکانیسم دفاعی در برابر آن‌ها، سیستم آنتی‌اکسیدان را تکامل داده است. شکست فرایند دفاعی سیستم آنتی‌اکسیدان در برابر این عوامل، استرس اکسیداتیو نامیده می‌شود. دو گروه از آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان شامل آنزیم‌های درگیر در متابولیسم گلوکوتایون و آنزیم‌های مسئول شکست آنیون‌ها، در حلزون گوش فعال هستند. حلزون گوش از بافت‌های متابولیک بسیار فعال است، در نتیجه، مقدار زیادی *ROS* در آن تولید می‌شود. مطالعات نشان داده است، بعد از مصرف داروهای اتوتوکسیک، تأثیر بیماری‌ها و تماس با صداها با بلند مقدار *ROS* در بافت‌های حلزون گوش به شدت زیاد می‌شود (۵).

*ROS* تولید شده، به طور مستقیم به خاطر استرس اکسیداتیو به این بافت صدمه می‌زند. همراه با افزایش *ROS* کاهش می‌شود و عملکرد آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان اتفاق می‌افتد و همچنین این استرس اکسیداتیو، با القای بیان ژن‌هایی که باعث ایجاد مرگ سلولی در حلزون شنوایی می‌شوند، باعث افزایش پیرگوشی می‌گردد (۳۱). مطالعات توانستند رابطه‌ی بین تغییر در ژن‌های دفاع آنتی‌اکسیدانی نظیر *GSTM1*، *GSTT1*، *NAT2*، *SOD2* و پیرگوشی را ثابت کنند (۳۳-۳۲).

گروه سوم ژن‌های وابسته به میتوکندری هستند. میتوکندری، تنها

بین مکانیسم‌های مختلف در ایجاد پیرگوشی، معروف‌ترین و بحث‌برانگیزترین آن‌ها، فرضیه‌ی غشای پیری است که به عنوان تئوری «ساعت پیری میتوکندریایی» نیز معروف است (۴۹). این فرضیه ثابت می‌کند که پیری، باعث تجمع مواد سمی زیادی در میتوکندری می‌شود که به مرور زمان عملکرد میتوکندری‌ها را مختل می‌کنند. این ارگانل، در فرایندهای مختلفی نظیر تولید انرژی، تقسیمات سلولی، مرگ برنامه‌ریزی شده‌ی سلول و ذخیره‌ی کلسیم نقش بازی می‌کند. گزارش‌های فراوانی از ارتباط میتوکندری‌های ناکارآمد و فرایند پیری، بیماری‌های دژنراتیو، سرطان و از دست رفتن فعالیت سلول‌های شنوایی در دست است (۵۲-۵۰). به دلیل نقش میتوکندری در زنجیره‌ی تنفسی، منشأ اصلی تولید ROS در بدن محسوب می‌شود (۵۳). از طرفی، از اولین اهداف برای حمله‌ی ROS، ژنوم میتوکندری است. ژنوم میتوکندری، نسبت به ژنوم هسته بسیار حساس‌تر است. عدم وجود سیستم بازسازی DNA و پروتئین‌های محافظتی هیستون، باعث شده است این ژنوم به شدت تحت تأثیر عوامل مختلف از جمله ROS تغییر کند (۵۴). متأسفانه، ناکارآمدی میتوکندری به منزله‌ی افزایش تولید ROS و شروع دوباره‌ی اثرات مخرب آن می‌باشد (۵).

در موش‌های حامل موتاسیون در ژن Polg میتوکندریایی، مرگ سلولی افزایش یافت و این موش‌ها، خیلی زود شروع به از دست دادن سلول‌های شنوایی و به دنبال آن، توانایی شنوایی خود می‌کنند (۵۵). ژن Polg سازنده‌ی پلیمرز گاما می‌باشد که مسؤول تکثیر ژنوم میتوکندریایی می‌باشد. تغییر در این ژن، به شدت روی ثبات و درستی کل ژنوم میتوکندری جدید که تکثیر می‌شود، تأثیر دارد. مطالعات مختلف، همواره به افزایش انواع تغییرات تک نوکلئوتیدی و حذف‌های کوچک و بزرگ در بیماران مبتلا به پیرگوشی در برابر گروه سالم اشاره کرده‌اند (۳۹، ۲). مقایسه‌ی پروفایل بیان ژنی موش‌های ۲ و ۸ ماهه، کاهش شدید بیان ژن‌های زنجیره‌ی تنفسی میتوکندری حلزون شنوایی موش‌های پیر را نشان داد (۳۵). این یافته‌ها، نشان می‌دهد که تجمع موتاسیون‌های ژنوم میتوکندریایی، منجر به اختلال میتوکندری، اختلال در متابولیسم انرژی و القای برنامه‌ی مرگ در حلزون گوش و در نهایت، پیرگوشی می‌شود.

مطالعه‌ی Sha و همکاران بر روی موش CBA/J نشان داد که از دست رفتن سلول‌های مویی در نتیجه‌ی ترکیبی از انواع مرگ سلولی اتفاق می‌افتد، اما مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده یا آپوپتوز، علت اصلی این فرایند می‌باشد (۵۶). Someya و Prolla نیز علت اصلی مرگ سلول‌هایی مویی و اسپیرال گانگلیون را آپوپتوز معرفی می‌کنند (۳۳). در سال ۲۰۱۴، با کمک روش میکروآری در انسان نیز

در مرحله‌ی اول باعث از دست دادن سلول‌های مویی خارجی می‌شود و در صورت ادامه، حتی به سلول‌های گوش داخلی صدمه می‌زند (۴۳). به گفته‌ی علیرضا زالی رئیس سازمان نظام پزشکی، استاندارد آلودگی صوتی در مراکز مسکونی، ۵۵ دسی‌بل است، اما میزان آلودگی صوتی در تهران بالای ۸۳ دسی‌بل است و این موضوع، باعث افزایش شیوع پیرگوشی شده است؛ به طوری که حدود یک چهارم افراد بالای ۶۵ سال، به نوعی دچار پیرگوشی شده‌اند (۴۴).

سبک زندگی و تغذیه، از عوامل دیگر مؤثر در پیرگوشی هستند. محدودیت کالری، طول عمر اغلب گونه‌های پستانداران را زیاد می‌کند. مدل‌های حیوانی که از نظر دریافت کالری محدود شدند، آستانه‌ی شنوایی بهتری داشتند و از دست دادن سلول شنوایی و تحلیل حلزون شنوایی در آن‌ها نسبت به گروه شاهد کمتر بوده است (۴۵). جالب است که دادن رژیم غذایی پر چربی برای ۱۲ ماه، که به طور دقیق مخالف محدودیت کالری است، آستانه‌ی شنوایی را در فرکانس‌های بالا زیاد می‌کند (۴۶). بررسی بر روی ۴۰۸۳ فرد اروپایی با سن ۶۷-۵۳ سال، یکی از عوامل خطر پیرگوشی را داشتن شاخص توده‌ی بدنی بالا عنوان می‌کند (۴۲).

از دیگر عوامل مؤثر در پیرگوشی، می‌توان به شرایط پزشکی و عوامل تأثیرگذار بر سلامت افراد اشاره کرد. صدمه به ناحیه‌ی سر، بیماری‌های قلبی - عروقی (فشار خون، چربی بالا، آرترواسکلروزیس)، دیابت شیرین، اختلالات عملکردی سیستم ایمنی، بیماری متابولیک، نارسایی کلیه، شرایط غدد درون ریز، سطح هورمون آلدسترون (انجام یک مطالعه در ایران رابطه‌ی آن را نشان نداد (۴۷)، بیماری‌های گوش (Meniere، اتواسکلروزیس) و تراکم استخوان از شرایط پزشکی هستند که بر روی پیرگوشی تأثیر دارند (۲۱، ۳).

استفاده از بعضی داروها نظیر سیس‌پلاتین، سالیسیلات و آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزید، می‌تواند به سلول‌های مویی درست مانند نوز صدمه بزند و باعث اختلال شنوایی غیر قابل برگشت در فرکانس‌های بالا شوند. به علاوه، آمینوگلیکوزید و نوز می‌تواند اثر مخرب همدیگر را تقویت کنند (۴۸، ۳). مصرف سیگار، تنباکو و الکل نیز در ایجاد اختلال شنوایی وابسته به سن تأثیر دارند (۴۲، ۱).

### مکانیسم ایجاد پیرگوشی

پیرگوشی، در نتیجه‌ی آسیب و از دست رفتن سلول‌های مویی حسی، سلول‌های اسپیرال گانگلیون و همچنین، سلول‌های استریا و سکولار ایجاد می‌شود. از مهم‌ترین مکانیسم‌های ایجاد پیرگوشی، می‌توان به استرس اکسیداتیو، اختلال عملکرد میتوکندری و آپوپتوز اشاره کرد.

نقش آپوپتوز و ژن‌های آن در پیرگوشی ثابت شد (۵۷).

سیستم شنوایی ایجاد می‌شود. متأسفانه، این سلول‌ها توانایی بازتوانی و تولید مجدد را در پستانداران از دست داده‌اند. مطالعه‌ی مکانیسم‌های ایجاد این بیماری، به خوبی نقش مرگ سلولی و ژن‌های وابسته به آن، ژنوم میتوکندری و دفاع آنتی‌کسیدانی را نشان داده است. در نتیجه، ژن‌درمانی، سلول‌درمانی و پزشکی بازساختی، به عنوان فرصت‌ها و اهداف اصلی در درمان این اختلال محسوب می‌شوند (۶۱).

پیشرفت سریع تکنولوژی سلول‌های بنیادی، امید جدیدی را در درمان پیرگوشی ایجاد کرده است. این تکنولوژی، بر پایه‌ی دو راهبرد شامل «تحریک پروژنیوتورها و سلول‌های بنیادی گوش داخلی برای تمایز به سلول‌های شنوایی» و «معرفی سلول‌های خارجی به گوش داخلی برای جایگزینی نرون‌های شنوایی آسیب دیده» استوار است. در مهره‌داران غیر پستاندار، این توانایی وجود دارد که سلول‌های شنوایی آسیب دیده، با سلول‌های جدید جایگزین شوند. در این موجودات، سلول‌های حمایت‌کننده‌ی اطراف سلول‌های مویی قادرند به سلول‌های شنوایی جدید تمایز پیدا کنند. وجود این سلول‌ها در پستانداران نیز ثابت شده و نتایج تحقیقات نشان داده است که خاموش شدن بعضی از ژن‌ها در طی مراحل اولیه‌ی رشد، باعث شده است که این سلول‌ها نتوانند مانند غیر پستانداران عمل کنند. دستکاری مکانیسم‌های مولکولی برای فعال‌سازی پروژنیوتورهای سلول شنوایی الزامی است.

Kuo و همکاران، با علم به این مسأله با کمک  $\beta$ -catenin و Atoh1 توانستند در حلزون موش بر مشکلات تولید مجدد سلول‌هایی مویی غلبه کنند و سلول‌های با عمر طولانی‌تر و تعداد بالاتر را ایجاد کنند (۶۲). Zhong و همکاران، از طریق دخالت و بیروسی با افزایش بیان ژن‌های c-Myc و cyclin A2 توانستند قدرت تکثیر سلول‌های پروژنیوتور حلزون گوش را افزایش دهند (۶۳)، اما در راهبرد دوم، سلول‌های بنیادی عصبی توانسته‌اند با محیط حلزون سازش پیدا کنند و حتی پیش‌سازهای نابالغ عصبی، پتانسیل افتراق پیدا کردن به فنوتیپ سلول‌های شنوایی را نشان داده‌اند (۶۴). توانایی سلول بنیادی جنینی و مغز استخوان در تولید سلول‌های شنوایی در مدل‌های حیوانی پیرگوشی ثابت شده است (۶۵). نروتروفین (عامل رشد و بقا عصب) و نروتروفین (از عوامل نسخه‌برداری مؤثر در تمایز اعصاب) در باز سازی اسپیرال گانگلیون به عنوان عامل کلیدی معرفی می‌شوند.

شناسایی مکانیسم‌های درون سلولی فرایند پیری حلزون، حتی می‌تواند در بهتر کردن روش‌های رایج برای درمان از قبیل کاشت حلزون مؤثر باشد. پیوند سلول‌هایی که به طور ژنتیک دستکاری شدند تا توانایی آزادسازی چند نوتروفین حیاتی برای بقای نرون‌های

آپوپتوز فرایندی در سلول است که از طریق آبتشار مولکولی پروتئین‌های کاسپاز، سلول را به سمت مرگ برنامه‌ریزی شده هدایت می‌کند. این فرایند، از طریق دو مسیر مختلف در سلول شروع می‌شود؛ مسیر خارجی، از طریق تحریک گیرنده‌های مرگ غشای خارجی سلول و با کمک شکستن کاسپاز ۸ فرایند خودکشی سلول را با کمک کاسپاز ۳ به راه می‌اندازد. مسیر داخلی، از طریق تغییر نفوذ پذیری غشای میتوکندری با کمک کاسپاز ۹ و آزادسازی سیتوکروم c سلول را وادار به خودکشی می‌کند و جالب این است که به طور هم‌زمان مقدار ROS را نیز در سلول افزایش می‌دهد. نقش آپوپتوز به واسطه‌ی کاسپاز در از بین رفتن سلول‌های مویی در مطالعات بسیاری ثابت شده است (۵۸).

استرس اکسیداتیو در مدل موشی، نشان داد که یکی از اهداف ROS در واقع DNA هسته می‌باشد. آسیب به این DNA، با افزایش بیان ژن P53 مسیر آپوپتوز وابسته به BAK میتوکندری را به راه می‌اندازد (۳۳). BAK یکی از پروتئین‌های مسیر داخلی آپوپتوز است. این پروتئین، از اعضای خانواده‌ی ژنی Bcl2 است و باعث افزایش آپوپتوز می‌گردد. بررسی بر روی مکانیسم عملکرد این پروتئین نشان می‌دهد که انتهای کربوکسیل این پروتئین با اتصال به همدیگر، منافذی را در غشای میتوکندری ایجاد می‌کند که باعث افزایش آزادسازی سیتوکروم c و در نهایت، مرگ سلولی در سلول هدف می‌گردند (۵۴).

مطالعه‌ی Esterberg و همکاران نشان داد که استفاده از آمینوگلیکوزید با افزایش ROS در سیتوپلاسم، از طریق اختلال در هموستاز کلسیم بین شبکه‌ی اندوپلاسمیک و میتوکندری و در نتیجه آزادسازی کلسیم در میتوکندری و افزایش نفوذپذیری میتوکندری، باعث ایجاد آسیب و مرگ سلولی در سلول‌های مویی می‌شود (۵۹)؛ البته آپوپتوز در پیرگوشی از طریق مسیرهای غیر میتوکندریایی نظیر SAP/JNK و p38 MAP kinase نیز شروع می‌شود (۵۳).

### کاربرد و نتایج تحقیقات نوین زیست‌پزشکی در پیش‌گیری، تشخیص و درمان

امروزه، پیری و بیماری‌های وابسته به آن در سراسر دنیا به شدت مورد توجه محققین قرار گرفته‌اند (۶۰). دلیل اصلی این موضوع، افزایش رو به رشد جمعیت کهن‌سال می‌باشد. تحقیق بر روی مکانیسم‌های ایجاد بیماری‌های وابسته به سن به منظور مقابله با آن‌ها، می‌تواند باعث افزایش کیفیت زندگی افراد کهن‌سال شود. به علاوه، از بار اقتصادی-اجتماعی این بیماری‌ها بکاهد. پیرگوشی، به عنوان شایع‌ترین بیماری وابسته به سن در نتیجه‌ی از دست رفتن سلول‌های

B2, B3, رتینول، بتا کاروتن و عناصری مانند منیزیم، با سطح شنوایی بهتر در افراد مسن ارتباط نشان داده‌اند (۶۹، ۱).

محدودیت کالری و ورزش، به عنوان مداخله‌ی مورد قبول در معکوس‌سازی فرایند پیری پذیرفته شده است. مطالعات بر روی مدل‌های موشی مختلف ثابت کرده است که در نتیجه محدودیت کالری، ژن Sir3 با کاهش آسیب اکسیداتیو به کمک فرایند های ضد پیری می‌آید. (۷۰)

شناسایی مکانیسم‌های دقیق مولکولی ایجاد پیرگوشی، در زمینه‌ی تشخیص به موقع و پیش‌گیری از این اختلال نیز کاربرد دارند. در حال حاضر، محققین در حال جستجو برای شناسایی نشانگرهای زیستی مرتبط با پیرگوشی هستند. نشانگرهای زیستی که اختصاصی این اختلال باشند و افراد مستعد به آسیب اندام‌های شنوایی را قبل از بروز علائم بالینی شناسایی کنند. این تشخیص به موقع، اجازه‌ی مداخلات مؤثر و پرسنال‌مدیسین برای جلوگیری از پیشرفت پیرگوشی و حفظ شرایط موجود را فراهم می‌کند (۷۱). Pang و همکاران، miR-34a را به عنوان یکی از نشانگرهای زیستی برای پیرگوشی معرفی کردند (۷۲). این RNA ای غیر کد کننده‌ی کوچک، علاوه بر این که در فرایند انحطاط سلول‌های مویی نقش دارند، به طور تقریبی در خون پایدار هستند. این مولکول‌ها در مهار یا افزایش ترجمه‌ی RNA مهم سلول نقش بازی می‌کنند. پیش از فقدان سلول‌ها و تغییر آستانه‌ی شنوایی، مقدار MicroRNA (mi-RNA) GRM7 با انواع آزمایش‌های شنوایی در مطالعات مختلف، آن را به عنوان یکی دیگر از این نشانگرهای تشخیصی معرفی می‌کند (۲۵).

تا کنون، تمام مسیرهای ژن‌درمانی و سلول‌درمانی در حد مطالعات حیوانی است و هنوز نیاز به بررسی بیشتری برای انجام آن در انسان وجود دارد، اما مسلم است که با تلاش‌های محققین و پیشرفت‌های تکنولوژی در آینده‌ی نزدیک، این روش‌ها می‌تواند جای خود را به عنوان روش‌های مؤثر و کم خطر در فرایند درمان باز کند. نتیجه‌گیری نهایی این که پیرگوشی، یکی از مهم‌ترین مشکلات سلامت عمومی است. این بیماری با تجلی بحث برانگیز در پاتولوژی و فیزیولوژی، تحت تأثیر عوامل گوناگونی از ژنتیک تا محیط ایجاد می‌شود و هنوز درمانی که بتواند شنوایی طبیعی را به فرد برگرداند، برای آن وجود ندارد.

راهبردهای بازتوانی مدرن، ژن‌درمانی و سلول‌درمانی، پیشرفت خوبی نشان داده‌اند، اما هنوز نیاز است که مطالعات کارآزمایی بالینی بزرگی راه‌اندازی شوند تا بتوان از این درمان‌ها در انسان استفاده نمود که به دلیل ارزش اجتماعی، کیفیت زندگی مبتلایان، بار اقتصادی پیرگوشی و امنیت خیلی از مداخلات مؤثر، امید می‌رود این مطالعات

شنوایی را داشته باشند، همراه با پروتز کاشت حلزون در خوک باعث افزایش بقای نرون و کیفیت بهتر نتیجه‌ی کاشت شد (۶۶).

ژن‌های شناخته شده در مکانیسم ایجاد پیرگوشی، به عنوان اهداف اصلی ژن‌درمانی این اختلال می‌باشند. نقش ژن BAK1 به عنوان افزایش دهنده‌ی مرگ سلولی، باعث شد محققین با دستکاری ژنتیک، موش‌هایی را درست کنند که BAK1 در آن‌ها حذف شده بود. نتایج بسیار جالب بود؛ چرا که مرگ سلولی در سلول‌های حلزون گوش کاهش یافت و شروع پیرگوشی به تأخیر افتاد (۳۱). ژن BCL2 یکی دیگر از ژن‌های مؤثر در مرگ سلولی است. این ژن، به طور طبیعی در مسیر داخلی ایجاد آپوپتوز از طریق مهار آزادسازی سیتوکروم C، از مرگ سلولی جلوگیری می‌کند. مطالعه‌ی انجام شده در میمون، ثابت کرد که سرکوب بیان ژن BCL2 با القای مرگ سلولی، باعث پیرگوشی زودرس می‌شود (۶۷). مدت بقای سلول‌های شنوایی در موش‌های ترانس ژنیک که مقدار بیان BCL2 در آن‌ها زیاد شده بود، حتی بعد از درمان با آمینوگلیکوزید، افزایش می‌یابد (۶۸). دستکاری ژنتیک، به منظور افزایش بیان کاتالاز در مدل موش، آسیب اکسیداتیو DNA و سرعت پیرگوشی را کاهش می‌دهد (۳۱).

وجود رابطه‌ی بین تغییر در ژن‌های آنتی‌اکسیدان و اختلال پیرگوشی، باعث شد خیلی از محققین روی مکمل‌های خوراکی آنتی‌اکسیدان به عنوان درمان تأکید کنند. استفاده از آنتی‌اکسیدان آلفا لیپوئیک اسید (Alpha lipoic acid) و استیل ال کارنتین (Acetyl-L-carnitine) در موش و در رت‌های Fisher و Wistar پیرگوشی را به تأخیر انداخت. Seidman در طول ۳ سال به رت‌ها ویتامین‌های E و C و ملاتونین داد. این حیوانات، حساسیت شنوایی بهتری را در برابر گروه شاهد نشان دادند (۴۵). همچنین، Seidman و همکاران نشان داد که مصرف خوراکی Lecithin با فعال‌سازی آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان SOD و گلوکاتون نتایج مشابهی را نشان می‌دهد (۵۰).

Someya و Prolla، ۱۷ آنتی‌اکسیدان مختلف را روی موش C57BL/6J امتحان کردند و آلفا لیپوئیک اسید، کوانزیم Q و ان استیل ال سیستین (N-acetyl-L-cysteine یا NAC) نتایج آزمون شنوایی موش‌های پیر را بهبود بخشید. از بین تمام آنتی‌اکسیدان‌های استفاده شده تنها آلفا لیپوئیک اسید و NAC که در کاهش تولید ROS و حفظ عملکرد میتوکندری نقش دارند و کوانزیم Q که در زنجیره‌ی انتقال الکترون میتوکندری نقش آنتی‌اکسیدان را بازی می‌کند، توانستند در تأخیر پیرگوشی مؤثر باشند (۳۳). آلفا لیپوئیک اسید و کوانزیم Q با کاهش بیان ژن BAK1 در حلزون شنوایی، باعث کاهش مرگ سلولی و در نهایت، کاهش پیرگوشی در موش می‌شوند (۳۱)؛ حتی در انسان نیز در چندین مطالعه، استفاده از ویتامین‌های مختلف نظیر E، C،

## یافته‌ها

این مقاله حاصل طرح پژوهشی به شماره ۲۳۸۸۸-۱۱۹-۰۳-۹۲ در دانشگاه علوم پزشکی ایران است.

زودتر شروع شوند تا در آینده‌ی نزدیک با کمک این درمان‌ها و همچنین، مدیریت بهینه برای پیش‌گیری، تشخیص زود هنگام و راه‌اندازی روش‌های خود ارزیابی آسان و در دسترس برای افراد، بتوان از بار بیماری کاست و افراد درگیر را به زندگی عادی برگرداند.

## References

1. Yang CH, Schrepfer T, Schacht J. Age-related hearing impairment and the triad of acquired hearing loss. *Front Cell Neurosci* 2015; 9: 276.
2. Fujimoto C, Yamasoba T. Oxidative stresses and mitochondrial dysfunction in age-related hearing loss. *Oxid Med Cell Longev* 2014; 2014: 582849.
3. Lin FR, Thorpe R, Gordon-Salant S, Ferrucci L. Hearing loss prevalence and risk factors among older adults in the United States. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011; 66(5): 582-90.
4. Xiong H, Dai M, Ou Y, Pang J, Yang H, Huang Q, et al. SIRT1 expression in the cochlea and auditory cortex of a mouse model of age-related hearing loss. *Exp Gerontol* 2014; 51: 8-14.
5. Wong AC, Ryan AF. Mechanisms of sensorineural cell damage, death and survival in the cochlea. *Front Aging Neurosci* 2015; 7: 58.
6. Farhadi M, Daneshi A, Emamjomeh H, Hasanzadeh S. Cochlear implantation in Iran: a report of 190 cases. *Adv Otorhinolaryngol* 2000; 57: 435-8.
7. Daneshi A, Ajalloueyan M, Ghasemi MM, Hashemi BS, Emamjomeh H, Farhadi M, et al. Complications in a series of 4400 paediatric cochlear implantation. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 79(9): 1401-3.
8. Farhadi M, Jalessi M, Salehian P, Ghavi FF, Emamjomeh H, Mirzadeh H, et al. Dexamethasone eluting cochlear implant: Histological study in animal model. *Cochlear Implants Int* 2013; 14(1): 45-50.
9. Ciorba A, Bianchini C, Pelucchi S, Pastore A. The impact of hearing loss on the quality of life of elderly adults. *Clin Interv Aging* 2012; 7: 159-63.
10. Chien W, Lin FR. Prevalence of hearing aid use among older adults in the United States. *Arch Intern Med* 2012; 172(3): 292-3.
11. Panza F, Solfrizzi V, Logroscino G. Age-related hearing impairment-a risk factor and frailty marker for dementia and AD. *Nat Rev Neurol* 2015; 11(3): 166-75.
12. Li-Korotky HS. Age-related hearing loss: quality of care for quality of life. *Gerontologist* 2012; 52(2): 265-71.
13. World Health Organization. Deafness and hearing loss [Online]. [cited 2015 Mar]; Available from: URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs300/en/>
14. Gates GA, Cooper JC, Jr., Kannel WB, Miller NJ. Hearing in the elderly: the Framingham cohort, 1983-1985. Part I. Basic audiometric test results. *Ear Hear* 1990; 11(4): 247-56.
15. Cruickshanks KJ, Tweed TS, Wiley TL, Klein BE, Klein R, Chappell R, et al. The 5-year incidence and progression of hearing loss: the epidemiology of hearing loss study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129(10): 1041-6.
16. Helzner EP, Cauley JA, Pratt SR, Wisniewski SR, Zmuda JM, Talbott EO, et al. Race and sex differences in age-related hearing loss: the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53(12): 2119-27.
17. Roth TN, Hanebuth D, Probst R. Prevalence of age-related hearing loss in Europe: a review. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011; 268(8): 1101-7.
18. Huang Q, Tang J. Age-related hearing loss or presbycusis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010; 267(8): 1179-91.
19. Statistical Center of Iran. National Population and Housing Census 2011 [Online]. [cited 2013 Nov 15]; Available from: URL: [https://www.amar.org.ir/Portals/0/Files/abstract/1390/n\\_sarshomari90\\_2.pdf](https://www.amar.org.ir/Portals/0/Files/abstract/1390/n_sarshomari90_2.pdf)
20. Gates GA, Couropmitree NN, Myers RH. Genetic associations in age-related hearing thresholds. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125(6): 654-9.
21. Karlsson KK, Harris JR, Svartengren M. Description and primary results from an audiometric study of male twins. *Ear Hear* 1997; 18(2): 114-20.
22. Bowl MR, Dawson SJ. The mouse as a model for age-related hearing loss - a mini-review. *Gerontology* 2015; 61(2): 149-57.
23. Liu XZ, Yan D. Ageing and hearing loss. *J Pathol* 2007; 211(2): 188-97.
24. van Laer L, van Eyken E, Franssen E, Huyghe JR, Topsakal V, Hendrickx JJ, et al. The grainyhead like 2 gene (GRHL2), alias TFCP2L3, is associated with age-related hearing impairment. *Hum Mol Genet* 2008; 17(2): 159-69.
25. Newman DL, Fisher LM, Ohmen J, Parody R, Fong CT, Frisina ST, et al. GRM7 variants associated with age-related hearing loss based on auditory perception. *Hear Res* 2012; 294(1-2): 125-32.
26. van Laer L, Huyghe JR, Hannula S, van Eyken E, Stephan DA, Maki-Torkko E, et al. A genome-wide association study for age-related hearing impairment in the Saami. *Eur J Hum Genet* 2010; 18(6): 685-93.
27. Falah M, Houshmand M, Akbaroghli S, Mahmoudian S, Ghavami Y, Farhadi M. Profile of Iranian GJB2 mutations in young population with novel mutation. *Iran J Basic Med Sci* 2011; 14(3): 213-8.
28. Falah M, Houshmand M, Mahmoudian S, Emamjomeh H, Ghavami Y, Farhadi M. The anticipation and inheritance pattern of c.487A>G mutation in the GJB2 gene. *Arch Iran Med* 2012; 15(1): 49-51.
29. Ciorba A, Hatzopoulos S, Bianchini C, Aimoni C, Skarzynski H, Skarzynski PH. Genetics of presbycusis and presbystasis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2015; 28(1): 29-35.

30. Goodarzi M, Moosavi-Movahedi AA, Habibi-Rezaei M, Shourian M, Ghourchian H, Ahmad F, et al. Hemoglobin fructation promotes heme degradation through the generation of endogenous reactive oxygen species. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 2014; 130: 561-7.
31. Someya S, Xu J, Kondo K, Ding D, Salvi RJ, Yamasoba T, et al. Age-related hearing loss in C57BL/6J mice is mediated by Bak-dependent mitochondrial apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(46): 19432-7.
32. van Eyken E, van Camp G, Fransen E, Topsakal V, Hendrickx JJ, Demeester K, et al. Contribution of the N-acetyltransferase 2 polymorphism NAT2\*6A to age-related hearing impairment. *J Med Genet* 2007; 44(9): 570-8.
33. Someya S, Prolla TA. Mitochondrial oxidative damage and apoptosis in age-related hearing loss. *Mech Ageing Dev* 2010; 131(7-8): 480-6.
34. Liu H, Han Y, Wang S, Wang H. Association between the mitochondrial DNA 4977 common deletion in the hair shaft and hearing loss in presbycusis. *Mol Med Rep* 2015; 11(2): 1127-31.
35. Markaryan A, Nelson EG, Hinojosa R. Major arc mitochondrial DNA deletions in cytochrome c oxidase-deficient human cochlear spiral ganglion cells. *Acta Otolaryngol* 2010; 130(7): 780-7.
36. Zhao XY, Sun JL, Hu YJ, Yang Y, Zhang WJ, Hu Y, et al. The effect of overexpression of PGC-1alpha on the mtDNA4834 common deletion in a rat cochlear marginal cell senescence model. *Hear Res* 2013; 296: 13-24.
37. Markaryan A, Nelson EG, Hinojosa R. Detection of mitochondrial DNA deletions in the cochlea and its structural elements from archival human temporal bone tissue. *Mutat Res* 2008; 640(1-2): 38-45.
38. Houshmand M, Gardner A, Hallstrom T, Muntzing K, Oldfors A, Holme E. Different tissue distribution of a mitochondrial DNA duplication and the corresponding deletion in a patient with a mild mitochondrial encephalomyopathy: deletion in muscle, duplication in blood. *Neuromuscul Disord* 2004; 14(3): 195-201.
39. Markaryan A, Nelson EG, Hinojosa R. Quantification of the mitochondrial DNA common deletion in presbycusis. *Laryngoscope* 2009; 119(6): 1184-9.
40. Cruickshanks KJ, Nondahl DM, Tweed TS, Wiley TL, Klein BE, Klein R, et al. Education, occupation, noise exposure history and the 10-yr cumulative incidence of hearing impairment in older adults. *Hear Res* 2010; 264(1-2): 3-9.
41. Lin FR, Maas P, Chien W, Carey JP, Ferrucci L, Thorpe R. Association of skin color, race/ethnicity, and hearing loss among adults in the USA. *J Assoc Res Otolaryngol* 2012; 13(1): 109-17.
42. Fransen E, Topsakal V, Hendrickx JJ, van Laer L, Huyghe JR, van Eyken E, et al. Occupational noise, smoking, and a high body mass index are risk factors for age-related hearing impairment and moderate alcohol consumption is protective: a European population-based multicenter study. *J Assoc Res Otolaryngol* 2008; 9(3): 264-76.
43. Emmerich E, Richter F, Reinhold U, Linss V, Linss W. Effects of industrial noise exposure on distortion product otoacoustic emissions (DPOAEs) and hair cell loss of the cochlea--long term experiments in awake guinea pigs. *Hear Res* 2000; 148(1-2): 9-17.
44. Presbycusis: new problem of Iran's major cities. *Sanat-e Darman* 2014; 4(41): 68. [In Persian].
45. Seidman MD. Effects of dietary restriction and antioxidants on presbycusis. *Laryngoscope* 2000; 110(5 Pt 1): 727-38.
46. Du Z, Yang Y, Hu Y, Sun Y, Zhang S, Peng W, et al. A long-term high-fat diet increases oxidative stress, mitochondrial damage and apoptosis in the inner ear of D-galactose-induced aging rats. *Hear Res* 2012; 287(1-2): 15-24.
47. Farahani F, Imami F, Goodarzi MT. Correlation between serum aldosterone level and hearing condition of elderly patients referred to Otolaryngology services of Hamadan, Western Iran. *Audiology* 2009; 18(1): 45-52. [In Persian].
48. Dowlati MA, Derakhshandeh-Peykar P, Houshmand M, Farhadi M, Shojaei A, Fallah M, et al. Novel nucleotide changes in mutational analysis of mitochondrial 12SrRNA gene in patients with nonsyndromic and aminoglycoside-induced hearing loss. *Mol Biol Rep* 2013; 40(3): 2689-95.
49. Harman D. The biologic clock: the mitochondria? *J Am Geriatr Soc* 1972; 20(4): 145-7.
50. Seidman MD, Ahmad N, Bai U. Molecular mechanisms of age-related hearing loss. *Ageing Res Rev* 2002; 1(3): 331-43.
51. Ghaffarpour M, Mahdian R, Fereidooni F, Kamalidehghan B, Moazami N, Houshmand M. The mitochondrial ATPase6 gene is more susceptible to mutation than the ATPase8 gene in breast cancer patients. *Cancer Cell Int* 2014; 14(1): 21.
52. Dowlati MA, Derakhshandeh-Peykar P, Houshmand M, Farhadi M, Shojaei A, Bazzaz JT. Novel human mitochondrial tRNA phe mutation in a patient with hearing impairment: a case study. *Mitochondrial DNA* 2013; 24(2): 132-6.
53. Op de Beek K, Schacht J, van Camp G. Apoptosis in acquired and genetic hearing impairment: the programmed death of the hair cell. *Hear Res* 2011; 281(1-2): 18-27.
54. Furness DN. Molecular basis of hair cell loss. *Cell Tissue Res* 2015; 361(1): 387-99.
55. Kujoth GC, Hiona A, Pugh TD, Someya S, Panzer K, Wohlgenuth SE, et al. Mitochondrial DNA mutations, oxidative stress, and apoptosis in mammalian aging. *Science* 2005; 309(5733): 481-4.
56. Sha SH, Chen FQ, Schacht J. Activation of cell death pathways in the inner ear of the aging CBA/J mouse. *Hear Res* 2009; 254(1-2): 92-9.
57. Dong Y, Li M, Liu P, Song H, Zhao Y, Shi J. Genes involved in immunity and apoptosis are associated with human presbycusis based on microarray analysis. *Acta Otolaryngol* 2014; 134(6): 601-8.
58. Tadros SF, D'Souza M, Zhu X, Frisina RD. Apoptosis-related genes change their expression with age and hearing loss in the mouse cochlea. *Apoptosis* 2008; 13(11): 1303-21.
59. Esterberg R, Hailey DW, Rubel EW, Raible DW.

- ER-mitochondrial calcium flow underlies vulnerability of mechanosensory hair cells to damage. *J Neurosci* 2014; 34(29): 9703-19.
60. Armanios M, de Cabo R, Mannick J, Partridge L, van Deursen J, Villeda S. Translational strategies in aging and age-related disease. *Nat Med* 2015; 21(12): 1395-9.
61. Monroe JD, Rajadinakaran G, Smith ME. Sensory hair cell death and regeneration in fishes. *Front Cell Neurosci* 2015; 9: 131.
62. Kuo BR, Baldwin EM, Layman WS, Taketo MM, Zuo J. In Vivo Cochlear Hair Cell Generation and Survival by Coactivation of beta-Catenin and Atoh1. *J Neurosci* 2015; 35(30): 10786-98.
63. Zhong C, Han Y, Ma J, Zhang X, Sun M, Wang Y, et al. Viral-mediated expression of c-Myc and cyclin A2 induces cochlear progenitor cell proliferation. *Neurosci Lett* 2015; 591: 93-8.
64. Kojima K, Tamura S, Nishida AT, Ito J. Generation of inner ear hair cell immunophenotypes from neurospheres obtained from fetal rat central nervous system in vitro. *Acta Otolaryngol Suppl* 2004; (551): 26-30.
65. Ren H, Chen J, Wang Y, Zhang S, Zhang B. Intracerebral neural stem cell transplantation improved the auditory of mice with presbycusis. *Int J Clin Exp Pathol* 2013; 6(2): 230-41.
66. Gillespie LN, Zanin MP, Shepherd RK. Cell-based neurotrophin treatment supports long-term auditory neuron survival in the deaf guinea pig. *J Control Release* 2015; 198: 26-34.
67. Alam SA, Oshima T, Suzuki M, Kawase T, Takasaka T, Ikeda K. The expression of apoptosis-related proteins in the aged cochlea of Mongolian gerbils. *Laryngoscope* 2001; 111(3): 528-34.
68. Cunningham LL, Matsui JI, Warchol ME, Rubel EW. Overexpression of Bcl-2 prevents neomycin-induced hair cell death and caspase-9 activation in the adult mouse utricle in vitro. *J Neurobiol* 2004; 60(1): 89-100.
69. Kang JW, Choi HS, Kim K, Choi JY. Dietary vitamin intake correlates with hearing thresholds in the older population: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr* 2014; 99(6): 1407-13.
70. Someya S, Yu W, Hallows WC, Xu J, Vann JM, Leeuwenburgh C, et al. Sirt3 mediates reduction of oxidative damage and prevention of age-related hearing loss under caloric restriction. *Cell* 2010; 143(5): 802-12.
71. Ruan Q, Ma C, Zhang R, Yu Z. Current status of auditory aging and anti-aging research. *Geriatr Gerontol Int* 2014; 14(1): 40-53.
72. Pang J, Xiong H, Yang H, Ou Y, Xu Y, Huang Q, et al. Circulating miR-34a levels correlate with age-related hearing loss in mice and humans. *Exp Gerontol* 2016; 76: 58-67.

## Presbycusis: From Current Knowledge to Future Treatment Prospects

Masoumeh Falah<sup>1</sup>, Massoud Houshmand<sup>2</sup>, Mohammad Farhadi<sup>3</sup>

### Review Article

#### Abstract

Presbycusis is the progressive sensorineural hearing loss during aging and is one of the most common chronic diseases of the elderly. Due to slow progress and high prevalence, it is usually underestimated. Collaboration of environmental factor and susceptibility genes by inducing cochlear cell death is responsible for it. These cells lose the ability of regeneration, so presbycusis is irreversible and doesn't have a treatment. Presbycusis slowly affects communication skills, so may lead to dependency, isolation, and frustration and will reduce quality of life of patients and those surrounding them. It has a great social and economic impact on public health. Focus on new biomedical approaches such as cell and gene therapy and regenerative medicine created new hope for treatment. Because of the growing elderly population, the prevalence of presbycusis will raise higher. Right now we should make a decision to deal with this growing population. It's the only way to increase the quality of life of future elderly and also lead to economic savings and promoting ear health. Here we review the different aspect of presbycusis from risk factors to future treatment view. With the aim of highlighting the importance of disease and demonstrating the need for research on intracellular mechanisms of presbycusis in order to finding early diagnosis, effective intervention and treatment.

**Keywords:** Presbycusis, Risk factor ,Treatment, Cell death

**Citation:** Falah M, Houshmand M, Farhadi M. **Presbycusis: From Current Knowledge to Future Treatment Prospects.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(382): 526-35.

1- PhD Student, ENT and Head and neck Research Center and Department, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Associate Professor, Department of Medical Genetics, National Institute for Genetic Engineering and Biotechnology, Tehran, Iran

3- Professor, ENT and Head and neck Research Center and Department, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Corresponding Author:** Mohammad Farhadi, Email: mfa.ent@gmail.com