



Review Article

## The Role of Genetic Counseling in the Prevention of Intellectual Disability and Deafness: Two Common Disabilities in Iran

Fatemeh Shahraki (M.Sc)<sup>1</sup> , Morteza Oladnabi (Ph.D)<sup>\*2</sup>   

<sup>1</sup> M.Sc in Genetics, Student Research Committee, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. <sup>2</sup> Associate Professor, Gorgan Congenital Malformations Research Center, Department of Human Genetics, School of Advanced Technologies in Medicine, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran.

### Abstract

According to the US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) definition, genetic counseling is a process in which information is presented about how genetic conditions affect a patient or his/her family. A genetic counselor collects a patient's personal and family health history to promote the family's awareness and perception of specific genetic diseases, testing risks and advantages, disease management, and assessment of available therapeutic options. Intellectual disability (ID) and deafness are two common disabilities with considerable impacts on the quality of life of patients and their families. The present research has investigated the role of genetic counseling in the screening and prevention of deafness and ID based on the studies published in the Web of Science, PubMed, and Google Scholar databases between 2015 and 2023. Genetic counseling can be employed as an influential tool in screening, early diagnosis, and prevention of ID and deafness. Considering that many cases of ID and deafness are rooted in individual genetics, genetic counseling can help lessen the risk factors of developing these disabilities and improve the quality of individual and family life. The effect of genetic counseling, as an influential tool, on screening, early diagnosis, and prevention of ID and hearing loss is also assessed.

**Keywords:** Genetic Counseling, Intellectual Disability, Hearing Loss, Hearing Impairment, Iran

\*Corresponding Author: Morteza Oladnabi (Ph.D), E-mail: [oladnabidozin@yahoo.com](mailto:oladnabidozin@yahoo.com)



Received 31 July 2023

Final Revised 29 August 2023

Accepted 9 October 2023

Published Online 27 Feb 2024

Cite this article as: Shahraki F, Oladnabi M. [The Role of Genetic Counseling in the Prevention of Intellectual Disability and Deafness: Two Common Disabilities in Iran]. J Gorgan Univ Med Sci. 2024; 26(1): 1-16. [Article in Persian]

 [10.21859/JGorganUnivMedSci.26.1.1](https://doi.org/10.21859/JGorganUnivMedSci.26.1.1)





## Extended Abstract

### Introduction

Genetic counseling is the process of investigating individuals and families who are at risk of genetic disorders. During this process, the genetic counselor helps the clients perceive the medical, psychological, and family consequences of the disease. According to the World Health Organization (WHO) definition, any disability in an individual that impedes him/her from carrying out a normal role is called disability. Based on the WHO report, genetic factors account for approximately 20% of all disabilities. Environmental factors are also the cause of most disabilities around the world. Common disabilities across the world include visual impairment, deafness or hearing loss, mental health disorders, intellectual disability (ID), acquired brain damage, autism spectrum disorder, and physical disability, among which physical-motor disabilities, ID, deafness, and blindness are four main groups registered in Welfare Organization of Iran.

### Methods

In this review article, the Web of Science, PubMed, and Google Scholar databases were used and searched to find related studies based on the mentioned keywords from 2015 to 2023. Then, the categorization was carried out based on two general categories of the role of genetic counseling in ID and deafness.

### Conclusion

**Mental disability:** Mental disability is a status in which an individual has considerable limitations in cognitive functions and adaptive skills. According to the American Association on Intellectual and Developmental Disabilities (AAIDD), diagnostic criteria for ID consist of an intelligence quotient (IQ) score below 70-75 and considerable limitations in adaptive functioning that typically emerge before 18 years of age. From the perspective of etiology, ID can be categorized into genetic factors, environmental factors, acquired factors, and unknown factors. Genetic factors are the causes of about 25-50% of ID cases. Genetic factors are evaluated in two categories, in which syndromic causes account for 49% and non-syndromic causes account for 51% of cases. Furthermore, ID can stem from various factors, including environmental conditions (30%). Various types of genetic counseling in pre-pregnancy genetic counseling related to ID include a complete evaluation of medical history, family history, the old age of the mother, previous pregnancies influenced by chromosomal abnormalities, or some genetic conditions in the family. Genetic counseling during pregnancy is beneficial for parents who may be worried about the risk of having a child with an ID. At the time of genetic counseling during pregnancy, the counselor may request tests such as chorionic villus sampling (CVS) or amniocentesis. In genetic counseling after childbirth, the results of genetic tests, along with the consequences of the family history of the disease, are assessed. The most common ID-related syndrome in both genders is Down syndrome, followed by Fragile X syndrome and Rett syndrome in males and females, respectively.

**Hearing loss or deafness:** Hearing is a sensory process in which sound waves are identified and interpreted by the auditory system. The normal hearing threshold is 15 db, and the process

of a normal conversation takes place at the threshold of 45-60 db. According to the WHO report, about 466 million people worldwide have hearing loss, and if preventive actions are not taken, this number will reach over 900 million people by 2050. According to the WHO report, the prevalence of hearing loss differs among different populations (according to religion, ethnicity, culture, and geography). The rate of intermarriage in the Middle East is about 20-70%. Studies in Iran have indicated that the prevalence of hearing loss is considerably higher among children born to parents with intermarriages compared to those born to parents with non-intermarriages. Etiologically, deafness is categorized into three categories: Genetic origin, non-genetic origin, and unknown origin. Factors such as exposure to loud noise that can harm the hair cells of the inner ear, aging, various types of infection, physical trauma, side effects of some chemotherapy drugs and antibiotics, accumulation of earwax in the ear, and the presence of a tumor in the brain or ears are all factors that predispose an individual to non-genetic deafness or hearing loss. Over 400 hearing loss-related syndromes are known, with the most common related syndromes including Pendred syndrome, Usher syndrome, Treacher Collins syndrome, and Alport syndrome. Pendred syndrome is an autosomal recessive disorder influencing hearing and the thyroid gland. Individuals with Pendred syndrome usually have mild to moderate hearing loss existing from birth. Usher syndrome is an autosomal recessive genetic disorder, which is known as the most common genetic cause of combined deafness and blindness. Treacher Collins syndrome, a rare genetic disorder with an autosomal dominant inheritance pattern, is caused by a mutation in one of the three TCOF1, POLR1C, and POLR1D genes and influences the development of bones and other facial tissues. Most Treacher Collins cases are caused due to mutations in the TCOF1 gene. Alport syndrome, as a rare genetic disorder, affects the kidneys, ears, and eyes and stems from mutations in the COL4A5 gene on the X chromosome. Branchio-oto-renal (BOR) syndrome is caused by mutations in multiple different genes, including EYA1, SIX1, SIX5, and PAX2. These genes play a critical role in the primary development of various body tissues, including the ears, kidneys, and neck. On the other hand, non-syndromic deafness accounts for about 50-60% of all cases of congenital hearing loss all around the world. However, the exact percentage differs depending on the research population and other environmental factors affecting it so that, in Iran, it encompasses about 76% of all cases of congenital hearing loss. At present, there are 115 genes responsible for non-syndromic hearing loss (NSHL) consisting of 45 autosomal dominant genes, 73 autosomal recessive genes, and 5 X-linked genes and Y-linked auditory neuropathy, respectively. About 70% of deafness cases are non-syndromic, which is strongly heterogeneous and more than 100 loci have been detected in it, the most common of which is autosomal recessive NSHL (ARNSHL). Fifty percent of autosomal recessive mutations are because of mutations in connexin 26. Since intermarriages are prevalent in Iran, many experts recommend genetic counseling for couples who intend for such marriages, particularly if there is a family history of genetic disorders, too.

**Genetic counseling can help families understand the odds of transmitting common genetic disorders, such as ID and deafness, to future generations. It also helps identify potential risks and provides guidance regarding how to minimize these risks.**



## مروری

# نقش مشاوره ژنتیک در پیشگیری از ناتوانی ذهنی و ناشنوایی: دو معلولیت شایع در ایران

فاطمه شهرکی<sup>۱</sup> ID، دکتر مرتضی اولادنبی<sup>۲\*</sup> ID

<sup>۱</sup> کارشناسی ارشد ژنتیک، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.

<sup>۲</sup> دانشیار ژنتیک پزشکی، مرکز تحقیقات ناهنجاری‌های مادرزادی گرگان، گروه ژنتیک انسانی، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران.

## چکیده

طبق تعریف مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری ایالات متحده، مشاوره ژنتیک فرآیندی است که در آن اطلاعاتی در مورد چگونگی اثر شرایط ژنتیکی بر فرد بیمار یا خانواده وی ارایه می‌شود. مشاور ژنتیک سابقه سلامت فردی و خانوادگی بیمار را به منظور افزایش آگاهی و درک خانواده از بیماری‌های ژنتیکی خاص، خطرات و مزایای آزمایش، مدیریت بیماری و بررسی گزینه‌های درمانی موجود جمع‌آوری می‌کند. ناتوانی ذهنی و ناشنوایی دو معلولیت شایع هستند که اثرات به‌سزایی بر کیفیت زندگی افراد مبتلا و خانواده‌هایشان دارند. این مقاله براساس مطالعات منتشر شده در پایگاه‌های PubMed، Web of science، Google scholar طی سال‌های ۲۰۱۵ لغایت ۲۰۲۳ میلادی به بررسی نقش مشاوره ژنتیک در غربالگری و پیشگیری از ناشنوایی و ناتوانی ذهنی پرداخته است. مشاوره ژنتیک می‌تواند به عنوان یک ابزار مؤثر در غربالگری، تشخیص زودهنگام و پیشگیری از ناتوانی ذهنی و ناشنوایی به کار رود. با توجه به این که علل بسیاری از موارد ناتوانی ذهنی و ناشنوایی در ژنتیک فردی پیدا می‌شود؛ مشاوره ژنتیک می‌تواند به کاهش عوامل خطر ابتلا به این معلولیت‌ها و بهبود کیفیت زندگی فردی و خانوادگی کمک کند. علاوه بر این، تاثیر مشاوره ژنتیک به عنوان ابزاری مؤثر در غربالگری، تشخیص زودهنگام و پیشگیری از ناتوانی ذهنی و کم شنوایی نیز مورد ارزیابی قرار می‌گیرد.

**واژه‌های کلیدی:** مشاوره ژنتیک، ناتوانی ذهنی، ناشنوایی، اختلال شنوایی، ایران

\* نویسنده مسؤول: دکتر مرتضی اولادنبی، پست الکترونیکی: oladnabidozin@yahoo.com

نشانی: گرگان، ابتدای جاده قدیم گرگان به کردکوی، مجموعه آموزش عالی (شادروان فلسفی) دانشگاه علوم پزشکی گلستان، دانشکده فناوری‌های نوین علوم پزشکی، گروه ژنتیک پزشکی  
تلفن ۰۹۹۵-۲۲۴۵۰۱۷، نمابر ۰۲۲۴۳۰۵۶۴

وصول ۱۴۰۲/۵/۹ اصلاح نهایی ۱۴۰۲/۶/۷ پذیرش ۱۴۰۲/۷/۱۷ انتشار ۱۴۰۲/۱۲/۸

## مقدمه

است؛ اما مواردی نیز ناشناخته باقی مانده است. بر اساس گزارش WHO عوامل ژنتیکی تقریباً ۲۰ درصد از همه ناتوانی‌ها را تشکیل می‌دهند. عوامل محیطی نیز عامل اکثر معلولیت‌ها در سراسر جهان هستند. ۸۰ درصد از همه معلولیت‌ها، به عوامل محیطی مانند آلودگی، تغذیه نامناسب، عدم دسترسی به مراقبت‌های بهداشتی و سایر عوامل اجتماعی تعیین کننده سلامت مرتبط است. تعیین درصد دقیق معلولیت با منشأ ناشناخته دشوار است؛ زیرا ممکن است بسته به نوع خاص معلولیت و جمعیت مورد مطالعه متفاوت باشد که در نهایت تعیین میزان دقیق موارد با منشأ ناشناخته را با چالش همراه می‌سازد.<sup>۱</sup> ناتوانی‌های رایج در سرتاسر دنیا شامل اختلال بینایی، ناشنوایی یا کم‌شنوایی، سلامت روان، ناتوانی ذهنی، آسیب مغزی اکتسابی، اختلال طیف اوتیسم و ناتوانی جسمی هستند که از این بین معلولیت‌های جسمی-حرکتی، ناتوانی ذهنی، ناشنوایی و نابینایی چهار گروه اصلی ثبت شده در سازمان بهداشتی ایران هستند.<sup>۲</sup> مشاوره ژنتیک در ناتوانی ذهنی و کم‌شنوایی شامل شناسایی علل

مشاوره ژنتیک فرآیند بررسی افراد و خانواده‌هایی است که در معرض خطر اختلالات ژنتیکی قرار دارند. مشاور ژنتیک طی این فرآیند به مشاوره شوندگان کمک می‌کند تا پیامدهای پزشکی، روانشناختی و خانوادگی بیماری را درک کنند. مشاوران ژنتیک در زمینه ژنتیک و مشاوره آموزش دیده‌اند و خطر ابتلا به اختلالات ارثی را ارزیابی نموده؛ ماهیت اختلال را برای فرد بیمار و در صورت نیاز به خانواده وی توضیح می‌دهد. همچنین گزینه‌های آزمایشی موجود را مورد بحث قرار داده و در نهایت به افراد کمک می‌کنند تا در مورد انجام یا عدم انجام آزمایشات ژنتیکی تصمیم گیرند. براساس تعریف سازمان بهداشت جهانی (WHO) اختلال یا ناتوانی فرد که او را از انجام نقش طبیعی باز دارد؛ معلولیت نام دارد. معلولیت می‌تواند جسمی یا ذهنی باشد. حدود ۱۵ درصد از مردم جهان را افراد معلول تشکیل می‌دهند که این آمار، در کشورهای در حال توسعه بیشتر است.<sup>۱</sup> علل عمده معلولیت‌ها ژنتیکی و یا اکتسابی

(میزان IQ ۴۹-۳۵)، شدید (میزان IQ ۳۴-۲۰) و عمیق (میزان IQ زیر ۲۰) است. این دسته‌بندی‌ها بر اساس سطح عملکرد، رفتار انطباقی و ظرفیت افراد برای زندگی تعیین شده است.<sup>۵</sup>

**اپیدمیولوژی ناتوانی ذهنی:** قبلاً ناتوانی ذهنی به‌عنوان عقب‌ماندگی ذهنی (Mental retardation: MR) شناخته می‌شد. اپیدمیولوژی ناتوانی ذهنی به‌طور گسترده‌ای در بین جمعیت‌ها متفاوت بوده و می‌تواند تحت تأثیر عواملی مانند ژنتیک، محیط و سبک زندگی قرار گیرد. به‌طور کلی ناتوانی ذهنی تقریباً ۳-۱ درصد از جمعیت عمومی در سراسر جهان را تحت تأثیر قرار می‌دهد و تقریباً دو برابر بیشتر در کشورهای کم درآمد و متوسط شیوع دارد.<sup>۶</sup> ناتوانی ذهنی در بین مردان شایع‌تر از زنان است.<sup>۷</sup> براساس نتایج سرشماری سال ۱۳۹۰، شیوع ناتوانی ذهنی در ایران حدود ۱۳ نفر در هر ۱۰۰۰۰ نفر<sup>۲</sup> و براساس آمار رسمی سال ۱۳۹۵، تعداد کودکان ناتوان ذهنی و یا جسمی در ایران ۱/۱۶۶/۲۸۲ نفر گزارش گردید.<sup>۸</sup> کودکان مبتلا به ناتوانی ذهنی ممکن است سابقه تاخیر در صحبت کردن، نشستن، خزیدن یا راه رفتن داشته باشند. به طوری که ناتوانی ذهنی را می‌توان براحتی در ۵ سالگی تشخیص داد. همچنین، کودکان مبتلا به ناتوانی ذهنی به سایر بیماری‌ها از جمله آب مروارید، اختلالات بینایی و شنوایی، بیماری‌های مادرزادی قلبی، یبوست، چاقی و اختلالات خواب، بیشتر مبتلا می‌شوند.<sup>۹</sup>

تعداد ژن‌های مرتبط با ناتوانی ذهنی به‌طور مداوم در حال تغییر است. در سال ۲۰۲۱ مشخص شد بیش از ۱۰۰۰ ژن در ناتوانی ذهنی نقش دارند و ژن‌های جدید همچنان در حال کشف شدن هستند.<sup>۱۰</sup> از این میان ۲۶۱ ژن مربوط به بیان ژن‌های مرتبط با ناتوانی ذهنی در مغز انسان است که به طور خاص با ناتوانی ذهنی مرتبطند. با پیشرفت تحقیقات جدید، تعداد ژن‌هایی که در ایجاد ناتوانی ذهنی نقش دارند؛ به‌طور مداوم تغییر می‌کند. زیرا در بسیاری از موارد در ناتوانی ذهنی، فقط یک جهش درگیر نیست؛ بلکه ترکیبی از عوامل ژنتیکی و محیطی دخیل هستند.<sup>۱۱</sup>

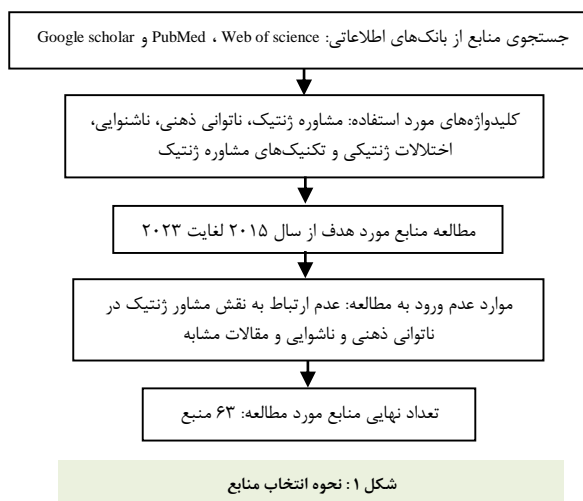
**سبب شناسی ناتوانی ذهنی:** ناتوانی ذهنی را از نظر سبب‌شناسی می‌توان از نظر عوامل ژنتیکی، محیطی، اکتسابی و ناشناخته دسته‌بندی کرد. عوامل ژنتیکی، مسؤول ۵۰-۲۵ درصد موارد ناتوانی ذهنی هستند. عوامل ژنتیکی در دو دسته مورد ارزیابی قرار می‌گیرند که علل سندرمی (۴۹ درصد) و علل غیرسندرمی (۵۱ درصد) را به خود اختصاص داده‌اند. علاوه بر این، ناتوانی ذهنی می‌تواند ناشی از عوامل مختلفی از جمله شرایط محیطی (۳۰ درصد)، عفونت‌های مادر (نرخ نسبتاً کم) و علل متابولیکی (نسبتاً نادر) مانند افزایش بیلی‌روبین خون نوزاد باشد که او را مستعد ناتوانی ذهنی می‌کند.<sup>۱۲</sup>

**علل غیرژنتیکی ناتوانی ذهنی:** ناتوانی ذهنی توسط عوامل محیطی مختلفی از جمله قرارگرفتن در معرض خطراتی همچون آلودگی

ژنتیکی زمینه‌ای، ارایه اطلاعات مشاوره‌ای بر مبنای تشخیص و روش‌های درمانی جدید برای مدیریت این دو اختلال است. درک اساس ژنتیکی این دو اختلال، برای توسعه درمان‌های مؤثر برای کسانی که تحت تأثیر این دو اختلال رایج قرار گرفته‌اند؛ حیاتی است. این مقاله به بررسی روش‌های مشاوره ژنتیک و تکنیک‌های مورد استفاده در غربالگری و پیشگیری از ناشنوایی و ناتوانی ذهنی می‌پردازد.

## روش بررسی

در این مقاله مروری برای یافتن مطالعات مرتبط، از پایگاه‌های Web of science، PubMed و Google scholar استفاده شد و براساس کلید واژه‌های مشاوره ژنتیک، ناتوانی ذهنی، ناشنوایی، اختلالات ژنتیکی و تکنیک‌های مشاوره ژنتیک از سال ۲۰۱۵ تا ۲۰۲۳ مورد جستجو قرارگرفت و ۲۴۱ مقاله یافت شد. سپس طبقه‌بندی براساس دو دسته‌بندی کلی نقش مشاوره ژنتیک در ناتوانی ذهنی و نقش مشاوره ژنتیک در ناشنوایی انجام شد و در مجموع ۱۰۰ مقاله یافت شد که در نهایت مقالات مشابه حذف شدند و تعداد ۶۳ مقاله مورد مطالعه قرار گرفتند (شکل یک).



## ناتوانی ذهنی

**طبقه‌بندی ناتوانی ذهنی:** ناتوانی ذهنی وضعیتی است که در آن فرد دارای محدودیت‌های قابل توجهی در عملکردهای شناختی و مهارت‌های انطباقی است. معمولاً این محدودیت‌ها در دوران کودکی آشکار شده و منجر به مشکلاتی در یادگیری، حل مسأله و استدلال می‌شود. براساس گزارش انجمن ناتوانی‌های فکری و رشدی آمریکا (AAIDD) معیارهای تشخیصی برای ناتوانی ذهنی شامل نمره بهره هوشی (Intelligence Quotient: IQ) زیر ۷۵-۷۰ و محدودیت‌های قابل توجه در عملکرد انطباقی است که معمولاً قبل از ۱۸ سالگی ظاهر می‌شود.<sup>۴</sup> طبق تعریف سازمان جهانی بهداشت چهار درجه ناتوانی ذهنی شامل خفیف (میزان IQ ۷۰-۵۰)، متوسط

کنونریای مادرزادی و محدودیت رشد داخل رحمی (IUGR) اشاره کرد.<sup>۱۰-۵</sup>

جدول ۱: بیماری‌های غیرمندی مرتبط با ناتوانی ذهنی	
نقایص کروموزومی	سندرم داون، تریزومی X، کلاین فلترو هایپوملانوز ایتو (HMI) بزرگ
ریزحذف‌های کروموزومی	سندرم پرادرویلی، سندرم آنجلمن، سندرم روبین اشتاین تاییبی و سندرم ویلیامز
عوامل محیطی	سندرم TORCH، فنیل کنونریا مادرزادی و محدودیت رشد داخل رحمی

اختلالات مندلی مرتبط با ناتوانی ذهنی را می‌توان در دو دسته اتوزومال و وابسته به X مورد بررسی قرار داد. از اختلالات مندلی اتوزومی مرتبط با ناتوانی ذهنی می‌توان گالاکتوزومیا، سندرم باردت بیدل، نوروفیروماتوز نوع ۱ (NF1) و سندرم آپرت را نام برد. اختلالات مندلی وابسته به X مرتبط با ناتوانی ذهنی شامل موکوپیلی ساکاریدوز نوع ۲ (MPS2)، سندرم لش نیهان، سندرم X شکننده و دیستروفی عضلانی دوشن (DMD) است.<sup>۱۳-۶</sup>

**مشاوره ژنتیک ناتوانی ذهنی:** روند مشاوره ژنتیک سه مرحله اصلی دارد. مرحله ابتدایی شامل جمع‌آوری و تحلیل اطلاعات است که در این مرحله مشاور، اطلاعات مورد نیاز برای تحلیل وضعیت ژنتیکی شخص را جمع‌آوری می‌کند. این اطلاعات شامل سابقه بیماری‌های خانوادگی، تاریخچه پزشکی، آزمایشات ژنتیکی و سایر اطلاعات مربوط به وضعیت ژنتیکی فرد است. سپس نوبت به مرحله بررسی نتایج آزمایشات ژنتیکی می‌رسد. نتایج آزمایشات به مشاور ژنتیک کمک می‌کند تا درک بهتری از بیماری داشته باشد. در مرحله آخر، مشاور پیشنهادات درمانی خود را برای کنترل بیماری ژنتیکی و افزایش سلامتی فرد ارائه می‌دهد.<sup>۱۷</sup>

**مشاوره ژنتیک پیش از ازدواج:** مشاوره ژنتیک قبل از ازدواج (Genetic Counseling before Marriage) فرآیندی است که می‌تواند به افراد در درک خطر انتقال بیماری‌ها یا اختلالات ژنتیکی به فرزندان آینده خود کمک کند. برخی از افراد قبل از ازدواج به علت سابقه خانوادگی بیماری‌های ژنتیکی، غربالگری ناقلین و خویشاوندی زوجین به مشاور ژنتیک مراجعه می‌کنند. اگر سابقه خانوادگی بیماری‌های ژنتیکی وجود داشته باشد؛ روند مشاوره ژنتیک به افراد کمک می‌کند تا خطر انتقال این بیماری به فرزندان آینده خود را درک کنند و در وهله بعدی اقدامات لازم برای مدیریت این بیماری را مورد بررسی قرار دهند.<sup>۱۸</sup> غربالگری ناقلین نیز یک آزمایش ژنتیکی است که تعیین می‌کند؛ آیا یک فرد ناقل جهش ژنتیکی است یا خیر؟ در صورت ناقل بودن، آیا می‌تواند به فرزندان آینده خود منتقل کند یا خیر؟ در ازدواج فامیلی خطر انتقال بیماری‌های ژنتیکی (به خصوص اختلالات اتوزوم مغلوب) به فرزندان بیشتر است.<sup>۱۹</sup>

**مشاوره ژنتیک پیش از بارداری:** مشاوره ژنتیک قبل از بارداری

بیش از حد، تشعشعات یا شرایط آب و هوایی شدید ایجاد می‌شود که می‌تواند بر رشد مغز اثر گذاشته و منجر به ناتوانی ذهنی شود.<sup>۱۳</sup> عفونت‌های پس از تولد مانند مننژیت یا آنسفالیت می‌توانند منجر به ناتوانی ذهنی شوند. از طرفی، برخی از عوامل اکتسابی همچون آسیب به سر یا ضربه مغزی، برخی عفونت‌های مادر در دوران بارداری مانند سرخجه و سیتومگالوویروس (CMV) می‌توانند باعث ناتوانی ذهنی، کم‌شنوایی، مشکلات بینایی و سایر نقایص مادرزادی شوند.<sup>۱۴</sup> شایع‌ترین علتی که می‌تواند منجر به ناتوانی ذهنی در کودکان شود؛ سندرم الکل جنینی (Fetal Alcohol Syndrome) نام دارد. مادرانی که در دوران بارداری بیش از حد الکل مصرف کنند؛ احتمال بیشتری برای داشتن فرزندی با ناتوانی ذهنی دارند. بیش از ۳۳ درصد از ناتوانی ذهنی شدید یا عمیق ناشی از FAS یا FASD است.<sup>۱۲</sup>

علاوه بر علل ژنتیکی و غیرژنتیکی ناتوانی ذهنی، ارتباط با عوامل اجتماعی مانند تحصیلات مادر، سلامت جسمی و ذهنی او، مهاجرت و قومیت نیز حائز اهمیت است. شایان ذکر است که سن مادر با ناتوانی ذهنی با علت ناشناخته، ارتباط دوگانه دارد. به طوری که اولاً احتمال بیشتری وجود دارد که مادران جوان، فرزندان با ناتوانی ذهنی خفیف یا متوسط داشته باشند. ثانیاً احتمال قوی وجود دارد که مادران مسن‌تر فرزندان با ناتوانی ذهنی شدید یا عمیق داشته باشند.<sup>۱۵</sup> مادران مبتلا به دیابت قبل از بارداری، بیش از ۱۰ درصد احتمال دارد که فرزندان مبتلا به ناتوانی ذهنی داشته باشند. همچنین مادران مبتلا به صرع در دوران بارداری بیش از ۳/۵ برابر احتمال دارد؛ فرزندی با ناتوانی ذهنی خفیف یا متوسط داشته باشند. آسم در دوران بارداری نیز می‌تواند با ناتوانی ذهنی همراه باشد. به طوری که زنان باردار مبتلا به آسم با نرخ بیشتری دارای فرزندی با ناتوانی ذهنی خفیف یا متوسط هستند. زنانی که در دوران بارداری خود از کم‌خونی رنج می‌برند؛ بیش از ۵ برابر بیشتر احتمال دارد که فرزندی با ناتوانی ذهنی شدید یا عمیق داشته باشند. مادرانی که در دوران بارداری، عفونت ادراری درمان نشده دارند؛ ۲۲ درصد بیشتر از مادرانی که برای عفونت‌های دستگاه ادراری تحت درمان با آنتی‌بیوتیک قرار گرفته‌اند؛ دارای فرزند مبتلا به ناتوانی ذهنی هستند.<sup>۱۶</sup>

**اختلالات مندلی و غیرمندلی مرتبط با ناتوانی ذهنی:** در تقسیم‌بندی دیگری، لیستی از بیماری‌های مندلی و غیرمندلی مرتبط با عقب ماندگی ذهنی وجود دارد که در ادامه به موارد فوق‌الذکر اشاره می‌شود (جدول یک). از جمله اختلالات غیرمندلی مرتبط با ناتوانی ذهنی می‌توان به سندرم داون، تریزومی X (XXX)، کلاین فلترو، هایپوملانوز ایتو (HMI)، سندرم پرادرویلی، سندرم آنجلمن، سندرم روبین اشتاین تاییبی، سندرم ویلیامز، سندرم تورچ (TORCH)، فنیل

نتایج غیرطبیعی غربالگری نوزاد، سابقه خانوادگی بیماری‌های ژنتیکی، تأخیر در رشد و نقایص متعدد مادرزادی، ممکن است پس از تولد فرزندشان به دنبال مشاوره ژنتیک باشند. اگر نتیجه آزمایش غربالگری نوزاد احتمال وجود یک بیماری ژنتیکی را نشان دهد؛ مشاور می‌تواند به والدین کمک کند تا بفهمند نتایج به چه معنی است و کدام آزمایش‌های تکمیلی مورد نیاز است. همچنین اگر سابقه خانوادگی بیماری‌های ژنتیکی وجود داشته باشد؛ مشاور به والدین کمک می‌کند تا میزان خطر به ارث بردن این بیماری را در فرزندشان درک کنند. در مواردی که کودک دچار تأخیر رشدی است و یا با چند نقص مادرزادی متولد می‌شود؛ روند مشاوره ژنتیک می‌تواند به شناسایی هرگونه عوامل ژنتیکی زمینه‌ای در این موارد، کمک کند.<sup>۲۱</sup>

#### مشاوره ژنتیک در سه سندرم شایع مرتبط با ناتوانی ذهنی

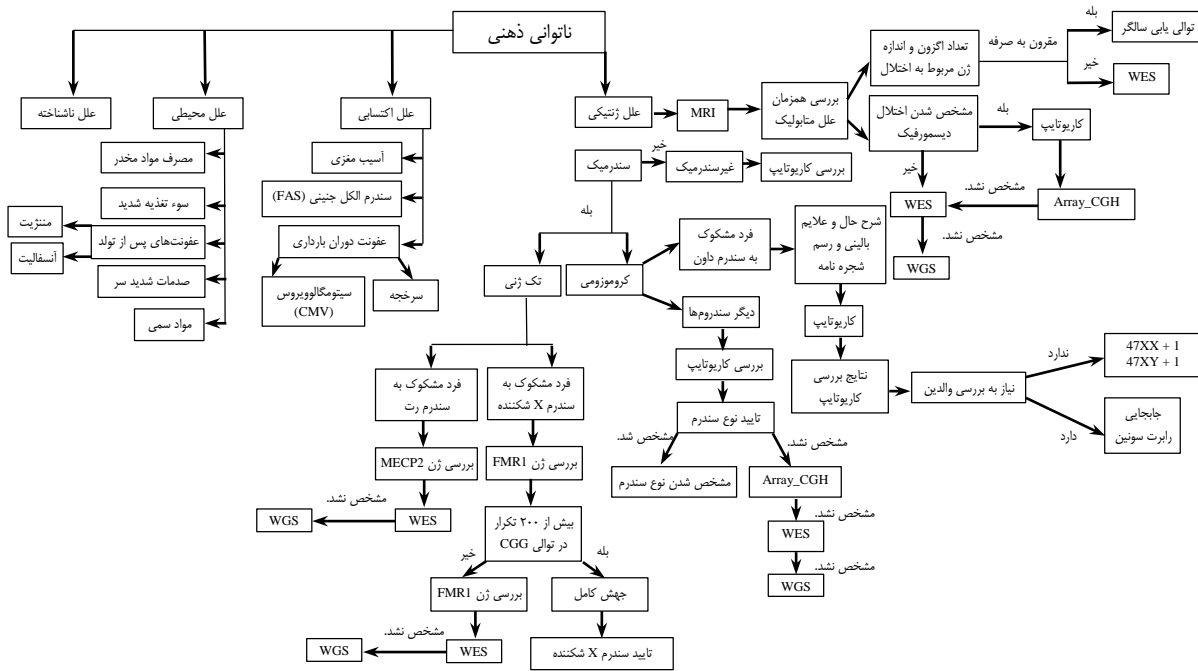
**مشاوره ژنتیک در سندرم داون:** شایع‌ترین یافته در دوران پس از تولد در کودکان سندرم داون، هایپوتونی شدید (کاهش تونوس ماهیچه اسکلتی) است. معمولاً علائم چهره‌ای همراه با شکاف پلکی رو به بالا، گوش‌های کوچک و زبان بزرگ است که تشخیص سندرم را در روند مشاوره ژنتیک تسریع می‌بخشد. در ابتدا پزشک به اخذ شرح حال بیمار مبتلا به سندرم داون می‌پردازد. سه دلیل اصلی ژنتیکی برای سندرم داون وجود دارد. الف) تریزومی ۲۱ (Trisomy 21) شایع‌ترین علت سندرم داون است و حدود ۹۵ درصد موارد را تشکیل می‌دهد. ب) جابجایی رابرت سونین (Robertsonian Translocation) یک علت کمتر شایع در سندرم داون است که در حدود ۴ درصد موارد رخ می‌دهد. ج) موزائیسیم (Mosaicism) که حدود یک درصد از موارد سندرم داون را تشکیل می‌دهد. در روند مشاوره ژنتیک، پس از تایید مشخصات بالینی سندرم داون، شجره‌نامه رسم می‌شود (شکل ۲). سپس با توجه به نتیجه کاربوتایپ فرد بیمار، مشاور تصمیمات بعدی را مطابق با شکل ۲ اتخاذ می‌کند.<sup>۲۲</sup>

**مشاوره ژنتیک در سندرم X شکننده:** پسران و مردان بالغ، دارای چهره‌ای مشخص همراه با پیشانی بلند، گوش‌های بزرگ، صورت کشیده و فک برجسته هستند. پس از بلوغ اکثر مردان مبتلا، بیضه‌های بزرگ (ماکرو ارشیدیسیم) دارند. شایع‌ترین علت سندرم X شکننده، گسترش توالی خاصی از DNA به نام تکرارهای CGG است که در ژن FMR1 قرار دارد. در DNA یک فرد طبیعی، حدود ۱۰ تا ۵۰ کپی از این تکرارهای سه تایی وجود دارد و این توالی‌ها به شکل پایداری به ارث می‌رسند. در صورتی که تعداد جهش‌ها بین ۲۰۰ تا ۲۰۰۰ باشد؛ به عنوان جهش کامل در نظر گرفته می‌شود که در FMR1 منجر به خاموش شدن ژن و در نتیجه از دست دادن محصول آن می‌شود که در نهایت منجر به عقب ماندگی ذهنی در

(Pre-pregnancy Genetic Counseling) شامل ارزیابی کامل تاریخیچه پزشکی، سابقه خانوادگی و هر عامل مرتبط دیگر همچون عواملی مانند سن بالای مادر، بارداری‌های قبلی تحت تأثیر ناهنجاری‌های کروموزومی یا برخی شرایط ژنتیکی در خانواده است که ممکن است خطر داشتن فرزند مبتلا به ناتوانی ذهنی را افزایش دهند. مشاوره ژنتیک قبل از بارداری گام مهمی در درک خطر ابتلا به فرزند دارای ناتوانی ذهنی برای والدین آینده‌نگر است.<sup>۲۰</sup>

**مشاوره ژنتیک در حین بارداری:** برخی از والدین ممکن است در دوران بارداری به علت سن بالای مادر، سابقه خانوادگی بیماری‌های ژنتیکی، بارداری قبلی با ناهنجاری کروموزومی یا نقص مادرزادی به دنبال مشاوره ژنتیک باشند. زنان بالای ۳۵ سال در معرض خطر بیشتری برای داشتن نوزادی با ناهنجاری‌های کروموزومی مانند سندرم داون هستند و معمولاً مشاور از مادر می‌خواهد تا آزمایش‌های قبل از تولد را انجام دهد. همچنین اگر سابقه خانوادگی بیماری‌های ژنتیکی وجود داشته باشد؛ روند مشاوره ژنتیک به والدین کمک می‌کند تا خطر به ارث بردن بیماری در فرزندشان را درک کنند و با اقدامات لازم در دوران بارداری و بعد از تولد آشنا شوند. اگر والدینی قبلاً حاملگی با ناهنجاری کروموزومی یا نقص مادرزادی داشته‌اند؛ مشاوره ژنتیک می‌تواند به ارزیابی خطر عود مجدد در بارداری آینده نیز کمک کند. مشاوره ژنتیک در دوران بارداری (Genetic Counseling During Pregnancy) می‌تواند برای والدینی که ممکن است در مورد خطر داشتن فرزند با ناتوانی ذهنی نگران باشند؛ مفید باشد. در برخی موارد، آزمایش ژنتیکی ممکن است برای شناسایی هرگونه ناهنجاری ژنتیکی یا کروموزومی بالقوه‌ای که می‌تواند بر جنین در حال رشد اثر گذارد؛ توصیه شود. مشاور در طول مشاوره ژنتیکی حین بارداری، آزمایش‌هایی مانند نمونه‌برداری از پرزهای کوریونی (CVS) یا آمنیوسنتز که می‌تواند اختلالات ژنتیکی در دوران بارداری را تشخیص دهد؛ درخواست می‌کند. همچنین مشاور می‌تواند خطرات مرتبط با این آزمایش‌ها را مورد بحث قرار دهد و به والدین کمک کند تا تصمیم آگاهانه‌ای در مورد انجام یا عدم انجام آزمایش بگیرند. علاوه بر این، مشاوران ژنتیک می‌توانند حمایت عاطفی را در طول بارداری ارائه دهند و به والدین کمک کنند تا جنبه‌های پیچیده آزمایش و تشخیص قبل از تولد را بررسی کنند.<sup>۲۱</sup>

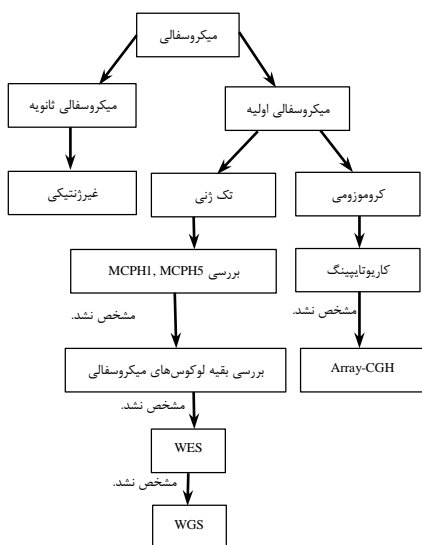
**مشاوره ژنتیک پس از تولد:** مشاوره ژنتیک پس از تولد، به والدین کمک می‌کند تا خطرات ژنتیکی مرتبط با سلامت و رشد فرزندشان را درک کنند. در این نوع مشاوره به والدین کمک می‌شود تا نتایج آزمایشات ژنتیکی به همراه پیامدهای سابقه خانوادگی بیماری را درک کنند و بر اساس راهنمایی‌های مشاور، برای مدیریت و درمان اختلالات ژنتیکی، آگاهانه تصمیم بگیرند. والدین به دلایلی از جمله



شکل ۲: استراتژی‌های تشخیصی علل مختلف ناتوانی ذهنی در روند مشاوره ژنتیک

سندرم رت بر رشد مغز اثر گذاشته و منجر به ناتوانی‌های شدید ذهنی و جسمی می‌شود.<sup>۲۵</sup> ژن MECP2 روی کروموزوم X قرار دارد و پروتئینی به نام MeCP2 را کد می‌کند. جهش ژن MECP2 منجر به کمبود یا اختلال در عملکرد پروتئین MeCP2 می‌شود که رشد و عملکرد طبیعی مغز را مختل می‌کند. RTT به عنوان یک اختلال غالب مرتبط با X طبقه‌بندی می‌شود. بنابراین سندرم رت به طور قاطع زنان را تحت تاثیر قرار داده و همانطور که انتظار می‌رود؛ مردان به شدت تحت تاثیر قرار گرفته و به ندرت در دوران نوزادی زنده می‌مانند<sup>۲۶</sup> (شکل ۲). چندین آزمایش ژنتیکی وجود دارد که

فرد خواهد شد.<sup>۲۳</sup> تمام مردان با جهش کامل، مشکلات یادگیری متوسط تا شدید و نیمی از زنان با جهش کامل، دارای مشکلات یادگیری خفیف هستند.<sup>۴</sup> همه دختران یک مرد سالم منتقل کننده، حامل پیش جهش خواهند بود (شکل ۲). فرزندان پسر این دخترها در خطر به ارث بردن پیش جهش‌ها یا جهش کامل هستند. این خطر وابسته به اندازه پیش جهش در مادر است. به طوری که جهش‌های بیش از ۱۰۰ واحد تکراری CGG تقریباً به طور ثابتی افزایش یافته و تبدیل به جهش کامل می‌شود. در مورد زنی که حامل یک جهش کامل است؛ ۵۰ درصد خطر داشتن پسری مبتلا به سندرم کامل وجود دارد و هر کدام از دختران او نیز جهش کامل را به ارث خواهند برد. ۵۰ درصد از زنان دارای جهش کامل، مشکلات یادگیری خفیف دارند. تشخیص پیش از تولد را می‌توان براساس آنالیز DNA از نمونه پرزهای کوریونی (CVS) انجام داد؛ اما اگر جنین دختری دارای جهش کامل باشد؛ پیش‌بینی دقیق فنوتیپ او غیرممکن است. سندرم X شکننده بیماری است که می‌توان غربالگری جمعیتی را برای آن در نظر گرفت که در بین گروه‌های پرخطر همانند مردانی با مشکلات یادگیری یا براساس جمعیت عمومی کلی، قابل انجام باشد.<sup>۲۴</sup>



شکل ۳: استراتژی‌های تشخیصی علل مختلف ناتوانی ذهنی در روند مشاوره ژنتیک

**مشاوره ژنتیک در سندرم رت:** سندرم رت دومین علت شایع ناتوانی ذهنی شدید در زنان است. علایم بالینی در این بیماران شامل هیپوتونی، حرکات غیرعادی و تکراری دست یا اندام، تاخیر در گفتار و مشکلات حرکتی مانند مشکلات نشستن، خزیدن و راه رفتن است. معمولاً علایم سندرم رت بین ۶ تا ۱۸ ماهگی آشکار می‌شود.

جدول ۲: روش‌ها و تکنیک‌های تشخیصی ناتوانی ذهنی			
روش تشخیصی	مزایای کلیدی	خطرات	محدودیت‌ها
کاربوتایپینگ	تشخیص دقیق علت زمینه‌ای ناتوانی ذهنی	-	عدم تشخیص جهش‌های کوچک‌تر
نمونه‌برداری از CVS	تشخیص زودهنگام، میزان دقت بالا، و توانایی تشخیص جهش‌های ژنتیکی خاص	سقط جنین (یک درصد) و احتمال عفونت یا خونریزی در محل نمونه‌برداری	عدم شناسایی تمام جهش‌های ژنتیکی منجر به ناتوانی ذهنی و ارایه نتایج مثبت کاذب یا منفی کاذب
آمیونوسنتز	تشخیص دقیق و زودهنگام	روش تهاجمی و خطر سقط جنین (۵/۰ درصد)	محدودیت زمانی، محدود به ناهنجاری‌های کروموزومی و نتایج منفی کاذب
آنالیز ریز آرایه کروموزومی (Array-CGH)	قدرت تفکیک بالاتر، زمان کمتر، روش غیرتهاجمی و تنوع در نمونه‌گیری	-	ارایه نتایج مثبت کاذب، هزینه بالا، مشکل در تفسیر نتایج و ناتوانی در تشخیص بازآرایی‌های کروموزومی متعادل
توالی‌یابی کل اگزوم (WES)	تجزیه و تحلیل جامع تر نسبت به سایر گزینه‌های موجود	-	پوشش محدود مناطق غیر کدکننده، نتایج مثبت یا منفی کاذب، هزینه بالا و دسترسی محدود

**کاربوتایپینگ (Karyotyping):** این آزمایش شامل جمع‌آوری ۱۰-۵ میلی‌لیتر نمونه از خون هپارینه فرد است که پس از آن کشت داده می‌شود. آزمایش کاربوتایپ (کاربوتایپینگ) کروموزوم‌های فرد را از نظر تعداد، اندازه، شکل و ساختار بررسی می‌کند. معمولاً کاربوتایپینگ در افرادی که سابقه خانوادگی ناتوانی ذهنی یا ناهنجاری‌های فیزیکی ناشی از اختلال ژنتیکی دارند و همچنین در افرادی با ناتوانی ذهنی ناشناخته انجام می‌شود. تشخیص دقیق علت زمینه‌ای ناتوانی ذهنی و تشخیص جهش‌های حذف، مضاعف شدن، جابجایی و وارونگی که می‌تواند باعث ایجاد ناتوانی ذهنی شود؛ از مزیت‌های این روش است (جدول ۲). از محدودیت‌های کاربوتایپینگ این است که فقط می‌تواند ناهنجاری‌های عددی و ساختاری بزرگ (اندازه بیشتر از ۱۰-۵ Mb) را در کروموزوم‌ها تشخیص دهد؛ اما نمی‌تواند تغییرات در تعداد ژن‌ها یا جهش‌های درون ژن‌ها را تشخیص دهد. ناهنجاری‌های کروموزومی مسؤول تعداد کمی از موارد ناتوانی ذهنی هستند. بنابراین کاربوتایپ ممکن است در بسیاری از موارد علت ژنتیکی زمینه‌ای را بدون تشخیص باقی بگذارد.<sup>۳۰</sup>

**نمونه‌برداری از پرزهای کوریونی (Chorionic Villus Sampling):** CVS یک روش تشخیصی قبل از تولد است که شامل برداشتن نمونه کوچکی از بافت جفت برای آزمایش ژنتیکی است. در بیماران مبتلا به FXS می‌توان از CVS استفاده کرد تا مشخص گردد که آیا جنین جهش کامل ژن FMR1 را که مسؤول این اختلال است؛ به ارث برده است؟ این روش شامل وارد کردن یک سوزن از طریق شکم یا دهانه رحم مادر به جفت برای جمع‌آوری نمونه کوچکی از بافت پرزهای کوریونی است. سپس DNA جنین برای بررسی تعداد تکرارهای CGG در ژن FMR1 با استفاده از تکنیک‌هایی مانند PCR یا آنالیز ساترن بلات آنالیز می‌شود. اگر جنین دارای جهش کامل باشد؛ والدین با نظر تخصصی مشاور ژنتیک می‌توانند برای تشخیص و حمایت مناسب پس از تولد برنامه‌ریزی کنند. اگر مشخص شود که جنین دارای جهش نیست؛ مشاور ژنتیک می‌تواند به والدین اجازه دهد تا تصمیمات آگاهانه‌ای در مورد بارداری بگیرند. توجه به این

می‌توان از آنها برای تشخیص سندرم رت استفاده کرد. تعیین توالی DNA می‌تواند طیف وسیعی از جهش‌ها، از جمله جهش‌های نقطه‌ای، درج‌ها و حذف‌ها را شناسایی کند. از روش PCR اختصاصی متیلاسیون (MSP) نیز می‌توان برای تعیین متیله بودن یا نبودن ژن MECP2 استفاده کرد که می‌تواند به تشخیص کمک کند.<sup>۹</sup>

**مشاوره ژنتیک در میکروسفالی:** ناتوانی ذهنی با سایر اختلالات مرتبط است. حدود ۳۰ درصد بیماران دارای ناتوانی جسمی، ۲۱ درصد دارای تاخیر رشد و ۱۵ درصد دارای میکروسفالی هستند.<sup>۹</sup> مشاوره ژنتیک نقش مهمی در موارد میکروسفالی مرتبط با ناتوانی ذهنی دارد. میکروسفالی به وضعیتی اطلاق می‌شود که در آن اندازه سر فرد به‌طور قابل توجهی در مقایسه با سایر افراد هم سن و جنس خود کوچک‌تر است و اغلب نشان‌دهنده رشد غیرطبیعی مغز است. میکروسفالی اولیه ژنتیکی است که می‌تواند کروموزومی و یا تک‌ژنی باشد. در مقابل میکروسفالی ثانویه در اثر عفونت‌هایی همچون ویروس زیکا و یا قرارگرفتن در معرض مواد مخدر و مصرف الکل توسط مادر ایجاد می‌شود.<sup>۲۷</sup> هنگامی که میکروسفالی با ناتوانی ذهنی همراه باشد؛ ممکن است عوامل ژنتیکی زمینه‌ای وجود داشته باشند. ARID اغلب با میکروسفالی همراه است.<sup>۲۸</sup> براساس پایگاه اینترنتی (online Mendelian inheritance in man) (OMIM) تاکنون ۳۰ جایگاه برای MCPH، به نام MCPH1-MCPH30 نامگذاری شده است. در روند مشاوره ژنتیک ناتوانی ذهنی در کشور ایران، در صورت شک کردن به میکروسفالی، در ابتدا به علت شیوع بالای جهش در لوکوس‌های MCPH1 و MCPH5 در ایران، ژن‌های موجود در این دو جایگاه مورد بررسی قرار می‌گیرد (شکل ۳).<sup>۲۹</sup> هنگامی که علت ژنتیکی میکروسفالی مشخص شد؛ مشاور ژنتیک خطر عود بیماری را در خانواده ارزیابی می‌کند. آنها عوامل مختلفی مانند نحوه وراثت، ژن خاص درگیر و شانس داشتن فرزند مبتلا در بارداری‌های بعدی را نیز در نظر می‌گیرند (شکل ۳).



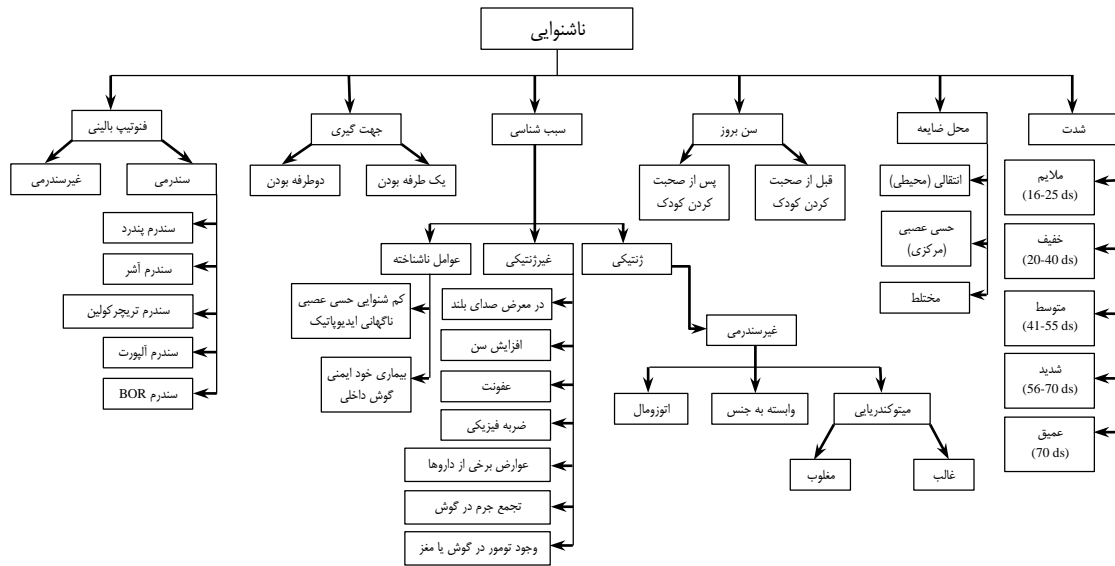
والدین در صورت تمایل به خاتمه بارداری را با محدودیت روبرو کند. آمنیوسنتز در درجه اول بر تشخیص ناهنجاری‌های کروموزومی مانند سندرم داون تمرکز دارد. در نتیجه ممکن است سایر علل ناتوانی‌های ذهنی مانند اختلالات تک ژنی یا عوامل محیطی را تشخیص ندهد. در حالی که آمنیوسنتز از دقت بالایی برخوردار است؛ خطاناپذیر نیست. نتایج منفی کاذب ممکن است رخ دهد. به این معنی که ممکن است یک جنین با ناتوانی ذهنی به اشتباه به عنوان سالم شناخته شود.<sup>۳۲</sup>

**آنالیز ریز آرایه کروموزومی (CMA):** تجزیه و تحلیل ریزآرایه کروموزوم (Chromosome Microarray Analysis) یک تکنیک آزمایشگاهی است که کروموزوم‌های یک فرد را با وضوح بالاتری نسبت به کاربوتایپ بررسی می‌کند. معمولاً CMA برای افرادی با ناتوانی ذهنی غیرقابل توضیح یا با تاخیر رشد و همچنین افراد دارای ناهنجاری‌های فیزیکی که نشان‌دهنده یک اختلال ژنتیکی است؛ توصیه می‌شود (جدول ۲).<sup>۳۱</sup> CMA می‌تواند تغییرات تعداد کپی (CNVs) را نیز تشخیص دهد. CNV ها می‌توانند عملکرد طبیعی ژن‌ها را مختل کنند و منجر به اختلالات رشدی مختلف از جمله ناتوانی ذهنی شوند. CMA در آرایه تخمین‌های دقیق‌تر خطر عود برای خانواده‌هایی با سابقه ناتوانی ذهنی یا تاخیر رشد، مفید است.<sup>۳۳</sup> در برخی موارد، CMA می‌تواند علت ژنتیکی ناتوانی ذهنی را که با کاربوتایپ در بارداری قبلی تشخیص داده نشده است را شناسایی کند. از این اطلاعات می‌توان برای آرایه مشاوره‌های پیش از تولد دقیق‌تر برای بارداری‌های آینده استفاده کرد.<sup>۳۴</sup> یکی از مزیت‌های قابل توجه در این روش، وضوح بالاتر CMA در مقایسه با کاربوتایپینگ است و امکان تشخیص عدم تعادل کروموزومی کوچکتر (۵Mb تا ۱۰Kb) را فراهم می‌کند که ممکن است با استفاده از روش‌های دیگر قابل مشاهده نباشند. همچنین نتایج CMA را می‌توان در عرض چند روز به دست آورد. در حالی که کاربوتایپ می‌تواند هفته‌ها تا ماه‌ها طول بکشد. CMA را می‌توان بر روی انواع مختلفی از نمونه‌ها، از جمله خون، بزاق، یا نمونه‌های بافتی انجام داد که می‌تواند به صورت غیرتهاجمی جمع‌آوری شود. از طرفی CMA حساسیت و ویژگی بالایی دارد که می‌تواند نتایج مثبت کاذب ایجاد کند. از نظر هزینه نیز در مقایسه با سایر ابزارهای تشخیصی تست نسبتاً گران است. CMA نمی‌تواند بازآرایی‌های کروموزومی متعادل را که شامل تبادل مواد ژنتیکی بین کروموزوم‌ها بدون از دست دادن یا افزایش مواد ژنتیکی است؛ تشخیص دهد. تفسیر نتایج حاصل از این تست، دشوار است.<sup>۳۵</sup>

**توالی‌یابی کل اگزوم (Whole Exome Sequencing):** WES شامل تعیین توالی مناطق کدکننده پروتئین ژنوم یک فرد است که می‌تواند در تشخیص ناتوانی ذهنی مفید باشد؛ به ویژه زمانی که هیچ نشانه

نکته ضروری است که CVS مانند هر روش تهاجمی تشخیصی قبل از تولد، کمی خطر سقط جنین را به همراه داشته و تنها بایستی زمانی انجام شود که مزایای بالقوه آن بیشتر از خطرات آن است. یکی از مزایای CVS امکان انجام آن در اوایل هفته ۱۰-۱۲ بارداری است که تشخیص و مدیریت زود هنگام ناتوانی ذهنی را فراهم می‌کند (جدول ۲) و می‌تواند برای خانواده‌هایی با فکر خاتمه بارداری و یا تولد فرزندی با نیازهای ویژه، مهم باشد. یکی دیگر از مزایای CVS دقت بالای آن (۹۸-۹۹ درصد) در تشخیص ناهنجاری‌های کروموزومی ایجادکننده ناتوانی ذهنی است. در نهایت CVS می‌تواند برای شناسایی جهش‌های ژنتیکی خاص مرتبط با ناتوانی ذهنی مانند سندرم X شکننده استفاده شود که امکان مشاوره هدفمندتر را فراهم می‌کند. از طرفی یکی از خطرات CVS، احتمال سقط جنین در حد یک درصد موارد است. همچنین احتمال عفونت یا خونریزی در محل نمونه‌برداری وجود دارد. از محدودیت‌های CVS آن است که نمی‌تواند تمام جهش‌های ژنتیکی ایجادکننده ناتوانی ذهنی را شناسایی کند. زیرا برخی از ناهنجاری‌های ژنتیکی در جفت نبوده و در بافت‌های جنین وجود دارند. محدودیت دیگر CVS آن است که ممکن است نتایج مثبت کاذب یا منفی کاذب ایجاد کند. نتایج مثبت کاذب زمانی اتفاق می‌افتد که آزمایش نشان می‌دهد جنین دارای یک ناهنجاری ژنتیکی است؛ در حالی که در واقع اینطور نیست. نتایج منفی کاذب زمانی اتفاق می‌افتد که آزمایش نشان می‌دهد؛ جنین دارای ناهنجاری ژنتیکی نیست؛ در حالی که در حقیقت وجود دارد. این اشتباهات می‌تواند منجر به اضطراب یا سردرگمی غیرضروری برای خانواده شود.<sup>۳۱</sup>

**آمنیوسنتز (Amniocentesis):** آمنیوسنتز به عنوان یک روش تشخیصی پیش از تولد است که عمدتاً برای تشخیص ناهنجاری‌های کروموزومی و برخی اختلالات ژنتیکی استفاده می‌شود. روش آمنیوسنتز با استخراج مقدار کمی (حدود ۲۰ میلی‌لیتر) مایع آمنیوتیک از رحم یک زن باردار انجام می‌شود. معمولاً این روش بین هفته ۱۵ تا ۲۰ بارداری انجام می‌شود که امکان تشخیص زود هنگام ناتوانی ذهنی را فراهم می‌کند. در جدول ۲ اشاره شده است که تشخیص زود هنگام می‌تواند؛ به والدین زمان بیشتری برای تصمیم‌گیری آگاهانه دهد. از طرفی ماهیت تهاجمی این روش خطر کمی از عوارض، از جمله عفونت، خونریزی، یا آسیب به جنین یا جفت را به همراه دارد. اگرچه این خطرات نادر است؛ اما این عوارض می‌تواند خطرات بالقوه‌ای برای مادر و جنین در حال رشد داشته باشد. علاوه بر این، خطر کمی (۰/۵ درصد) برای سقط جنین وجود دارد. بیشتر ذکر شد که این روش بین هفته ۱۵ و ۲۰ بارداری انجام می‌شود؛ در حالی که این بازه، فرصت منطقی زود هنگام برای تشخیص را فراهم می‌کند؛ ممکن است گزینه‌های موجود برای



شکل ۴: تقسیم بندی ناشنوایی از لحاظ فوتوپ بالینی، جهت گیری، سبب شناسی، سن بروز، محل ضایعه، شدت و موارد مرتبط

شنوایی شناسایی و تفسیر می‌شود. آستانه شنوایی طبیعی ۱۵ دسی‌بل است و فرآیند یک گفتگوی معمولی در آستانه ۶۰-۴۵ دسی‌بل اتفاق می‌افتد. کم‌شنوایی (Hearing Loss: HL) شایع‌ترین اختلال حسی - عصبی است و فرد را در هر سنی تحت تاثیر قرار می‌دهد. براساس گزارش WHO تقریباً ۴۶۶ میلیون نفر در سراسر جهان دچار کم‌شنوایی هستند و اگر اقدامات پیشگیرانه انجام نشود؛ این تعداد تا سال ۲۰۵۰ به بیش از ۹۰۰ میلیون نفر خواهد رسید.<sup>۳۸</sup> براساس گزارش WHO شیوع کم‌شنوایی در بین جمعیت‌های مختلف با توجه به مذهب، قومیت، فرهنگ و جغرافیا متفاوت است. وقوع ازدواج فامیلی در خاورمیانه حدود ۲۰ تا ۷۰ درصد است و درصد قابل توجهی از جمعیت ایران ازدواج فامیلی خویشاوندان نزدیک خود را ترجیح می‌دهند.<sup>۳۹</sup> به طوری که تخمین زده می‌شود ۳۸ درصد از ازدواج‌ها در ایران فامیلی است.<sup>۴۰</sup> مطالعات در ایران نشان داده شیوع کم‌شنوایی در بین کودکانی که از والدینی با ازدواج فامیلی به دنیا می‌آیند؛ در مقایسه با کودکانی که از والدینی با ازدواج غیرفامیلی متولد می‌شوند؛ به طور قابل توجهی بیشتر است. بنابراین بدیهی است که ازدواج فامیلی اثر به‌سزایی در افزایش نرخ بیماری‌هایی با الگوی وراثت اتوزومال مغلوب دارد.<sup>۴۱</sup>

### آناتومی گوش

گوش عضو پیچیده‌ای است که مسؤولیت شنوایی و تعادل را برعهده داشته و از سه بخش اصلی گوش خارجی، گوش میانی و گوش داخلی تشکیل شده است. گوش خارجی شامل لاله گوش، مجرای گوش و پرده صماخ است. این قسمت از گوش امواج صوتی را جمع‌آوری کرده و آنها را به داخل کانال گوش هدایت می‌کند. گوش میانی شامل لوله استاش، حفره صماخی و فضایی پر از هوا است که در پشت پرده گوش قرار دارد. استخوان این قسمت حاوی

واضحی از علت ژنتیکی ناتوانی ذهنی وجود نداشته باشد. برخلاف CMA که فقط به دنبال حذف یا تکرار است؛ WES می‌تواند طیف وسیعی از ناهنجاری‌های ژنتیکی از جمله انواع تک نوکلئوتیدی، درج‌ها، حذف‌های کوچک و تغییرات ساختاری را نیز شناسایی کند (جدول ۲). در WES ناحیه کد کننده پروتئین نیز مورد بررسی قرار می‌گیرد؛ جایی که تخمین زده می‌شود ۸۵ درصد از جهش‌های ایجاد کننده ناتوانی ذهنی در آنجا رخ می‌دهد. در نتیجه WES بازه تشخیصی بالاتری نسبت به روش‌هایی همچون توالی‌یابی Sanger داشته و می‌تواند جهش‌ها را در چندین ژن به‌طور همزمان تشخیص دهد. با این حال، یکی از چالش‌های WES تفسیر داده‌ها است. زیرا WES می‌تواند تعداد زیادی از واریانت‌های ژنتیکی را شناسایی کند؛ اما تعیین این که کدام گونه‌ها باعث بیماری و کدام یک خوش‌خیم هستند؛ دشوار است. مشاوره ژنتیک از یک متخصص آموزش دیده به افراد و خانواده‌ها کمک می‌کند تا نتایج WES را درک کنند و براساس پیامدهای آن تصمیمات آگاهانه گیرند.<sup>۳۶</sup> مهم‌ترین مزیت این روش آن است که امکان تجزیه و تحلیل ده‌ها هزار ژن را به‌طور همزمان فراهم می‌کند و دید جامعی از ساختار ژنتیکی بیمار ارایه می‌دهد. این تجزیه و تحلیل گسترده احتمال تشخیص انواع عوامل ژنتیکی را افزایش داده و شناسایی ژن‌های ایجاد کننده بیماری جدید را امکان‌پذیر می‌سازد. در مقابل، WES ممکن است نتایج مثبت یا منفی کاذب ایجاد کند که می‌تواند منجر به تشخیص نادرست شود. از طرفی، WES تغییرات ژنتیکی مهمی را در مناطق غیر کدگذاری از دست می‌دهد و برای اکثر بیماران هزینه بالایی داشته و دسترسی به آن محدود است.<sup>۳۷</sup>

### کم‌شنوایی یا ناشنوایی

شنوایی فرآیند حسی است که در آن امواج صوتی به وسیله سیستم

عصبی (Sensorineural Hearing Loss: SNHL) نوعی ناشنوایی مرتبط با گوش داخلی است که در اثر افزایش سن، انفجار بلند و آسیب صوتی به گوش، اثرات جانبی داروها و تومورهای شنوایی ایجاد می‌شود. نوع دیگری از ناشنوایی که به عنوان ناشنوایی مختلط از آن یاد می‌شود؛ شامل هر دو نوع نقص انتقالی و حسی-عصبی است که در اثر اختلالات ژنتیکی، عفونت‌ها و ضربه به سر رخ می‌دهد. علاوه بر این، اختلالات شنوایی را می‌توان بر اساس شدت در پنج دسته شامل ملایم، خفیف، متوسط، شدید و عمیق تقسیم‌بندی کرد. همچنین اختلالات شنوایی را می‌توان بر حسب جهت‌گیری (دو طرفه یا یک طرفه بودن) و سن شروع (قبل از صحبت کردن کودک یا پس از آن) طبقه‌بندی کرد. معمولاً کم‌شنوایی پیش‌زبانی (Prelingual) قبل از ۲ تا ۳ سالگی رخ می‌دهد. این نوع کم‌شنوایی می‌تواند مادرزادی باشد که در بدو تولد وجود دارد. اگر کم‌شنوایی به درستی مدیریت نشود؛ کودکان مبتلا به کم‌شنوایی Prelingual ممکن است در رشد مهارت‌های گفتاری و زبانی دچار مشکل شوند. کم‌شنوایی پس‌زبانی (Postlingual) به کاهش شنوایی اشاره دارد که پس از یادگیری زبان توسط کودک اتفاق می‌افتد. این حالت می‌تواند در هر سنی از کودکی تا بزرگسالی رخ دهد.<sup>۳۹</sup> درجات ناشنوایی ممکن است ملایم (همراه با مشکل در شنیدن صداهای آهسته) و یا بسیار شدید (عدم توانایی شنیدن آواها و صداهای بسیار قوی) و یا بینابین باشد. همچنین این اختلال، ممکن است دائم و یا پیشرونده باشد. از نظر فوتیپ بالینی، اختلالات شنوایی بر اساس سندرمی یا غیرسندرمی بودن طبقه‌بندی می‌شوند. در نوع اول (سندرمیک) علاوه بر ناشنوایی و یا کم‌شنوایی، علائم و اختلالات دیگری نیز وجود دارند. در حالت غیرسندرمیک، ناشنوایی و یا کم‌شنوایی تنها علامت بیماری بوده و همراه با سایر علائم نیست.<sup>۴۰</sup> البته قابل ذکر است که عدم توان تکلم (لال بودن) نتیجه ناشنوایی بوده و در هر دو گروه بیماران دیده می‌شود و عامل آن عدم یادگیری مهارت تکلم از راه گوش دادن است. هرچه ناشنوایی در سنین پایین‌تر تشخیص داده شده و درمان شود؛ احتمال عدم توان تکلم نیز کاهش می‌یابد (شکل ۴).<sup>۴۱</sup>

#### مشاوره ژنتیک در سه سندرم شایع مرتبط با ناشنوایی

کم‌شنوایی سندرمیک به کاهش جزئی یا کلی شنوایی گفته می‌شود که با علائم و نشانه‌های دیگر همراه است. تا به امروز بیش از ۴۰۰ سندرم مرتبط با ناشنوایی شناخته شده است که برخی از مهم‌ترین آنها شامل سندرم پندرد، سندرم آشر، سندرم تریچر کولین، سندرم آلپورت و سندرم BOR هستند.<sup>۴۲</sup>

**سندرم پندرد (Pendred syndrome):** سندرم پندرد یک اختلال اتوزومال مغلوب است که شنوایی و غده تیروئید را تحت تاثیر قرار می‌دهد. معمولاً افراد مبتلا به سندرم Pendred دارای یک کم‌شنوایی

سه استخوانچه است که ارتعاشات صوتی را از پرده گوش به گوش داخلی منتقل می‌کند. گوش داخلی شامل حلزون است که یک عضو مارپیچی شکل پر از مایع و پوشیده از سلول‌های مویی ریز بوده و امواج صوتی را به سیگنال الکتریکی تبدیل کرده و سپس به مغز ارسال می‌کند. گوش داخلی شامل سیستم دهلیزی است که وظیفه حفظ تعادل و جهت‌گیری فضایی را نیز بر عهده دارد.<sup>۴۲</sup>

#### سبب شناسی کم‌شنوایی یا ناشنوایی

از لحاظ سبب‌شناسی کم‌شنوایی یا ناشنوایی به سه دسته با منشا ژنتیکی، غیرژنتیکی و ناشناخته تقسیم می‌شود.

**علل ژنتیکی ناشنوایی:** عمده علل ژنتیکی برای کم‌شنوایی شامل وراثت اتوزومال غالب است که در این نوع توارث، تنها یک کپی از ژن جهش یافته از یکی از والدین برای ایجاد کم‌شنوایی در کودک کافی است. در حالی که در الگوی وراثت اتوزومال مغلوب، هر دو والد بایستی یک نسخه از ژن جهش یافته را حمل کنند تا فرزندشان دچار کم‌شنوایی شود.<sup>۴۳</sup> وراثت وابسته به X بر روی ژن‌های واقع بر کروموزوم X اثر گذاشته و از آنجا که زنان دو نسخه از کروموزوم X دارند و مردان تنها یک نسخه دارند؛ کم‌شنوایی مرتبط با X مردان را شدیدتر از زنان تحت تاثیر قرار می‌دهد. در الگوی وراثت میتوکندریایی، DNA میتوکندریایی از مادر به همه فرزندان منتقل می‌شود که این نوع جهش نیز می‌تواند باعث کاهش شنوایی شود.<sup>۴۴</sup>

**علل غیرژنتیکی کم‌شنوایی یا ناشنوایی:** مواردی نظیر قرار گرفتن در معرض صدای بلند که می‌تواند به سلول‌های مویی گوش داخلی آسیب برساند؛ افزایش سن، انواع عفونت‌ها، ضربه فیزیکی، عوارض برخی داروهای شیمی‌درمانی و آنتی‌بیوتیک‌ها، تجمع جرم در گوش و وجود تومور در مغز یا گوش، همه عواملی هستند که فرد را مستعد ناشنوایی یا کم‌شنوایی غیرژنتیکی می‌کند.

**علل ناشناخته کم‌شنوایی یا ناشنوایی:** علت ناشناخته مسبب کم‌شنوایی یا ناشنوایی در مورد عوامل یا مکانیسم‌های زمینه‌ای است که به‌طور کامل شناخته نشده است. کم‌شنوایی حسی عصبی ناگهانی ایدیوپاتیک (ISSHL) وضعیتی است که فرد در آن دچار کم‌شنوایی ناگهانی در یک یا هر دو گوش، بدون هیچ دلیل یا محرک ظاهری می‌شود. در بیماری خود ایمنی گوش داخلی (AIED) سیستم ایمنی بدن به گوش داخلی حمله کرده و منجر به کاهش شنوایی می‌شود. با این حال، محرک‌ها و مکانیسم‌های زمینه‌ای این وضعیت هنوز به خوبی شناخته نشده‌اند (شکل ۴).<sup>۴۴</sup>

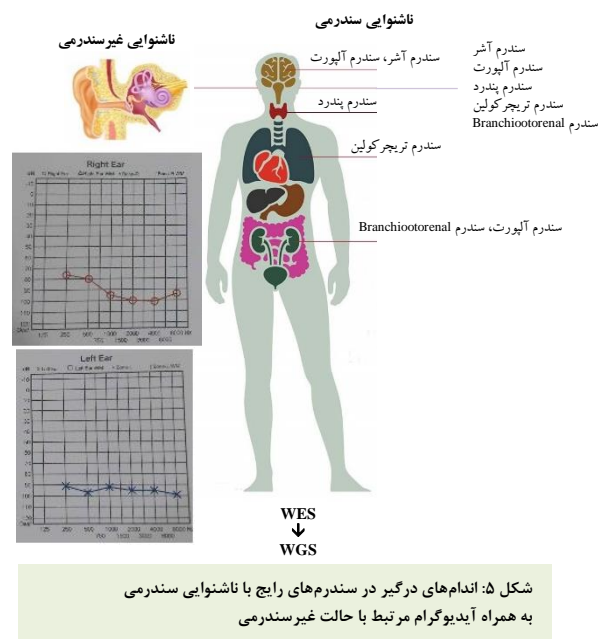
ناشنوایی با توجه به محل ضایعه، به دو دسته محیطی و مرکزی تقسیم می‌شود. ناشنوایی محیطی یا انتقالی، نوعی از ناشنوایی است که به علت نقص در توانایی انتقال اصوات و یا نقص در تبدیل انرژی صوتی به امواج عصبی، اختلالات مایع درون گوش، آلرژی، پارگی پرده گوش و جرم گوش رخ می‌دهد. ناشنوایی مرکزی یا حسی-

تدریجی بینایی که از دوران کودکی شروع می‌شود؛ تظاهر می‌یابد. سندرم آشر نوع ۲ معمولاً با کاهش شنوایی متوسط تا شدید از بدو تولد و شروع تدریجی کاهش بینایی که از نوجوانی یا بزرگسالی شروع می‌شود؛ تظاهر می‌یابد. سندرم آشر نوع ۳ با کاهش شنوایی و بینایی پیشرونده بروز می‌یابد که در دوران کودکی یا نوجوانی شروع می‌شود. سندرم آشر در اثر جهش در ژن‌هایی ایجاد می‌شود که در رشد و عملکرد گوش داخلی و شبکه چشم نقش دارند. شایع‌ترین ژن USH2A نام دارد. این ژن بر روی بازوی بلند کروموزوم یک قرار داشته و پروتئینی به نام آشرین را کد می‌کند. ژن نامبرده دارای ۷۲ اگزون است. کاهش شنوایی مرتبط با سندرم آشر به دلیل ناهنجاری در رشد یا عملکرد سلول‌های مویی گوش داخلی است که مسؤول تبدیل امواج صوتی به سیگنال‌های الکتریکی ارسالی به مغز است.<sup>۵۰</sup>

**سندرم تریچرکولین (Treacher colin syndrome):** سندرم تریچرکولین یک اختلال ژنتیکی نادر با الگوی وراثت اتوزومال غالب است که در اثر جهش در یکی از سه ژن TCOF1, POLR1C, یا POLR1D ایجاد شده و بر رشد استخوان‌ها و سایر بافت‌های صورت تاثیر می‌گذارد. بیشتر موارد TCS ناشی از جهش در ژن TCOF1 است که بر روی کروموزوم ۵ قرار دارد. ژن نامبرده دارای ۲۹ اگزون است. علائم این سندرم شامل استخوان‌های گونه و فک توسعه نیافته، چانه کوچک، شکاف کام، گوش‌های کوچک، کاهش شنوایی، ناهنجاری‌های چشمی و مشکلات تنفسی است (شکل ۵).<sup>۵۱</sup> معمولاً برای شناسایی جهش در هر کدام از این ژن‌ها از تکنیک‌های مختلفی مانند توالی‌یابی سانگر (Sanger sequencing)، توالی‌یابی نسل بعدی (NGS) و توالی‌یابی کل اگزوم (WES) استفاده می‌شود.<sup>۵۲</sup>

**سندرم آلپورت (Alport syndrome):** سندرم آلپورت یک اختلال ژنتیکی نادر است که کلیه‌ها، گوش‌ها و چشم‌ها را درگیر می‌کند (شکل ۵). این بیماری در اثر جهش در ژن‌هایی ایجاد می‌شود که پروتئین‌های کلاژن نوع IV را کد می‌کنند. سندرم آلپورت بسته به جهش ژنتیکی خاص می‌تواند با الگوهای مختلفی به ارث برسد. شایع‌ترین شکل سندرم آلپورت مرتبط با X است که در اثر جهش در ژن COL4A5 واقع بر کروموزوم X ایجاد می‌شود. این شکل عمدتاً بر مردان اثر می‌گذارد. در حالی که زنان می‌توانند ناقل جهش ژنی باشند. الگوی اتوزومال مغلوب یا غالب، شکل کمتر رایج سندرم آلپورت است. علائم بالینی مشخص در سندرم آلپورت شامل بیماری پیشرونده کلیه، کاهش شنوایی و ناهنجاری‌های چشمی مانند آب مروارید و رتینوپاتی است. معمولاً کم‌شنوایی در دوران کودکی شروع شده و می‌تواند تا ناشنوایی کامل پیشرفت کند. تشخیص سندرم آلپورت شامل آزمایش ژنتیک، آزمایش عملکرد

خفیف تا متوسط هستند که از بدو تولد وجود دارد. افت شنوایی، ناشی از ناهنجاری در رشد گوش داخلی است.<sup>۴۸</sup> اگر در روند مشاوره ژنتیک، مشاور حاذق با بیماری روبرو شود که علاوه بر کاهش شنوایی، دچار بزرگی غده تیروئید (گواتر) باشد؛ به سندرم پنردرد شک می‌کند (شکل ۵). در گام بعدی بایستی ژن مربوط به این سندرم مورد ارزیابی قرار گیرد. سندرم نامبرده شده به دلیل جهش در ژن SLC26A4 ایجاد می‌شود که بر روی بازوی بلند کروموزوم ۷ قرار دارد و پروتئینی به نام پندرین را می‌سازد. این ژن ۲۱ اگزون دارد. جهش در ژن SLC26A4 عملکرد پندرین را مختل می‌کند و منجر به عملکرد غیرطبیعی تیروئید و کاهش شنوایی مرتبط با سندرم پنردرد می‌شود. تست‌های شنوایی که از آنها برای ارزیابی درجه و نوع کم‌شنوایی مرتبط با سندرم پنردرد استفاده می‌شود؛ روند مشاوره ژنتیک را تسریع می‌کند. همچنین آزمایش خون می‌تواند مشخص کند که غده تیروئید به درستی کار می‌کند یا خیر؟ سی تی اسکن یا MRI نیز ممکن است برای ارزیابی اندازه و شکل غده تیروئید استفاده شود. توالی‌یابی سانگر یک روش رایج برای تشخیص جهش‌های موجود در ژن SLC26A4 مرتبط با سندرم پنردرد است. در نهایت کاشت حلقون و سمعک می‌تواند به افراد مبتلا به سندرم پنردرد کمک کند.<sup>۴۹</sup>



**سندرم آشر (Usher syndrome):** سندرم آشر یک اختلال ژنتیکی اتوزومال مغلوب است که از این سندرم به عنوان شایع‌ترین علت ژنتیکی ناشنوایی و نابینایی ترکیبی یاد می‌شود (شکل ۵). سه‌نوع سندرم آشر وجود دارد که براساس سن شروع، علائم و شدت کاهش شنوایی و بینایی طبقه‌بندی می‌شوند. سندرم آشر نوع یک معمولاً با ناشنوایی مادرزادی عمیق، مشکلات تعادلی و کاهش

در قوم سفیدپوست، هسپانیک، آفریقایی آمریکایی، آسیایی و خاورمیانه‌ای به ترتیب ۲۲ درصد، ۱۶ درصد، صفر درصد، ۴۵ درصد و ۱۷ درصد است.<sup>۵۸</sup> در تحقیقات جامع انجام شده توسط مرکز تحقیقات ژنتیک دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی طی ۲۰ سال گذشته، تنوع ۵۶ ژن در خانواده‌های مبتلا به NSHL در ایران مشاهده شده است. انواع MYO7A، MYO15A، SLC26A4، GJB2، CDH23، TMC1 و ۱۶/۲۵ درصد، ۱۳/۵ درصد، ۹/۳۵ درصد، ۶/۹ درصد و ۴/۹۴ درصد موارد NSHL را تشکیل می‌دهند.<sup>۵۹</sup>

متخصص ژنتیک با دیدن پرونده، بررسی شجره‌نامه و در صورت نیاز نوار گوش، انجام آزمایش ژنتیکی مربوطه را توصیه می‌کند. آزمایش ژنتیک در ابتدا برای شایع‌ترین ژن مسؤل ناشنوایی ارثی کانکسین ۲۶ (GJB2) انجام می‌شود و در صورت منفی بودن جواب این تست و تشخیص متخصص ژنتیک، بررسی تمامی ژن‌های دخیل در ناشنوایی توصیه می‌گردد. به توصیه کالج ژنتیک پزشکی آمریکا (ACMG) ژن DFNB (GJB2/GJB6) هنوز به‌عنوان مرحله اول تحلیل ژنی ناشنوایی پیشنهاد می‌شود. زیرا نواحی ژن DFNB1 برای ناشنوایی رایج هستند و به همین دلیل شروع بررسی با این ژن‌ها سبب صرفه‌جویی بیشتری در هزینه می‌شود. فراوانی بالای جهش‌های GJB2 در ناشنوایی وراثتی در سراسر جهان ثابت شده است. DFNB1 به‌عنوان شایع‌ترین علت از دست دادن شنوایی غیرسندرمی شناخته شده است. بیشتر مراکز ژنتیکی ایران با انجام آزمایش بر روی DFNB1، ارزیابی ژنتیکی را آغاز می‌کنند و در صورت نتایج منفی، از روش‌های مبتنی بر NGS استفاده می‌کنند. دو ژن مرتبط با از دست دادن شنوایی GJB2 و GJB6 در این محل قرار دارند. اگر حین مشاوره ژنتیک و با آزمون‌های مرتبط، نقصی در کانکسین ۲۶ مشاهده شود؛ بایستی WES انجام گردد (شکل ۶).

بررسی ژن GJB2 با روش سانگر انجام می‌شود. پرایمرهای PCR برای تکثیر هر دو آگزون ژن طراحی شده‌اند. سپس داده‌های توالی با توالی مرجع برای ژن GJB2 مقایسه می‌شود تا هرگونه تغییر یا جهش که ممکن است با ناشنوایی مرتبط باشد؛ شناسایی شود. توالی سنجی Sanger به‌طور گسترده برای بررسی نقش جهش‌های GJB2 در ناشنوایی غیرسندرمی مورد استفاده قرار گرفته و تعدادی جهش از جمله جهش رایج 35delG.c را شناسایی کرده است که با کم‌شنوایی مرتبطند. توصیه می‌شود توالی‌یابی سانگر ژن GJB2 قبل از WES قرار گیرد. زیرا با روش توالی‌یابی سانگر می‌توان ۵' UTR آگزون ۲ و مناطق Non-coding در آگزون ۱ را پوشش داد. پوشش این مناطق در WES ضعیف است. همچنین روش MLPA بایستی به‌عنوان روش مکمل بررسی GJB2‌های شناخته شده قرار گیرد.<sup>۶۰</sup> پزشک متخصص برای اطمینان از این که جهش در همان ژن مدنظر اتفاق

کلیه، آزمایش ادرار و ارزیابی شنوایی و بینایی است.<sup>۵۳</sup>

**سندرم BOR (Branchiootorenal syndrome):** سندرم BOR یک اختلال ژنتیکی است که بر رشد چندین قسمت از بدن از جمله گوش‌ها، کلیه‌ها و گردن اثر گذاشته و به‌طور معمول با الگوی اتوزومال غالب به ارث می‌رسد. سندرم BOR در اثر جهش در چندین ژن مختلف از جمله EYA1، SIX1، SIX5 و PAX2 ایجاد می‌شود. این ژن‌ها نقش مهمی در رشد اولیه بافت‌های مختلف بدن از جمله گوش، کلیه و گردن دارند. علایم سندرم BOR حتی در خانواده‌هایی با جهش ژنتیکی یکسان می‌تواند متغیر باشد. ویژگی‌های رایج شامل کاهش شنوایی به دلیل ناهنجاری‌های گوش داخلی، فیستول (ناهنجاری‌های موجود در بدو تولد در گردن) و ناهنجاری‌های کلیوی مانند آژنزی کلیوی (نارسایی یک یا هر دو کلیه) یا دیسپلازی کلیوی است (شکل ۵).<sup>۵۳</sup>

**ناشنوایی غیرسندرمی (Non-Syndromic Hearing Loss: NSHL):** علل ژنتیکی تقریباً ۶۰-۵۰ درصد از کل موارد کم‌شنوایی مادرزادی در سراسر جهان را تشکیل می‌دهند. با این حال، درصد دقیق ممکن است بسته به جمعیت مورد مطالعه و سایر عوامل محیطی دخیل در آن متفاوت باشد. به‌طوری که در ایران تقریباً ۷۶ درصد از کل موارد کم‌شنوایی مادرزادی، مربوط به علل ژنتیکی است.<sup>۵۴</sup> امروزه ۱۱۵ ژن مسؤل کم‌شنوایی غیرسندرمی هستند که به ترتیب دارای ۴۵ ژن اتوزومال غالب، ۷۳ ژن اتوزومال مغلوب، ۵ ژن مرتبط با X و نوروپاتی شنوایی مرتبط با Y هستند.<sup>۵۵</sup> حدود ۷۰ درصد موارد ناشنوایی به شکل غیرسندرمی است که بسیار هتروژن بوده و بیش از ۱۰۰ لوکوس در آن شناخته شده است که متداول‌ترین نوع آن مغلوب اتوزومی (ARNSHL) است. ۵۰ درصد از جهش‌های اتوزومال مغلوب، به علت جهش در کانکسین ۲۶ است.<sup>۵۶</sup>

#### مشاوره ژنتیک ناشنوایی غیرسندرمی اتوزومال مغلوب

در جلسه مشاوره ژنتیک، برای مشخص شدن منشأ ناشنوایی از بیمار شرح حال گرفته می‌شود. ناشنوایی غیرسندرمی می‌تواند منشأ ژنتیکی داشته باشد و یا بر اثر ایجاد عفونت رخ دهد. مشاور ژنتیک در وضعیت با منشأ ژنتیکی، ضمن تکمیل شرح حال بایستی شجره‌نامه رسم کند. جهش در ژن GJB2 یکی از علل شایع کم‌شنوایی غیر سندرمی است. ژن GJB2 روی کروموزوم ۱۳ قرار دارد و پروتئینی به نام کانکسین ۲۶ را کد می‌کند که در ایجاد اتصالات شکاف‌دار در حلزون گوش داخلی نقش دارد. این ژن دارای ۲ آگزون است. در مطالعه‌ای جهش GJB2 در ۱۶/۵ درصد از جمعیت ایران مشاهده شد و هیچ جهشی در GJB6 مشاهده نگردید. این داده‌ها نشان می‌دهند که معمولاً GJB6 مسؤل ناشنوایی غیرسندرمیک ایرانی نیست.<sup>۵۷</sup> فراوانی جهش ژن GJB2 در استان‌های گیلان، مازندران و گلستان (۳۸ درصد) و استان‌های آذربایجان شرقی و غربی در شمال غرب (۲۲ درصد) بالا است. فراوانی GJB2

ضعیف شیور استاس است.<sup>۶۲</sup>

### ناشنوایی غیر سندرمی اتوزومال غالب

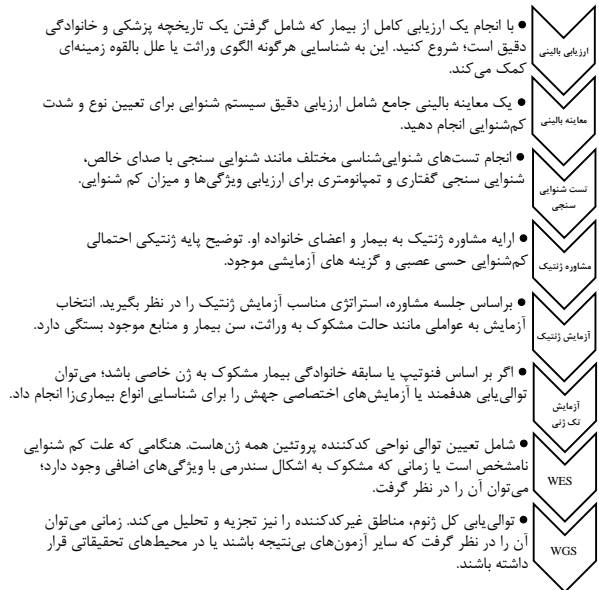
کم شنوایی غیر سندرمی می تواند در الگوی اتوزومال غالب به ارث برسد. جهش در حداقل ۲۴ ژن در افراد مبتلا به کم شنوایی غیر سندرمی اتوزومال غالب شناسایی شده است. به علت فراوانی کمتر این الگوی وراثتی، مطالعه خاصی بر روی خانواده های ایرانی در این زمینه انجام نشده است.<sup>۶۳</sup>

### نتیجه گیری

مشاوره ژنتیک، یکی از جنبه های مهم مدیریت اختلالات ژنتیکی شایع است. زیرا به خانواده ها کمک می کند تا علل زمینه ای بیماری فرزندشان را درک کنند و اطلاعاتی در مورد احتمال عود این بیماری در بارداری های آینده به آنها ارائه می دهد. اگر مشخص شود که علت ناتوانی ذهنی ژنتیکی است؛ مشاوره ژنتیک می تواند به خانواده ها کمک کند تا شانس انتقال این بیماری به نسل های آینده را درک کنند. همچنین مشاوران ژنتیک می توانند اطلاعاتی در مورد آزمایش قبل از تولد، ارائه دهند که به والدین کمک می کند تا در مورد انتخاب باروری خود تصمیم گیری آگاهانه داشته باشند. در حالی که ازدواج های فامیلی هنوز در برخی فرهنگ ها رایج است؛ بسیاری از متخصصان، مشاوره ژنتیک را برای زوج هایی که قصد ازدواج فامیلی دارند؛ توصیه می کنند. به خصوص اگر سابقه خانوادگی اختلالات ژنتیکی وجود داشته باشد. اگر یک تشخیص ژنتیکی دقیق انجام شود؛ مشاوره ژنتیک می تواند از ابتلای دومین کودک آنها به این دو اختلال رایج جلوگیری کند و گاهی اوقات می تواند به ارائه یک درمان خاص منجر شود. طی این مشاوره اطلاعات لازم برای مشخص شدن ژن و تعیین الگوی توارث آن از خانواده ها دریافت می شود. متخصصان ژنتیک با بررسی شرایط، حتی ممکن است زوجین را به انجام لقاح آزمایشگاهی و موارد شبیه به آن تشویق نمایند. عوامل فرهنگی اثر زیادی بر موفقیت مشاوره ژنتیک با این افراد دارد. این نوع مشاوره برای زوج ها به دلیل وجود ازدواج فامیلی، به خصوص در موارد ازدواج دو ناشنوا با یکدیگر با پیچیدگی روبرو می شود. مخصوصاً زمانی که نحوه وراثت قابل تشخیص نباشد. مشاوره ژنتیک می تواند به شناسایی خطرات بالقوه و ارائه راهنمایی در مورد چگونگی به حداقل رساندن این خطرات، کمک کند. در نهایت مشاوره ژنتیک برای افراد و خانواده هایی که ممکن است در معرض خطر بیماری های ارثی از جمله ناتوانی ذهنی و ناشنوایی باشند؛ حائز اهمیت است.

### References

- Retief M, Letšosa R. Models of disability: A brief overview. *Theological Studies*. 2018;74(1):a4738. doi: 10.4102/hts.v74i1.4738.
- O'Leary L, Cooper SA, Hughes-McCormack L. Early death and causes of death of people with intellectual disabilities: A



شکل ۶: الگوریتم پیشنهادی برای ارزیابی کم شنوایی

افتاده و نه ژن دیگر؛ Co-segregation را مدنظر قرار می دهد. با استفاده از Co-segregation می توان فهمید که آیا دو یا چند فنوتیپ مشابه از یک ژن خاص به صورت همزمان در یک خانواده یا جمعیت به توارث رسیده است یا خیر؟ این امر در تشخیص بیماری های ژنتیکی، شناسایی ژن های مرتبط با بیماری ها و حتی درمان آنها مفید است. بنابراین اگر الگوی وراثت AR باشد؛ بایستی بررسی گردد که آیا ژن معیوب هم در پدر و هم در مادر وجود دارد یا خیر؟ در صورتی که پاتوزن بودن آن مشخص گردد؛ بایستی برای تکمیل تشخیص و سپس درمان به دیگر اعضای خانواده نیز اطلاع داده شود.<sup>۶۴</sup> در روند مشاوره ژنتیک، مشاور حاذق بایستی مطمئن شود که اختلال ایجاد شده برای بیمار، به علت عفونت نبوده باشد. برای این منظور بایستی تست تمپانومتري که یک آزمون شنوایی است؛ انجام گردد. در این تست حرکت پرده گوش و عملکرد گوش میانی سنجیده می شود. به این صورت که دستگاه تمپانومتري با تغییر فشار، پاسخ پرده گوش را بررسی می کند. تمپانوگرام ها را می توان براساس الگوهای خاصی که شرایط مختلف گوش میانی را نشان می دهند به انواع مختلف نوع A، نوع B و نوع C طبقه بندی کرد. تمپانوگرام نوع A نشان می دهد که گوش میانی به درستی کار می کند. تمپانوگرام نوع B اغلب وجود مایع در گوش میانی، پرده گوش سوراخ شده یا انسداد مجرای گوش را نشان می دهد. تمپانوگرام نوع C نشان دهنده فشار منفی گوش میانی یا عملکرد

systematic review. *J Appl Res Intellect Disabil*. 2018 May;31(3):325-42. doi: 10.1111/jar.12417.

3. Soltani S, Khosravi B, Salehiniya H. Prevalence of Disability in Iran. *Iran J Public Health*. 2015 Oct;44(10):1436-37.

4. Mehregan H, Najmabadi H, Kahrizi K. *Genetic Studies in*

- Intellectual Disability and Behavioral Impairment. *Arch Iran Med*. 2016 May;19(5):363-75.
5. Kazeminasab S, Taskiran II, Fattahi Z, Bazazzadegan N, Hosseini M, Rahimi M, et al. CNKSR1 gene defect can cause syndromic autosomal recessive intellectual disability. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2018 Dec;177(8):691-99. doi: 10.1002/ajmg.b.32648.
  6. Patel DR, Cabral MD, Ho A, Merrick J. A clinical primer on intellectual disability. *Transl Pediatr*. 2020 Feb;9(Suppl 1):S23-S35. doi: 10.21037/tp.2020.02.02.
  7. Jeevanandam L. Perspectives of intellectual disability in Asia: epidemiology, policy, and services for children and adults. *Curr Opin Psychiatry*. 2009 Sep;22(5):462-68. doi: 10.1097/YCO.0b013e32832ec056.
  8. Khodabakhshi-Koolae A, Aghakhani Koshki M, Kalhor N. [Analysis the experiences of mothers in caring of a disabled child: A phenomenological Study]. *JPEN* 2019;6(2):68-75. [Article in Persian]
  9. Dastaviz F, Hashemi-Soteh MB, Aghabararian P, Zareei S, Dorgaleh S, Rajabi Vandchali M, et al. Genetic Counseling for Families with Sporadic Intellectual Disability in North of Iran: A Retrospective Study. *International Journal of Pediatrics*. 2020;8(8):11709-18. doi: 10.22038/ijp.2020.47310.3840.
  10. Trujillano D, Bertoli-Avella AM, Kumar Kandaswamy K, Weiss ME, Köster J, Marais A, et al. Clinical exome sequencing: results from 2819 samples reflecting 1000 families. *Eur J Hum Genet*. 2017 Feb;25(2):176-82. doi: 10.1038/ejhg.2016.146.
  11. Kochinke K, Zweier C, Nijhof B, Fenckova M, Cizek P, Honti F, et al. Systematic Phenomics Analysis Deconvolutes Genes Mutated in Intellectual Disability into Biologically Coherent Modules. *Am J Hum Genet*. 2016 Jan;98(1):149-64. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.11.024.
  12. Katz DI, Bernick C, Dodick DW, Mez J, Mariani ML, Adler CH, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Consensus Diagnostic Criteria for Traumatic Encephalopathy Syndrome. *Neurology*. 2021 May;96(18):848-63. doi: 10.1212/WNL.0000000000011850.
  13. Abdelaziz AW, Abdelmageed RI. An overview of non-genetic intellectual disability among Egyptian children and adolescents. *Children and Youth Services Review*. 2021 Aug; 127: 106068. doi: 10.1016/j.childyouth.2021.106068.
  14. Gordon-Lipkin E, Hoon A, Pardo CA. Prenatal cytomegalovirus, rubella, and Zika virus infections associated with developmental disabilities: past, present, and future. *Dev Med Child Neurol*. 2021 Feb;63(2):135-43. doi: 10.1111/dmcn.14682.
  15. Leonard H, Glasson E, Nassar N, Whitehouse A, Bebbington A, Bourke J, et al. Autism and intellectual disability are differentially related to sociodemographic background at birth. *PLoS One*. 2011 Mar;6(3):e17875. doi: 10.1371/journal.pone.0017875.
  16. Mann JR, Pan C, Rao GA, McDermott S, Hardin JW. Children born to diabetic mothers may be more likely to have intellectual disability. *Matern Child Health J*. 2013 Jul;17(5):928-32. doi: 10.1007/s10995-012-1072-1.
  17. Madlensky L, Trepanier AM, Cragun D, Lerner B, Shannon KM, Zierhut H. A Rapid Systematic Review of Outcomes Studies in Genetic Counseling. *J Genet Couns*. 2017 Jun;26(3):361-78. doi: 10.1007/s10897-017-0067-x.
  18. Hashemi-Soteh MB, Nejad AV, Ataei G, Tafazoli A, Ghasemi D, Siamy R. Knowledge and attitude toward genetic diseases and genetic tests among pre-marriage individuals: A cross-sectional study in northern Iran. *Int J Reprod Biomed*. 2019 Sep;17(8):543-50. doi: 10.18502/ijrm.v17i8.4819.
  19. Nouri N, Nouri N, Tirgar S, Soleimani E, Yazdani V, Zahedi F, et al. Consanguineous marriages in the genetic counseling centers of Isfahan and the ethical issues of clinical consultations. *J Med Ethics Hist Med*. 2017 Dec;10:12.
  20. Maya I, Sharony R, Yacobson S, Kahana S, Yeshaya J, Tenne T, et al. When genotype is not predictive of phenotype: implications for genetic counseling based on 21,594 chromosomal microarray analysis examinations. *Genet Med*. 2018; 20:128-31. doi: 10.1038/gim.2017.89.
  21. Maya I, Sharony R, Yacobson S, Kahana S, Yeshaya J, Tenne T, et al. When genotype is not predictive of phenotype: implications for genetic counseling based on 21,594 chromosomal microarray analysis examinations. *Genet Med*. 2018 Jan;20(1):128-31. doi: 10.1038/gim.2017.89.
  22. Bull MJ, Trotter T, Santoro SL, Christensen C, Grout RW. Health Supervision for Children and Adolescents With Down Syndrome. *Pediatrics*. 2022 May;149(5):e2022057010. doi: 10.1542/peds.2022-057010.
  23. Hagerman R, Berry-Kravis E, Hazlett H, Bailey DB, Moine H, Kooy RF, et al. Fragile X syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17065. doi: 10.1038/nrdp.2017.65.
  24. Kaufmann WE, Kidd SA, Andrews HF, Budimirovic DB, Esler A, Haas-Givler B, et al. Autism Spectrum Disorder in Fragile X Syndrome: Cooccurring Conditions and Current Treatment. *Pediatrics*. 2017 Jun;139(Suppl 3):S194-S206. doi: 10.1542/peds.2016-1159F.
  25. Banerjee A, Miller MT, Li K, Sur M, Kaufmann WE. Towards a better diagnosis and treatment of Rett syndrome: a model synaptic disorder. *Brain*. 2019 Feb;142(2):239-48. doi: 10.1093/brain/awy323.
  26. Shah RR, Bird AP. MeCP2 mutations: progress towards understanding and treating Rett syndrome. *Genome Med*. 2017;9:17. doi: 10.1186/s13073-017-0411-7.
  27. Sharifinya A, Oladnabi M. [A review on the genetics of autosomal recessive primary microcephaly]. *J Gorgan Univ Med Sci* 2019; 21(4):1-13. [Article in Persian]
  28. Tan TY, Sedmjk J, Fitzgerald MP, Halevy RS, Keegan LP, Helbig I, et al. Bi-allelic ADARBI Variants Associated with Microcephaly, Intellectual Disability, and Seizures. *Am J Hum Genet*. 2020 Apr; 106(4): 467-83. doi: 10.1016/j.ajhg.2020.02.015.
  29. Hu H, Kahrizi K, Musante L, Fattahi Z, Herwig R, Hosseini M, et al. Genetics of intellectual disability in consanguineous families. *Mol Psychiatry*. 2019 Jul;24(7):1027-39. doi: 10.1038/s41380-017-0012-2.
  30. Leite AJDC, Pinto IP, Leijsten N, Ruitkamp-Versteeg M, Pfundt R, de Leeuw N, et al. Diagnostic yield of patients with undiagnosed intellectual disability, global developmental delay and multiples congenital anomalies using karyotype, microarray analysis, whole exome sequencing from Central Brazil. *PLoS One*. 2022 Apr; 17(4):e0266493. doi: 10.1371/journal.pone.0266493.
  31. Toft CLF, Diemer T, Ingerslev HJ, Pedersen IS, Adrian SW, Kesmodel US. Patients' choices and opinions on chorionic villous sampling and non-invasive alternatives for prenatal testing following preimplantation genetic testing for hereditary disorders: A cross-sectional questionnaire study. *Prenat Diagn*. 2022 Feb;42(2):212-25. doi: 10.1002/pd.6088.
  32. Rabiee M, Jouhari Z, Pirasteh A. Knowledge of Prenatal Screening, Down Syndrome, Amniocentesis, and Related Factors among Iranian Pregnant Women: A Cross-Sectional Study. *Int J Community Based Nurs Midwifery*. 2019 Apr;7(2):150-60. doi: 10.30476/IJCBNM.2019.44886.
  33. Fan Y, Wu Y, Wang L, Wang Y, Gong Z, Qiu W, et al.

- Chromosomal microarray analysis in developmental delay and intellectual disability with comorbid conditions. *BMC Med Genomics*. 2018 May;11(1):49. doi: 10.1186/s12920-018-0368-4.
34. Oladnabi M, Musante L, Larti F, Hu H, Abedini SS, Wienker T, et al. New evidence for the role of calpain 10 in autosomal recessive intellectual disability: identification of two novel nonsense variants by exome sequencing in Iranian families. *Arch Iran Med*. 2015 Mar;18(3):179-84.
35. Lee JS, Hwang H, Kim SY, Kim KJ, Choi JS, Woo MJ, et al. Chromosomal Microarray With Clinical Diagnostic Utility in Children With Developmental Delay or Intellectual Disability. *Ann Lab Med*. 2018 Sep;38(5):473-80. doi: 10.3343/alm.2018.38.5.473.
36. Ilyas M, Mir A, Efthymiou S, Houlden H. The genetics of intellectual disability: advancing technology and gene editing. *F1000Res*. 2020 Jan;9:F1000 Faculty Rev-22. doi: 10.12688/f1000research.16315.1.
37. Vrijenhoek T, Middelburg EM, Monroe GR, van Gassen KLI, Geenen JW, Hövels AM, et al. Whole-exome sequencing in intellectual disability: cost before and after a diagnosis. *Eur J Hum Genet*. 2018 Nov;26(11):1566-71. doi: 10.1038/s41431-018-0203-6.
38. Trpchevska N, Freidin MB, Broer L, Oosterloo BC, Yao S, Zhou Y, et al. Genome-wide association meta-analysis identifies 48 risk variants and highlights the role of the stria vascularis in hearing loss. *Am J Hum Genet*. 2022 Jun; 109(6):1077-91. doi: 10.1016/j.ajhg.2022.04.010.
39. Hajilari M, Oladnabi M, Kianmehr A, Taziki MH, Zamiri Abdollahi F. Hereditary Hearing Loss and Consanguinity in Turkmen Population of Iran: A Retrospective Study. *International Journal of Pediatrics*. 2019;7(11):10323-34. doi: 10.22038/ijp.2019.41740.3519.
40. Mehrjoo Z, Fattahi Z, Beheshtian M, Mohseni M, Poustchi H, Ardalani F, et al. Distinct genetic variation and heterogeneity of the Iranian population. *PLoS Genet*. 2019 Sep;15(9):e1008385. doi: 10.1371/journal.pgen.1008385.
41. Batool S, Khan MA, Asghar A, Naseer B, Waheed S, Hussain B. Prevalence of Hearing Loss in Children of Parents with Consanguineous Marriages. *Pakistan Journal of Medical & Health Sciences*. 2022;16(10):649-51. doi: 10.53350/pjmhs221610649.
42. Oxenham AJ. How We Hear: The Perception and Neural Coding of Sound. *Annu Rev Psychol*. 2018 Jan;69:27-50. doi: 10.1146/annurev-psych-122216-011635.
43. Korver AM, Smith RJ, Van Camp G, Schleiss MR, Bitner-Glindzic MA, Lustig LR, et al. Congenital hearing loss. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Jan;3:16094. doi: 10.1038/nrdp.2016.94.
44. Nieman CL, Oh ES. Hearing Loss. *Ann Intern Med*. 2020 Dec;173(11):ITC81-ITC96. doi: 10.7326/AITC202012010.
45. Oladnabi M, Hasheminasabgorji E, Mohammadi M, Lotfi S, Hamlevar J, Dastaviz F, et al. [Hereditary and Non-hereditary Pattern of Deafness in Golestan Province, Iran]. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2021;31(199):174-78. [Article in Persian]
46. Fattahi Z, Beheshtian M, Mohseni M, Poustchi H, Sellars E, Nezhadi SH, et al. Iranome: A catalog of genomic variations in the Iranian population. *Hum Mutat*. 2019 Nov;40(11):1968-84. doi: 10.1002/humu.23880.
47. Koffler T, Ushakov K, Avraham KB. Genetics of Hearing Loss: Syndromic. *Otolaryngol Clin North Am*. 2015 Dec;48(6):1041-61. doi: 10.1016/j.otc.2015.07.007.
48. Wémeau JL, Kopp P. Pendred syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2017 Mar;31(2):213-24. doi: 10.1016/j.beem.2017.04.011.
49. Mey K, Bille M, Rye Rasmussen SH, Tranebjærg L, Cayé-Thomasen P. The Natural History of Hearing Loss in Pendred Syndrome and Non-Syndromic Enlarged Vestibular Aqueduct. *Otol Neurotol*. 2019 Mar;40(3):e178-e185. doi: 10.1097/MAO.0000000000002140.
50. Mathur PD, Yang J. Usher syndrome and non-syndromic deafness: Functions of different whirlin isoforms in the cochlea, vestibular organs, and retina. *Hear Res*. 2019 Apr;375:14-24. doi: 10.1016/j.heares.2019.02.007.
51. Marszałek-Kruk BA, Wójcicki P, Dowgierd K, Śmigiel R. Treacher Collins Syndrome: Genetics, Clinical Features and Management. *Genes (Basel)*. 2021 Sep;12(9):1392. doi: 10.3390/genes12091392.
52. Li X, Su Y, Huang S, Gao B, Zhang D, Wang X, et al. Genotype-phenotype variability in Chinese cases of Treacher Collins syndrome. *Acta Otolaryngol*. 2019 Jul;139(7):567-75. doi: 10.1080/00016489.2019.1612530.
53. Gettelfinger JD, Dahl JP. Syndromic Hearing Loss: A Brief Review of Common Presentations and Genetics. *J Pediatr Genet*. 2018 Mar;7(1):1-8. doi: 10.1055/s-0037-1617454.
54. Shearer AE, Hildebrand MS, Schaefer AM, Smith RJH. Genetic Hearing Loss Overview. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, et al. *Gene Reviews*. Seattle (WA): University of Washington. 1999.
55. Sheffield AM, Smith RJH. The Epidemiology of Deafness. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019 Sep;9(9):a033258. doi: 10.1101/cshperspect.a033258.
56. Chang KW. Genetics of Hearing Loss--Nonsyndromic. *Otolaryngol Clin North Am*. 2015 Dec;48(6):1063-72. doi: 10.1016/j.otc.2015.06.005.
57. Beheshtian M, Babanejad M, Azaiez H, Bazazzadegan N, Kolbe D, Sloan-Heggen C, et al. Heterogeneity of Hereditary Hearing Loss in Iran: a Comprehensive Review. *Arch Iran Med*. 2016 Oct;19(10):720-28.
58. Sloan-Heggen CM, Bierer AO, Shearer AE, Kolbe DL, Nishimura CJ, Frees KL, et al. Comprehensive genetic testing in the clinical evaluation of 1119 patients with hearing loss. *Hum Genet*. 2016 Apr;135(4):441-50. doi: 10.1007/s00439-016-1648-8.
59. Babanejad M, Beheshtian M, Jamshidi F, Mohseni M, Booth KT, Kahrizi K, et al. Genetic etiology of hearing loss in Iran. *Hum Genet*. 2022 Apr;141(3-4):623-31. doi: 10.1007/s00439-021-02421-w.
60. Hajilari M, Sharifinya A, Khosravi T, Kianmehr A, Taziki MH, Khosravi A, et al. Frequency of c.35delG Mutation in GJB2 gene in Patients with Autosomal Recessive Non-Syndromic Hearing Loss of Five Ethnic Groups in Golestan, Iran. *International Journal of Pediatrics*. 2023;11(1):17286-98. doi: 10.22038/ijp.2023.69158.5122.
61. Ghasemnejad T, Shekari Khaniani M, Zarei F, Farbodnia M, Mansoori Derakhshan S. An update of common autosomal recessive non-syndromic hearing loss genes in Iranian population. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2017 Jun;97:113-26. doi: 10.1016/j.ijporl.2017.04.007.
62. Ceylan S, Şahin M, Öğüt MF. Comparison of CE-Chirp and Click Auditory Brainstem Response Methods in Patients with Unilateral Total Hearing Loss. *Meandros Med Dent J* 2021;22(3):235-41.
63. Xia W, Hu J, Ma J, Huang J, Wang X, Jiang N, et al. Novel TRRAP mutation causes autosomal dominant non-syndromic hearing loss. *Clin Genet*. 2019 Oct;96(4):300-308. doi: 10.1111/cge.13590.