



### مقاله های پژوهشی

- ۱۳۵۶ ..... ارزیابی روشی به منظور تشخیص اختلال خفیف شناختی مبتنی بر آنتروپی تقریبی .....  
 تهمنه شبانیان بروجنی، سعید کرمانی، مجید برکتین، مسعود کاشف پور
- ۱۳۶۲ ..... بررسی عامل ارثی صرع غیر سندرمی اتوزومی مغلوب در یک خانواده ی ایرانی به روش توالی یابی کامل اگزوم .....  
 راضیه خالصی، مسعود گرشاسبی، محمود تولایی
- ۱۳۶۹ ..... بررسی مقایسه ای اثر والپروات سدیم و فلوکستین در بیماران مبتلا به سردردهای عروقی مغز توأم با سندرم خستگی مزمن .....  
 مجید قاسمی، مهدیس خزاییلی، فربرز خوروش، سمیرا میرزایی
- ۱۳۷۵ ..... بررسی مقایسه ای ارتباط بین آلویسی آندروژنیک و مصرف تریاک در مردان .....  
 جلال مولودی، احمدرضا زمانی، فرحناز فاطمی نائینی، نیما فتاحی، آریوس امینی، محمد رمان مولودی
- ۱۳۸۱ ..... بررسی فراوانی ژن های مقاومت به آمینوگلیکوزیدها در ایزوله های Acinetobacter baumannii جدا شده از بیماران بستری در بخش مراقبت های ویژه .....  
 فاطمه امینی، حسن علی کریم پور، سیاوش وزیر، مهدی قادری، سعید محمدی، محسن عزیزی

### Original Articles

- Proposing an Approach for Diagnosis of Mild Cognitive Impairment Based on Approximate Entropy ..... 1361  
 Tahmineh Shabaniyan-Boroujeni, Saeed Kermani, Majid Barekatain, Masoud Kashefpoor
- Investigation of Inherited Causes of Autosomal Recessive Non-syndromic Epilepsy in an Iranian Family Using Whole Exome Sequencing Method ..... 1368  
 Raziye Khalesi, Masoud Garshasbi, Mahmood Tavallaei
- A Comparison between Sodium Valproate and Fluoxetine in Patients with Migraine Headaches and Chronic Fatigue Syndrome ..... 1374  
 Majid Ghasemi, Mahdis Khazaeli, Fariborz Khorvash, Samira Mirzaei
- The Relationship of Androgenic Alopecia and Opium Consumption in Men: A Comparative Study ..... 1380  
 Jalal Moloudi, Ahmadreza Zamani, Farahnaz Fatemi-Naeini, Nima Fatahi, Arious Amini, Mohammad Raman Moloudi
- Prevalence Study of Aminoglycoside-Resistance Genes in Acinetobacter Baumannii Isolated from the Patients in Intensive Care Unit ..... 1388  
 Fatemeh Amini, Hassan Ali Karimpour, Siavash Vaziri, Mehdi Ghaderi, Saeed Mohammadi, Mohsen Azizi



## مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و چهارم، شماره (۴۰۷)، هفته سوم دی ماه ۱۳۹۵

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان

مدیر مسؤول: دکتر منصور شعله‌ور      سردبیر افتخاری: دکتر رویا کلیشادی

سردبیر: دکتر مجید برکتین

معاون سردبیر: دکتر مریم راد احمدی

---

### امور نشر:

(ویراستاری، صفحه‌آرایی، بازبینی، طراحی، چاپ و پشتیبانی آنلاین)

### انتشارات فرزاتگان راداندیش

Email: farapublications@gmail.com

http://farapub.com

تلفن: ۰۳۱-۳۲۲۴۳۳۵

دورنگار: ۰۳۱-۳۲۲۴۳۸۲

تیراژ: ۵۰۰ نسخه

### ناشر:

انتشارات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

نشانی: اصفهان، خیابان هزار جریب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

Email: publications@mui.ac.ir

صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶

دفتر مجله: دانشکده پزشکی

مسئول دفتر: گلناز رجبی

مدیر اجرایی: علی مرادی

دورنگار: ۰۳۱-۳۷۹۲۲۲۹۱

تلفن: ۰۳۱-۳۶۶۹۴۷۳۷

Email: jims@med.mui.ac.ir

http://www.journals.mui.ac.ir/jims

وب سایت مجله:

---

این مجله در نمایه‌های بین‌المللی زیر در دسترس قرار دارد.

- |                                                       |                                                |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| ■ Scopus                                              | ■ Google Scholar                               |
| ■ Chemical Abstracts                                  | ■ Index Copernicus                             |
| ■ Islamic World Science Citation Center (ISC)         | ■ Directory of Open Access Journal (DOAJ)      |
| ■ Academic Search Complete EBSCO Publishing databases | ■ Index Academicus                             |
| ■ WHO/EMRO/Index Medicus                              | ■ Scientific Information Database (www.sid.ir) |
|                                                       | ■ www.iranmedex.com                            |

کپی‌رایت: چاپ مطالب مندرج در این مجله به شرط ذکر منبع مجله بلامانع است.

تصاویر رنگی مقالات و کلیپ‌های ویدئویی بر روی وب سایت مجله قابل دسترسی می‌باشند

## اعضای شورای نویسندگان مجله دانشکده پزشکی اصفهان (به ترتیب حروف الفبا)

نام و نام خانوادگی	مرتبه علمی
۱- دکتر محمد رضا اخلاقی	دانشیار، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- دکتر علی اخوان	استادیار، متخصص رادیوتراپی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- دکتر ابراهیم اسفندیاری	استاد، دکترای تخصصی علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴- دکتر فرامرز اسماعیل بیگی	استاد، فوق تخصص غدد، دانشکده‌ی پزشکی، کالیفرنیا، آمریکا
۵- دکتر احمد اسماعیل زاده	استاد، دکترای تخصصی تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۶- دکتر افسون امامی	دانشیار، فوق تخصص نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۷- دکتر شاهین امامی	گروه بیوشیمی، بیمارستان سن آنتونیو، پاریس، فرانسه
۸- دکتر بابک امرا	استاد، فوق تخصص ریه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۹- دکتر رضا امین	استاد، متخصص بیماری‌های کودکان، فوق تخصص بیماری‌های ایمونولوژی و آلرژی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
۱۰- دکتر فریبا ایرجی	استاد، متخصص بیماری‌های پوست، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۱- دکتر کن باست	استاد، متخصص بیماری‌های پوست، مرکز تحقیقات پوست و لیشمانیوز، کانادا
۱۲- دکتر رضا باقریان سرارودی	دانشیار، دکترای تخصصی روانشناسی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۳- دکتر مجید برکتین	استاد، متخصص روانپزشکی، فلوشیپ نوروسایکیاتری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۴- دکتر فرزین پور فرزاد	دکترای تخصصی زیست‌شناسی سلولی و ژنتیک، دانشگاه اراسموس، روتردام، هلند
۱۵- دکتر مسعود پورمقدس	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۶- دکتر احمد چیت‌ساز	استاد، متخصص مغز و اعصاب، فلوشیپ بیماری‌های حرکتی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۷- دکتر علی حکمت‌نیا	استاد، متخصص رادیولوژی، فلوشیپ رادیولوژی مغز و اعصاب و کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۸- دکتر سید مرتضی حیدری	استاد، متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۹- دکتر مجید خیراللهی	دانشیار، دکترای تخصصی ژنتیک و بیولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۰- دکتر بهناز خانی	دانشیار، متخصص زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۱- دکتر مریم راداحمدی	استادیار، دکترای تخصصی فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۲- دکتر حسن رزمجو	استاد، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۳- دکتر رضا روزبهانی	استادیار، متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۴- دکتر مسعود سهیلیان	استاد، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲۵- دکتر محمدرضا شریفی	استاد، دکترای تخصصی فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۶- دکتر منصور شعله‌ور	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۷- دکتر رسول صالحی	استادیار، دکترای تخصصی ژنتیک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۸- دکتر مسیح صبوری	استاد، متخصص جراحی مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۹- دکتر محمدرضا صفوی	دانشیار، متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۰- دکتر خسرو عادل	استاد، متخصص بیوشیمی بالینی، دانشگاه تورنتو، تورنتو، کانادا
۳۱- دکتر سعید عندلیب جرتانی	استاد، متخصص پاتولوژی، دانشگاه لوئیس ویل، آمریکا
۳۲- دکتر زیبا فرج‌زادگان	استاد، متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۳- دکتر رویا کلیشادی	استاد، متخصص بیماری‌های کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۴- دکتر جعفر گلشاهی	دانشیار، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۵- دکتر عزیز گهری	استاد، متخصص بیماری‌های پوست، مرکز تحقیقات پوست و لیشمانیوز، کانادا
۳۶- دکتر پروین محزونی	استاد، متخصص آسیب‌شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۷- دکتر سید مهدی مدرس	استاد، متخصص چشم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۳۸- دکتر محمد مردانی	استاد، دکترای تخصصی علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۹- دکتر آتیه مغیثی	استاد، فوق تخصص غدد داخلی، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، آمریکا
۴۰- دکتر مرجان منصوریان	استادیار، دکترای تخصصی اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴۱- دکتر محمدرضا نوربخش	استاد، متخصص فیزیوتراپی، جرجیا، آمریکا
۴۲- دکتر مصطفی هاشمی	دانشیار، متخصص گوش و حلق و بینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

## راهنمای نگارش و ارسال مقاله علمی - پژوهشی

مجله علمی- پژوهشی دانشکده پزشکی اصفهان، در SCOPUS نمایه شده و به صورت ماهنامه، تحت حمایت دانشگاه علوم پزشکی اصفهان منتشر می‌گردد. این مجله اقدام به انتشار مقالات علمی در زمینه پژوهش‌های علوم پزشکی (پایه و بالینی) و رشته‌های وابسته به آن می‌نماید. مقالاتی در این مجله پذیرفته می‌شوند که علمی- پژوهشی بوده و پیش از این در جای دیگری منتشر نشده و یا حتی به طور همزمان به مجلات دیگر ارسال نگردیده باشند. این مجله مقالات به زبان فارسی شامل انواع پژوهشی اصیل، مروری، گزارش موردی، مقالات کوتاه، مقالات دارای امتیاز بازآموزی و نامه به سردبیر را منتشر می‌نماید و بر روی وب سایت مجله به آدرس <http://jims.mui.ac.ir> قرار می‌دهد. مقالات ارسالی باید در فرمت پیشنهادی مجله ارسال گردند و به دست نوشته‌هایی که در خارج از فرمت ذکر شده در راهنمای نویسندگان ارسال گردند ترتیب اثر داده نخواهد شد.

هیأت تحریریه پس از دریافت مقالات اقدام به بررسی مقاله از لحاظ ساختاری و موضوعی می‌نماید و چنانچه مقاله در بررسی اولیه مورد تأیید باشد، برای داوری ارسال می‌شود. زمان فرایند داوری (از دریافت تا پذیرش نهایی آن) ۳ ماه و در صورت تقاضا جهت بررسی سریع‌تر با شرایط ذکر شده در راهنمای نویسندگان ۲۵-۲۰ روز می‌باشد. لازم به ذکر است داوری و انتشار مقاله در این هفته نامه مستلزم پرداخت هزینه است. لذا پس از انجام مراحل داوری و پذیرش مقاله و قبل از صدور نامه پذیرش، لازم است نویسندگان محترم فرایند مالی را تکمیل نمایند.

نحوه ارسال دست نوشته‌ها در سامانه

نویسندگان محترم پس از آماده سازی دست نوشته مطابق راهنمای نویسندگان، از طریق ثبت نام (Registration) در سامانه الکترونیک مجله دانشکده پزشکی اصفهان به آدرس <http://jims.mui.ac.ir>، می‌توانند وارد صفحه شخصی خود شده و تمامی بخش‌ها را تکمیل و دست نوشته را ارسال نمایند.

توجه به نکات زیر در ارسال مقاله ضروری است:

- ارسال مقاله منحصراً از طریق ثبت نام در سامانه الکترونیک مجله دانشکده پزشکی انجام می‌شود. لازم است فقط نویسنده مسؤول اقدام به سابمیت مقاله نماید و مقالاتی که توسط سایر نویسندگان یا اشخاص دیگر سابمیت شوند مورد بررسی قرار نخواهند گرفت.
- نویسنده‌ای که برای بار دوم اقدام به ارسال مقاله اصلاح شده خود می‌نماید، حتماً باید از طریق صفحه شخصی قبلی خود اقدام نموده و به هیچ عنوان دوباره به عنوان کاربر جدید و با ایمیل جدید در سامانه ثبت نام نکند.
- وارد کردن اسامی تمامی نویسندگان در سامانه و در محل مربوط به وارد کردن اسامی نویسندگان مقاله، الزامی است.
- پس از ارسال مقاله، تغییر اسامی نویسندگان امکان پذیر نمی‌باشد.
- فایل‌هایی که نویسنده در مرحله اولیه ارسال می‌کنند شامل: (۱) فایل Word صفحه عنوان (۲) فایل Word دست نوشته، (۳) فرم تعهدنامه، (۴) فرم مشخصات کامل نویسندگان (Cover letter) است که به ترتیب بایستی آپلود گردند.
- نویسندگان در قسمت ارسال فایل‌ها، با ارسال یک فایل تعهد نامه که به امضای همه نویسندگان رسیده است، حق انتشار مقاله را به مجله دانشکده پزشکی اصفهان واگذار می‌نمایند. در غیر این صورت مقاله در روند داوری قرار نخواهد گرفت.
- مقالات ارسالی باید دارای فایل مجزا (Cover letter) شامل یک نامه خطاب به سردبیر حاوی عنوان مقاله، اسم، آدرس و ایمیل نویسنده مسؤول، اسامی و ایمیل سایر نویسندگان باشد. در این نامه بایستی به صراحت اعلام گردد که دست نوشته در مجلات دیگر چاپ نشده است یا همزمان در حال بررسی نمی‌باشد.
- در مرحله دوم بعد از این که دست نوشته از نظر همراستایی و فرمت مجله مورد ارزیابی اولیه قرار گرفت و تأییدیه دفتر مجله در خصوص قابل ارجاع بودن آن دست نوشته برای شروع فرایند داوری ارسال گردید، ضروری است ۵۰ درصد کل هزینه به منظور شروع فرآیند داوری به عنوان (Processing fee) بر اساس موارد ذکر شده در بخش هزینه انتشار راهنمای نویسندگان پرداخت گردد. این هزینه غیر قابل برگشت می‌باشد. سپس فایل مربوط به تصویر اسکن شده فیش پرداختی فقط با نام نویسنده مسؤول از طریق سایت به دفتر مجله ارسال گردد. لازم به ذکر است تنظیم دست نوشته بر اساس فرمت مجله، و پرداخت وجه اولیه فقط جهت ارسال به داوران بوده و دال بر پذیرش آن نمی‌باشد.

از مؤلفان گرامی تقاضا می‌شود، در ارسال مقالات به نکات زیر توجه فرمایند:

- ارسال مقاله فقط از طریق سایت پذیرفته می‌شود.

- زبان رسمی مجله، فارسی است و مقالات فقط به زبان فارسی همراه با چکیده انگلیسی قابل پذیرش هستند.

- دست‌نوشته‌های به زبان‌های غیر از فارسی و ترجمه شده در این مجله منتشر نمی‌شود.

- مقالات باید پژوهشی و حاصل تحقیق نویسنده یا نویسندگان در زمینه علوم پزشکی (پایه و بالینی) و رشته‌های مرتبط بوده که پیش از این به انگلیسی یا فارسی در سایر مجلات منتشر نشده باشد و یا به طور همزمان به مجلات دیگر نیز ارسال نگردیده باشد.

- این مجله مقالات شامل انواع اصلی و پژوهشی، مروری، مقالات کوتاه، مقالات دارای امتیاز بازآموزی و نامه به سردبیر را در منتشر می‌نماید.

- فیلم‌های آموزشی تهیه شده توسط محققین نیز توسط این مجله انتشار می‌یابد.

• مقالات قابل انتشار در مجله علمی- پژوهشی دانشکده پزشکی اصفهان شامل موارد زیر می‌باشند.

الف- مقالات پژوهشی اصیل: مقالات علمی- پژوهشی با حداکثر حجم ۲۵۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۴، سقف منابع و مأخذ ۳۰ عدد می‌باشد.

ب- مقالات کوتاه پژوهشی: مقالات علمی کوتاه پژوهشی با حداکثر ۱۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۲، سقف منابع و مأخذ ۱۵ عدد می‌باشد.

ج- مقالات مروری - مقالات مروری (Review Article) از نویسندگان مجرب و صاحب مقالات پژوهشی در زمینه مورد بحث پذیرفته خواهد شد. اصول کلی نگارش مشابه سایر مقاله‌های پژوهشی است. این نوع مقالات با حداکثر ۷۰۰۰ کلمه می‌باشند. در فهرست منابع حداقل ۶ مرجع مورد استفاده می‌بایستی متعلق به نویسنده باشد (با حداقل چهار مقاله از شش مقاله به عنوان نویسنده اول و یا نویسنده مسؤل). برای ارسال مقالات مروری ضروری است که حتماً از قبل با سردبیر مجله هماهنگی لازم صورت گرفته و سپس اقدام به ارسال دست‌نوشته نمایند در غیر اینصورت مجله از بررسی آن معذور است.

د- نامه به سردبیر - نامه به سردبیر می‌تواند به صورت ارایه مشاهدات علمی یا نقد یکی از مقالات چاپ شده در این مجله باشد و با بحثی کوتاه، همراه با درج فهرست منابع نگاشته شود. نامه به سردبیر با حداکثر ۱۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۲، سقف منابع و مأخذ ۵ عدد می‌باشد. نقد مقاله برای نویسنده مسؤل مقاله مورد نقد، ارسال خواهد شد و همراه با پاسخ وی، در صورت تصویب شورای نویسندگان به چاپ خواهد رسید.

ه- تحقیقات کیفی - تحقیقات کیفی با حداکثر ۳۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۴، سقف منابع و مأخذ ۳۰ عدد می‌باشد.

ز- گزارش مورد- گزارش‌های موردی شامل گزارش موارد نادر یا جالب است و باید شامل چکیده، مقدمه، گزارش مورد، بحث، نتیجه‌گیری، سپاس‌گزاری و منابع باشد. گزارش مورد با حداکثر ۱۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۵، سقف منابع و مأخذ ۱۵ عدد می‌باشد.

تبصره ۱- مقالات ترجمه پذیرفته نمی‌شود.

تبصره ۲- ارسال دست‌نوشته یا مدارک با فرمت PDF به هیچ عنوان پذیرفته نیست.

تبصره ۳- مقاله‌های کارآزمایی بالینی پیش از ارسال برای انتشار، بایستی در یکی از مراکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی مانند مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران IRCT به آدرس زیر ثبت شده و کد ثبت آنها به همراه مقاله ارسال شود: <http://www.irct.ir>

- مقالات ارسالی باید دارای بخش‌های ذیل باشند و به دست‌نوشته‌هایی که خارج از فرمت ذکر شده ارسال گردند ترتیب اثر داده نخواهد شد.

- دست‌نوشته باید توسط نرم‌افزار MS Word در سایز A4 و فاقد هرگونه صفحه‌آرایی، فاصله خطوط ۱ برابر (Single) با حاشیه‌های ۲/۵ سانتی‌متری، به صورت یک ستونی، قلم B Zar و سایز ۱۱، قلم عنوان B Zar سایز ۱۱ Bold تهیه شوند. برای تایپ متن خلاصه انگلیسی و رفرنس‌ها از قلم Time New Roman سایز ۱۰ و جهت قلم عنوان لاتین نیز از قلم Time New Roman سایز ۱۰ Bold استفاده شود.

- معادلات باید به صورت خوانا با حروف و علائم مناسب با استفاده از Microsoft Word Equation تهیه شوند. واحدها بر حسب واحد بین‌المللی (SI) و معادلات به ترتیب شماره گذاری شوند.

- دست‌نوشته باید شامل دو فایل: (۱) فایل Word صفحه عنوان (۲) فایل Word دست‌نوشته (به ترتیب دارای چکیده، مقدمه، روش‌ها، یافته‌ها، بحث، تقدیر و تشکر و منابع) باشد. تأکید می‌گردد از ارسال فایل‌های متعدد حاوی جداول، تصاویر و غیره خودداری شود.

صفحه عنوان: این صفحه باید شامل عنوان کامل، عنوان مکرری، اسامی نویسنده یا نویسندگان با بالاترین مدرک تحصیلی، گروه یا بخش یا مؤسسه محل فعالیت ایشان و همچنین آدرس، تلفن، فاکس و پست الکترونیکی نویسنده مسؤل و تقدیر و تشکر (شامل تشکر از افراد، شماره طرح پژوهشی و یا پایان‌نامه، ذکر منابع مالی و اعتباری طرح پژوهشی) باشد. ضروری است که علاوه بر ذکر تقدیر و تشکر در صفحه عنوان، در پایان دست‌نوشته نیز بخش تقدیر و تشکر مجدد تکرار گردد.

- ذکر اسامی نویسنده یا نویسندگان با بالاترین مدرک تحصیلی، گروه یا بخش یا مؤسسه محل فعالیت ایشان به انگلیسی نیز در صفحه عنوان الزامی است.

تبصره ۱- عنوان مقاله معرف محتوای مقاله باشد و از ۲۰ واژه تجاوز نکند.

تبصره ۲- با توجه به سیستم الکترونیک مجله، مقاله مستقیماً برای داور ارسال می‌گردد، لذا توجه شود که در فایل ورد پس از صفحه عنوان، مقاله فاقد اسامی نویسندگان باشد. در غیر این صورت تا اصلاح شدن فایل، ارسال مقاله برای داور متوقف می‌شود.

- چکیده: تمام مقالات اصلی باید دارای چکیده مقاله به دو زبان فارسی و انگلیسی با حداکثر ۲۵۰ کلمه باشد. چکیده باید شامل بخش‌های مقدمه، روش‌ها، یافته‌ها، بحث و واژگان کلیدی باشد. در پایان چکیده مقاله سه الی پنج کلمه کلیدی قرار می‌گیرد که بایستی تنها با استفاده از راهنمای MeSH از آدرس (<http://nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) استخراج گردند. چکیده انگلیسی بایستی دقیقاً معادل چکیده فارسی باشد و شامل بخش‌های **Keywords, Conclusion, Findings, Methods, Background** باشد.

- مقدمه و معرفی: در این بخش اهداف و علل انجام مطالعه آورده می‌شود؛ بنابراین نیازی به ارائه گسترده مطالب موجود در متون علمی نیست. در این بخش باید از ارائه اطلاعات، یافته‌های و نتایج مطالعه خودداری گردد.

- روش‌ها: این بخش شامل ارائه دقیق مشاهدات، مداخلات و روش‌های مورد استفاده در مطالعه است. اگر روش مورد استفاده شناخته شده است فقط منع آن ذکر گردد اما اگر روشی نوین است، باید به صورتی توضیح داده شود که برای سایر محققان قابل درک و به طور عینی قابل انجام و تکرار باشد. در صورت استفاده از دستگاه و تجهیزات خاص باید نام، نام کارخانه سازنده و آدرس آن در پرانتز ذکر گردد. اگر از دارو در مطالعه استفاده شده است باید نام ژنریک، دوز و روش مصرف آن آورده شود. در مورد افراد و بیماران تحت مطالعه باید جنس و سن (همراه انحراف معیار) آورده شود. در مورد نرم‌افزارها و سیستم‌های کامپیوتری باید سال و ویرایش آن در پرانتز و پس از نام آن ذکر گردد.

در صورتی که مطالعه دارای پرسش‌نامه یا چک لیست است، ضمیمه کردن آن لازم است؛ شیوه تأمین روایی مشخص شود و توصیف دقیق فرآیند اجرایی برای رواسازی آن توضیح داده شود. چگونگی تعیین روش‌های مورد استفاده برای تأمین پایایی پرسش‌نامه و گزارش نتایج آزمون‌های آماری به کار گرفته شده جهت تأمین پایایی توضیح داده شود. در مورد پرسش‌نامه‌های استاندارد ذکر نام و مرجع آن کافی است.

- یافته‌ها: این بخش به صورت متن همراه با جدول‌ها، شکل‌ها و نمودارها ارائه می‌گردد. در این بخش فقط یافته‌ها ارائه می‌شود و باید از ذکر دلایل و استدلال‌های مرتبط با آن خودداری گردد. محتوای جداول نباید به صورت کامل در متن ارائه شوند، بلکه کافی است با ذکر شماره جدول، شکل و یا نمودار به آنها در میان متن اشاره شود. جدول‌ها، نمودارها و شکل‌ها هر کدام باید در یک صفحه جداگانه و پس از منابع، در پایان دست‌نوشته به ترتیب آورده شوند. همچنین باید جداول و نمودارها در فایل اصلی دست‌نوشته، علاوه بر ارجاع در متن، محل قرارگیری آنها نیز جانمایی شده باشند.

- بحث: در این بخش در ابتدا به یافته‌های مهم اساسی مطالعه و سپس تشابه و تفاوت‌های آن با یافته‌های سایر پژوهشگران در مطالعات مشابه اشاره می‌گردد. ذکر جزئیات کامل یافته‌ها در این بخش لازم نیست. تأکید بر یافته‌های جدید و با اهمیت مطالعه حاضر و دستاوردهای آن در این قسمت ضروری است. ذکر این که فرضیه ارائه شده در مطالعه صحیح یا نادرست بوده، یا این که دلایل کافی برای رد یا قبول آن به دست نیامده است، ضروری می‌باشد. هدف این بخش، ذکر دلیل اصلی انجام تحقیق، تحلیل و تفسیر یافته‌ها و همچنین نتیجه‌گیری کلی (Conclusion) است.

- جدول‌ها: جداول بدون حاشیه خارجی ارسال گردد. تعداد محدود جدول با توجه به حجم مطالعه و مقاله، همراه با ذکر عنوان آن در بالای جدول مورد قبول خواهد بود. ارسال جداول فقط تحت نرم‌افزار MSWord مورد قبول است. توضیحات اضافی در خصوص محتوای جداول باید به صورت پی‌نوشته و در پایین جدول باشد. جدول‌ها باید در صفحات جداگانه و در پایان دست‌نوشته (پس از منابع) قرار داده شوند. جدول‌ها باید دارای زمینه سفید و بدون سایه و ترام باشد. جداول باید توسط نرم‌افزار MS Word و فاقد هرگونه صفحه آرایی، فاصله خطوط ۱ برابر (Single)، قلم B Zar و سایز ۱۰ و قلم متغیرهای هر ستون B Zar و سایز ۱۰ Bold تهیه شوند. برای تایپ کلمات لاتین در جدول از قلم Time New Roman سایز ۹ استفاده شود.

- تصویر و نمودار: تصویر یا نمودار همراه ذکر عنوان آن در زیر و با فرمت JPG قابل قبول است. لازم است هر تصویر با کیفیت ۲۰۰ نقطه در اینچ و محدودیت حجم حداکثر ۵۰۰ کیلو بایت در نظر گرفته شود.

تبصره ۱- اگر شکل یا جدولی از مرجع دیگری اخذ شده است، شماره مرجع در آخر عنوان جدول یا شکل نوشته شود و مشخصات مأخذ در بخش مراجع درج شود. -تقدیر و تشکر: در این بخش تمام افرادی که به نحوی در انجام مطالعه نقش داشته ولی جزء نویسندگان نبوده‌اند مورد تقدیر قرار گیرند؛ از جمله کسانی که کمک‌های فنی، نوشتاری و مالی داده و همچنین سرپرستان و مدیران بخش‌های محل انجام مطالعه که در امر پشتیبانی‌های عمومی در اجرای تحقیق فعالیت داشته‌اند. همچنین ذکر نام سازمان(های) حمایت‌کننده یا تأمین‌کننده مالی پژوهش در این بخش ضروری است.

- در صورتی که دست‌نوشته حاصل از پایان‌نامه دانشجویی باشد حتماً بایستی در قسمت تقدیر و تشکر شماره پایان‌نامه مصوب دانشگاه و نیز نام دانشگاه ذکر گردد.

- تبصره ۱- ضروری است که علاوه بر ذکر تقدیر و تشکر در صفحه عنوان، در پایان دست‌نوشته نیز بخش تقدیر و تشکر مجدد تکرار گردد.

- منابع: نویسنده باید از صحت اشاره منابع ذکر شده به مطالب مورد استناد مطمئن باشد. ساختار منابع در این مجله بر اساس معاهده ونکوور (Vancouver) می‌باشد. تمامی منابع باید به زبان انگلیسی باشد، ترجمه متن منابع فارسی به عهده نویسنده است و در پایان آن عبارت [In Persian] خواهد آمد. موارد ذیل برای نمونه ذکر می‌گردد:

-اگر منبع مورد نظر مقاله است:

نام خانوادگی (فاصله) حرف اول نام کوچک نویسنده (.) عنوان مقاله (.) مخفف نام مجله (بر اساس Medline) (فاصله) سال انتشار (:) شماره‌ی انتشار (شماره‌ی مجله) (: شماره‌ی صفحات). مثال:

نمونه انگلیسی:

Inser N. Treatment of calcific aortic stenosis. Am J Cordial 1987; 59(6): 314-7

نمونه فارسی:

Zini F, Basiri Jahromi Sh. Study of fungal infections in patients with leukemia. Iran J Public Health 1994; 23(1-4): 89-103. [In Persian].

(نام نویسندگان با علامت کاما از هم جدا شود. ذکر اسامی نویسندگان تا نفر ششم الزامی است. اگر تعداد نویسندگان بیش از شش نفر باشد، پس از نام نفر ششم، از عبارت "et al." استفاده شود.)

- اگر منبع مورد نظر کتاب است:

نام خانوادگی (فاصله) حرف اول نام کوچک نویسنده (.) عنوان کتاب (.) نوبت چاپ (.) محل نشر (:) ناشر (؛) سال انتشار (.) P (.) شماره صفحات (.) مثال:

نمونه انگلیسی:

Romenes GJ. Cunningham's manual. 15<sup>th</sup> ed. New York, NY: Oxford Univ Press; 1987.

نمونه فارسی:

Azizi F, Janghorbani M, Hatami H. Epidemiology and control of common disorders in Iran. 2<sup>nd</sup> ed. Tehran, Iran: Eshtiagh Publication; 2000. p. 558. [In Persian].

- اگر منبع مورد نظر فصلی از کتاب است:

نام خانوادگی (فاصله) حرف اول نام کوچک نویسنده آن فصل. عنوان فصل مورد نظر. در: نام خانوادگی (فاصله) حرف اول نام کوچک تدوین کننده ی کتاب. عنوان کتاب. نوبت چاپ. محل نشر: نام ناشر؛ سال انتشار. P. صفحات. مثال:

Bodly L, Bailey Jr. Urinary tract infection. In: Tailor R, editor. Family medicine. 6<sup>th</sup> ed. New York, NY: Springer; 2003. p. 807-13.

- منابع به صورت پایان نامه

نام خانوادگی نویسنده (فاصله) حرف اول نام کوچک نویسنده (.) عنوان پایان نامه (فاصله) [مقطع پایان نامه] (.) نام شهر، کشور (:) نام دانشکده (.) نام دانشگاه (؛) سال انتشار

- منابع به صورت الکترونیکی - مجله الکترونیکی روی اینترنت

نام خانوادگی (فاصله) حرف اول نام کوچک نویسنده (.) عنوان مقاله (.) نام اختتامی مجله الکترونیکی (فاصله) [online] (سال نشر (و ماه نشر در صورت لزوم) (؛) دوره (شماره) (:) [شماره صفحات یا قابها] (.) [روز، ماه و سال دسترسی] [cited] (؛) Available from (:) آدرس اینترنتی دسترسی مثال:

Mosharraf R, Hajian F. Occlusal morphology of the mandibular first and second premolars in Iranian adolescents. Inter J Dental Anthropol [Online] 2004; 5: [3 Screens] [cited 2006 Nov 13]; Available from: <http://www.jida.syllabapress.com/abstractsijda5.shtml>

منابع به صورت صفحه وب

نام خانوادگی (فاصله) حرف اول نام کوچک نویسنده [یا شرح پدیدآور] (.) عنوان (.) سال نشر در صورت دسترسی (:) [شماره صفحات یا قابها] [روز، ماه و سال دسترسی] [cited] (؛) Available from (:) آدرس اینترنتی دسترسی مثال:

Dentsply Co. BioPure (MTAD) Cleanser. [2 screens] [cited 2006 Nov 26]. Available from: [www.store.tulsadental.com/catalog/biopure.html](http://www.store.tulsadental.com/catalog/biopure.html)

- نمونه خوانی (**Proofreading**): یک نسخه از مقاله پیش از چاپ جهت انجام اصلاحات ضروری و بر طرف کردن اشکالات احتمالی برای نویسنده مسؤول ارسال می گردد که لازم است در کوتاه ترین زمان تغییرات مورد نظر مجله انجام داده، از طریق وبسایت مجله ارسال نماید.

- اختصارات و نشانه ها: تنها از اختصارات و نشانه های استاندارد استفاده شود و از ذکر عبارات های مخفف در عنوان و خلاصه مقاله خودداری گردد.

- توضیح کامل در مورد هر کدام از عبارات های اختصاری برای اولین بار در متن آورده شود، مگر این که مربوط به مقیاس ها و مقادیر استاندارد شناخته شده باشد.

- پس از انتشار، نسخه ای برای نویسنده مسؤول ارسال نخواهد شد و شماره های مجله از طریق سایت برای نویسندگان و خوانندگان قابل دسترسی می باشد.





## فهرست مطالب

### مقاله‌های پژوهشی

- ۱۳۵۶.....ارایه‌ی روشی به منظور تشخیص اختلال خفیف شناختی مبتنی بر آنتروپی تقریبی.....  
تهمینه شبانیان بروجنی، سعید کرمانی، مجید برکتین، مسعود کاشف‌پور
- ۱۳۶۲.....بررسی عامل ارثی صرع غیر سندرمی اتوزومی مغلوب در یک خانواده‌ی ایرانی به روش توالی‌یابی کامل اگزوم.....  
راضیه خالصی، مسعود گرشاسبی، محمود تولایی
- ۱۳۶۹.....بررسی مقایسه‌ای اثر والپروات سدیم و فلوکستین در بیماران مبتلا به سردردهای عروقی مغز توأم با سندرم خستگی مزمن.....  
مجید قاسمی، مهدیس خزاییلی، فریبرز خورش، سمیرا میرزایی
- ۱۳۷۵.....بررسی مقایسه‌ای ارتباط بین آلپوسی آندروژنیک و مصرف تریاک در مردان.....  
جلال مولودی، احمدرضا زمانی، فرحناز فاطمی نائینی، نیما فتاحی، آریوس امینی، محمد رمان مولودی
- بررسی فراوانی ژن‌های مقاومت به آمینوگلیکوزیدها در ایزوله‌های *Acinetobacter baumannii* جدا شده از بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه.....  
فاطمه امینی، حسن علی کریم‌پور، سیاوش وزیری، مهدی قادری، سعید محمدی، محسن عزیزی

## ارایه‌ی روشی به منظور تشخیص اختلال خفیف شناختی مبتنی بر آنتروپی تقریبی

تهمینه شبانیان بروجنی<sup>۱</sup>، سعید کرمانی<sup>۲</sup>، مجید برکتین<sup>۳</sup>، مسعود کاشف‌پور<sup>۴</sup>

## مقاله پژوهشی

## چکیده

**مقدمه:** رشد سریع بیماری آلزایمر نیاز به یافتن روشی مطمئن برای تشخیص زود هنگام بیماری را افزایش داده است. تحقیقات اخیر، نشان داده‌اند که تحلیل پیچیدگی سیگنال الکتروانسفالوگرام می‌تواند برای پیش‌بینی پیشرفت بیماری از مرحله‌ی اختلال خفیف شناختی به آلزایمر مفید باشد. این مطالعه با هدف بررسی آنتروپی تقریبی و ارایه‌ی راه‌کاری جهت استفاده از این شاخص برای تشخیص اختلال خفیف شناختی انجام شد.

**روش‌ها:** در این پژوهش، از الکتروانسفالوگرام مربوط به ۱۶ فرد سالم و ۱۱ بیمار استفاده شد. ضبط سیگنال مطابق با سیستم ۲۰-۱۰ بین‌المللی و به مدت ۳۰ دقیقه بود. در مرحله‌ی پیش پردازش، آرتیفکت‌ها هم به صورت دستی و هم با استفاده از فیلتر میان‌گذر حذف شدند. در مرحله‌ی پردازش با هدف تعیین پارامترهای مختلف آنتروپی تقریبی، سناریوهای مختلفی طراحی و اجرا شد. در نهایت، به کمک آزمون t نتایج ارزیابی و بررسی شدند تا ضمن بهینه نمودن شیوه‌نامه‌ی تعیین آنتروپی، کانال‌های مناسب برای تشخیص بیماری شناسایی شوند.

**یافته‌ها:** شیوه‌نامه‌ی جهت استخراج پیچیدگی مبتنی بر آنتروپی تقریبی تعیین شد که تفاوت آنتروپی افراد سالم و بیمار را معنی‌دارتر می‌نمود. همچنین، توسط آن برای تشخیص بیماری تعداد کانال‌ها به ۶ عدد افزایش یافت ( $P < 0.05$ ). این نتایج، با یافته‌های سایر مطالعات بر روی کاهش حجم مغز در بیماران مبتلا به اختلال خفیف شناختی مطابقت داشت.

**نتیجه‌گیری:** به کمک محاسبه‌ی آنتروپی برای کانال‌های مختلف، مشاهده شد که در بیماران مبتلا به اختلال خفیف شناختی، میزان پیچیدگی سیگنال کاهش پیدا کرده است.

**واژگان کلیدی:** الکتروانسفالوگرام، اختلال خفیف شناختی، بیماری آلزایمر، آنتروپی تقریبی

**ارجاع:** شبانیان بروجنی تهمینه، کرمانی سعید، برکتین مجید، کاشف‌پور مسعود. ارایه‌ی روشی به منظور تشخیص اختلال خفیف شناختی مبتنی بر

آنتروپی تقریبی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۴۰۷): ۱۳۶۱-۱۳۵۶

## مقدمه

بیماری آلزایمر (Alzheimer's disease) شایع‌ترین بیماری تخریب‌کننده‌ی رشته‌های عصبی و رایج‌ترین نوع زوال عقل است. تعداد مبتلایان به این بیماری در حدود ۳۵ میلیون نفر برآورد و پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۵۰، تا سه برابر افزایش یابد (۱). علایم بالینی بیماری آلزایمر، شامل اختلال پیش‌رونده در حافظه و سایر عملکردهای شناختی است. در شروع بیماری، هیچ‌گونه علامتی

وجود ندارد. بنابراین، تشخیص بیماری با استفاده از آزمایش‌های بالینی میسر نیست (۲).

از آن جایی که این بیماری درمان شناخته شده‌ای ندارد و داروها تنها باعث کند شدن پیشرفت بیماری می‌شوند، از این رو، یافتن یک راه مطمئن، مقرون به صرفه، قابل تکرار و غیر تهاجمی برای تشخیص زود هنگام و غربالگری بسیار ضروری است. به همین منظور، استفاده از سیگنال الکتروانسفالوگرام (Electroencephalogram یا EEG)

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه بیوالکتریک و مهندسی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی فن‌آوری‌های نوین علوم پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشیار، گروه فیزیک و مهندسی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی و گروه بیوالکتریک و مهندسی پزشکی، دانشکده‌ی فن‌آوری‌های نوین علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- استاد، گروه روان‌پزشکی و مرکز تحقیقات علوم رفتاری، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ایران

۴- دانشجوی دکتری، گروه بیوالکتریک و مهندسی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی فن‌آوری‌های نوین علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: kermani@med.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤؤل: سعید کرمانی

پارامترهای آنتروپی توجه شده است.

### روش‌ها

این پژوهش بر روی ۲۷ نفر که در مرکز تحقیقات علوم رفتاری بیمارستان نور و حضرت علی اصغر (ع) مورد بررسی قرار گرفته بودند، انجام شد. تمام آزمایش‌های متداول تشخیص اختلال خفیف شناختی (MCI) یا Mild cognitive impairment) برای همه‌ی این افراد انجام شد. همچنین، برای مشخص شدن وجود عوامل دیگر دمانس، برای این بیماران تصویربرداری تشخیصی MRI انجام شد. افرادی که در آزمون Mini-mental state examination (MMSE) نمرات ۲۶-۲۱ و در آزمون Neuropsychiatry unit cognitive assessment tool (NUCOG) نمرات ۸۷-۷۵ را کسب نمودند، به عنوان افراد مبتلا به MCI در گروه بیمار (مورد) و افراد با نمره‌ی MMSE بالای ۲۶ و نمره‌ی NUCOG بالای ۸۷ در گروه سالم (شاهد) قرار گرفتند. مشخصات و نمرات آزمون‌های روانی افراد در جدول ۱ آمده است. از کل تعداد ۲۷ نفر، ۱۱ نفر با تشخیص قطعی MCI در گروه مورد و ۱۶ نفر دیگر با تشخیص قطعی در گروه شاهد قرار گرفتند. از همگی افراد در حالت استراحت، با چشم بسته و مطابق با استاندارد بین‌المللی ۱۰-۲۰ (International 10-20 system) سیگنال EEG گرفته شد. دستگاه مورد استفاده، دستگاه دیجیتال GALILEO NT ۳۲ کاناله، مستقر در بیمارستان نور و حضرت علی اصغر (ع) بود. برای کاهش نویزهای محیطی، ثبت سیگنال در اتاق ایزوله انجام شد. در مرحله‌ی پیش پردازش، ابتدا تحت نظر متخصص، آرتیفکت‌های ایجاد شده به دلیل حرکت ماهیچه‌ها و چشم به کمک جعبه ابزار EEGLAB به صورت دستی حذف شدند. سپس، به دلیل هم‌پوشانی سیگنال EEG با سایر سیگنال‌های حیاتی و همچنین، تداخل آن با برق شهر، از فیلتر میان‌گذر استفاده شد. با بررسی فیلترهای مختلف و باندهای فرکانسی سیگنال، فیلتر میان‌گذر Hamming با پهنای گذر ۳۰-۰/۳ هرتز در این مطالعه مورد استفاده قرار گرفت.

می‌تواند بسیار مناسب باشد؛ چرا که علاوه بر غیر تهاجمی بودن، هزینه و عوارض جانبی روش‌های دیگر تشخیص پزشکی همانند Computed tomography scan (CT scan)، Single-photon emission computed tomography (SPECT)، Positron emission tomography (PET) و Magnetic resonance imaging (MRI)، را ندارد.

تحقیقات اخیر، نشان داده‌اند که استفاده از الکتروانسفالوگرام در تشخیص پیشرفت بالینی بیماری آلزایمر نتایج قابل قبولی داشته است (۳). بیماری آلزایمر، سه اثر اصلی بر روی سیگنال EEG می‌گذارد که عبارت از کند شدن (۵-۴)، کاهش پیچیدگی (۷-۶، ۳) و اختلال در هم‌زمانی کانال‌های مختلف سیگنال EEG (۸) می‌باشند. در حالت کلی، ویژگی‌های به دست آمده از سیگنال به دو دسته‌ی خطی و غیر خطی تقسیم می‌شوند (۹). ویژگی‌های غیر خطی سیگنال بسیاری از نواقص و محدودیت‌های روش‌های سنتی را رفع کرده‌اند (۹). پیچیدگی به ساختار پایه‌ی سیستم و میزان اطلاعات ذخیره شده در سری زمانی مربوط است. نشان داده شده است که مغز، یک سیستم غیر خطی با دینامیک‌های پیچیده می‌باشد. از این رو، استفاده از روش‌هایی بر مبنای تئوری سیستم‌های دینامیکی و نظریه‌ی پیچیدگی مورد استقبال قرار گرفته است. بسیاری از پژوهشگران، مفهوم آنتروپی را به عنوان شاخصی برای تعیین پیچیدگی سیگنال‌های غیر خطی معرفی می‌کنند (۱۰).

در این مطالعه، تأثیر بیماری بر پیچیدگی سیگنال و امکان استفاده از این تغییر برای تشخیص زود هنگام آن بررسی گردید. در این میان، آنتروپی تقریبی به عنوان روش کاربردی و قابل استفاده بسط پیدا کرده است. در آنتروپی تقریبی، احتمال یافتن یا قابل پیش‌بینی بودن یک الگوی مشخص در یک سری زمانی، با بررسی بی‌نظمی آن سری تعیین می‌شود. هدف از انجام این مطالعه، ارائه‌ی شیوه‌نامه‌ای جهت تدوین آنتروپی تقریبی و تعیین کانال‌هایی از سیگنال EEG بود که شدت شاخص آنتروپی آن‌ها به صورت معنی‌داری تحت تأثیر بیماری تغییر می‌کرد. در این مقاله، به طور خاص به طراحی الگوریتم پیش پردازش، انتخاب پنجره‌ی زمانی، طول هم‌پوشانی و بهینه کردن

جدول ۱. مشخصات و نمرات افراد شرکت کننده در مطالعه

مشخصات	گروه مورد (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	گروه شاهد (میانگین $\pm$ انحراف معیار)
سن	۴/۶ $\pm$ ۶۶/۴	۳/۹ $\pm$ ۶۵/۳
نمرات آزمایش MMSE	۰/۹ $\pm$ ۲۷/۶	۰/۸ $\pm$ ۲۹/۰
نمرات آزمایش NUCOG	۳/۶ $\pm$ ۸۲/۴	۳/۰ $\pm$ ۹۱/۱
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	۲/۲ $\pm$ ۲۵/۷	۳/۶ $\pm$ ۲۶/۶

MMSE: Mini-mental state examination; NUCOG: Neuropsychiatry unit cognitive assessment tool; BMI: Body mass index

$$\phi^m(r) = \frac{1}{N-m+1} \sum_{i=1}^{N-m+1} \ln(C_r^m(i))$$

در این رابطه  $N$  طول بردار،  $m$  بعد تعبیه و  $C_r^m(i) = \frac{v^m(i)}{N-m+1}$  احتمال دیدن بردار  $m$  مؤلفه‌ای در سری زمانی است.

در ابتدا، به بررسی تأثیر  $r$  و یافتن مقدار بهینه‌ی آن پرداخته شد. بدین منظور، ابتدا از سیگنال‌های معین استفاده شد. در این حالت، برای مقدار  $0.2$  انحراف معیار بهترین نتیجه حاصل شد. پس از آن، با بررسی مقدار به دست آمده بر روی سیگنال مورد استفاده، نتایج نشان دادند که بهترین مقدار برای  $r$ ،  $0.2$  برابر انحراف معیار می‌باشد. پس از به دست آمدن مقدار  $r$ ، به محاسبه‌ی مقدار طول مناسب پرداخته شد. بر اساس بررسی‌های انجام شده، طول داده ۲۵۶ نمونه و برابر یک ثانیه بود. پس از تعیین پارامترهای آنتروپی تقریبی، آنتروپی تمامی کانال‌ها محاسبه شد. سپس، با استفاده از آزمون  $t$  به یافتن تمایز معنی‌دار بین دو گروه پرداخته شد.

#### یافته‌ها

در شبیه‌سازی‌های انجام شده، آنتروپی تقریبی برای داده‌های کانال‌های Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7. F8, T3, T4, T5, T6, Cz, Fz و Pz محاسبه شد. مقدار آنتروپی تقریبی (میانگین  $\pm$  انحراف معیار) برای گروه شاهد و گروه مورد در جدول ۲ آمده است.

در مرحله‌ی پردازش، آنتروپی تقریبی یا ApEn به علت توانایی بالا در طبقه‌بندی سیستم‌های پیچیده انتخاب شد. این معیار در سال ۱۹۹۱ توسط Pincus معرفی گردید (۱۱). در مقایسه با روش‌های دیگر اندازه‌گیری پیچیدگی، آنتروپی تقریبی می‌تواند سیستم‌های پیچیده‌تری را طبقه‌بندی کند و برای طیف گسترده‌تری از سیستم‌ها قابل استفاده است.

در حقیقت، اگر دو دنباله در  $N$  نقطه مشابه باشند، آنتروپی تقریبی احتمال مشابه بودن در نقطه‌ی بعدی را بیان می‌کند. برای اولین بار، Bhattacharya آنتروپی تقریبی را برای آنالیز پیچیدگی سیگنال EEG استفاده کرد (۱۲). الگوریتم ApEn با مشخص کردن یک مقدار مثبت و صحیح  $m$  و یک عدد حقیقی  $r$  شروع می‌شود. پارامترهای  $m$  و  $r$  به ترتیب به طول بردار که بعد تعبیه‌ی (Embedding dimension) فضای مرحله (Phase space) نیز نامیده می‌شود و حداکثر فاصله‌ی مجاز بین دو بردار که فاصله‌ی میان دو نقطه در فضای مرحله می‌باشد، مربوط می‌شوند. همچنین، آنتروپی تقریبی به شدت نسبت به طول داده حساس می‌باشد.

برای سیگنال  $x(n) = x(1), x(2), \dots, x(N)$  با طول  $N$ ، الگوریتم ApEn به صورت زیر محاسبه می‌شود:

$$ApEn(m, r, N) = \phi^m(r) - \phi^{m+1}(r)$$

که تابع  $\phi$  به صورت زیر تعریف می‌شود:

جدول ۲. تحلیل نتایج آنتروپی تقریبی برای دو گروه شاهد و مورد

مقدار P	گروه شاهد (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	گروه مورد (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	الکتروود
۰/۱۸۰۳	۰/۶۲۳۹ $\pm$ ۰/۰۰۱۴	۰/۶۰۵۰ $\pm$ ۰/۰۰۳۶	Fp1
۰/۲۹۳۱	۰/۶۲۰۴ $\pm$ ۰/۰۰۰۳	۰/۶۱۱۰ $\pm$ ۰/۰۰۳۲	Fp2
۰/۲۶۲۳	۰/۵۹۶۴ $\pm$ ۰/۰۰۰۲	۰/۵۸۸۰ $\pm$ ۰/۰۰۳۱	F7
۰/۰۵۷۱	۰/۶۲۰۶ $\pm$ ۰/۰۰۲۳	۰/۵۹۲۰ $\pm$ ۰/۰۰۲۵	F3
۰/۰۱۱۸	۰/۶۰۵۰ $\pm$ ۰/۰۰۰۲	۰/۵۷۹۰ $\pm$ ۰/۰۰۳۱	Fz
۰/۰۲۸۰	۰/۶۰۹۱ $\pm$ ۰/۰۰۰۱	۰/۵۸۹۰ $\pm$ ۰/۰۰۲۶	F4
۰/۶۷۰۷	۰/۶۰۸۱ $\pm$ ۰/۰۰۰۹	۰/۶۰۲۰ $\pm$ ۰/۰۰۲۵	F8
۰/۶۹۰۷	۰/۵۹۵۴ $\pm$ ۰/۰۰۱۶	۰/۵۹۱۰ $\pm$ ۰/۰۰۲۹	T3
۰/۰۴۹۱	۰/۶۰۲۸ $\pm$ ۰/۰۰۱۷	۰/۵۸۷۰ $\pm$ ۰/۰۰۳۰	C3
۰/۰۱۰۷	۰/۵۹۵۲ $\pm$ ۰/۰۰۱۷	۰/۵۷۷۰ $\pm$ ۰/۰۰۳۲	Cz
۰/۰۴۵۱	۰/۵۹۷۶ $\pm$ ۰/۰۰۱۶	۰/۵۸۳۰ $\pm$ ۰/۰۰۳۰	C4
۰/۷۸۳۷	۰/۵۹۹۴ $\pm$ ۰/۰۰۲۳	۰/۵۸۶۰ $\pm$ ۰/۰۰۲۸	T4
۰/۹۶۵۸	۰/۵۸۰۵ $\pm$ ۰/۰۰۱۳	۰/۵۸۰۰ $\pm$ ۰/۰۰۳۲	T5
۰/۲۲۹۴	۰/۵۹۱۸ $\pm$ ۰/۰۰۱۵	۰/۵۸۲۰ $\pm$ ۰/۰۰۲۸	P3
۰/۰۲۲۵	۰/۵۹۴۵ $\pm$ ۰/۰۰۱۴	۰/۵۷۸۰ $\pm$ ۰/۰۰۲۹	Pz
۰/۲۹۴۵	۰/۵۹۱۴ $\pm$ ۰/۰۰۱۵	۰/۵۸۳۰ $\pm$ ۰/۰۰۲۸	P4
۰/۸۶۲۴	۰/۵۸۵۰ $\pm$ ۰/۰۰۱۵	۰/۵۸۸۰ $\pm$ ۰/۰۰۲۴	T6
۰/۶۹۸۳	۰/۵۷۷۵ $\pm$ ۰/۰۰۱۳	۰/۵۷۳۰ $\pm$ ۰/۰۰۲۹	O1
۰/۶۳۳۸	۰/۵۷۷۹ $\pm$ ۰/۰۰۱۳	۰/۵۷۳۰ $\pm$ ۰/۰۰۲۸	O2

سیگنال می‌شود. همچنین، این نتایج با نظریه‌ی دیگر محققان نیز هماهنگی و همخوانی دارد (۱۶-۱۵).

برای ارزیابی عملکرد این روش، ابتدا پارامترهای آنتروپی تقریبی تعیین و سپس به بررسی وجود تفاوت معنی‌دار این معیار میان دو گروه پرداخته شد. نتایج نشان داد که آنتروپی تقریبی در ۶ کانال تفاوت معنی‌داری دارد. نسبت به مطالعات قبلی (۱۷-۱۸، ۷)، در مطالعه‌ی حاضر مقدار P کمتری به دست آمد و همچنین، تعداد کانال‌ها به ۶ کانال افزایش یافت.

### تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از طرح تحقیقاتی به شماره‌ی ۳۹۴۰۲۸ مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد. نویسندگان از این معاونت جهت تأمین بودجه‌ی این طرح تحقیقاتی سپاسگزاری می‌نمایند.

مطابق با داده‌های جدول ۲، آنتروپی کانال‌های Fz، F4، C3، Cz، P4 و C4 برای افراد گروه مورد نسبت به گروه شاهد به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش یافت ( $P < 0/050$ ).

### بحث

برای تشخیص آلزایمر در مراحل نخست به ویژه مرحله‌ی MCI، از روش‌های مختلفی استفاده شده است. در این مطالعه، روش غیر خطی آنتروپی تقریبی به علت توانایی در طبقه‌بندی کردن سیستم‌های پیچیده، مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفت.

کرمانی و همکاران در دو مطالعه (۱۴-۱۳) به بررسی تغییرات حجم مغز افراد شرکت کننده در این پژوهش پرداختند و نشان دادند که در شروع بیماری، آتروفی و کاهش چگالی ماده‌ی خاکستری از نواحی تمپورال و فرونتال آغاز می‌شود. نتایج به دست آمده در این دو مقاله، با نتایج حاصل از این مقاله انطباق دارد. از بین رفتن بافت مغز، باعث کاهش تعداد نرون‌ها و در نتیجه، باعث کاهش پیچیدگی

### References

- Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali G, Wu Y, Prina M. World Alzheimer Report 2015, The global impact of dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. London, UK: Alzheimer's Disease International; 2015.
- Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2016; 12(4): 459-509.
- Dauwels J, Vialatte F, Cichocki A. Diagnosis of Alzheimer's disease from EEG signals: where are we standing? *Curr Alzheimer Res* 2010; 7(6): 487-505.
- Baker M, Akrofi K, Schiffer R, Boyle MW. EEG Patterns in Mild Cognitive Impairment (MCI) Patients. *Open Neuroimag J* 2008; 2: 52-5.
- Vialatte F, Cichocki A, Dreyfus G, Musha T, Rutkowski TM, Gervais R. Blind source separation and sparse bump modelling of time frequency representation of EEG signals: new tools for early detection of Alzheimer's disease. *Proceedings of the 2005 IEEE Workshop on Machine Learning for Signal Processing*; 2005 Sep 28-30; Mystic Hilton Mystic, CT, USA.
- Abasolo D, Hornero R, Espino P, Alvarez D, Poza J. Entropy analysis of the EEG background activity in Alzheimer's disease patients. *Physiol Meas* 2006; 27(3): 241-53.
- Abasolo D, Hornero R, Espino P, Poza J, Sanchez CI, de la Rosa R. Analysis of regularity in the EEG background activity of Alzheimer's disease patients with Approximate Entropy. *Clin Neurophysiol* 2005; 116(8): 1826-34.
- Dauwels J, Vialatte F, Musha T, Cichocki A. A comparative study of synchrony measures for the early diagnosis of Alzheimer's disease based on EEG. *Neuroimage* 2010; 49(1): 668-93.
- Subha DP, Joseph PK, Acharya UR, Lim CM. EEG signal analysis: a survey. *J Med Syst* 2010; 34(2): 195-212.
- Blachman N. The amount of information that y gives about X. *IEEE Transactions on Information Theory* 1968; 14(1): 27-31.
- Pincus SM. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88(6): 2297-301.
- Bhattacharya J. Complexity analysis of spontaneous EEG. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2000; 60(4): 495-501.
- Kermani S, Karimi Z, Barekatin M. Evaluation and estimation of gray matter volume using voxel-based morphometry of the brain magnetic resonance imaging (MRI) in normal elderly people and those with mild cognitive impairment. *J Isfahan Med Sch* 2015; 33(353): 1649-61. [In Persian].
- Karimi Z, Kermani S, Barekatin M. Diagnosis of mild cognitive impairment (MCI) via estimating the density of gray matter using voxel-based morphometry (VBM) in the brain magnetic resonance imaging (MRI). *J Isfahan Med Sch* 2016; 33(363): 2204-12. [In Persian].
- Whitwell JL, Petersen RC, Negash S, Weigand SD, Kantarci K, Ivnik RJ, et al. Patterns of atrophy differ among specific subtypes of mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2007; 64(8): 1130-8.
- Chetelat G, Landeau B, Eustache F, Mezenge F, Viader F, de la Sayette V, et al. Using voxel-based morphometry to map the structural changes associated with rapid conversion in MCI: a longitudinal MRI study. *Neuroimage* 2005; 27(4): 934-46.
- Zhenghui H, Pengcheng S. Regularity and

complexity of human electroencephalogram dynamics: applications to diagnosis of Alzheimers disease. Proceedings of the 18<sup>th</sup> International Conference on Pattern Recognition; 2006 Aug 20-24; Hong Kong, China.

18. Hornero R, Abasolo D, Escudero J, Gomez C. Nonlinear analysis of electroencephalogram and magnetoencephalogram recordings in patients with Alzheimer's disease. Philos Trans A Math Phys Eng Sci 2009; 367(1887): 317-36.

## Proposing an Approach for Diagnosis of Mild Cognitive Impairment Based on Approximate Entropy

Tahmineh Shabaniyan-Boroujeni<sup>1</sup>, Saeed Kermani<sup>2</sup>, Majid Barekatin<sup>3</sup>, Masoud Kashefpoor<sup>4</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** The highly increase of Alzheimer's disease among human lead to increasing the demand of finding a reliable way to diagnose its symptoms at the early stages. Recent researches in this area demonstrate that the signal complexity analysis of the electroencephalogram can be useful in prognosis the development of this illness form mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. The focus of this study was on approximate entropy and proposing an effective approach for using this criterion to diagnose the mild cognitive impairment.

**Methods:** In this research, the electroencephalograms of 16 normal subjects and 11 patients were used. The signals were captured based on 10-20 international system for 30 minutes. In the preprocessing phase, the artefacts were eliminated both by visually inspection by a specialist physician and using band pass filter. In the processing phase, different scenarios were considered and applied to define the different parameters of approximate entropy. Finally, the results were analyzed using t-test to optimize the define protocol of the entropy and find the appropriate channels for diagnosing the disease.

**Findings:** A protocol for extracting the complexity based on approximate entropy was determined, in which the difference of the entropy of normal subjects and patients were more remarkable. By using this protocol, the number of appropriate channels for diagnosing the disease increased ( $P < 0.05$ ). These results also showed decreasing the gray matter volume in the patients with mild cognitive impairment.

**Conclusion:** Using the entropy measurements for different channels of patients with mild cognitive impairment, demonstrate that the amount of complexity of signals decreased.

**Keywords:** Mild cognitive impairment, Electroencephalogram, Approximate entropy, Alzheimer's disease

**Citation:** Shabaniyan-Boroujeni T, Kermani S, Barekatin M, Kashefpoor M. **Proposing an Approach for Diagnosis of Mild Cognitive Impairment Based on Approximate Entropy.** J Isfahan Med Sch 2017; 34(407): 1356-61.

1- MSc Student, Department of Biomedical Engineering AND Student Research Committee, School of Advanced Medical Technology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Associate Professor, Department of Physics and Medical Engineering, School of Medicine AND Department of Biomedical Engineering, School of Advanced Medical Technology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Professor, Department of Psychiatry AND Behavioral Sciences Research Center, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- PhD Student, Department of Biomedical Engineering AND Student Research Committee, School of Advanced Medical Technology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Saeed Kermani, Email: kermani@med.mui.ac.ir

## بررسی عامل ارثی صرع غیر سندرمی اتوزومی مغلوب در یک خانواده‌ی ایرانی به روش توالی‌یابی کامل اگزوم

راضیه خالصی<sup>۱</sup>، مسعود گرشناسی<sup>۲</sup>، محمود تولایی<sup>۳</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** علت بیشتر موارد صرع ناشناخته است و عوامل ارثی می‌تواند در بروز آن نقش داشته باشد. امروزه، تحقیقات وسیعی در زمینه‌ی علل ایجاد صرع در حال انجام است. هدف از انجام این مطالعه، شناسایی ژن(های) عامل صرع غیر سندرمی با الگوی توارث اتوزومی مغلوب در یک خانواده‌ی ایرانی به روش توالی‌یابی کامل اگزوم بود.

**روش‌ها:** مطالعه‌ی حاضر، از نوع تجربی بود. DNA ژنومی از خون سه فرد مبتلا و یکی از افراد سالم خانواده، استخراج و توالی‌یابی اگزوم با پلت‌فورم Illumina HiSeq 2000 انجام شد. ابتدا، دسته‌بندی واریانت‌ها از نظر نوع، جایگاه جهش و فراوانی آللی و سپس، اولویت‌بندی آن‌ها با دو رویکرد انجام شد. توالی‌یابی سنگر برای تأیید واریانت (c.854C>T), (g.5780794G>A), (NM\_207111.3(RNF216): ژن RNF216 انجام شد.

**یافته‌ها:** از ۱۳۰۸۵۵ واریانت، حدود ۸۵ درصد از نوع تغییرات تک نوکلئوتیدی و ۱۵ درصد از نوع indels بودند. یک سوم تغییرات در نواحی بین ژنی و اینترونی، یک سوم در 3',5'UTR و یک سوم در نواحی اگزومی و جایگاه پیرایش بودند. از نظر فراوانی آللی در پایگاه داده‌ی ExAC و ۱۰۰۰ ژنوم، به ترتیب ۳/۸ درصد و ۳/۴ درصد واریانت‌ها، فراوانی آللی کمتر از ۰/۰۱ داشتند. با اعمال هر دو رویکرد، واریانت (c.854C>T), (g.5780794G>A), (NM\_207111.3(RNF216): ژن RNF216 به عنوان کاندیدا شناسایی شد، اما ارتباط این واریانت در همه‌ی اعضای خانواده تأیید نگردید.

**نتیجه‌گیری:** توالی‌یابی اگزوم به ابزاری جهت مطالعه‌ی عوامل ژنتیکی بیماری‌های مندلی تبدیل شد، اما با محدودیت‌هایی نیز همراه بود. در صورت قرار گرفتن واریانت در نواحی غیر کد شونده‌ی ژنوم، هتروژنی کلینیکی، تشخیص نادرست بیماری، فنوکپی، محدودیت‌های تکنیکی و آنالیز واریانتی، می‌تواند موانعی برای شناسایی واریانت عامل بیماری محسوب شوند که باعث عدم موفقیت در شناسایی ژن عامل بیماری در این خانواده شده‌اند.

**واژگان کلیدی:** تشنج صرعی، توالی‌یابی DNA، شناسایی ژن کاندید

**ارجاع:** خالصی راضیه، گرشناسی مسعود، تولایی محمود. بررسی عامل ارثی صرع غیر سندرمی اتوزومی مغلوب در یک خانواده‌ی ایرانی به روش

توالی‌یابی کامل اگزوم. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۴۰۷): ۱۳۶۸-۱۳۶۲

### مقدمه

صرع، به عنوان شایع‌ترین و شناخته شده‌ترین اختلال دستگاه عصبی پس از سکته‌ی مغزی و قلبی، بیشترین فراوانی را در جمعیت‌های انسانی دارد. بیش از ۵۰ میلیون نفر در سراسر دنیا به این بیماری مبتلا هستند (۱-۲). بررسی علت بروز صرع در طول قرن‌ها، همواره یکی از مشکلات مهم پزشکان بوده است (۳-۴). این بیماری در بیشتر موارد، ایدیوپاتیکی و فاقد علت مشخصی است و عوامل ارثی ممکن است در بروز آن نقش داشته باشند (۵-۸). در ۴۰ درصد مبتلایان به

صرع، عامل ژنتیک دخیل است.

صرع‌های ژنتیکی را می‌توان بر اساس مکانیسم‌های توارثی طبقه‌بندی کرد. سه گروه اصلی برای آن‌ها شناسایی شده است؛ اختلالات مندلی که یک لوکوس اصلی می‌تواند عامل ایجاد بیماری باشد، بیماری‌های پیچیده یا غیر مندلی که می‌تواند حاصل میان‌کنش چندین لوکوس ژنتیکی با عوامل محیطی باشد یا در نتیجه‌ی الگوی توارث مادری DNA میتوکندریایی ایجاد شوند و اختلالات کروموزومی که مبتلایان، حامل یک ناهنجاری سیتوزنتیکی هستند (۹).

۱- دانشجوی دکتری، گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده‌ی علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۲- استادیار، گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده‌ی علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۳- دانشیار، مرکز تحقیقات ژنتیک، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌اله الاعظم (عج)، تهران، ایران

نویسنده‌ی مسؤؤل: مسعود گرشناسی



رویکرد اول:

- ۱- واریانت‌های مترادف حذف شدند و تمرکز روی واریانت‌های نامترادف نواحی آگزونی قرار گرفت.
- ۲- بر اساس میزان فراوانی آللی موجود در پایگاه‌های داده فیلتر و واریانت‌هایی با فراوانی آللی بالاتر از ۰/۱ حذف شدند.
- ۳- واریانت‌ها با اعمال الگوی توارث اتوزومی مغلوب اولویت‌بندی شدند (۱۴).

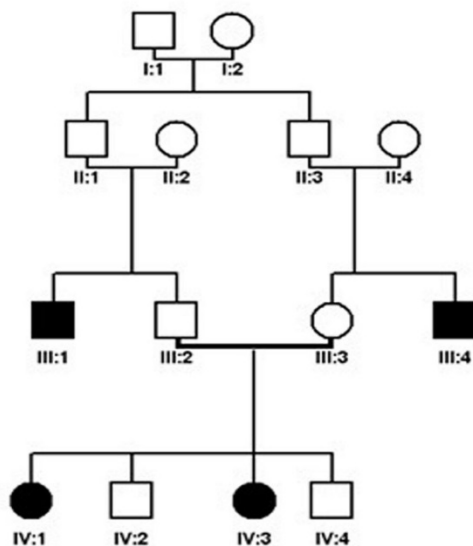
رویکرد دوم:

- ۱- ابتدا واریانت‌ها در دو گروه واریانت‌های تک نوکلئوتیدی و گروه Indels تقسیم‌بندی شدند. در این مرحله، برای هر گروه از واریانت‌ها، واریانت‌های مترادف و واریانت‌های نواحی ایترونی و بین ژنی حذف شدند.
- ۲- الگوی توارث اتوزومی مغلوب روی واریانت‌ها اعمال شد.
- ۳- واریانت‌ها بر اساس فراوانی آللی در پایگاه‌های داده اولویت‌بندی شدند.

سپس، تأیید جهش RNF216 و تفکیک آن در خانواده به روش توالی‌یابی سنگر (Sanger sequencing) انجام شد.

### یافته‌ها

افراد مبتلا توسط پزشک متخصص مغز و اعصاب معاینه و بیماری صرع در افراد تشخیص داده شد. شجره‌نامه‌ی خانوادگی در شکل ۱ قابل مشاهده است.



شکل ۱. شجره‌نامه‌ی خانوادگی. توالی‌یابی آگزوم برای افراد III:3، III:4، III:1، IV:1، IV:3 انجام شد. نمونه‌های III:2 و III:1 در دسترس نبودند.

به دلیل شیوع به نسبت بالای این بیماری در دنیا، امروزه تحقیقات وسیعی در زمینه‌ی علل ایجاد صرع و راه‌کارهای جلوگیری از بروز آن در حال انجام است (۱۱-۱۰). پیشرفت‌های اخیر در زمینه‌ی تکنولوژی توالی‌یابی نسل جدید (NGS یا Next-generation sequencing)، به ویژه توالی‌یابی کامل آگزوم (Whole exome sequencing یا WES)، کشف اساس بیماری‌های ژنتیکی انسانی را متحول کرده است (۱۳-۱۲). بنابراین، با توجه به شیوع بالای این بیماری در ایران و مطالعات اندکی که در زمینه‌ی شناسایی عوامل ژنتیکی دخیل در ایجاد این بیماری صورت گرفته است، این مطالعه با هدف بررسی عامل ارثی صرع غیر سندرمی با الگوی توارث اتوزومی مغلوب (حاصل ازدواج خویشاوندی) و به طور احتمالی مونوزئیک در یک خانواده‌ی ایرانی به روش توالی‌یابی کامل آگزوم انجام شد.

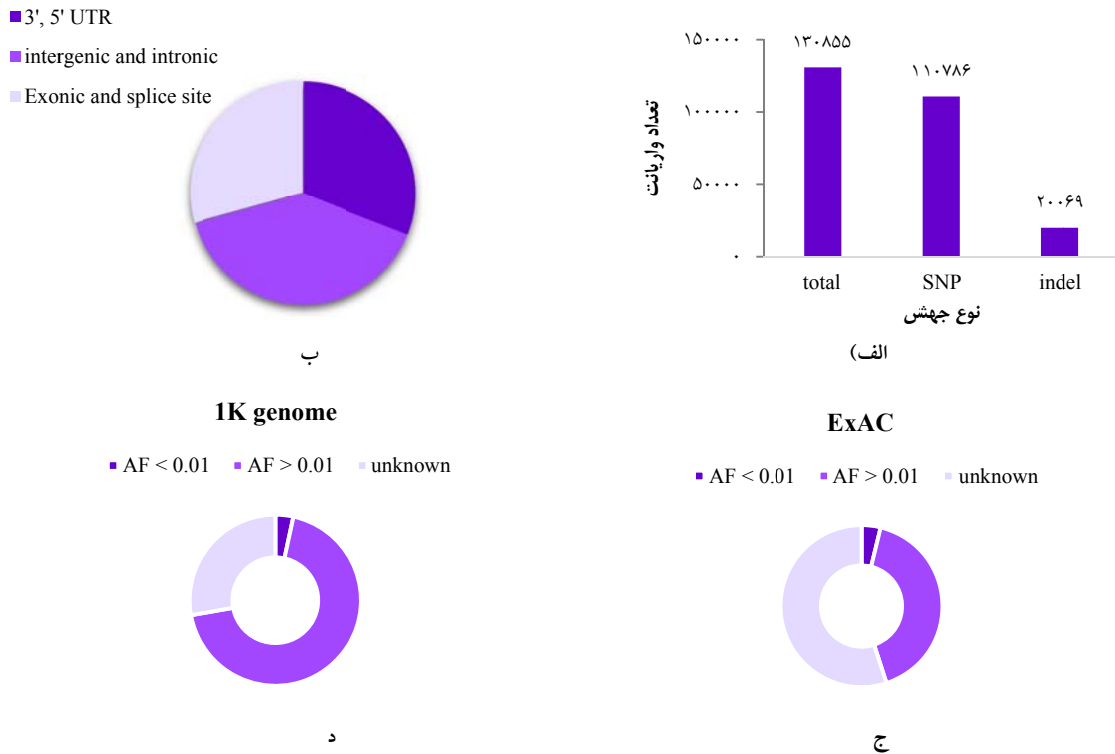
### روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر از نوع تجربی بود. نمونه‌ی خون ۳ فرد مبتلا و یک فرد سالم در لوله‌های حاوی ماده‌ی ضد انعقاد Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) جمع‌آوری گردید. این مطالعه، توسط کمیته‌ی اخلاق پزشکی دانشگاه تربیت مدرس تأیید و فرم رضایت‌نامه توسط اعضای خانواده تکمیل شد. استخراج DNA به روش ترسیب نمکی انجام و غلظت و کیفیت DNA از طریق نانودراپ و الکتروفورز روی ژل آگارز ۱ درصد بررسی شد.

سپس، توالی‌یابی کامل آگزوم توسط شرکت BGI Tech (هنگ‌کنگ) با استفاده از پلت‌فرم Illumina HiSeq 2000 (ایلوئینا، آمریکا) انجام شد. DNA ژنومی به صورت تصادفی به قطعات ۲۰۰-۱۵۰ جفت بازی خرد و آداپتورهایی به دو انتهای قطعات متصل شد. پس از تکثیر قطعات، به دام اندازی آگزوم روی ۵۰ نانوگرم DNA با استفاده از کیت Nextera Rapid Capture Exome (ایلوئینا، آمریکا) صورت گرفت و قطعات DNA از هر دو انتها توالی‌یابی شدند. کیفیت به دام اندازی آگزوم و میزان پوشش، با نرم‌افزار GATK ارزیابی شد.

در مرحله‌ی بعد، خوانش با استفاده از نرم‌افزار BWA نسخه‌ی 0.5.9، با ژنوم مرجع UCSC hg19 هم‌ردیف شدند. از نرم‌افزارهای SAMtools و Annovar برای شناسایی و تفسیر واریانت‌ها استفاده شد.

داده‌های خام از نظر موقعیت ژنومی، نوع جهش و فراوانی آللی در پایگاه‌های داده‌ی ExAC و ۱۰۰۰ ژنوم بررسی شدند. سپس، جهت دستیابی به واریانت‌ها (های) کاندیدای عامل بیماری، اولویت‌بندی با دو رویکرد زیر انجام شد:



شکل ۲. دسته‌بندی واریانت‌ها بر اساس (الف) نوع جهش، (ب) جایگاه جهش، (ج) فراوانی آللی در پایگاه داده‌ی ExAC و (د) ۱۰۰۰ ژنوم  
 SNP: Single nucleotide polymorphism

Indels، تمرکز روی واریانت‌های نواحی اگزونی و پیرایش قرار گرفت و تعداد واریانت‌ها به ترتیب به ۱۷۱۱۵ و ۷۶۶ مورد کاهش یافت. سپس، با اعمال الگوی توارث، تعداد واریانت‌های بد معنی به ۹۷ مورد رسید و همگی موارد Indels حذف شدند. در ادامه، با حذف واریانت‌هایی با فراوانی آللی بیشتر از ۰/۰۱، تنها واریانت NM\_207111.3(RNF216): (g.5780794G>A), (c.854C>T) ژن RNF216 باقی ماند (شکل ۳).

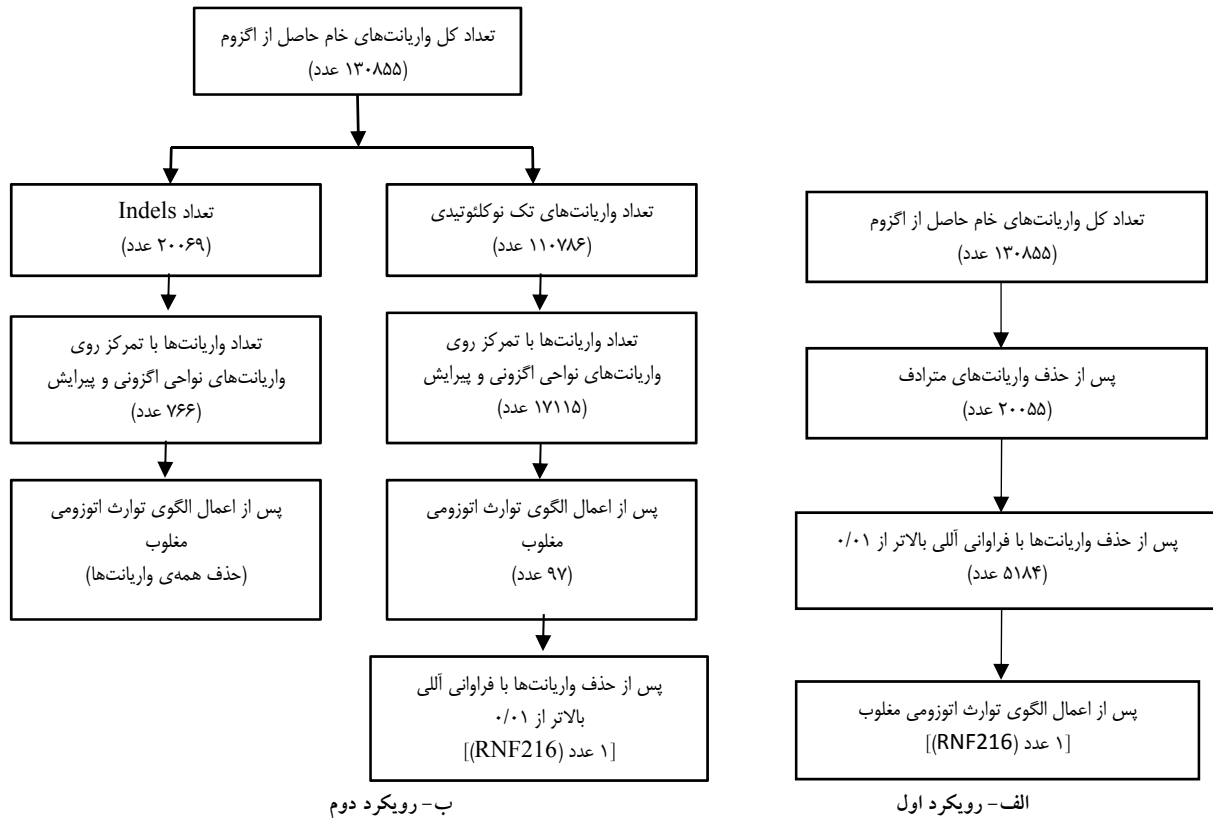
ژن RNF216 (NM\_207111.3)، روی کروموزوم شماره ۷ قرار دارد. در اگزون ۴ این ژن در موقعیت ژنومی ۵۷۸۰۷۹۴، تغییر G>A رخ داده است (NM\_207111.3(RNF216): (g.5780794G>A), (c.854C>T)). نتایج حاصل از توالی‌یابی یکی از افراد مبتلا که ژنوتیپ آن در توالی‌یابی اگزوم مشخص نشده بود، تفکیک این واریانت در خانواده را تأیید نکرد (شکل ۴).

### بحث

صرع، جدی‌ترین اختلال عصبی در دنیا و فراوانی آن ۱-۲ درصد است (۱۵) و یکی از مشکلات مهم سلامت در کشورهای در حال توسعه و به ویژه در ایران می‌باشد (۱۶). عوامل مختلفی مانند ژنتیک و محیط، می‌توانند در بروز صرع دخیل باشند (۱۵).

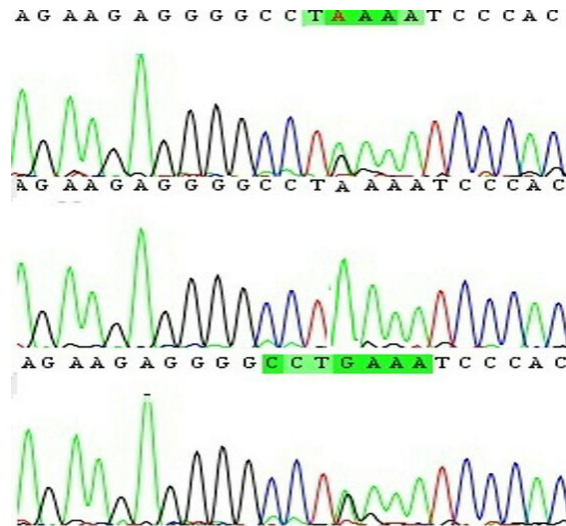
تعداد کل واریانت‌ها، ۱۳۰۸۵۵ مورد بود. از این میان، ۱۱۰۷۸۶ مورد (۸۴/۶۶ درصد) از نوع تغییرات تک نوکلئوتیدی (SNVs) یا Single nucleotide variants) و ۲۰۰۶۹ مورد (۱۵/۳۴ درصد) از نوع Indels بودند (شکل ۲-الف). از نظر جایگاه جهش، ۳۹/۷ درصد در نواحی بین ژنی و اینترونی، ۳۱ درصد در نواحی 3',5'UTR و مابقی (۲۹/۳ درصد) در نواحی اگزونی و جایگاه پیرایش ایجاد شده بودند (شکل ۲-ب). در پایگاه داده‌ی ExAC و ۱۰۰۰ ژنوم، به ترتیب ۳/۸ درصد و ۳/۴ درصد واریانت‌ها، فراوانی آللی کمتر از ۰/۰۱ و ۴۱/۲ درصد و ۶۸/۸ درصد، فراوانی آللی بیشتر از ۰/۰۱ داشتند و در ۵۵/۰ درصد و ۲۷/۸ درصد، فراوانی آللی نامشخص بود (شکل ۲-ج و د).

در رویکرد اول، با حذف واریانت‌های مترادف و تمرکز روی واریانت‌های نامترادف نواحی اگزونی، تعداد واریانت‌ها از ۱۳۰۸۵۵ به ۲۰۰۵۵ کاهش یافت. سپس، با حذف واریانت‌هایی با فراوانی آللی بیشتر از ۰/۰۱، تعداد واریانت‌ها به ۵۱۸۴ رسید. در آخر، با اعمال الگوی توارث اتوزومی مغلوب، تنها واریانت NM\_207111.3(RNF216): (g.5780794G>A), (c.854C>T) ژن RNF216 باقی ماند (شکل ۳). در رویکرد دوم، برای هر دو گروه واریانت‌های بد معنی و



شکل ۳. رویکردهای فیلتر کردن واریانتهای و تعداد آنها پس از هر مرحله فیلتراسیون

امروزه، به دنبال موفقیت در انجام پروژه‌ی ژنوم انسان، می‌توان ژن عامل صرع ژنتیکی را شناسایی کرد. این کار، نیازمند مطالعه‌ی خانواده‌هایی با چند عضو مبتلا می‌باشد که بیماری آن‌ها به خوبی تشخیص داده شده باشد. در این نوع صرع، توارث مندلی کلاسیک دیده می‌شود (اتوزومال غالب، مغلوب یا وابسته به X)، و در گروه صرع‌های ایدوپاتیک قرار می‌گیرند (۱۷). صرع‌های ایدوپاتیک مندلی، نادرند و همگی آن‌ها مسؤول کمتر از ۱ درصد تمام موارد صرع می‌باشند (۹). نقش عوامل ژنتیکی در ایجاد این نوع صرع با بروز خانوادگی و هم‌خوانی کلینیکی در مطالعات دوقلوها آشکار شده است (۱۷). شناسایی ژن‌های مسؤول، بینش باارزشی درباره‌ی مکانیسم مولکولی عامل صرع ایجاد می‌کند و مطالعه‌ی آن‌ها برای پیشبرد دانش ما از اساس پاتوژنز صرع ایدوپاتیک ضروری است (۹). تا کنون بیشتر موارد صرع‌های ایدوپاتیک مندلی مورد مطالعه، صفات اتوزومی غالب با نفوذ کاهش یافته و تظاهرات کلینیکی متغیر را نشان داده‌اند. این مطالعات، منجر به شناسایی ژن‌های عامل صرع می‌شوند و اغلب آن‌ها زیر واحدهای کانال یونی عصبی هستند (۱۸). موارد اتوزومی مغلوب، در ابتدا برای زیر مجموعه‌ای از خانواده‌های مبتلا به صرع رولاندیک خانوادگی پیشنهاد و با روش پیوستگی



شکل ۴. نتایج حاصل از تأیید واریانتهای (c.854C>T), (g.5780794G>A) ژن RNF216 به ترتیب از بالا به پایین در مادر (III:3)، یکی از افراد مبتلا با ژنوتیپ مشخص (IV:1) و فرد مبتلا با ژنوتیپ نامشخص (IV:3). مادر، ژنوتیپ AG و فرد IV:1، ژنوتیپ AA دارند، پس از توالی‌یابی سنگر (Sanger sequencing) فرد IV:3، ژنوتیپ AG را نشان داد که با الگوی توارث اتوزومی مغلوب مطابقت نداشت.

ناحیه‌ی ۱۵q برای آن‌ها شناسایی شد. به علاوه، در یک خانواده‌ی بزرگ برای مبتلایان به صرع‌های میوکلونیک و تونیک-کلونیک عمومی با توارث اتوزومی مغلوب، ناحیه‌ی ۱۶p۱۳ نقشه‌یابی شد. همچنین، در مطالعه‌ای در کشور ترکیه، یک لوکوس برای صرع‌های ایدیوپاتیک در ناحیه‌ی ۳۳-۹p۳۱ شناسایی شد (۱۸).

می‌توان گفت که مطالعه در زمینه‌ی صرع‌های ایدیوپاتیک اتوزومی غالب نسبت به شکل مغلوب، بسیار بیشتر است و از آن جایی که تنها چند لوکوس برای برخی از انواع صرع‌های اتوزومی مغلوب گزارش شده و هیچ ژنی به عنوان عامل این نوع صرع‌ها شناسایی نشده است، پاتوژنز این اختلالات هنوز ناشناخته باقی مانده است. بنابراین، مطالعه بر روی اشکال اتوزومی مغلوب صرع‌های ایدیوپاتیک خانوادگی بسیار حایز اهمیت است. از این رو، در مطالعه‌ی حاضر، به جستجوی عامل ارثی صرع اتوزومی مغلوب در موارد خانوادگی پرداخته شد.

امروزه، NGS توانایی شناسایی همه‌ی انواع تغییرات ژنتیکی در سرتاسر ژنوم انسان در حد جفت باز در یک آزمایش منفرد را دارد. این روش بسیار سریع‌تر و کارآمدتر از روش‌های سنتی است (۱۹) و توانایی بی‌نظیری در شناسایی واریانت‌های نادر دارد (۲۰). توالی‌یابی اگزوم، یکی از کاربردهای NGS است و به سرعت به ابزاری جهت مطالعه‌ی عوامل ژنتیکی بیماری‌های مندلی تبدیل شده است (۲۱). بسیاری از واریانت‌های عامل بیماری‌های مندلی شامل سندرم Miller (۲۲) و سندروم Kabuki به این روش شناسایی شده‌اند (۲۳).

تمایز واریانت‌های عامل بیماری از میان تعداد زیاد واریانت‌های ژنومی، چالش بزرگی است که از طریق یک سری مراحل فیلتر کردن ممکن می‌شود (۲۰). بر اساس نوع و جایگاه جهش، می‌توان واریانت‌ها را اولویت‌بندی کرد. جهش‌های تغییر چارچوب، ایجادکننده‌ی کدون پایان و جایگاه پیرایش، نسبت به سایر واریانت‌ها اثر بیشتری دارند (۲۴). در این مطالعه، بر روی واریانت‌های نامترادف نواحی اگزونی تمرکز شد. یکی دیگر از مراحل فیلتر کردن، در نظر گرفتن فراوانی آللی واریانت‌ها در پایگاه‌های داده‌ی عمومی است (۲۳). در این مطالعه، واریانت‌هایی با فراوانی آللی بالاتر از ۰/۱ در پایگاه‌های داده‌ی ExAC و ۱۰۰۰ ژنوم، حذف شدند. الگوی توارث بیماری نیز در فیلتر کردن واریانت‌ها بسیار حایز اهمیت است؛ با این فرض، پدر و مادر برای واریانت عامل بیماری، ناقل اجباری و افراد مبتلا، هموزیگوت موتان هستند (۲۴).

یکی از محدودیت‌های توالی‌یابی اگزوم در شناسایی واریانت‌های عامل بیماری، این است که با این روش، تنها مطالعه‌ی ۱ درصد ژنوم انسان (نواحی کد شونده به پروتئین) امکان پذیر می‌باشد (۲۵، ۲۶). به علاوه، نتایج حاصل از طرح ENCODE نشان می‌دهد که نواحی غیر کد شونده‌ی زیادی وجود دارند که عملکرد بیولوژیکی مهمی دارند و می‌توانند نقش مهمی در ایجاد بیماری‌ها داشته باشند (۲۵). بنابراین، در صورتی که واریانت عامل بیماری در نواحی غیر کد شونده‌ی ژنوم باشد، امکان شناسایی آن از طریق توالی‌یابی اگزوم وجود ندارد. همچنین، ممکن است یک واریانت ژنومی ساختاری یا یک Indel بزرگ، طی توالی‌یابی اگزوم شناسایی نشود.

به علاوه، محدودیت‌های تکنیکی و آنالیز واریانتی مانند فقدان پوشش برخی واریانت‌ها، تفسیر نادرست آن‌ها و مباحث بیوانفورماتیک مربوط به خوانش واریانتی در توالی‌یابی اگزوم، می‌تواند مانعی برای شناسایی واریانت عامل بیماری محسوب شود. از طرفی، وجود هتروژنی کلینیکی، تشخیص نادرست بیماری و فنوکپی، ممکن است روی راهبرد فیلتر کردن واریانت‌ها اثر بگذارد و باعث از دست رفتن برخی واریانت‌ها شود (۲۶). همه‌ی این عوامل، می‌توانند دلیل عدم موفقیت در شناسایی واریانت عامل بیماری در این خانواده باشد. در نهایت، با وجود این محدودیت‌ها، عواملی مانند مقرون به صرفه بودن این روش نسبت به توالی‌یابی کامل ژنوم و تمرکز آن روی حجم مهم‌تری از ژنوم (اگزوم) (۲۷)، پیشنهاد کردند که توالی‌یابی کامل اگزوم، رویکرد آزمایشگاهی مناسب‌تری جهت مطالعه‌ی واریانت‌های عامل بیماری در این خانواده است.

به علاوه، حدود ۴۰ درصد انواع صرع، اساس ژنتیکی کمپلکس (پیچیده) دارند (۲۸). صرع‌های کمپلکس، اغلب به صورت اسپورادیک ظاهر می‌یابند و از الگوی توارث مندلی پیروی نمی‌کنند (۲۹). در شجره‌نامه‌ی مورد بررسی، چند مورد فرد مبتلا وجود داشتند و الگوی توارث اتوزومی مغلوب برای این خانواده محتمل‌تر بود. با این حال، نمی‌توان نوع توارث پیچیده را برای این شجره‌نامه به طور کامل رد کرد. از این رو، دلیل دیگر برای نرسیدن به جواب در این خانواده، می‌تواند همین قضیه باشد که عامل بیماری به طور الزامی از الگوی مغلوب (که پیش‌فرض این مطالعه بوده است)، تبعیت نمی‌کند و می‌تواند به شیوه‌ی غالب و یا غالب با نفوذ متغیر و یا حتی شیوه‌ی توارث پیچیده به ارث رسیده باشد. بنابراین، یکی از اقدامات بعدی، می‌تواند بررسی

در داده‌های خام اگزوم، ژنوتیپ برخی از افراد برای برخی واریانت‌ها تعیین نشده بود. یکی از این واریانت‌ها، واریانت NM\_207111.3(RNF216): (g.5780794G>A), (c.854C>T) RNF216 است که ژنوتیپ آن برای یکی از افراد مبتلا مشخص نبود. از آن جایی که فراوانی آللی این واریانت در پایگاه داده‌ی ExAC و ۱۰۰۰ ژنوم، پایین‌تر از ۰/۱ و به ترتیب ۰/۰۱۸۹۴ و

ژنتیک پزشکی با شماره‌ی ۵۲د/۱۶۸۵ است که با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس به انجام رسید. بدین‌وسیله، نگارندگان مراتب قدردانی خود را از افراد خانواده به دلیل همکاری آن‌ها در اجرای این مطالعه ابراز می‌دارند.

واریانت‌هایی باشد که از الگوی غیر از الگوی مغلوب پیروی می‌کنند.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل بخشی از پایان‌نامه‌ی مصوب دکتری تخصصی

### References

- Seyfried TN, Glaser GH. A review of mouse mutants as genetic models of epilepsy. *Epilepsia* 1985; 26(2): 143-50.
- Neligan A, Sander JW. The incidence and prevalence of epilepsy. In: Sander JW, Rugg-Gunn FJ, Smalls JE, editors. *Epilepsy 2009: from benchside to bedside. A practical guide to epilepsy. Lecture notes from the Twelfth Epilepsy Teaching Weekend, 18-20 September 2009, St. Anne's College, Oxford. West Hartford, CT: International League Against Epilepsy (UK Chapter) and National Society for Epilepsy. p. 15-21.*
- Niedermeyer E. *The Epilepsies. diagnosis and management.* Baltimore-Munich, Germany: Urban and Schwarzenberg, 1990.
- Goetz C. *Textbook of Clinical neurology.* 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2007.
- Rowland LP, Pedley TA. *Merritt's neurology.* 12<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2009.
- Ropper A, Samuels M, Klein J. *Adams and Victor's principles of neurology.* 10<sup>th</sup> ed. New York, NY: Mc Graw-Hill; 2014.
- Manford M. Assessment and investigation of possible epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70(Suppl 2): I13-I18.
- Parton M, Cockerell OC. Epilepsy-the etiology and pathogenesis. *The Pharmaceutical Journal* 2009, [Online]. Available from: URL: <http://www.pharmaceutical-journal.com/learning/learning-article/epilepsy-the-aetiology-and-pathogenesis/10976755.article>.
- Johnson MR. *The genetic contribution to epilepsy: the known and missing heritability.* Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2011.
- Alasvand ZM, Mirnajafi-Zadeh J, Fathollahi Y, Palizvan MR. Anticonvulsant effect of bilateral injection of N6-cyclohexyladenosine into the CA1 region of the hippocampus in amygdala-kindled rats. *Epilepsy Res* 2001; 47(1-2): 141-9.
- Palizvan MR, Fathollahi Y, Semnani S. Epileptogenic insult causes a shift in the form of long-term potentiation expression. *Neuroscience* 2005; 134(2): 415-23.
- Koboldt DC, Larson DE, Sullivan LS, Bowne SJ, Steinberg KM, Churchill JD, et al. Exome-based mapping and variant prioritization for inherited Mendelian disorders. *Am J Hum Genet* 2014; 94(3): 373-84.
- Majewski J, Schwartzenuber J, Lalonde E, Montpetit A, Jabado N. What can exome sequencing do for you? *J Med Genet* 2011; 48(9): 580-9.
- Stitzel NO, Kiezun A, Sunyaev S. Computational and statistical approaches to analyzing variants identified by exome sequencing. *Genome Biol* 2011; 12(9): 227.
- Lewis KD, Bear BJ. *Manual of School Health: A handbook for school nurses, educators, and health professional.* 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2008.
- Rodenburg R, Meijer AM, Dekovic M, Aldenkamp AP. Family factors and psychopathology in children with epilepsy: a literature review. *Epilepsy Behav* 2005; 6(4): 488-503.
- Arruda WO. Etiology of epilepsy a prospective study of 210 cases. *Arq Neuropsiquiatr* 1991; 49(3): 251-4.
- Leppert MF, Singh NA. Nonsyndromic seizure disorders: epilepsy and the use of the internet to advance research. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2003; 4: 437-57.
- Gilissen C, Hoischen A, Brunner HG, Veltman JA. Unlocking Mendelian disease using exome sequencing. *Genome Biol* 2011; 12(9): 228.
- Heinzen EL, Depondt C, Cavalleri GL, Ruzzo EK, Walley NM, Need AC, et al. Exome sequencing followed by large-scale genotyping fails to identify single rare variants of large effect in idiopathic generalized epilepsy. *Am J Hum Genet* 2012; 91(2): 293-302.
- Teer JK, Mullikin JC. Exome sequencing: the sweet spot before whole genomes. *Hum Mol Genet* 2010; 19(R2): R145-R151.
- Ng SB, Buckingham KJ, Lee C, Bigham AW, Tabor HK, Dent KM, et al. Exome sequencing identifies the cause of a Mendelian disorder. *Nat Genet* 2010; 42(1): 30-5.
- Ng SB, Bigham AW, Buckingham KJ, Hannibal MC, McMillin MJ, Gildersleeve HI, et al. Exome sequencing identifies MLL2 mutations as a cause of Kabuki syndrome. *Nat Genet* 2010; 42(9): 790-3.
- Bamshad MJ, Ng SB, Bigham AW, Tabor HK, Emond MJ, Nickerson DA, et al. Exome sequencing as a tool for Mendelian disease gene discovery. *Nat Rev Genet* 2011; 12(11): 745-55.
- ENCODE Project Consortium. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature* 2012; 489(7414): 57-74.
- Gilissen C, Hoischen A, Brunner HG, Veltman JA. Disease gene identification strategies for exome sequencing. *Eur J Hum Genet* 2012; 20(5): 490-7.
- Lee S, Abecasis GR, Boehnke M, Lin X. Rare-variant association analysis: study designs and statistical tests. *Am J Hum Genet* 2014; 95(1): 5-23.
- Dibbens LM, Heron SE, Mulley JC. A polygenic heterogeneity model for common epilepsies with complex genetics. *Genes Brain Behav* 2007; 6(7): 593-7.
- Mulley JC, Scheffer IE, Harkin LA, Berkovic SF, Dibbens LM. Susceptibility genes for complex epilepsy. *Hum Mol Genet* 2005; 14(Spec No. 2): R243-R249.

## Investigation of Inherited Causes of Autosomal Recessive Non-syndromic Epilepsy in an Iranian Family Using Whole Exome Sequencing Method

Raziyeh Khalesi<sup>1</sup>, Masoud Garshasbi<sup>2</sup>, Mahmood Tavallaei<sup>3</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** The cause of epilepsy in most of cases is unknown but inherited causes can play a role in its incidence. Recently, many researches have been conducted in the field of epilepsy. The aim of this study was to identify gene(s) responsible in an Iranian family with autosomal recessive non-syndromic epilepsy using whole exome sequencing (WES) method.

**Methods:** In this experimental study, genomic DNA was extracted from whole blood belonging to three affected persons and a healthy individual and whole exome sequencing was performed using Illumina Hiseq2000 platform. At first, variants classification were carried out based on mutation types, position of the mutation and their allele frequencies and then, prioritization was performed via two approaches. Sanger sequencing was carried out for RNF216 confirming the variant [NM\_207111.3 (RNF216): (g.5780794G > A), (c.854C > T)].

**Findings:** From 130855 variants, 85% were single nucleotide variants and 15% were indels. One third of them located in intergenic and intronic regions, one third located in 3' and 5' UTRs and one third located in exonic and splice site regions. 3.8% and 3.4% of variants had allele frequencies below 0.01 in ExAC and 1000 genome project databases, respectively. By using the two prioritization approaches, a variant in RNF216 gene [NM\_207111.3 (RNF216): (g.5780794G > A), (c.854C > T)] was selected as a prior candidate. However, this variant did not co-segregate with the disease in all of the members of this family.

**Conclusion:** Exome sequencing has been considered as a tool for studying genetic causes of Mendelian disorders; but it has some limitations. Mutation in the non-coding regions of the genome, clinical heterogeneity of disease, wrong clinical diagnosis, phenocopy, and technical and analytical limitations can be considered as a reason that we could not find gene(s) responsible for the disease in this family.

**Keywords:** Epileptic seizures, DNA sequencing, Candidate gene identification

**Citation:** Khalesi R, Garshasbi M, Tavallaei M. Investigation of Inherited Causes of Autosomal Recessive Non-syndromic Epilepsy in an Iranian Family Using Whole Exome Sequencing Method. J Isfahan Med Sch 2017; 34(407): 1362-8.

1- PhD Student, Department of Medical Genetics, School of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

2- Assistant Professor, Department of Medical Genetics, School of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

3- Associate Professor, Genetic Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Corresponding Author:** Masoud Garshasbi, Email: masoudgarshasbi@modares.ac.ir



## بررسی مقایسه‌ای اثر والپروات سدیم و فلوکستین در بیماران مبتلا به سردردهای عروقی مغز توأم با سندرم خستگی مزمن

مجید قاسمی<sup>۱</sup>، مهدیس خزاییلی<sup>۲</sup>، فریبرز خورش<sup>۳</sup>، سمیرا میرزایی<sup>۲</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** میگرن از شایع‌ترین علل سردرد است که به صورت سردردهای ضربان‌دار ظاهر می‌شود. درصدی از بیماران میگرنی دچار سندرم خستگی مزمن هستند. این سندرم، شامل ضعف بدن بیش از ۶ ماه همراه با اختلالات عصبی و دردهای عضلانی می‌باشد. یکی از درمان‌های مرسوم میگرن، داروی سدیم والپروات می‌باشد. در مطالعات اخیر، فلوکستین نیز به عنوان داروی پیش‌گیری کننده در میگرن استفاده شده که در مواردی مؤثر بوده است. از این رو، مطالعه‌ی حاضر، با هدف بررسی و مقایسه‌ی اثربخشی سدیم والپروات و فلوکستین در بیماران مبتلا به میگرن توأم با سندرم خستگی مزمن انجام شد.

**روش‌ها:** مطالعه‌ی حاضر از نوع کارآزمایی بالینی بود و در آن، ۶۴ بیمار مبتلا به میگرن توأم با سندرم خستگی مزمن بررسی شدند. بیماران به دو گروه ۳۲ نفری تقسیم شدند و به صورت جداگانه تحت درمان روزانه با فلوکستین ۲۰ میلی‌گرم و سدیم والپروات ۴۰۰ میلی‌گرم به مدت ۸ هفته قرار گرفتند. سپس، بیماران این دو گروه از نظر نمره‌ی شدت سردرد و فرکانس سردرد مقایسه شدند. به منظور تحلیل نتایج، از آزمون‌های آماری t و ANOVA استفاده گردید.

**یافته‌ها:** میانگین نمره‌ی سردرد پس از مصرف فلوکستین و سدیم والپروات به ترتیب ۲۲/۸۲ و ۳۴/۸۳ درصد کاهش داشت. میانگین فرکانس سردرد نیز در گروه مصرف کننده‌ی فلوکستین، ۲۳/۶۸ درصد و در گروه مصرف کننده‌ی سدیم والپروات، ۴۰/۵۴ درصد کاهش یافت.

**نتیجه‌گیری:** با احتساب این نتایج، می‌توان برداشت کرد که هر دو دارو اثر مثبتی در درمان میگرن توأم با سندرم خستگی مزمن داشتند، اما سدیم والپروات مؤثرتر بود. همچنین، اثربخشی فلوکستین در افراد با زمینه‌ی افسردگی بیشتر مشهود بود.

**واژگان کلیدی:** میگرن، سندرم خستگی مزمن، فلوکستین، سدیم والپروات

**ارجاع:** قاسمی مجید، خزاییلی مهدیس، خورش فریبرز، میرزایی سمیرا. بررسی مقایسه‌ای اثر والپروات سدیم و فلوکستین در بیماران مبتلا به سردردهای عروقی مغز توأم با سندرم خستگی مزمن. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۴۰۷): ۱۳۷۴-۱۳۶۹

### مقدمه

سردرد به صورت احساس درد در هر ناحیه از سر یا گردن تعریف شده است و می‌تواند علل مختلفی داشته باشد. سردرد بر اساس دسته‌بندی International classification of headache disorders (ICHD) به انواع مختلف تقسیم‌بندی می‌شود.

میگرن، یک سندرم نورولوژیک شایع است که شامل سردردهای عود کننده‌ی یک طرفه یا دو طرفه با شدت متوسط تا شدید است. این سردردها می‌توانند بین ۷۲-۲ ساعت در هر حمله طول بکشند و به طور معمول، همراه با تهوع، فتوفوبی و فتوفوبی است که با فشارهای روزانه

تشدید می‌یابد (۱-۲). شایع‌ترین علایم میگرن، سردرد ضربانی (با شیوع ۸۵ درصد)، فتوفوبی (با شیوع ۸۰ درصد) و فتوفوبی (با شیوع ۷۶ درصد) می‌باشد. حداکثر شیوع میگرن در سنین ۳۵-۴۵ سال است و در سطوح اقتصادی پایین‌تر و سفیدپوستان شایع‌تر می‌باشد (۱). در مطالعات جمعیتی، میزان شیوع سالانه ی میگرن در آمریکا، ۱۳ درصد بوده است، که ۱۸ درصد زنان و ۷ درصد مردان را شامل شده است (۳). در شهر اصفهان نیز از بین ۷۶۴ بیمار مراجعه کننده با سردرد، ۱۱ درصد افراد مبتلا به سردرد میگرنی بوده‌اند. به طور تقریبی، ۹۰ درصد مبتلایان به میگرن، سردردهای متوسط

۱- استادیار، گروه داخلی اعصاب و مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشجوی پزشکی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشیار، گروه داخلی اعصاب و مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

مبتلا به میگرن، علایمی مشابه سندرم خستگی مزمن را تجربه می‌کنند. از این رو، احتمال می‌رود که مکانیزم‌های میگرن در پاتوفیزیولوژی (Pathophysiology) سندرم خستگی مزمن نقش داشته باشد.

هدف از درمان بیماران مبتلا به میگرن، کاهش شدت و فراوانی حملات میگرنی آن‌ها است؛ به گونه‌ای که بیشترین اثربخشی و کمترین عوارض را تجربه نمایند (۱۰).

یکی از مهم‌ترین درمان‌هایی که امروزه در مورد میگرن استفاده می‌شود، داروی والپروات سدیم (Sodium valproate) است که در درمان میگرن اثر شناخته شده‌ای دارد (۱۰). این دارو، از جمله داروهای تصویب شده برای پیش‌گیری از میگرن است که از سال ۱۹۸۸ به این منظور به کار می‌رود. مکانیزم آن افزایش GABA (GABA) Gama amino butyric acid، کاهش تخلیه‌ی نورون‌های سروتونینرژیک (Serotonergic)، تحریک پذیری نورون‌ها، کاهش ترشح پرولاکتین (Prolactin) و افزایش اندروژن انکفالین‌ها (Enkephalin androgen) در مغز می‌باشد. اثرات جانبی عمده‌ی این دارو، شامل تهوع، اختلالات گوارشی، سرگیجه، خواب‌آلودگی و مسمومیت کبدی است.

فلوکستین (Fluoxetine) نیز که در دسته‌ی داروهای مهارکننده‌ی انتخابی گیرنده‌های سروتونین (Serotonin) قرار می‌گیرد، اثر پیش‌گیری‌کننده‌ی بالایی در درمان میگرن دارد (۱۱-۱۳). از سوی دیگر، این دارو در درمان سندرم خستگی مزمن نیز استفاده شده است (۱۰). فلوکستین، ممکن است سبب تهوع، سردرد، اضطراب، بی‌خوابی و اختلال عملکرد جنسی شود. علاوه بر این، مصرف آن در اوایل درمان، باعث تأثیر روی اکستراپیرامیدال (Extrapyramidal)، بروز دیسکینزی (Dyskinesia) و واکنش‌های دیستونی (Dystonic reactions) و در صورت زیاده‌روی در مصرف، منجر به بروز سندرم سروتونین می‌شود.

به علت علایم مزمن و مکرر میگرن و سندرم خستگی مزمن، کاهش کیفیت زندگی بیماران مبتلا و همچنین، بار اقتصادی سنگین ابتلا به این دو بیماری، درمان آن‌ها بسیار حایز اهمیت می‌باشد. با این حال، تاکنون مطالعات محدودی در زمینه‌ی بررسی شیوع سندرم خستگی مزمن در افراد مبتلا به میگرن صورت گرفته و در ایران نیز گزارشی در این رابطه ارائه نشده است.

### روش‌ها

این پژوهش، یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی شده و بدون کورسازی بود و هدف اصلی آن، بررسی مقایسه‌ای اثر والپروات سدیم و فلوکستین در بیماران مبتلا به سردردهای عروقی مغز

تا شدید را تحمل می‌کنند که ۷۵ درصد آن‌ها در دوره‌های سردرد فاقد توانایی کار کردن می‌باشند و ۳۳ درصد آن‌ها طی این حمله‌ها به استراحت کامل نیاز دارند. همین امر، هزینه‌های اقتصادی زیادی را موجب می‌سازد. ۶۲ درصد افراد مبتلا به میگرن، در طول یک ماه حداقل ۱-۲ اپیزود سردرد را متحمل می‌شوند (۱). طبق مطالعات انجام شده، میگرن مزمن، بار بیشتری را نسبت به میگرن اپیزودیک به جامعه متحمل می‌سازد (۴).

سندرم خستگی مزمن (Chronic fatigue syndrome) به ضعف مداوم یا عودکننده‌ی غیر قابل توجیه بدن اطلاق می‌شود که حداقل به مدت ۶ ماه وجود داشته، با استراحت برطرف نشده و ارتباطی با میزان فعالیت روزانه نداشته باشد. این سندرم، با اختلال در اعمال عصبی-شناختی، تغییر کیفیت خواب و علایم سوماتیک همراه است. علایم سوماتیک شامل گلودرد، دردهای عضلانی و مفصلی، سردرد و کسالت بعد از فعالیت می‌باشند (۵). تشخیص سندرم خستگی مزمن بر اساس علایم بالینی صورت می‌گیرد. سازمان National institute for health and clinical excellence (NICE)، معیارهای بالینی ابتلا به سندرم خستگی مزمن را با ۸ علامت شامل اختلال در حافظه یا تمرکز، درد چند مفصلی، گلودرد، سردرد جدید، حساسیت غدد لنفاوی، اختلالات خواب، درد یا خشکی عضلانی و کسالت بعد از فعالیت بر می‌شمارد؛ زمانی که علاوه بر دوره‌ی ضعف ۶ ماهه، حداقل ۴ مورد از ۸ مورد پیش‌گفته در بیمار مشاهده گردد، وجود این سندرم در بیمار محرز می‌شود (۶). شیوع سندرم خستگی مزمن، بین ۲/۸-۰/۰۰۷ درصد در جمعیت بزرگسالان در آمریکا گزارش شده است. بیشترین شیوع در سنین بین ۳۰-۴۰ سال و در زنان، شایع‌تر از مردان می‌باشد (۷). در نهایت، سندرم خستگی مزمن باعث اختلال واضح در عملکرد روزمره می‌شود. ثلث این بیماران، فاقد توانایی کار کردن هستند و ثلث دیگر تنها به صورت مقطعی توانایی کار کردن دارند (۷).

سندرم خستگی مزمن با سایر بیماری‌های عملکردی (Functional) نظیر فیبرومیالژی (Fibromyalgia)، اختلالات مفصل تمپورومندیبولار (Temporomandibular joint disorders)، سندرم روده‌ی تحریک پذیر (Irritable bowel syndrome) و میگرن همراهی دارد (۸).

به علت همراهی این اختلالات عملکردی با یکدیگر، علایم و ویژگی‌های مشابه بیماران و درمان‌های مشابه، نظریه‌ای توسط محققان مطرح شده است که همه‌ی این اختلالات عملکردی، علایمی از یک فرایند زیست پزشکی (Biomedical) و روان‌شناختی (Psychological) هستند که سندرم افزایش حساسیت سنترال (Central) نامیده می‌شود (۹). آمار نشان می‌دهد ۶۷ درصد افراد



پاسخ به درمان شامل کاهش در شدت و فرکانس و مدت سردرد در بیماران بود. بیماران در ابتدا و انتهای مداخله، از نظر آنزیم‌های کبدی و Complete blood count (CBC) بررسی شدند. لازم به ذکر است که شرکت در طرح تحقیقاتی، تأثیری در نوع داروی انتخابی بیمار نداشت و دارو تنها بر اساس صلاح‌دید پزشک تجویز گردید.

در این تحقیق، نمره‌ی سردرد (VAS) به صورت عددی بین ۱۰-۱ بر اساس شدت سردرد توسط بیماران تعیین گردید (۱۰ به معنی بالاترین درد تجربه شده توسط فرد در طول زندگی). فرکانس سردرد نیز به صورت تعداد دفعات سردرد در طول هفته اندازه‌گیری شد.

در این مطالعه، میانگین نمره‌ی سردرد در افراد مبتلا به میگرن توأم با سندرم خستگی مزمن، قبل و بعد از مصرف فلوکستین در یک گروه و قبل و بعد از مصرف سدیم والپروات در گروه دیگر اندازه‌گیری شدند. در نهایت، این دو مقدار با یکدیگر مقایسه شدند.

به منظور تحلیل نتایج، از نرم‌افزار تحلیلی آماری MINITAB نسخه‌ی ۱۴ استفاده گردید. جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها، از آزمون‌های Independent t و ANOVA استفاده شد. در این آزمون،  $P < 0/05$  در تمامی مقایسه‌ها (با در نظر گرفتن قابلیت اطمینان ۹۵ درصد) به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

میانگین نمره‌ی سردرد پس از مصرف فلوکستین، کاهش ۲۲/۸۲ درصد را به دنبال داشت؛ در حالی که پس از مصرف سدیم والپروات، کاهش نمره‌ی سردرد ۳۴/۸۳ درصد بود. میانگین فرکانس سردرد نیز در گروه مصرف‌کننده‌ی فلوکستین ۲۳/۶۸ درصد کاهش یافت، اما در گروه مصرف‌کننده‌ی سدیم والپروات، این کاهش ۴۰/۵۴ درصد بود. از بین ۳۲ نفر مصرف‌کننده‌ی سدیم والپروات نیز ۲ نفر از افزایش وزن و ۱ نفر از تومور شکایت داشتند که با ادامه‌ی مصرف دارو بهبود یافت. همچنین، از بین ۳۲ نفر مصرف‌کننده‌ی فلوکستین، ۷ نفر دچار احساس سوزش سردل شدند که منجر به قطع دارو نشد. با احتساب این نتایج، می‌توان این گونه برداشت کرد که علاوه بر اثر مثبت هر دو دارو در درمان میگرن توأم با سندرم خستگی مزمن، استفاده از داروی سدیم والپروات در این افراد نتیجه‌ی بهتری را به همراه داشته است.

### بحث

امروزه، بیشتر محققان سعی می‌کنند داروهای جدید در درمان میگرن را با داروهای رایج اما قدیمی‌تر مقایسه کنند. با این وجود، اغلب کارآزمایی‌های بالینی انجام شده در تعیین اثربخشی فلوکستین به دلیل حجم نمونه‌ی کم یا عدم طراحی صحیح روش مطالعه، دارای نتایج

(میگرن) توأم با سندرم خستگی مزمن مراجعه‌کننده به کلینیک نورولوژی بیمارستان الزهراء (س) اصفهان در نیمه‌ی دوم سال ۱۳۹۳ بود (کد ثبت کشوری کارآزمایی: IRCT2016062828680N1). معیارهای ورود به مطالعه، شامل ابتلای تأیید شده به میگرن، وجود معیارهای سندرم خستگی مزمن، موافقت فرد برای شرکت در مطالعه، عدم ابتلا به بیماری‌های نورولوژیک و عدم حساسیت به سدیم والپروات، فلوکستین و ترکیبات مشابه بود. همچنین، مقرر گردید در صورت بروز حساسیت یا عوارض سدیم والپروات یا فلوکستین، عدم مراجعات بعدی بیمار، مصرف نامرتب دارو و استفاده از روش‌های درمانی دیگر در خلال مطالعه، بیمار از مطالعه خارج شود. ابتلای به میگرن از معیارهای ICHD2 (معیارهای بین‌المللی سردرد که توسط انجمن بین‌المللی سردرد استخراج گردید) با تشخیص پزشک متخصص و معاینه‌ی بالینی تعیین شد و جهت تشخیص سندرم خستگی مزمن، از معیارهای NICE استفاده گردید.

معیارهای پیش‌گفته، از طریق پرسش‌نامه‌های توزیع شده در بین بیماران مبتلا به میگرن تعیین گردید. شایان ذکر است محتوای پرسش‌نامه‌ها به گونه‌ای تنظیم شده بود که فرد شرکت‌کننده، بتواند علائم خود را از بین معیارهای سندرم خستگی مزمن انتخاب کند و بدین صورت برای آنان تشخیص سندرم خستگی مزمن داده شد. سپس، افرادی که دارای معیارهای میگرن توأم با سندرم خستگی مزمن بودند، وارد مرحله‌ی بعدی مطالعه شدند.

بر همین اساس، ۶۴ نفر از بیماران مراجعه‌کننده به کلینیک نورولوژی که دارای معیارهای ورود بودند، انتخاب و به روش تصادفی‌سازی بلوکی در دو گروه ۳۲ نفری توزیع شدند. در ابتدا، اطلاعات مربوط به بیماری و ویژگی‌های سردرد میگرن نظیر شدت، مدت، فرکانس و نوع آن از بیماران سؤال و در پرسش‌نامه‌ی ویژه‌ی که به همین منظور تهیه شده بود، ثبت گردید. شدت سردرد در این بیماران بر اساس میانگین نمره‌ی سردرد Visual analogue scale (VAS) و فرکانس سردرد در طول هفته اندازه‌گیری گردید. برای کلیه‌ی بیماران قبل از ورود به مطالعه و در طول آن، معاینه‌ی دقیق عصبی و سیستمیک و آزمایش‌های معمول انجام شد.

در ادامه، بیماران گروه اول تحت درمان روزانه با داروی والپروات سدیم ۴۰۰ میلی‌گرم و بیماران گروه دوم تحت درمان روزانه با داروی فلوکستین ۲۰ میلی‌گرم قرار گرفتند. در پایان هفته‌ی ششم، شرکت‌کنندگان با مراجعه‌ی مجدد، تحت ارزیابی بالینی قرار گرفتند و بار دیگر، شدت و مدت سردرد، فرکانس سردرد و عوارض دارویی در آن‌ها بررسی شد. بیماران در مقاطع زمانی ماهانه، به صورت حضوری و در موارد معذوریت به صورت تلفنی پی‌گیری شدند و چارت فرکانس و شدت حملات سردرد ایشان کنترل گردید.

تمایلی به مصرف طولانی مدت این دارو ندارند. این موضوع، خود می تواند عاملی محدود کننده در مصرف طولانی مدت فلوکستین باشد. لازم به ذکر است افرادی که با استفاده از داروی فلوکستین بهبودی زیادی حاصل کرده بودند، بر اساس پرسشنامه‌ی استاندارد Beck (Beck depression inventory) از نظر افسردگی مورد بررسی مجدد قرار گرفتند. این پرسشنامه شامل ۲۱ سؤال چهار گزینه‌ای است و برای تعیین حضور و شدت افسردگی به کار می‌رود. نمرات بالاتر در آن، نشان دهنده‌ی افسردگی شدیدتر می‌باشد. اعتبار نسخه‌ی فارسی این پرسشنامه برای ارزیابی افسردگی در مطالعات پیشین تأیید شده است (۱۸). نتایج حاکی از آن بود که در حدود ۶۰ درصد این افراد، دارای پیش‌زمینه‌ی افسردگی متوسط رو به بالا بودند و از لحاظ امتیاز پرسشنامه افسردگی Beck، امتیاز بالایی می‌گرفتند. بنابراین، حدس زده می‌شود که علت بهبود میگرن در این بیماران، کاهش علائم افسردگی بوده است.

در پژوهش‌های مشابه، به تأثیر مثبت فلوکستین در میگرن همراه با زمینه‌های افسردگی اشاره شده است (۱۹). در مطالعه‌ی Finocchi و همکاران نیز بهترین دارو در درمان میگرن همراه با افسردگی اساسی، گروه داروهای Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) از جمله فلوکستین معرفی شده‌اند که با نتایج این پژوهش مطابقت دارد (۲۰).

با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه که با حجم نمونه‌ی بالا و حذف اثر عوامل مخدوش کننده‌ی احتمالی صورت پذیرفت و همچنین، مقایسه‌ی آن با سایر تحقیقات انجام شده، به عنوان یک نتیجه‌گیری کلی می‌توان گفت که هر دو دارو اثر مثبتی در درمان میگرن توأم با سندرم خستگی مزمن دارند، اما استفاده از سدیم والپروات نتیجه‌ی بهتری را به دست می‌دهد. همچنین، اثربخشی فلوکستین بیشتر در افراد با زمینه‌ی افسردگی بیشتر مشهود بود که با نتیجه‌ی سایر مطالعات مبنی بر کاربرد فلوکستین در درمان میگرن همراه با افسردگی مطابقت دارد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دکتری حرفه‌ای پزشکی عمومی است که با شماره‌ی طرح ۳۹۳۲۹۲ در معاونت تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به تصویب رسید و با حمایت‌های علمی و مالی این معاونت اجرا شد. پژوهشگران از حمایت‌های بی‌دریغ و همه جانبه‌ی ایشان سپاسگزاری می‌نمایند.

غیر قابل استنادی می‌باشند. بر اساس جستجوهای پژوهشگران، مطالعه‌ی مشابه مطالعه‌ی حاضر در زمینه‌ی درمان میگرن توأم با سندرم خستگی مزمن انجام نشده بود و این طرح، یکی از اولین مطالعات کارآزمایی بالینی در مورد تأثیر و مقایسه‌ی دو داروی سدیم والپروات و فلوکستین بود. داروی سدیم والپروات در سال‌های اخیر در درمان میگرن از کارایی بالایی برخوردار بوده است و بر اساس مطالعات انجام شده، در ۶۰ درصد بیماران کاهش شدت یا فرکانس سردرد را به دنبال داشته است (۱۴). در این مطالعه، نشان داده شد که علاوه بر این، سدیم والپروات در درمان میگرن در افراد مبتلا به سندرم خستگی مزمن نیز تأثیر مثبتی دارد. نتایج مربوط به اثربخشی سدیم والپروات در درمان میگرن در این مطالعه، با نتایج مطالعات قبلی نظیر مطالعه‌ی Evengard و Klimas مطابقت دارد (۵). اگر چه در هیچ مطالعه‌ی اثربخشی سدیم والپروات بر سندرم خستگی مزمن بررسی نشده بود. در این مطالعه، نشان داده شد که علاوه بر این، سدیم والپروات در درمان میگرن در افراد مبتلا به سندرم خستگی مزمن نیز تأثیر مثبتی دارد.

کاربرد فلوکستین در پیش‌گیری از میگرن در چندین مطالعه رضایت‌بخش بوده است و میگرن، نوعی بیماری سروتونینرژیک قلمداد شده است که مهار گیرنده‌های سروتونین توسط فلوکستین، باعث کاهش علائم در افراد مبتلا به میگرن شده است (۱۳-۱۱). با این وجود، در مطالعات دیگر اثربخشی فلوکستین در درمان میگرن به صورت کامل ثابت نشده است (۱۵). همچنین، از آن جایی که فلوکستین نسبت به سایر درمان‌های میگرن عوارض کمتری داشته و در بارداری نیز قابل مصرف بوده و یک بار در روز مصرف می‌شود، رویکرد مثبتی به استفاده از آن وجود دارد (۱۵). در این مطالعه نیز تأثیر مثبت فلوکستین در درمان میگرن مشاهده شد. نتایج این مطالعه از نظر اثربخشی فلوکستین در درمان میگرن با مطالعه‌ی d'Amato و همکاران مطابقت داشت (۱۱). هر چند در مقایسه با سدیم والپروات، این تأثیر کمتر بود. علاوه بر این، فلوکستین از نظر خاصیت درمانی نتایج مثبتی بر سندرم خستگی مزمن داشت که می‌تواند ناشی از پاتوژنز احتمالی افزایش حساسیت سروتونینی در افراد مبتلا به سندرم خستگی مزمن باشد (۷). در سایر مطالعات، اثر فلوکستین در درمان سندرم خستگی مزمن با دارونما تفاوتی نداشته است (۱۷-۱۶).

یکی از عوارض اصلی داروی فلوکستین، عوارض گوارشی شدید آن برای بیمار است. در تحقیق حاضر نیز در حدود ۲۰ درصد از مصرف کنندگان با این عوارض مواجه شدند و اعلام داشتند که

### References

1. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the

United States: data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001; 41(7): 646-57.

2. Cutrer FM. Pathophysiology of migraine. *Semin Neurol* 2010; 30(2): 120-30.
3. Bajwa ZH, Sabahat A. Acute treatment of migraine in adults. *UpToDate* 2013 [Online]. [cited 2013 Jan 10]; Available from: URL: [http://iranuptodate.ir/contents/mobipreview.htm?20/4/4/21194?source=see\\_link](http://iranuptodate.ir/contents/mobipreview.htm?20/4/4/21194?source=see_link)
4. Bigal ME, Serrano D, Reed M, Lipton RB. Chronic migraine in the population: burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. *Neurology* 2008; 71(8): 559-66.
5. Evengard B, Klimas N. Chronic fatigue syndrome: probable pathogenesis and possible treatments. *Drugs* 2002; 62(17): 2433-46.
6. Gilje AM, Soderlund A, Malterud K. Obstructions for quality care experienced by patients with chronic fatigue syndrome (CFS)--a case study. *Patient Educ Couns* 2008; 73(1): 36-41.
7. Afari N, Buchwald D. Chronic fatigue syndrome: a review. *Am J Psychiatry* 2003; 160(2): 221-36.
8. Aaron LA, Burke MM, Buchwald D. Overlapping conditions among patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and temporomandibular disorder. *Arch Intern Med* 2000; 160(2): 221-7.
9. Jason LA, Richman JA, Rademaker AW, Jordan KM, Plioplys AV, Taylor RR, et al. A community-based study of chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med* 1999; 159(18): 2129-37.
10. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 55(6): 754-62.
11. d'Amato CC, Pizza V, Marmolo T, Giordano E, Alfano V, Nasta A. Fluoxetine for migraine prophylaxis: a double-blind trial. *Headache* 1999; 39(10): 716-9.
12. Moja PL, Cusi C, Sterzi RR, Canepari C. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) for preventing migraine and tension-type headaches. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3): CD002919.
13. Koch HJ, Jurgens TP. Antidepressants in long-term migraine prevention. *Drugs* 2009; 69(1): 1-19.
14. Freitag FG, Collins SD, Carlson HA, Goldstein J, Saper J, Silberstein S, et al. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology* 2002; 58(11): 1652-9.
15. Punay NC, Couch JR. Antidepressants in the treatment of migraine headache. *Curr Pain Headache Rep* 2003; 7(1): 51-4.
16. Friedberg F, Jason LA. Chronic fatigue syndrome and fibromyalgia: clinical assessment and treatment. *J Clin Psychol* 2001; 57(4): 433-55.
17. Rimes KA, Chalder T. Treatments for chronic fatigue syndrome. *Occup Med (Lond)* 2005; 55(1): 32-9.
18. Ghassemzadeh H, Mojtabei R, Karamghadiri N, Ebrahimkhani N. Psychometric properties of a Persian-language version of the Beck Depression Inventory--Second edition: BDI-II-PERSIAN. *Depress Anxiety* 2005; 21(4): 185-92.
19. Hamel E. Serotonin and migraine: biology and clinical implications. *Cephalalgia* 2007; 27(11): 1293-300.
20. Finocchi C, Villani V, Casucci G. Therapeutic strategies in migraine patients with mood and anxiety disorders: clinical evidence. *Neurol Sci* 2010; 31(Suppl 1): S95-S98.

## A Comparison between Sodium Valproate and Fluoxetine in Patients with Migraine Headaches and Chronic Fatigue Syndrome

Majid Ghasemi<sup>1</sup>, Mahdis Khazaeli<sup>2</sup>, Fariborz Khorvash<sup>3</sup>, Samira Mirzaei<sup>2</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Migraine is one of the most common causes of headache characterize by pulsatile headache. Most patients with migraine experience chronic fatigue syndrome. This syndrome includes chronic fatigue for at least 6 months with neurological symptoms and muscular pain. One of the first line agents in migraine treatment is sodium valproate. In addition, usage of fluoxetine as a prophylactic treatment of migraine has been effective in recent researches. In this research, a comparison between sodium valproate and fluoxetine in treatment of patients with migraine and chronic fatigue syndrome was done.

**Methods:** In this clinical trial study, 64 patients with migraine and chronic fatigue syndrome were enrolled. They were divided into two equal groups of 32 participants. Each group took one of the fluoxetine (20 mg daily) or sodium valproate (400 mg daily) for 8 weeks. The groups were compared in aspect of intensity score and frequency of headaches. Student's t and ANOVA statistical tests were used to analysis the results.

**Findings:** The mean headache intensity score decreased in both sodium valproate and fluoxetine groups by 34.83% and 22.82%, respectively. In addition, the mean headache frequency decreased in both fluoxetine and sodium valproate groups by 23.68% and 40.54%, respectively.

**Conclusion:** It could be understood that both sodium valproate and fluoxetine are effective in treatment of migraine with history of chronic fatigue syndrome, yet sodium valproate was more effective. The effectiveness of fluoxetine was obvious in patients with depression history.

**Keywords:** Migraine, Chronic fatigue syndrome, Fluoxetine, Sodium valproate

**Citation:** Ghasemi M, Khazaeli M, Khorvash F, Mirzaei S. **A Comparison between Sodium Valproate and Fluoxetine in Patients with Migraine Headaches and Chronic Fatigue Syndrome.** J Isfahan Med Sch 2017; 34(407): 1369-74.

1- Assistant Professor, Department of Neurology AND Isfahan Neuroscience Research Center, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Student of Medicine, Student Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Associate Professor, Department of Neurology AND Isfahan Neuroscience Research Center, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Mahdis Khazaeli, Email: m.khazaeli68@gmail.com

## بررسی مقایسه‌ای ارتباط بین آلوپسی آندروژنیک و مصرف تریاک در مردان

جلال مولودی<sup>۱</sup>، احمدرضا زمانی<sup>۲</sup>، فرحناز فاطمی نائینی<sup>۳</sup>، نیما فتاحی<sup>۴</sup>، آریوس امینی<sup>۵</sup>، محمد رمان مولودی<sup>۶</sup>

## مقاله پژوهشی

## چکیده

**مقدمه:** آلوپسی آندروژنیک یکی از شایع‌ترین مشکلات مردان است؛ به طوری که در برخی جوامع ۵۰ درصد مردان پنجاه ساله به آن دچار می‌شوند. در گذشته، از ترکیبات تریاک در نسخه‌های درمانی جهت درمان ریزش مو استفاده می‌شده است. بر این اساس، مطالعه‌ی حاضر، با هدف بررسی ارتباط بین مصرف تریاک و آلوپسی آندروژنیک در مردان انجام شد.

**روش‌ها:** این مطالعه به صورت مورد-شاهدی، بر روی مردان مراجعه کننده به بیمارستان امین اصفهان انجام شد. پس از بررسی از نظر شرایط ورود به مطالعه، در هر یک از گروه‌های مورد (مصرف کننده تریاک) و شاهد (غیر مصرف کننده تریاک)، ۳۰۲ نفر به صورت غیر تصادفی آسان (Convenient) وارد مطالعه شدند. دو گروه از نظر شدت آلوپسی آندروژنیک بر اساس درجه‌بندی Hamilton-Norwood مورد مقایسه قرار گرفتند. اطلاعات لازم بر اساس معاینه و پرسش از افراد جمع‌آوری شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون‌های  $\chi^2$ ، Spearman، t و One-way ANOVA انجام شد.

**یافته‌ها:** درصد فراوانی آلوپسی آندروژنیک در گروه مورد، به صورت معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود ( $P < 0/001$ ). همچنین، مقدار مصرف تریاک با شدت درجه‌ی آلوپسی آندروژنیک در یک محدوده مشخص رابطه‌ی معکوس معنی‌داری داشت ( $P < 0/001$ ).

**نتیجه‌گیری:** بر اساس یافته‌های این مطالعه، آلوپسی آندروژنیک در افراد معتاد به تریاک، نسبت به افراد غیر مصرف کننده کمتر می‌باشد.

**واژگان کلیدی:** آلوپسی آندروژنیک، تریاک، معتاد، مردان

**ارجاع:** مولودی جلال، زمانی احمدرضا، فاطمی نائینی فرحناز، فتاحی نیما، امینی آریوس، مولودی محمد رمان. **بررسی مقایسه‌ای ارتباط بین آلوپسی**

**آندروژنیک و مصرف تریاک در مردان.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۴۰۷): ۱۳۸۰-۱۳۷۵

## مقدمه

انسان با ۵ میلیون فولیکول مو به دنیا می‌آید و احتمال می‌رود پس از تولد، هیچ فولیکول جدیدی به آن اضافه نشود، اما اندازه‌ی آن‌ها تحت تأثیر آندروژن تغییر خواهد کرد. چرخه‌ی فولیکول مو از سه مرحله‌ی آنژن، تلوزن و کاتاژن تشکیل شده است که از دوران جنینی آغاز می‌شود. مرحله‌ی آنژن با میانگین ۳ سال (بین ۶-۱ سال) دوره‌ی رشد و فعالیت میتوزی است و ۹۵-۹۰ درصد از زمان عمر موها در مرحله‌ی آنژن می‌باشد. کاتاژن مرحله‌ی تخریب و تلوزن، دوره‌ی استراحت با عدم فعالیت فولیکول‌های مو است. بعد از

۳-۲ ماه، مو شروع به ریزش می‌کند و مرحله‌ی جدید آنژن در محل آن چرخه‌ی رشد را از سر می‌گیرد (۱-۲).

آلوپسی آندروژنیک (Androgenic Alopecia یا AGA) یک فرایند فیزیولوژیک با تأثیرات عمیق روانی است و شایع‌ترین (۵۰ درصد مردان و ۴۰ درصد زنان) عامل ریزش مو می‌باشد (۳). Hamilton و Norwood، این فرایند را به صورت نازک شدن تدریجی موی رأس سر و عقب‌نشینی دوطرفه‌ی خط مو تا طاسی کامل (در مردان) و حفظ تنها نواحی پس سری و گیجگاهی تعریف می‌کنند. بر این اساس، درجه‌بندی AGA شامل نوع I فقدان با حداقل

۱- پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استاد، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- استاد، مرکز تحقیقات پوستی و سالک و گروه پوست، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- دانشجوی پزشکی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

۵- دکتری حرفه‌ای داروسازی، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی مؤثر بر سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

۶- استادیار، مرکز تحقیقات سلولی-مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

Email: x.moloudi@gmail.com

نویسنده‌ی مسؤول: محمد رمان مولودی

مراجعه کننده به بیمارستان امین اصفهان انجام گرفت. گروه مورد (۳۰۲ نفر) شامل مصرف کنندگان تریاک بود که برای گرفتن قرص های متادون جهت ترک به مرکز ترک اعتیاد بیمارستان امین مراجعه کرده و شرایط ورود به مطالعه را دارا بودند. گروه دوم (۳۰۲ نفر) همراهان بیماران مراجعه کننده به بیمارستان امین بودند که به روش غیر تصادفی آسان با تطبیق گروه سنی و دارا بودن شرایط ورود، به مطالعه وارد شدند.

شرایط ورود به مطالعه عبارت از سن بین ۶۰-۱۸ سال، حداقل مصرف ۱ سال تریاک، مصرف تریاک به تنهایی و عدم مصرف سایر مواد مخدر و یا مصرف مواد غیر از تریاک در زمان کمتر از ۱ ماه و نیز عدم وجود فاصله‌ی زمانی بیش از ۶ ماه بین مطالعه و زمان ترک اعتیاد بودند. شرایط خروج از مطالعه نیز عبارت از مبتلا بودن به سایر آلپوسی‌ها، مصرف داروهای ضد ریزش مو، انجام عمل جراحی کاشت یا ترمیم و عدم تمایل به همکاری بود.

تشخیص AGA بر اساس مطابقت دادن الگوی موی سر افراد با الگوی Hamilton-Norwood و با تشخیص درماتولوژیست بود. سپس، اطلاعات لازم در ارتباط با مصرف تریاک بر اساس پرسش‌نامه جمع‌آوری شد. داده‌ها شامل سن، وضعیت تأهل و اقتصادی، مدت زمان اعتیاد، سن شروع اعتیاد، راه مصرف تریاک، مقدار مصرف، زمان مصرف، تعداد دفعات مصرف و در نهایت، تعداد دفعات و مدت زمان ترک بود. این داده‌ها، با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL) و آزمون‌های  $t$ ،  $\chi^2$  و One-way ANOVA مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.  $P < 0/050$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

در این مطالعه، میانگین سن افراد گروه مورد ( $37/7 \pm 11/5$  سال) و شاهد ( $39/9 \pm 3/13$  سال) با استفاده از آزمون  $t$  بررسی شد و تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد ( $P < 0/260$ ). همچنین، رابطه‌ی معنی‌داری بین وضعیت اقتصادی، مدت زمان اعتیاد، مدت زمان ترک، تعداد دفعات و زمان مصرف (صبح، عصر و شب) تریاک با درجه‌ی آلپوسی مشاهده نشد.

بر اساس آزمون  $\chi^2$  توزیع درصد فراوانی آلپوسی در دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری داشت. به عبارت دیگر، ریزش مو در گروه مورد به طور معنی‌داری کمتر بود ( $P < 0/001$ ) (شکل ۱). از طرف دیگر، بین درجه‌ی آلپوسی و وضعیت تأهل در افراد معتاد ارتباط آماری معنی‌داری وجود داشت ( $P < 0/050$ ) (شکل ۲)؛ بدین معنی که درصد فراوانی درجات شدید و بالاتر آلپوسی در افراد متأهل بیشتر از افراد مجرد بود.

عقب‌نشینی، نوع II و III عقب‌نشینی متوسط و عمیق، نوع IV تا VI شامل عقب‌نشینی شدید خط مو و فقدان مو در رأس پوست سر و نوع VII شدیدترین عقب‌نشینی است که در آن، یک باند باریک از موهای جانبی- قدامی گوش و نواحی پایین استخوان پس سری باقی می‌ماند (۴).

ریزش مو، به دلیل تبدیل موهای ترمینال به موهای کرکی و در نهایت، آتروفی شدن آن‌ها رخ می‌دهد. این فرایند که به صورت زودرس باعث مهار فعالیت فولیکول‌های مو می‌شود و آن را وارد مرحله‌ی کاتاژن می‌کند، به اثر ۵- $\alpha$  دی‌هیدروتستوسترون (5-alpha Dihydrotestosterone یا DHT) در فولیکول‌های مو پوست سر نسبت داده می‌شود (۵، ۱). در این عارضه، نقش وراثت پلی‌ژنیک است و سابقه‌ی ریزش مو در افراد فامیل درجه‌ی یک وجود دارد (۶). امروزه، به منظور درمان ریزش مو عوامل مختلفی مورد بررسی و آزمایش قرار می‌گیرند که هر یک، با وجود مزایا، دارای معایب خاص خود هستند (۷-۹).

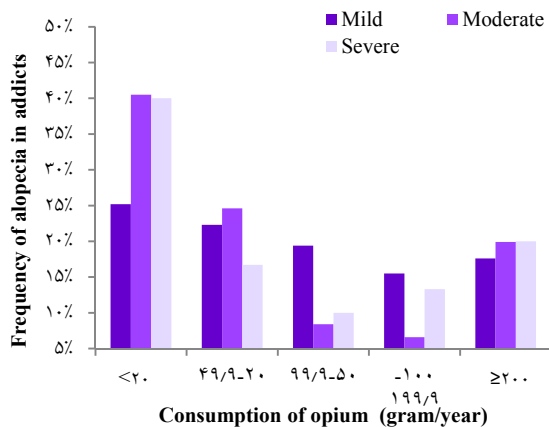
اوپیوئیدها، داروهای ضد درد هستند که به علت اثرات آرام‌بخشی، ضد استرس و سرخوش کننده، در بسیاری از عارضه‌ها استفاده می‌شوند. این داروها، در برخی موارد اثرات محافظتی و در موارد دیگر اثرات توکسیک دارند (۱۰-۱۳). از حدود ۵۰۰۰ سال پیش، در پاپیروس‌های مصر، برای درمان طاسی ترکیبی از تریاک و مواد مختلف ذکر شده است. همچنین، بقرراط برای درمان طاسی ترکیبی از تریاک، سرکه و روغن زیتون همراه با عصاره‌ی گل‌های رز و زنبق تجویز می‌نمودند (۱۴). در زمان‌های بعد از آن، نسخه‌های مشابه ترکیبات تریاک نیز به صورت کلی رایج بود (۱۵).

مطالعات اخیر نشان داده‌اند که فولیکول مو، دارای گیرنده‌های اوپیوئیدی نوع  $\mu$  است که در چرخه‌ی رشد سلولی نقش دارند و تحریک این‌ها باعث تحریک و تکثیر فولیکول و ملانوسیت مو می‌شود (۱۶). مواد مخدر، با واسطه‌ی اثرگذاری از طریق کانال‌های پتاسیمی حساس به Adenosine triphosphate (ATP) در سارکولما و غشای میتوکندری، موجب گشاد شدن و افزایش خون‌رسانی عروق پوستی می‌شوند (۱۷). با توجه به مطالب پیش‌گفته و مشاهدات کلینیکی موی سر متراکم‌تر، ضخیم‌تر و خط رویش موی پایین‌تر افراد معتاد، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی شیوع آلپوسی آندروژنیک در مردان معتاد نسبت به سایر افراد طبیعی جامعه انجام شد.

### روش‌ها

این مطالعه، به صورت مورد-شاهدی از میان ۶۰۴ نفر از افراد

به منظور بررسی اثر مقدار تریاک مصرف شده و زمان مصرف بر آلویسی، معادین از نظر درجه‌ی آلویسی به سه دسته‌ی ملایم (درجه‌های I و II)، متوسط (درجه‌های III و IV) و شدید (درجه‌های V، VI و VII) تقسیم شدند. انجام آزمون  $\chi^2$  بر روی داده‌های مطالعه نشان داد که بین مقدار مصرف تریاک و شدت آلویسی در محدوده‌ای از میزان مصرف، ارتباط آماری معنی‌داری وجود داشت ( $P < 0/001$ ) (شکل ۳).

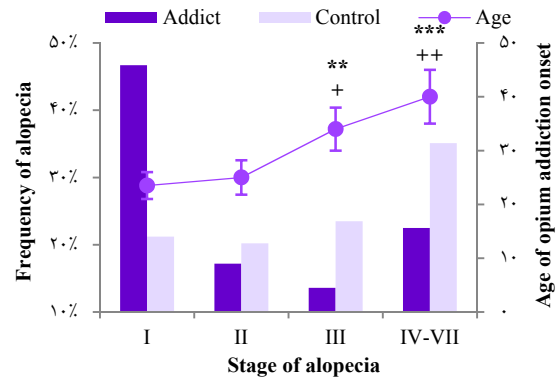


شکل ۳. مقایسه‌ی درصد فراوانی شدت ریزش مو در افراد معتاد بر حسب مصرف گرم تریاک در سال. آزمون  $\chi^2$  ارتباط آماری معنی‌دار ( $P < 0/001$ ) بین مقدار مصرف تریاک و شدت آلویسی نشان داد.

### بحث

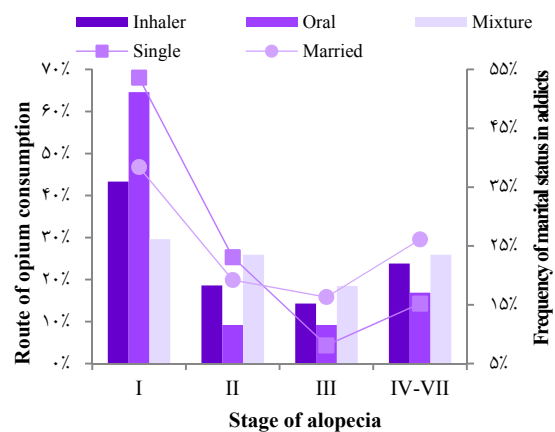
مهم‌ترین یافته‌های این مطالعه عبارت از این بود که درصد فراوانی AGA در افراد مصرف‌کننده تریاک، به طور معنی‌داری کمتر از افراد غیر مصرف‌کننده بود. همچنین، هر چه سنین شروع اعتیاد پایین‌تر باشد، فراوانی درجات شدیدتر AGA کمتر است. از طرف دیگر، در یک محدوده‌ی معین هر چه مقدار مصرف بیشتر باشد، درصد فراوانی درجات متوسط و شدید AGA کاهش می‌یابد. در انتها، به نظر می‌رسد که مصرف خوراکی که در آن ترکیبات کامل‌تر و اجزای بیشتری از تریاک به نسبت مصرف استنشاقی در اختیار بدن قرار می‌گیرد؛ به طور مؤثرتری باعث کاهش فراوانی درجات شدیدتر AGA شود. هر چند که در رابطه با اثرات تریاک بر روی AGA مطالعه‌ای انجام نشده بود، اما چندین فرضیه را می‌توان در توجیه نتایج این مطالعه مطرح نمود.

از آن جایی که تغذیه و خون‌رسانی مناسب یکی از مهم‌ترین عوامل تعیین‌کننده در شروع و تداوم AGA می‌باشد، اویپوئیدها از طریق گشاد کردن عروق سطحی و پوست، باعث افزایش جریان خون سطحی و تسهیل خون‌رسانی به ضمایم پوست و مو می‌شود و تا حدودی توجیه‌کننده اثر محافظتی تریاک بر روی فرایند ریزش مو



شکل ۱. محور عمودی سمت چپ نشان دهنده‌ی فراوانی (درصد) درجه‌ی آلویسی در دو گروه مورد ( $n = 302$ ) و شاهد ( $n = 302$ ) است. آزمون  $\chi^2$  ارتباط آماری معنی‌داری بین فراوانی (درصد) درجه‌ی آلویسی در گروه‌های شاهد و مورد نشان داد ( $P < 0/001$ ). محور عمودی سمت راست، نشان دهنده‌ی ارتباط بین سن شروع اعتیاد و درجه‌ی آلویسی در افراد معتاد است.  $P < 0/001$ ،  $***P < 0/010$ ،  $**P < 0/010$  تفاوت با Stage I و  $P < 0/050$ ،  $**P < 0/010$  تفاوت با Stage II را با استفاده از آزمون One-way ANOVA نشان می‌دهد. داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار نشان داده شده است.

میانگین سن شروع اعتیاد در کل معتادین مورد مطالعه  $27/0 \pm 9/5$  سال بود و آزمون One-way ANOVA نشان داد که بین سن شروع اعتیاد و درجه‌ی آلویسی رابطه‌ی معنی‌داری وجود داشت ( $P < 0/001$ ) (شکل ۱)؛ بدین معنی که هر چه سن شروع اعتیاد پایین‌تر باشد، درصد فراوانی درجات خفیف‌تر آلویسی بیشتر است.



شکل ۲. محور عمودی سمت چپ نشان‌دهنده‌ی فراوانی (درصد) راه‌های مصرف تریاک و ارتباط آن با درجه‌ی آلویسی در افراد معتاد است. محور عمودی سمت راست نشان دهنده فراوانی (درصد) وضعیت تأهل و ارتباط آن با درجه‌ی آلویسی در افراد معتاد است. آزمون  $\chi^2$  ارتباط آماری معنی‌دار بین راه‌های مصرف تریاک ( $P < 0/001$ ) و وضعیت تأهل ( $P < 0/050$ ) با درجه‌ی آلویسی نشان داد.



و پیشرفت AGA می‌باشد (۱۷).

احتمال می‌رود اویپوئیدها به علت دارا بودن اثرات سرخوشتی و آرام‌بخشی و به طور طبیعی کاهش حساسیت به استرس‌های روانی و محیطی (۱۸)، منجر به کاهش قدرت اثر عوامل محرک AGA می‌شوند. در همین رابطه، گزارش شده است که فعالیت رشدی فولیکول‌های مو در پاسخ به استرس موضعی و تشدید فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (Hypothalamus hypophysis adrenal axis یا HPA)، تغییر می‌یابد. فعالیت HPA در افراد مبتلا به عارضه‌ی AGA و در شرایط استرس بسیار شدیدتر از افراد غیر مبتلا می‌باشد. این عوامل، منجر به تغییر الگوی دوره‌ای فعالیت فولیکول مو می‌شوند و آن را تا حدی به هم می‌ریزند و در نتیجه، فرایند ریزش مو را تشدید می‌کنند. غیر از عوامل پیش گفته، الگوی دوره‌ای فعالیت فولیکول مو، به عوامل دیگری مانند سطح هورمون‌های T4 و T3 نیز وابسته است (۲۰-۱۹). یافته‌های آزمایشگاهی، حاکی از آن است که اویپوئیدها منجر به کاهش سطح هورمون محرک تیروئید (TSH) یا (Thyroid-stimulating hormone) و هورمون‌های تیروئیدی می‌شوند (۲۱) و از این طریق، ممکن است عوامل محرک ریزش مو را تضعیف نمایند.

از مکانیسم‌های احتمالی دیگر، اثر تریاک بر AGA به واسطه‌ی اثر اویپوئیدها بر سطح تستوسترون خون است. به طور طبیعی، اویپوئیدها سطح تستوسترون را با مهار تولید هورمون‌های آزاد کننده‌ی گنادوتروپین (Gonadotropin-releasing hormone)، هیپوتالاموس و سنتر تستوسترون در بیضه کاهش می‌دهند (۲۲). از سوی دیگر، گزارش شده است که حجم بیضه‌ی افراد معتاد به تریاک، نسبت به افراد غیر معتاد کمتر است و این کاهش حجم بیضه، با افزایش سن، مقدار و دوره‌ی استفاده از تریاک رابطه‌ی مستقیم دارد

(۲۳). این اثرات، به اضافه‌ی کاهش معنی‌دار سطح تستوسترون آزاد (Free testosterone) و تستوسترون تام (Total testosterone) در اثر مصرف اویپوئیدها (چه از راه دهان و یا تزریق داخل مایع مغزی-نخاعی) در مردان غیر معتاد که به صورت وابسته به دز است (۲۴-۲۵)، موجب کاهش سطح Dihydrotestosterone (DHT) می‌شود. از آن جایی که ریزش مو در AGA در اثر متابولیت فعال تستوسترون یعنی DHT رخ می‌دهد و سطح بالاتر DHT در فولیکول‌های موی پوست سر افراد AGA نسبت به افراد غیر AGA بالاتر است، منطقی به نظر می‌رسد که با کاهش سطح و یا مهار تولید DHT، پیشرفت ریزش مو نیز مهار شود (۲۶).

از نکات قابل توجه در پوست سر افراد AGA، سطح بالای گیرنده‌ی آندروژن (۲۷) و سطح پایین‌تر آنزیم آروماتاز است. آنزیم آروماتاز، با تبدیل تستوسترون به استروژن، مسیر تبدیل تستوسترون به DHT را تا حد زیادی تحت تأثیر قرار می‌دهد و کم اثر می‌کند (۲۸). مطالعات نشان می‌دهند که تجویز مورفین باعث افزایش بیان ژن آروماتاز می‌گردد و در نتیجه، به جای DHT از تستوسترون بیشتر استرادیول تولید می‌شود (۲۹).

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دانشجویی دکتری حرفه‌ای پزشکی عمومی است که با شماره‌ی طرح ۳۸۵۴۳۶ توسط معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به تصویب رسید. بدین وسیله، از این معاونت به علت تأمین منابع مالی پژوهش حاضر و همچنین، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی و مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی مؤثر بر سلامت دانشگاه علوم پزشکی کردستان سپاسگزاری می‌گردد.

### References

- Qi J, Garza LA. An overview of alopecias. Cold Spring Harb Perspect Med 2014; 4(3).
- Wolff FC, Johnson R. Disorders of hair follicles and related disorders. In: Wolff FC, Johnson R, editors. Fitzpatrick's color atlas and synopsis of clinical. New York, NY: McGraw Hill; 2009.
- Jaffary F, Nilforoushzadeh MA, Haftbaradaran E. Review on using platelet rich plasma in hair loss and hair transplantation. J Isfahan Med Sch 2015; 33(339): 970-8. [In Persian].
- Batrinis ML. The endocrinology of baldness. Hormones (Athens) 2014; 13(2): 197-212.
- Sinclair RD, Dawber RP. Androgenetic alopecia in men and women. Clin Dermatol 2001; 19(2): 167-78.
- Banka N, Bunagan MJ, Shapiro J. Pattern hair loss in men: diagnosis and medical treatment. Dermatol Clin 2013; 31(1): 129-40.
- Nilforoushzadeh MA, Haftbaradaran E, Hoseini SM, Ahmadian N, Zolfaghari-Baghaderani A. Evaluating the success rate of follicular unit hair transplantation (FUT) technique in patients with gray hair. J Isfahan Med Sch 2015; 33(356): 1820-8. [In Persian].
- Iraji F, Hosseini SM, Siadat AH, Nilforoushzadeh MA, Mashhadi Z. Comparing the efficiency of combination of minoxidil solution and tacrolimus cream with minoxidil solution alone in the treatment of alopecia areata. J Isfahan Med Sch 2014; 31(269): 2315-25. [In Persian].
- Mokhtari F, Fatemi-Naeini F, Panjehpour T, Hosseini SM, Nilforoushzadeh MA. Evaluation of anti-tissue-trans glutamines IgA in alopecia areata. J Isfahan Med Sch 2016; 34(379): 381-6. [In Persian].
- Allahtavakoli M, Moloudi R, Rezvani ME, Shamsizadeh A. Effect of morphine withdrawal



- syndrome on cerebral ischemia outcome in rats. Iran J Basic Med Sci 2011; 14(1): 1-8.
11. Ghasemi F, Moradi A, Izadpanah E, Moloudi MR, Hassanzadeh K, Rahimmi A, et al. Simvastatin prevents morphine antinociceptive tolerance and withdrawal symptoms in rats. J Formos Med Assoc 2015; 114(5): 399-406.
  12. Amini H, Izadpanah E, Raman Moloudi M, Hassanzadeh K. Effect of systemic administration of mefloquine on morphine-induced withdrawal symptoms in rats. J Mazandaran Univ Med Sci 2015; 24(121): 86-93. [In Persian].
  13. Zanjani B, Moloudi MR, Izadpanah E, Hassanzadeh K. Effect of methylphenidate on methadone-induced analgesia in rat. J Isfahan Med Sch 2015; 33(327): 316-25. [In Persian].
  14. Zaidi Z, Lanigan SW. Hair disorders. In: Zaidi Z, Lanigan SW, editors. Dermatology in clinical practice. New York, NY: Springer; 2010. p. 359-80.
  15. Lascaratos J, Tsiamis C, Lascaratos G, Stavrianeas NG. The roots of cosmetic medicine: hair cosmetics in Byzantine times (AD 324-1453). Int J Dermatol 2004; 43(5): 397-401.
  16. Kauser S, Thody AJ, Schallreuter KU, Gummer CL, Tobin DJ. Beta-Endorphin as a regulator of human hair follicle melanocyte biology. J Invest Dermatol 2004; 123(1): 184-95.
  17. Canyon SJ, Dobson GP. Protection against ventricular arrhythmias and cardiac death using adenosine and lidocaine during regional ischemia in the in vivo rat. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004; 287(3): H1286-H1295.
  18. Bali A, Randhawa PK, Jaggi AS. Stress and opioids: role of opioids in modulating stress-related behavior and effect of stress on morphine conditioned place preference. Neurosci Biobehav Rev 2015; 51: 138-50.
  19. van Beek N, Bodo E, Kromminga A, Gaspar E, Meyer K, Zmijewski MA, et al. Thyroid hormones directly alter human hair follicle functions: anagen prolongation and stimulation of both hair matrix keratinocyte proliferation and hair pigmentation. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93(11): 4381-8.
  20. Zhang X, Yu M, Yu W, Weinberg J, Shapiro J, McElwee KJ. Development of alopecia areata is associated with higher central and peripheral hypothalamic-pituitary-adrenal tone in the skin graft induced C3H/HeJ mouse model. J Invest Dermatol 2009; 129(6): 1527-38.
  21. Zhang GF, Tang YL, Smith AK, Liu ZQ, Sheng LX, Chi Y, et al. Clinical study: Alterations in pituitary-thyroid axis function among opioid-dependent subjects after acute and protracted abstinence. Addict Biol 2009; 14(3): 310-4.
  22. Bawor M, Bami H, Dennis BB, Plater C, Worster A, Varenbut M, et al. Testosterone suppression in opioid users: a systematic review and meta-analysis. Drug Alcohol Depend 2015; 149: 1-9.
  23. Cyrus A, Solhi H, Azizabadi FM, Khoddami Vishteh HR, Goudarzi D, Mosayebi G, et al. The effect of opium dependency on testis volume: a case-control study. Iran J Reprod Med 2012; 10(6): 517-22.
  24. Daniell HW. Hypogonadism in men consuming sustained-action oral opioids. J Pain 2002; 3(5): 377-84.
  25. Abs R, Verhelst J, Maeyaert J, Van Buyten JP, Opsomer F, Adriaensen H, et al. Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(6): 2215-22.
  26. Bang HJ, Yang YJ, Lho DS, Lee WY, Sim WY, Chung BC. Comparative studies on level of androgens in hair and plasma with premature male-pattern baldness. J Dermatol Sci 2004; 34(1): 11-6.
  27. Ellis JA, Stebbing M, Harrap SB. Polymorphism of the androgen receptor gene is associated with male pattern baldness. J Invest Dermatol 2001; 116(3): 452-5.
  28. Muller DC, Giles GG, Sinclair R, Hopper JL, English DR, Severi G. Age-dependent associations between androgenetic alopecia and prostate cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2013; 22(2): 209-15.
  29. Aloisi AM, Ceccarelli I, Fiorenzani P, Maddalena M, Rossi A, Tomei V, et al. Aromatase and 5-alpha reductase gene expression: modulation by pain and morphine treatment in male rats. Mol Pain 2010; 6: 69.

## The Relationship of Androgenic Alopecia and Opium Consumption in Men: A Comparative Study

Jalal Moloudi<sup>1</sup>, Ahmadreza Zamani<sup>2</sup>, Farahnaz Fatemi-Naeini<sup>3</sup>, Nima Fatahi<sup>4</sup>, Arious Amini<sup>5</sup>,  
Mohammad Raman Moloudi<sup>6</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Androgenic alopecia (AGA) is one of the most common problems among men; in some societies, 50 percent of 50-years-old men are involved. In the past, opium versions of therapeutic compounds for the treatment of hair loss were used. Therefore, this study aimed to examine the relationship of opium consumption and androgenic alopecia in men.

**Methods:** In this case-control study, 604 men referred to the Isfahan Amin Hospital, Iran, were enrolled. The sampling method was a simple classification (convenient) and men were divided to 2 equal groups of control (non-consumer of opium) and addict (consumer of opium). The intensity of androgenic alopecia was compared on the basis of a Hamilton Norwood scale. Data were collected using physical examination and a researcher-made questionnaire. Statistical analysis was carried using chi-square, Student's t, Spearman and One-way ANOVA tests.

**Findings:** Percentage frequency of androgenic alopecia in addict men was significantly less than control group ( $P < 0.001$ ). In addition, the intensity of androgenic alopecia had significant inverse relationship with the amount of opium consumption per year in the distinct range ( $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** Our finding indicates that the prevalence of androgenic alopecia in opium-addict men is lower than non-consumer men.

**Keywords:** Androgenic alopecia, Opium, Addict, Men

**Citation:** Moloudi J, Zamani A, Fatemi-Naeini F, Fatahi N, Amini A, Moloudi MR. **The Relationship of Androgenic Alopecia and Opium Consumption in Men: A Comparative Study.** J Isfahan Med Sch 2017; 34(407): 1375-80.

1- General Practitioner, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Professor, Department of Community Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Professor, Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center AND Department of Dermatology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Student of Medicine, Student Research Committee, School of Medicine, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

5- PharmD, Social Determinants of Health Research Center, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

6- Assistant Professor, Cellular and Molecular Research Center, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

**Corresponding Author:** Mohammad Raman Moloudi, Email: x.moloudi@gmail.com

## بررسی فراوانی ژن‌های مقاومت به آمینوگلیکوزیدها در ایزوله‌های *Acinetobacter baumannii* جدا شده از بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه

فاطمه امینی<sup>۱</sup>، حسن‌علی کریم‌پور<sup>۱</sup>، سیاوش وزیری<sup>۲</sup>، مهدی قادری<sup>۳</sup>، سعید محمدی<sup>۴</sup>، محسن عزیزی<sup>۱</sup>

### مقاله پژوهشی

#### چکیده

**مقدمه:** *Acinetobacter*، باکتری فرصت‌طلب و از عوامل ایجاد کننده‌ی عفونت‌های بیمارستانی است که دارای مقاومت آنتی‌بیوتیکی بالایی می‌باشد. این مطالعه، با هدف تعیین الگوهای مقاومت آنتی‌بیوتیکی و فراوانی ژن‌های *aadB* و *aphA6* در *Acinetobacter baumannii* جدا شده از بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU یا Intensive care unit) انجام گرفت.

**روش‌ها:** در این مطالعه‌ی توصیفی-مقطعی، ۵۸ ایزوله‌ی *Acinetobacter baumannii* از بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه‌ی بیمارستان امام رضای (ع) کرمانشاه جمع‌آوری و با استفاده از روش‌های باکتری‌شناسی اختصاصی شناسایی شدند. برای شناسایی حساسیت آنتی‌بیوتیکی ایزوله‌ها از روش دیسک دیفیوژن (Disk diffusion) استفاده شد. برای شناسایی فراوانی ژن‌های *aadB* و *aphA6* از روش Polymerase chain reaction (PCR) با استفاده از پرایمرهای اختصاصی آن‌ها استفاده شد.

**یافته‌ها:** در ایزوله‌های مورد بررسی، بیشترین مقاومت آنتی‌بیوتیکی در برابر تیکارسلین (۸۷/۹ درصد) و سفنازیدیم (۸۶/۲ درصد) و کمترین مقاومت در پلی‌میکسین B (۱۲/۱ درصد) بود. از مجموع ۵۸ ایزوله‌ی *Acinetobacter*، ۳۶ مورد (۶۲/۱ درصد) ژن *aphA6* و ۹ مورد (۱۵/۵ درصد) ژن *aadB* را داشتند. همچنین، ۵ مورد (۸/۶ درصد) دارای هر دو ژن و ۱۸ نمونه (۳۱/۳ درصد) فاقد هر دو ژن بودند.

**نتیجه‌گیری:** ۸۰ درصد از ایزوله‌های *Acinetobacter* جدا شده، به آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی مقاومت نشان دادند. با توجه به میزان بالای مقاومت آنتی‌بیوتیکی نسبت به این دسته آنتی‌بیوتیک و اکثر آنتی‌بیوتیک‌های بررسی شده در این مطالعه، دقت در استفاده از آنتی‌بیوتیکی مانند پلی‌میکسین B برای درمان عفونت‌های ناشی از این پاتوژن ضروری به نظر می‌رسد.

**واژگان کلیدی:** *Acinetobacter*، مقاومت آنتی‌بیوتیکی، آمینوگلیکوزیدها

**ارجاع:** امینی فاطمه، کریم‌پور حسن‌علی، وزیری سیاوش، قادری مهدی، محمدی سعید، عزیزی محسن. بررسی فراوانی ژن‌های مقاومت به آمینوگلیکوزیدها در ایزوله‌های *Acinetobacter baumannii* جدا شده از بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه. مجله دانشکده

پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۴۰۷): ۱۳۸۱-۱۳۸۸

#### مقدمه

*Acinetobacter* کوکوباسیل گرم منفی، غیر تخمیر کننده، فاقد حرکت و اکسیداز منفی است که به دلیل نیازمندی‌های تغذیه‌ای پایین، توانایی رشد در اکثر منابع انسانی و محیطی را دارد. بیشترین میزان شیوع عفونت‌های حاصل از این باکتری در مناطق مرطوب و گرم است (۱-۲). در میان گونه‌های مختلف این باکتری، کمپلکس

*Acinetobacter* که از *A. baumannii* و *A. calcoaceticus* تشکیل شده است، بیشترین عامل عفونت‌های حاصل از این باکتری را به خود اختصاص داده است (۳). این باکتری، می‌تواند باعث عفونت بیمارستانی، عفونت دستگاه ادراری، پنومونی، زخم‌های عفونی و مننژیت شود. *Acinetobacter* با وجود ویروانس پایین، توانایی بالایی در ایجاد عفونت‌های بیمارستانی به خصوص در بخش‌های

۱- دستیار پژوهشی، کارشناس ارشد میکروبیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۲- استادیار، گروه بیهوشی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۳- دانشیار، گروه بیماری‌های عفونی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۴- کارشناس ارشد میکروبیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

مراقبت ویژه، سوختگی و جراحی را دارد (۵-۲). این باکتری، می‌تواند در بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU یا Intensive care unit) برای مدت طولانی بر روی پوست و وسایل موجود در این بخش زنده بماند که این مسأله، زمینه‌ی انتشار باکتری و ایجاد عفونت در این بیماران را فراهم می‌آورد (۶).

اهمیت بالینی این پاتوژن، به واسطه‌ی کسب سریع ژن‌های مقاومت به انواع فراوانی از آنتی‌بیوتیک‌ها است، که به همین علت، کنترل عفونت‌های ناشی از آن را بسیار دشوار کرده است (۷). بررسی‌ها نشان داده است که گونه‌های مقاوم به چند داروی (MDR یا Multiple drug resistance) این باکتری بیماری‌زا، به سرعت در بین بیماران بستری شده در بیمارستان گسترش یافته است و اکثر گونه‌های *Acinetobacter* به خصوص گونه‌ی *Acinetobacter baumannii* به بیشتر آنتی‌بیوتیک‌ها مقاوم شده‌اند (۸-۹). برای درمان عفونت‌های ناشی از *Acinetobacter*، از آنتی‌بیوتیک‌هایی مثل بتالاکتام‌ها، آمینوگلیکوزیدها و فلوروکینولون‌ها استفاده می‌شود، اما در سال‌های اخیر، به دلیل استفاده‌ی نامناسب و بی‌رویه از این آنتی‌بیوتیک‌ها، مقاومت نسبت به آن‌ها افزایش چشمگیری داشته است (۱۰).

مکانیسم‌های مقاومت آنتی‌بیوتیکی در *Acinetobacter baumannii* شامل تغییر آنزیمی، موتاسیون در ژن‌های هدف، تغییر نفوذپذیری غشای خارجی و افزایش بیان ایفلاکس پمپ‌ها می‌باشد (۱۱-۱۲). در میان مکانیسم‌های مختلف مقاومت آنتی‌بیوتیکی در *Acinetobacter*، تغییر آنزیمی مهم‌ترین مکانیسم نسبت به آمینوگلیکوزیدها محسوب می‌شود. این مقاومت آنتی‌بیوتیکی، ناشی از حضور ژن‌هایی در باکتری به نام آنزیم‌های تغییر دهنده‌ی آمینوگلیکوزید (AMEs یا Aminoglycoside modifying enzymes) است. خانواده‌ی AMEs بر اساس نوع فعالیت آنزیمی به سه گروه اصلی آمینوگلیکوزید فسفوترانسفراز (Aminoglycoside phosphotransferase یا AAPH)، آمینوگلیکوزید استیل ترانسفراز (AAC یا Aminoglycoside acetyltransferases) و آمینوگلیکوزید نوکلئوتیدیل ترانسفراز (AAD یا Aminoglycoside adenylyltransferase) طبقه‌بندی شده است.

آنزیم‌های آمینوگلیکوزید فسفوترانسفراز، گروه هیدروکسیل موجود در ساختار آمینوگلیکوزیدها را با کمک (ATP یا Adenosine triphosphate) فسفریله می‌کند. تاکنون هفت گروه مختلف از این آنزیم‌ها شناسایی شده‌اند. بزرگ‌ترین گروه آنزیمی این خانواده، *Aph(3')-I* است که گروه هیدروکسیل آنتی‌بیوتیک را در موقعیت ۳' فسفریله می‌کند. در این خانواده‌ی آنزیمی، ژن *aphA6*

دارای بیشترین شیوع است و عامل مقاومت به آمینوگلیکوزیدهایی از جمله جنتامایسین، آمیکاسین، کانامایسین، پارومومایسین و نتومایسین می‌باشد. گروه آنزیمی آمینوگلیکوزید نوکلئوتیدیل ترانسفراز، به ۵ گروه مختلف طبقه‌بندی شده‌اند. این آنزیم‌ها، Adenosine monophosphate (AMP) حاصل از دفسفریلاسیون ATP را به ترتیب به گروه هیدروکسیل موقعیت ۲'-۳'-۴'-۶-۹ در ساختار آمینوگلیکوزید انتقال می‌دهد (۱۳-۱۴).

به علت شیوع بالای عفونت‌های بیمارستانی در بخش‌های مراقبت‌های ویژه، بررسی میکروارگانیسم‌های مولد این عفونت‌ها و تعیین الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی در آن‌ها بسیار حایز اهمیت است. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین الگوهای مقاومت آنتی‌بیوتیکی و تشخیص ملکولی ژن‌های *aphA6* و *aadB* در نمونه‌های *Acinetobacter baumannii* جدا شده از بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه‌ی بیمارستان امام رضا (ع) در شهر کرمانشاه در سال ۱۳۹۴ انجام شد.

### روش‌ها

در این مطالعه، تعداد ۳۲۰ نمونه‌ی بالینی مختلف (زخم، خون، خلط، ادرار، کاتر و سایر مایعات) جمع‌آوری شده از بیماران بستری در بخش مراقبت‌های ویژه‌ی بیمارستان امام رضا (ع) شهر کرمانشاه در سال ۱۳۹۴، مورد بررسی قرار گرفت. نمونه‌ها پس از جمع‌آوری و انتقال به آزمایشگاه، بر روی محیط کشت‌های Blood agar و McConkey agar کشت داده و در دمای ۴۲ درجه‌ی سانتی‌گراد انکوبه شدند. سپس، برای شناسایی *Acinetobacter baumannii*، از آزمون‌های استاندارد بیوشیمیایی شامل کاتالاز، اکسیداز، عدم تخمیر لاکتوز و کشت روی محیط‌های سیترات، (SIM) Triple-sugar-iron (TSI) و تولید پیگمان استفاده گردید. در مجموع، تعداد ۵۸ ایزوله‌ی *Acinetobacter* مورد شناسایی قرار گرفت. به منظور تأیید نهایی ایزوله‌های *Acinetobacter baumannii*، از روش Polymerase chain reaction (PCR) با استفاده از ژن blaOXA-51 مطابق سایر مطالعات استفاده گردید (۱۵). سپس، آزمون حساسیت آنتی‌بیوتیکی با استفاده از روش دیسک دیفیوژن (Disk diffusion) و با به کارگیری استاندارد ۵/۵ McFarland و مطابق با دستورالعمل‌های Clinical and laboratory standards institute 2010 (CLSI 2010) انجام گرفت (۱۶).

در ابتدا، باکتری‌های جدا شده بر روی محیط Muller-Hinton agar (شرکت های‌مدیا، هندوستان) کشت داده شد.

جدول ۱. توالی نوکلئوتیدی پرایمرهای مورد استفاده برای شناسایی *Acinetobacter baumannii* مولد ژن‌های مقاومت به آمینوگلیکوزیدها

نام ژن	وزن محصول (bp)	دمای انیلینگ (°C)	توالی نوکلئوتیدی پرایمرها (۵'-۳')	رفرنس
OXA-F OXA-R	۱۸۸ bp	۵۳	۵'-TAATGCTTTGATCGGCCTTG-۳' ۵'-TGGATTGCACATTCATCTTGG-۳'	۱۷
aphA6-F aphA6-R	۷۹۷ bp	۵۵	۵'-ATGGAATTGCCCAATATTATTC-۳' ۵'-TCAATTCAATTCATCAAGTTTTTA-۳'	۲۳
aadB-F aadB -R	۵۳۴ bp	۵۵	۵'-ATGGACACAACGCAGGTCGC-۳' ۵'-TTAGGCCGCATATCGCGACC-۳'	۲۳

گرفت.  $P < ۰/۰۵$  به عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

در این مطالعه، از مجموع ۳۲۴ نمونه‌ی بالینی مورد بررسی، ۵۸ ایزوله (۱۷/۹ درصد) *Acinetobacter baumannii* جدا شد. از این تعداد، ۳۱ نمونه (۵۳/۵ درصد) در مردان و ۲۷ نمونه (۴۶/۵ درصد) در زنان بود. میانگین سنی بیماران  $۱۶/۳۰ \pm ۳۹/۸۱$  سال با دامنه‌ی ۱۴-۷۵ سال بود. نمونه‌ها از بیماران مبتلا به باکتری، عفونت‌های تنفسی (وابسته به ونتیلاتور و غیر وابسته به ونتیلاتور)، عفونت اداری و عفونت مایع مغزی- نخاعی اخذ شدند. از این تعداد *Acinetobacter* جدا شده، ۳۹ نمونه (۶۷/۲ درصد) از خون، ۶ نمونه (۱۰/۳ درصد) از مایع مغزی- نخاعی، ۵ نمونه (۸/۶ درصد) از کاتتر، ۳ نمونه (۵/۲ درصد) از تراشه، ۲ نمونه (۳/۵ درصد) از ادرار، ۲ نمونه (۳/۵ درصد) از مایع پلورال و ۱ نمونه (۱/۷ درصد) از خلط جداسازی شد.

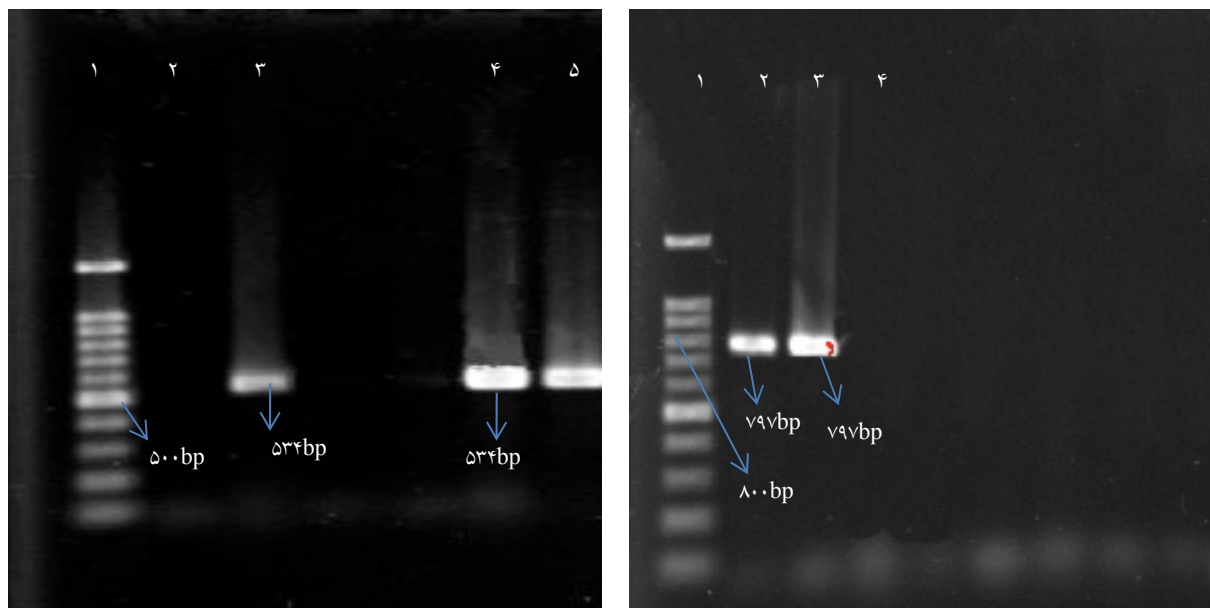
بر اساس نتایج جدول ۲، الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی در ایزوله‌های *Acinetobacter baumannii* نشان داد که بیشترین مقاومت در برابر تیکارسیلین (۸۷/۹ درصد) و سفنازیدیم (۸۶/۲ درصد) و کمترین میزان مقاومت در برابر پلی‌میکسین B (۱۲/۱ درصد) بود. از مجموع ۵۸ ایزوله‌ی *Acinetobacter*، ۳۶ نمونه (۶۲/۱ درصد) دارای ژن *aphA6* و ۹ نمونه (۱۵/۵ درصد) دارای ژن *aadB* بودند.

برای بررسی حساسیت آنتی‌بیوتیکی این باکتری‌ها، از ۱۰ دیسک آنتی‌بیوتیکی (شرکت های‌مدیا، هندوستان) شامل جنتامایسین، کانامایسین، تویرامایسین، تیکارسیلین، سفنازیدیم، کوتریموکسازول، ایمی‌پنم، سیپروفلوکسازین، پپراسیلین/تازوباکتام و پلی‌میکسین B استفاده شد. قطر هاله‌ی عدم رشد، با خط‌کش اندازه‌گیری شد و با استفاده از جداول CLSI 2010 نتایج آن‌ها گزارش گردید. در این مطالعه، از سویه‌های استاندارد *Acinetobacter baumannii* (ATCC19606) و *Escherichia coli* (ATCC25922) جهت کنترل کیفی استفاده شد.

در ادامه، برای شناسایی وجود ژن‌های مقاومت به آمینوگلیکوزیدها به کمک پرایمرهای اختصاصی و طبق جدول ۱، واکنش PCR انجام شد. ابتدا کل محتوای ژنومی باکتری با استفاده از روش جوشاندن استخراج گردید. به این منظور، چندین کلنی خالص باکتری در ۰/۵ میلی‌لیتر آب مقطر استریل حل شد و پس از ۵ دقیقه جوشاندن و خنک شدن در مرحله‌ی بعد، در دور  $7000 \times g$  به مدت ۳ دقیقه سانتریفیوژ شد. محلول رویی جهت انجام واکنش PCR به لوله‌های اپندورف جدید منتقل گردید و به عنوان DNA باکتری به کار رفت. برای واکنش PCR، از Master mix (شرکت سینا کلون، ایران) استفاده شد. محصول PCR با استفاده از الکتروفورز و رنگ‌آمیزی با اتیدیوم بروماید، با دستگاه ژل داگ مورد بررسی قرار گرفت. در نهایت، نتایج به دست آمده با استفاده از آزمون‌های Independent t و  $\chi^2$  در نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, SPSS Inc., Chicago, IL) مورد تجزیه و تحلیل قرار

جدول ۲. الگوی مقاومت آنتی‌بیوتیکی ایزوله‌های *Acinetobacter baumannii* جداسازی شده نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف با روش دیسک دیفیوژن

آنتی‌بیوتیک	میزان مقاومت تعداد (درصد)	حساسیت حد واسط تعداد (درصد)	میزان حساسیت تعداد (درصد)
جنتامایسین	۴۵ (۷۶/۶)	۲ (۳/۴)	۱۱ (۱۹/۰)
کانامایسین	۴۹ (۸۴/۵)	۳ (۵/۲)	۶ (۱۰/۳)
تیکارسیلین	۵۱ (۸۷/۹)	۰ (۰)	۷ (۱۲/۱)
سفنازیدیم	۵۰ (۸۶/۲)	۳ (۵/۲)	۵ (۸/۶)
تویرامایسین	۴۶ (۷۹/۳)	۴ (۶/۹)	۸ (۱۳/۸)
سیپروفلوکسازین	۴۷ (۸۱)	۵ (۸/۶)	۶ (۱۰/۳)
کوتریموکسازول	۴۸ (۸۲/۸)	۴ (۶/۹)	۶ (۱۰/۳)
پپراسیلین/تازوباکتام	۴۶ (۷۹/۳)	۵ (۸/۶)	۷ (۱۲/۱)
ایمی‌پنم	۴۸ (۸۲/۸)	۲ (۳/۴)	۸ (۱۳/۸)
پلی‌میکسین B	۷ (۱۲/۱)	۰ (۰)	۵۱ (۸۷/۹)



شکل ۱. نتایج Polymerase chain reaction (PCR) ژن‌های *aphA6* و *aadB*: (۱) نشانگر (۱۰۰ bp)، (۲) شاهد مثبت (۷۹۷ bp)، (۳) نمونه‌ی مثبت (۷۹۷ bp)، (۴) شاهد منفی (*aadB*)، (۱) نشانگر (۱۰۰ bp)، (۲) شاهد منفی، (۳) شاهد مثبت (۵۳۴ bp)، (۴) نمونه‌ی مثبت (۵۳۴ bp).

از ۴۶ نمونه‌ی مقاوم به توبرامایسین ۳۵ نمونه واجد ژن *aphA6* بودند و کانامایسین ۷۳/۴ درصد (از ۴۹ نمونه‌ی مقاوم به کانامایسین ۳۶ نمونه واجد ژن *aphA6* بودند) مشاهده گردید. همچنین، ژن *aadB* در نمونه‌های مقاوم به جنتامایسین ۲۰ درصد (از ۴۵ نمونه‌ی مقاوم به جنتامایسین ۹ نمونه واجد ژن *aadB* بودند)، کانامایسین ۱۸/۳ درصد (از ۴۹ نمونه‌ی مقاوم به کانامایسین ۹ نمونه واجد ژن *aadB* بودند) و توبرامایسین ۱۷/۳ درصد (از ۴۶ نمونه‌ی مقاوم به توبرامایسین ۸ نمونه واجد ژن *aadB* بودند) شناسایی گردید.

نتایج واکنش PCR هر دو ژن در شکل ۱ آمده است. همچنین، ۵ نمونه (۸/۶ درصد) دارای هر دو ژن *aphA6* و *aadB* و نیز ۱۸ نمونه (۳۱/۰ درصد) فاقد هر کدام از دو ژن مورد بررسی بودند. نتایج حاصل از فراوانی ژن‌های مقاومت به آمینوگلیکوزیدها در ایزوله‌های *Acinetobacter* دارای مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های مورد بررسی در جدول ۳ آمده است. از مجموع ۵۸ ایزوله‌ی *Acinetobacter baumannii* ژن *aphA6* در نمونه‌های مقاوم به جنتامایسین ۸۰/۰۰ درصد (از ۴۵ نمونه‌ی مقاوم به جنتامایسین، ۳۶ نمونه واجد ژن *aphA6* بودند)، توبرامایسین ۷۶/۰۸ درصد

جدول ۳. فراوانی ژن‌های کدکننده‌ی مقاومت به آمینوگلیکوزیدهای جدا شده از ایزوله‌های *Acinetobacter baumannii* به نسبت الگوهای حساسیت آنتی‌بیوتیکی مختلف

آنتی‌بیوتیک‌ها	(۳۶) <i>aphA6</i>			(۹) <i>aadB</i>		
	S	I	R	S	I	R
جنتامایسین	۰	۰	۳۶	۰	۰	۹
کانامایسین	۰	۰	۳۶	۰	۰	۹
تیکارسیلین	۰	۰	۳۶	۰	۰	۹
سفتازیدیم	۲	۰	۳۰	۴	۰	۹
توبرامایسین	۱	۱	۳۵	۰	۱	۸
سیپروفلوکساسین	۱	۱	۳۱	۴	۱	۶
کو‌تریموکسازول	۲	۰	۳۱	۳	۰	۷
پیراسیلین/تازوباکتام	۱	۱	۳۰	۵	۱	۸
ایمی‌پنم	۰	۰	۳۱	۵	۰	۹
پلی‌میکسین B	۰	۰	۴	۳۲	۰	۳



## بحث

به طور کلی، عفونت‌های مقاوم به درمان ناشی از *Acinetobacter baumannii* در بخش مراقبت‌های ویژه رو به افزایش می‌باشد که این امر، به دلایلی همچون بستری طولانی مدت در بیمارستان، نقص ایمنی، اعمال جراحی، تماس طولانی با بیماران کلونیزه شده، سوختگی، کهولت سن، مصرف زیاد عوامل آنتی‌باکتریال وسیع‌الطیف و وجود وسایل تهاجمی مثل کاتتر اتفاق می‌افتد که زمینه‌ساز ایجاد عفونت بیشتر و کلونیزه شدن پاتوژن‌ها در بیماران بستری در این بخش می‌شود و در نهایت، شکست درمان‌های آنتی‌بیوتیکی متداول را در پی دارد (۱۹-۱۷، ۱۰). در مطالعه‌ی حاضر، نمونه‌های جمع‌آوری شده از بخش مراقبت‌های ویژه مورد بررسی قرار گرفت که نتایج مطالعه نشان داد که ایزوله‌های موجود در ICU نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های رایج مقاومت بالایی را نشان دادند که همسو با نتایج سایر مطالعات بود (۲۰).

بیشترین فراوانی *Acinetobacter baumannii* در نمونه‌های مورد بررسی مربوط به نمونه‌های خون است که از این نظر، با نتایج سایر مطالعات سازگار بود (۲۱). آمینوگلیکوزیدها از جمله آنتی‌بیوتیک‌های پرکاربرد در درمان انواع عفونت‌های باکتریال محسوب می‌شوند، اما در مطالعات اخیر، میزان بالایی از مقاومت به این دسته‌ی دارویی به خصوص در *Acinetobacter baumannii* گزارش شده است. در مطالعه‌ی حاضر، حدود ۷۵ درصد از ایزوله‌های *Acinetobacter baumannii* مورد بررسی، دارای مقاومت سطح بالایی به آنتی‌بیوتیک‌های مورد بررسی بودند. در مطالعه‌ی حاضر، مقاومت به آمینوگلیکوزیدها برای آنتی‌بیوتیک‌های کانامایسین ۸۴/۵ درصد، توبرامایسین ۷۹/۳ درصد و جنتامایسین ۷۷/۶ درصد مشاهده گردید. در مطالعه‌ی علی‌اکبرزاده و همکاران، میزان مقاومت به آمینوگلیکوزیدها در *Acinetobacter* در برابر کانامایسین، جنتامایسین و توبرامایسین به ترتیب ۹۴، ۸۶ و ۶۳ درصد گزارش شد (۲۲). میزان مقاومت نسبت به کانامایسین و جنتامایسین همسو با این مطالعه و سایر مطالعات می‌باشد، اما میزان مقاومت نسبت به توبرامایسین در مطالعه‌ی حاضر نسبت به این پژوهش و اکثر پژوهش‌های دیگر که در کشور انجام گرفته است، بالاتر بود (۲۵-۲۳).

در پژوهش‌های مختلف انجام گرفته، بیشترین حساسیت آنتی‌بیوتیکی در ایزوله‌های *Acinetobacter baumannii* نسبت به پلی‌میکسین B گزارش شده است. در این مطالعات، میزان مقاومت به پلی‌میکسین B بین ۱۶-۳/۱۳ درصد تعیین شده است که با میزان مقاومت گزارش شده نسبت به پلی‌میکسین B (۱۲/۱ درصد) در مطالعه‌ی حاضر هم‌خوانی داشت (۲۶، ۲۳-۲۲). در نتیجه، می‌توان گفت در حال حاضر، پلی‌میکسین B همچنان دارویی مؤثر در درمان

عفونت‌های این باکتری محسوب می‌شود که این امر، نیازمند توجه و دقت بیشتری در زمینه‌ی تجویز آن را خاطر نشان می‌کند. در این مطالعه، فراوانی ژن‌های مقاومت به آمینوگلیکوزیدها در نمونه‌های *Acinetobacter baumannii*، برای ژن‌های *aphA6* و *aadB* ۶۲/۱ و ۱۵/۵ درصد به دست آمد.

در اکثر مطالعات انجام گرفته، بیشترین شیوع در ژن‌های آمینوگلیکوزید در *Acinetobacter baumannii* در ژن *aphA6* گزارش شده است که نتایج مطالعه‌ی حاضر با آن‌ها هم‌خوانی دارد (۲۷، ۲۱، ۷). در این مطالعه، به ترتیب ۸۰/۰ درصد و ۷۳/۴ درصد از ایزوله‌های *Acinetobacter* دارای ژن *aphA6*، به جنتامایسین و کانامایسین مقاوم بودند. همچنین، ۷۰/۵ درصد از انواع *Acinetobacter* دارای *aphA6* نسبت به تیکارسیلین مقاومت نشان دادند. حدود ۶۶ درصد از ایزوله‌های مورد بررسی دارای ژن *aphA6* نسبت به سیپروفلوکساسین مقاومت داشتند. در ۵ نمونه (۸/۶ درصد) از ایزوله‌های مورد بررسی هر دو ژن *aphA6* و *aadB* شناسایی شد.

در پژوهش فراهانی خلت‌آبادی و همکاران، فراوانی *Acinetobacter baumannii* دارای هر دو ژن *aphA6* و *aadB* ۵۶/۱ درصد گزارش شد که نسبت به نتایج مطالعه‌ی حاضر شیوع بیشتری داشت (۲۷)، اما علی‌اکبرزاده و همکاران این شیوع را ۹/۷ درصد به دست آوردند که با یافته‌های این مطالعه هم‌خوانی داشت (۲۲). نتایج این پژوهش نشان داد که بیش از ۸۰ درصد از ایزوله‌های مورد بررسی، نسبت به آمینوگلیکوزیدها مقاومت داشتند. همچنین، نسبت به سایر آنتی‌بیوتیک‌های مورد بررسی نیز مقاومت بالایی مشاهده شد. همچنین، میزان شیوع بالایی در ژن‌های مقاومت به آمینوگلیکوزیدها مشاهده شد که این امر، می‌تواند نشان دهنده‌ی استفاده‌ی نادرست و غیر منطقی از این آنتی‌بیوتیک‌ها در درمان عفونت‌های باکتریال باشد. از طرفی، ۸۷/۹ درصد از ایزوله‌ها در برابر پلی‌میکسین B حساسیت نشان دادند. این امر، حاکی از این است که می‌توان این آنتی‌بیوتیک را همچنان از جمله داروهای مؤثر در درمان عفونت‌های حاصل از این باکتری محسوب کرد. در نتیجه، لازم است در امر تجویز و استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها در درمان عفونت‌های باکتریایی توجه بیشتری معطوف گردد.

## تشکر و قدردانی

مطالعه‌ی حاضر، حاصل طرح تحقیقاتی مصوب دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه با شماره‌ی ثبت ۹۴۳۵۳ بود که با حمایت مالی این دانشگاه انجام شد. بدین وسیله، از همکاران محترم آزمایشگاه مرکز تحقیقات و همچنین، معاونت پژوهش و فن‌آوری این دانشگاه سپاسگزاری می‌گردد.

## References

- Ghajavand H, Havaei A, Nasr Esfahani B, Fazeli H, Moghim S. Frequency of multi drug resistance acinetobacter baumannii isolates in intensive care units (ICU) of Isfahan hospitals, Iran, via molecular method and their antimicrobial resistance patterns. *J Isfahan Med Sch* 2014; 32(295): 1175-85. [In Persian].
- Babay HA, Kambal AM, Al-Anazy AR, Saidu AB, Aziz S. Acinetobacter blood stream infection in a teaching hospital- Riyadh, Saudi Arabia. *Kuwait Med J* 2003; 35(3): 196-201.
- Bendinelli M, Friedman H, Bergogne-Bérézin E. *Acinetobacter* biology and pathogenesis. New York, NY: Springer; 2008. p. 1, 14, 120-4.
- Yousefian R, Karbasizade V, Moghim S. Identification and frequency of colistin-resistant Acinetobacter baumannii in clinical isolates using polymerase chain reaction. *J Isfahan Med Sch* 2014; 32(301): 1466-74. [In Persian].
- Valentine SC, Contreras D, Tan S, Real LJ, Chu S, Xu HH. Phenotypic and molecular characterization of Acinetobacter baumannii clinical isolates from nosocomial outbreaks in Los Angeles County, California. *J Clin Microbiol* 2008; 46(8): 2499-507.
- Chiu CH, Lee HY, Tseng LY, Chen CL, Chia JH, Su LH, et al. Mechanisms of resistance to ciprofloxacin, ampicillin/sulbactam and imipenem in Acinetobacter baumannii clinical isolates in Taiwan. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35(4): 382-6.
- Hujer KM, Hujer AM, Hulten EA, Bajaksouzian S, Adams JM, Donskey CJ, et al. Analysis of antibiotic resistance genes in multidrug-resistant Acinetobacter sp. isolates from military and civilian patients treated at the Walter Reed Army Medical Center. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50(12): 4114-23.
- Jafari R, Karbasizade V, Moghim Sh. Frequency and resistance patterns of bacterial isolates from burn wounds infections in Isfahan, Iran. *J Isfahan Med Sch* 2013; 31(246): 1134-40. [In Persian].
- Nemec A. Multidrug resistant Acinetobacter baumannii. *Klin Mikrobiol Infekc Lek* 2008; 14(5): 162-7. [In Czech].
- Fournier PE, Richet H. The epidemiology and control of Acinetobacter baumannii in health care facilities. *Clin Infect Dis* 2006; 42(5): 692-9.
- Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in Acinetobacter baumannii: mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12(9): 826-36.
- Khaledi A, Bahador A, Mansoori NM, Ghazali Bina M, Ghazvini K. Determination of antimicrobial resistance pattern of Acinetobacter baumannii isolated from patients in intensive care unit (ICU). *Med J Mashad Univ Med Sci* 2015; 58(7): 376-80.
- Nemec A, Dolzani L, Brisse S, van den Broek P, Dijkshoorn L. Diversity of aminoglycoside-resistance genes and their association with class 1 integrons among strains of pan-European Acinetobacter baumannii clones. *J Med Microbiol* 2004; 53(Pt 12): 1233-40.
- Aliakbarzade K, Farajnia S, Kariminik A. Prevalence of aminoglycoside resistance genes in acinetobacter baumannii isolates from patients In Tabriz city. *Journal of Microbial World* 2013; 3(16): 219-27. [In Persian].
- Turton JF, Gabriel SN, Valderrey C, Kaufmann ME, Pitt TL. Use of sequence-based typing and multiplex PCR to identify clonal lineages of outbreak strains of Acinetobacter baumannii. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13(8): 807-15.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial disk susceptibility testing; 20<sup>th</sup> informational supplement. CLSI/NCCLS M100-S20. Wayne, PA: CLSI; 2010.
- Gutierrez O, Juan C, Cercenado E, Navarro F, Bouza E, Coll P, et al. Molecular epidemiology and mechanisms of carbapenem resistance in Pseudomonas aeruginosa isolates from Spanish hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(12): 4329-35.
- Fazeli H, Vakili B, Khorvash F, Shoaie P, Kariminik A, Yaran M, et al. Identification of mutation in gyrA gene obtained from quinolone resistant clinical isolates of Acinetobacter baumannii. *Journal of Microbial World* 2014; 7(2): 109-17. [In Persian].
- Mohammadtaheri Z, Pourpaki M, Mohammadi F, Namdar R, Masjedi MR. Surveillance of antimicrobial susceptibility among bacterial isolates from intensive care unit patients of a tertiary-care university hospital in Iran: 2006-2009. *Chemotherapy* 2010; 56(6): 478-84.
- Shakibaie MR, Adeli S, Salehi MH. Antibiotic resistance patterns and extended-spectrum beta-lactamase production among Acinetobacter spp. isolated from an intensive care Unit of a hospital in Kerman, Iran. *Antimicrob Resist Infect Control* 2012; 1(1): 1.
- Moniri R, Farahani RK, Shajari G, Shirazi MN, Ghasemi A. Molecular epidemiology of aminoglycosides resistance in acinetobacter spp. With emergence of multidrug-resistant strains. *Iran J Public Health* 2010; 39(2): 63-8.
- Aliakbarzade K, Farajnia S, Karimi NA, Zarei F, Tanomand A. Prevalence of Aminoglycoside Resistance Genes in Acinetobacter baumannii Isolates. *Jundishapur J Microbiol* 2014; 7(10): e11924.
- Khodadadi S, Kiani AH, Pournajafand A, Ardebil A. High prevalence of aminoglycoside resistance among Acinetobacter baumannii isolated from a teaching hospital in Tehran, Iran. *International Journal of Development Research* 2014; 4(11): 2498-502.
- Owlia P, Azimi L, Gholami A, Asghari B, Lari AR. ESBL- and MBL-mediated resistance in Acinetobacter baumannii: a global threat to burn patients. *Infesz Med* 2012; 20(3): 182-7.
- Kiani S, Momtaz H, Serajian AA, Tajbakhsh E. Detection of integrons in Acinetobacter baumannii strains isolated from the nosocomial infections of Ahvaz city and their relation with the resistance pattern. *International Journal of Medical Laboratory* 2016; 3(1): 50-63.



26. Lin T, Tang CG, Li QH, Ji J, Ge HY, Zhang XY, et al. Identification of aac(2)-I type b aminoglycoside-modifying enzyme genes in resistant *Acinetobacter baumannii*. *Genet Mol Res* 2015; 14(1): 1828-35.
27. Farahani Kheltabadi R, Moniri R, Shajari GR, Nazem Shirazi MH, Musavi SGA, Ghasemi A, et al . Antimicrobial susceptibility patterns and the distribution of resistance genes among *Acinetobacter* species isolated from patients in Shahid Beheshti hospital, Kashan. *Feyz* 2009; 12(4): 61-7. [In Persian].

## Prevalence Study of Aminoglycoside-Resistance Genes in *Acinetobacter Baumannii* Isolated from the Patients in Intensive Care Unit

Fatemeh Amini<sup>1</sup>, Hassan Ali Karimpour<sup>2</sup>, Siavash Vaziri<sup>3</sup>, Mehdi Ghaderi<sup>4</sup>,  
Saeed Mohammadi<sup>2</sup>, Mohsen Azizi<sup>1</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** *Acinetobacter baumannii* is a highly antibiotic-resistant nosocomial opportunistic pathogen possess. This study aimed to assess the antibiotic-resistance pattern and detect the molecular frequency of *aphA6* and *aadB* genes in *Acinetobacter baumannii* isolated from patients in intensive care unit (ICU).

**Methods:** In this cross-sectional study, 58 *Acinetobacter baumannii* isolates collected from ICU patients in Imam Reza hospital, Kermanshah, Iran, were confirmed using standard bacteriological tests. Disc diffusion method was deployed for screening resistant isolates. The prevalence of *aphA6* and *aadB* genes was assessed using polymerase chain reaction (PCR) method with specific primers.

**Findings:** The highest antibiotic resistance rates were seen in ticarcilin (87.9%) and ceftazidime (86.2%) and the lowest was of polymyxin B (12.1%). Of 58 *Acinetobacter* isolates, 36 (62.1%) and 9 (15.5%) harbored *aphA6* and *aadB* genes, respectively. In addition, 5 isolates (8.6%) harbored both genes and 18 isolates (31.3%) were negative for any of those genes.

**Conclusion:** 80% of *Acinetobacter* isolates showed resistance to aminoglycoside antibiotics. Considering the high rates of antibiotic resistance to this category and other investigated antibiotics in this study, it seems necessary to precise on the use of antibiotics such as polymyxin B to treat the infections caused by this pathogen.

**Keywords:** *Acinetobacter baumannii*, Antibiotic resistance, Aminoglycosides

**Citation:** Amini F, Karimpour HA, Vaziri S, Ghaderi M, Mohamadi S, Azizi M. **Prevalence Study of Aminoglycoside-Resistance Genes in *Acinetobacter Baumannii* Isolated from the Patients in Intensive Care Unit.** J Isfahan Med Sch 2017; 34(407): 1381-8.

1- Research Assistant, Department of Microbiology, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

2- Assistant Professor, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

3- Associate Professor, Department of Infectious Diseases, School of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

4- Department of Microbiology, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

**Corresponding Author:** Mohsen Azizi, Email: m.azizi9889@yahoo.com

### ***Editorial Board (In alphabetical order)***

1. **Khosrow Adeli** PhD, Professor of Clinical Biochemistry, University of Toronto, Toronto, Canada
2. **Ali Akhavan** MD, Assistant Professor of Radiotherapy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3. **Mohammadreza Akhlaghi** MD, Associate Professor of Otolaryngology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
4. **Reza Amin** MD, Professor of Pediatrics, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
5. **Babak Amra** MD, Professor of Pulmonology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
6. **Saeid Andalib Jortani** MD, Professor of Pathology, Leuis Weil University, USA
7. **Reza Bagherian-Sararoudi** PhD, Associate Professor of Psychiatry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
8. **Majid Berekatain** MD, Professor of Psychiatry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
9. **Ken Bassett** MD, Professor of Dermatology, Dermatology and Leshmaniosis Research Center, Canada
10. **Ahmad Chitsaz** MD, Professor of Neurology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
11. **Afsoon Emami** MD, Associate Professor of Nephrology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
12. **Shahin Emami** Department of Biochemistry, Saint Antoine Hospital, Paris, France
13. **Ebrahim Esfandiary** MD, PhD, Professor of Medical Anatomy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
14. **Faramarz Esmailbeigi** MD, Professor of Endocrinology, School of Medicine, California, USA
15. **Ahmad Esmailzadeh** PhD, Professor of Nutrition, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
16. **Ziba Farajzadegan** MD, Professor of Community Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
17. **Aziz Gahari** MD, Professor of Dermatology, Dermatology and Leshmaniosis Research Center, Canada
18. **Jafar Golshahi** MD, Associate Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
19. **Mostafa Hashemi** MD, Associate Professor of Otolaryngology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
20. **Saied Morteza Heidari** MD, Professor of Anesthesiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
21. **Ali Hekmatnia** MD, Professor of Radiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
22. **Fariba Iraji** MD, Professor of Dermatology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
23. **Roya Kelishadi** MD, Professor of Pediatrics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
24. **Behnaz Khani** MD, Associate Professor of Obstetrics & Gynecology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
25. **Majid Kheirollahi** PhD, Associate Professor of Genetics and Molecular Biology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
26. **Parvin Mahzooni** MD, Professor of Pathology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
27. **Marjan Mansourian** PhD, Assistant Professor of Epidemiology and Biostatistics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
28. **Mohammad Mardani** MD, Professor of Medical Anatomy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
29. **Mehdi Modares** MD, Professor of Ophthalmology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
30. **Etiye Moghisi** MD, Professor of Endocrinology, Endocrine and Metabolism Research Center, USA
31. **Mohammadreza Nourbakhsh** PhD, Professor of Physiotherapy, Georgia, USA
32. **Farzin Pourfarzad** PhD, Department of Cell Biology and Genetics, Erasmus University MC Rotterdam, The Netherlands
33. **Masoud Pourmoghaddas** MD, Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
34. **Maryam Radahmadi** PhD, Assistant Professor of Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
35. **Hassan Razmju** MD, Professor of Ophthalmology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
36. **Reza Rouzbahani** MD, Assistant Professor of Community Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
37. **Masih Saboori** MD, Professor of Neurosurgery, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
38. **Mohammad Reza Safavi** MD, Associate Professor of Anesthesiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
39. **Rasoul Salehi** PhD, Assistant Professor of Genetics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
40. **Mansour Sholevar** MD, Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
41. **Mohammadreza Sharifi** MD, PhD, Professor of Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
42. **Masoud Soheilian** MD, Professor of Ophthalmology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran



## JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 34, No. 407, 3<sup>rd</sup> Week January 2017

Isfahan University of Medical Sciences

Chairman: **Mansour Sholehvar MD**

Emerita Editor-in-Chief: **Roya Kelishadi MD**

Editor-in-Chief: **Majid Barekattain MD**

Associate Editor: **Maryam Radahmadi PhD**

---

### Published by:

Isfahan University of Medical Sciences

Email: [publications@mui.ac.ir](mailto:publications@mui.ac.ir)

### Office:

P.O. Box 81744-176, Isfahan, I.R. IRAN

Tel/fax: +98 31 37922291

Email: [jims@med.mui.ac.ir](mailto:jims@med.mui.ac.ir)

Website: <http://www.journals.mui.ac.ir/jims>

Executive Manager: Ali Moradi, Office Secretary: Golnaz Rajabi

### Copy Edit, Layout Edit, Proof Reading, Design, Print and Online Support:

FaRa Publishing House (Farzanegan Radandish)

Email: [farapublications@gmail.com](mailto:farapublications@gmail.com)

<http://farapub.com>

Tel/fax: +98 31 32224382

Circulation: 500

---

### This journal is indexed in the following international indexes

- Scopus
- Chemical Abstracts
- Islamic World Science Citation Center (ISC)
- Academic Search Complete EBSCO Publishing databases
- WHO/EMRO/Index Medicus
- Google Scholar
- Index Copernicus
- Directory of Open Access Journal (DOAJ)
- Index Academicus
- Scientific Information Database ([www.sid.ir](http://www.sid.ir))
- [www.iranmedex.com](http://www.iranmedex.com)

---

The online version is available in; IUMS website ([www.journals.mui.ac.ir/jims](http://www.journals.mui.ac.ir/jims)), Iran Publications database ([www.magiran.com](http://www.magiran.com)), Scientific Information Database website ([www.sid.ir](http://www.sid.ir)) and in Health Researchers website ([www.iranmedex.com](http://www.iranmedex.com)).

Copyright: All rights reserved, no part may be reproduced without the prior permission of the publisher.