مجله علوم پزشکی رازی دوره ۲۹، شماره ۹، آذر ۱۴۰۱ http://rjms.iums.ac.ir

مقاله پژوهشی

بررسی کارایی برخی از بیومارکرهای عملکرد میتوکندری در تشخیص افتراقی اختلال طیف اوتیسم با بهره‌گیری از روش تحلیل منحنی مشخصه عملکرد (ROC)

حسین رسول‌اف: گروه روانشناسی، واحد مرودشت، دانشگاه آزاد اسلامی، مرودشت، ایران

سید ابراهیم حسینی: دانشیار، گروه روان شناسی، موسسه آموزش عالی زند شیراز، شیراز، ایران (* نویسنده مسئول) ebrahim.hossini@yahoo.com

امیرهوشنگ مهریار: استاد، گروه روانشناسی، واحد مرودشت، دانشگاه آزاد اسلامی، مرودشت، ایران

حجت‌اله جاویدی: استادیار، گروه روان شناسی، موسسه آموزش عالی زند شیراز، شیراز، ایران

چکیده

زمینه و هدف: اختلال طیف اوتیسم، نوعی اختلال عصب‌رشدی یا فراگیر رشد است که بر رشد طبیعی مغز، بویژه در زمینه‌های مختلف أثیر می‌گذارد. هدف از انجام تحقیق حاضر بررسی کارایی برخی از بیومارکرهای معملکرد میتوکندری در تشخیص افتراقی اختلال طیف اوتیسم با بهره‌گیری از روش تحلیل منحنی مشخصه عملکرد بود.

روش کار: برای انجام تحقیق کاربردی حا ضر از بین کودکان و نوجوانان (۳ تا ۱۳ ساله) مبتلا به اختلال طیف اوتیسمِ در شهر تهران از بین افراد داوزلب (۵۱ نفر) به صورت تصادفی ۱۰ کودک مبتلا و ۱۰ کودک سالم انتخاب و به دو گروه آزمون و گواه تقسیم شدند. سپس داده‌های مورد نیاز، از راه پر سشنامه‌های اطلاعات فردی، تاریخچه‌ای و پیشینه و پرونده پز شکی، مقیاس ارزیابی رتبه‌بندی اوتیسم گیلیام-۲ و کیت‌های آزمایشگاهی استفاده شد. در نهایت داده‌ها با استفاده از منحنی راک مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته ها: نتایج نشان داد توانایی آزمایش یا تست کراتین فسفوکنیاز (CPK MB) در تشخیص اختلال ASD در رده یا «سطح خوب و نزدیک به عالی»، توانایی تست لاکتات در سطح عالی و توانایی تست کراتینین در سطح به نسبت خوب است.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج تحقیق پیشنهاد می‌شود جهت تشخیص اختلال طیف اوتیسم از آزمایش بیومارکرهای عملکرد میتوکندری استفاده شود.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: حامی مالی ندارد.

کلیدواژه‌ها

اختلال طیف اوتیسم،

بیومارکر،

منحنی راک

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۶/۱۹

تاریخ چاپ: ۱۴۰۱/۰۹/۱۹

شیوه استناد به این مقاله:

Rasoulof H, Hosseini SE, Mehryar AH, Javidi H. Evaluation of the Efficiency of Some Mitochondrial Function Biomarkers in the Differential Diagnosis of Autism Spectrum Disorder Using Performance Characteristic Curve (ROC) Analysis Method. Razi J Med Sci. 2022;29(9):132-146.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

Razi Journal of Medical Sciences. 2022;29(9):132-146. http://rjms.iums.ac.ir

Original Article

Evaluation of the Efficiency of Some Mitochondrial Function Biomarkers in the Differential Diagnosis of Autism Spectrum Disorder Using Performance Characteristic Curve (ROC) Analysis Method

Hossein Rasoulof: PhD Student, Department of Psychology, Marvdasht Branch, Islamic Azad University, Marvdasht, Iran
Seyed Ebrahim Hosseini: Associate Professor, Department of Psychology, Faculty of Sciences, Zand Institute of Higher Education, Shiraz, Iran (* Corresponding author) ebrahim.hossini@yahoo.com
Amir Houshang Mehryar: Professor, Department of Psychology, Marvdasht Branch, Islamic Azad University, Marvdasht, Iran
Hojatalah Javidi: Assistant Professor, Department of Psychology, Zand Institute of Higher Education, Shiraz, Iran

Abstract

Background & Aims: Autism disorder is a neurodevelopmental disorder whose symptoms are mainly in the early months of life, especially between 12 and 24 months and in general, up to 3years of age, and due to severe and persistent deficiencies in communication and interactions. Social, communication skills, limited, inflexible, and repetitive patterns appear in behavior, activities, and interests, as well as cognitive and functional disorders.
However, what has been studied so far has shown that mitochondria play an essential role in degenerative diseases, and its various effects are mainly through the cellular redox mode by mitochondria and through oxidation and reduction of NADH. H+ and NAD + are maintained; Are interconnected. Abnormal accumulation of oxygen/nitrogen reaction species and superoxide formation can lead to oxidative stress and their accumulation may damage cellular structures. Superoxide is also immediately converted to hydrogen peroxide by superoxide dismutase enzymes. The presence of hydrogen peroxide may be toxic to cells.
The brain, on the other hand, is one of the main consumers of oxygen, and mitochondria are the largest source of energy for the normal functioning of brain cells, and as a result, large amounts of reactive oxygen species accumulate in several areas of the brain. However, at least in some cases, there are relatively weak protection mechanisms. Because of this, the brain may be very sensitive to attacks related to the accumulation of radicals. In addition, mitochondria play an important role in calcium homeostasis, signaling, and regulation of apoptosis.
Also, growing nerve cells have a vital need for oxidative phosphorylation for important growth processes, and the immature brain is uniquely vulnerable to defects in bioenergy capacity; Thus, mitochondrial disorders may lead to a variety of developmental neurological disorders . In general, conducting such research is of particular importance, especially given the growing number of patients with autism spectrum disorders and the various challenges in the timely and accurate differential diagnosis of these disorders. In this regard, after reviewing the literature and the existing research background, it was found that so far in our country, no research has been conducted to evaluate the biomarkers of mitochondrial function in people with autism spectrum disorder.
Methods: To conduct the present applied research, among children and adolescents with autism spectrum disorder in Tehran, among patients with nausea (51people), 10affected children and 10healthy children were randomly selected and divided into two experimental and control groups. Were divided. The required data were then used through demographic information questionnaires, history and medical records, Gilliam-2 Autism Rating Scale and laboratory kits. Finally, the data were analyzed using the rock curve.
Results: The results presented in Table2 and the value of AUC= 0.890, it can be said that the ability to test or test creatine phosphokinase (CPKMB) in the diagnosis of ASD disorder is in the category or "good and close to excellent level." Also since the probability value is equal to 0.0032; It can be said that this result is significant and can be cited at the level of significance

Keywords
Autism Spectrum Disorder,
Biomarker,
Rock Curve

Received: 10/09/2022
Published: 10/12/2022

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

of five percent (and even one percent). Based on the findings, the number of cutting points is also equal to>24.0, which shows; Based on the diagnostic test (CPKMB), people with creatine phosphokinase levels greater than 24.0 units can be identified; He was considered a person with symptoms of autism. Individuals whose test scores are less than 24.0 are also identified as asymptomatic or healthy.

Based on the information in Table3 and the value obtained for the curve surface (AUC= 1.000), it can be said that the ability of the Lactate test to diagnose this disorder is complete and "excellent" and shows that this test has a very good performance in the field. It is the correct identification and determination of healthy people with disorders. The numerical value of the cutting point is also equal to>21.5, which shows; Based on the Lactate diagnostic test, those whose lactate level is more than 21.5 units can be identified; Considered people with autism spectrum disorder. Those whose test results are less than 21.5 units are also considered healthy.

Based on the data in Table4 and the value obtained for the subsurface (AUC= 0.790), it can be said that the ability of the Pyruvate test to diagnose ASD is "relatively good". Accordingly, since the probability value of Pvalue is equal to 0.0284, it can be said that this result is significant and can be cited at the level of significance of five percent and even one percent. The numerical value of the cut-off point for this experiment is equal to <0.865, which indicates; Based on the Pyruvate diagnostic test, people with a pyruvate score of less than 0.865 can be considered a person with ASD. Those for whom the number obtained is more than 0.865 units are also recognized as healthy. Based on the information in Table5 and the value obtained for the cut-off point (AUC= 0.970), it can be said that the ability of the L:P test to diagnose this disorder is "excellent" and efficient. Accordingly, at the significance level of five percent and one percent, since the probability value or Pvalue is equal to 0.0004; It can be said that this result is meaningful and worthy of citation. The numerical value of the cut-off point in this test is equal to>31.05, which shows; Based on the L:P diagnostic test, those with a lactate to pyruvate or L:P ratio greater than 31.05 can be considered as having symptoms of ASD. Those with an L: P score of less than 31.05 are also considered healthy. Based on the results of Table 6 and AUC = 0.765, it can be said that the ability of Creatinine test to diagnose autism spectrum disorder is in the category of "relatively good". Since the probability value P for this test (creatinine biomarker test) is 0.0452; It can be said that this result, at the level of significance of five percent, is significant and worthy of citation. Obviously, this result, at a significance level of one percent, is not worthy of citation and significance.

Conclusion: The studied biomarkers have high and very good diagnostic power and efficiency in the field of accurate and early assessment and diagnosis of autism spectrum disorders (especially in severity levels 2 and 3), and they can be used along with other diagnostic biomarkers, along with other measurement methods. Evaluated and diagnosed this disorder, and in the first three years of the child's development, as a golden and very sensitive and important period of diagnosis and treatment of autism, achieved a more accurate differential diagnosis and education, rehabilitation and treatment or improvement of symptoms at the most appropriate time. Possibly, he started and achieved better results in this regard.

Also, according to the results of evaluation and measurement of biomarkers of mitochondrial function in each diagnosed individual, based on the new and valuable approach of "Molecular Psychology and Molecular Psychiatry", one of the new and appropriate methods for each individual (including individual or personal molecular medicine) to modify And used to improve mitochondrial dysfunction (for example, drug therapy to regulate serum levels of the aforementioned molecules in the patient to a normal level and reduce related symptoms), and finally, to reduce the symptoms and relative treatment of the person with autism.

Conflicts of interest: None
Funding: None

Cite this article as:

Rasoulof H, Hosseini SE, Mehryar AH, Javidi H. Evaluation of the Efficiency of Some Mitochondrial Function Biomarkers in the Differential Diagnosis of Autism Spectrum Disorder Using Performance Characteristic Curve (ROC) Analysis Method. Razi J Med Sci. 2022;29(9):132-146.

*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

مقدمه

اختلال طیف اوتیسم نوعی اختلال عصب-رشدی یا نوروبیولوژیکی (مغزی) است که نشانه‌های آن به‌طور عمده، در ماه‌های آغازین زندگی، بویژه بین ۱۲ تا ۲۴ ماهگی و در مجموع، تا سه سالگی کودک و از راه پیدایش کاستیها و کمبودهایی شدید و مداوم در ارتباط و تعاملات اجتماعی، مهارتهای ارتباطی، الگو هایی محدود، انعطاف ناپذیر و تکراری در رفتار، فعالیتها و علایق، و همچنین اختلالهای شناختی و عملکردی، نمایان می‌شود. این اختلال، بر رشد طبیعی مغز در زمینه‌های پیشگفته، تأثیر می‌گذارد و باعث پدید آمدن رفتارهای ناسازگار اجتماعی در فرد مبتلا می‌شود (۱) و بر جنبه‌های مختلف عملکردی فرد، از جمله توانایی‌های شناختی، حسی، گفتاری و مهارت‌های بازی تأثیر می‌گذارند (۲).

از سویی، سطح شدت برای اختلال طیف اوتیسم، روی یک پیوستار تعیین می‌شود و درجه نقص برای مشکلات موجود در ارتباط اجتماعی و برای رفتارها، علائق و فعالیتهای محدود و تکراری به صورت جداگانه در نظر گرفته می‌شوند (۱). از دیدگاه گسترش و پراکنش این اختلال نیز، برپایه آمار موجود، شیوع آن در جمعیت پسران، ۳ تا ۵ برابر بیشتر از دختران گزارش شده است. همچنین شیوع کل آن در جمعیت، بویژه در سالهای اخیر، رقم بسیار بالایی را نشان داده و شوربختانه از رشد شتابان، فزاینده و نگران‌کننده‌ای برخوردار شده، به گونه‌ای که برپایه شماری از بررسیها از رقمِ شگرف و هشدار دهنده ۱ نفر از هر ۵۴ نفر کودک زیر ۸ سال، یا به دیگر سخن، نزدیک به ۲ درصد از جمعیت کودکان، یاد شده است که هرساله نیز نسبت به قبل، این نرخ رشد، همچنان رو به فزونی است و در برخی منابع معتبر، به بالای ۲ درصد از جمعیت کودکان نیز اشاره شده است (۳).

از نظر سبب‌شناسی نیز، هنوز به‌طور قطعی، هیچ علت یا علتهای روشن و دقیقی برای اختلال طیف اوتیسم مشخص نشده است؛ ولی اثر تعاملات پیچیده میان عوامل ژنتیکی، اپی‌ژنیکی و محیطی را می‌توان بخوبی مشاهده کرد. در این راستا، ماهیت مولکولی اوتیسم سندرومیک به‌طور دقیق در مدل‌های حیوانی مورد مطالعه قرار گرفته است و ارتباط معناداری میان عملکرد ژن‌های سندروم اوتیسم و اختلال سیناپس‌های مغزی یافت شده است. یافتن علت دقیق مولکولی با در نظر گرفتن عوامل ژنتیکی و محیطی در کنار هم، بسیار پیچیده است. با این همه، بتازگی با پیشرفت در علوم ژنومیک و ایمونولوژی، امکان مطالعه اختلالات طیف اوتیسم در سطح پیشرفته فراهم شده است. شناسایی ژن‌ها و مسیرهای علامت‌رسان یا سیگنالینگی که اختلال در آنها به توضیح تنوع بالینی- رفتاری بیماران کمک می‌کند، توانسته است؛ فرصت‌های احتمالی برای گزینه‌های درمانی بهتر را ایجاد کند. شواهد گوناگونی نشان می‌دهد که بی‌نظمی سیستم ایمنی به دلیل اختلالات میتوکندری در کنار جهشهای ژن‌های درگیر در توسعه عصبی و انعطاف‌پذیری سیناپسی با علائم بالینی کودکان اوتیستیک مرتبط است. افزون بر این، نقش استرس اکسیداتیو میتوکندریایی در حمایت از این یافته‌ها، گزارش شده است. همچنین، پژوهشها و مطالعات بسیاری، این یافته را اثبات کرده‌اند که اختلالات اوتیسم را می‌توان با یک بیماری میتوکندریایی معین، تشخیص داد. کودکان مبتلا به اختلالات طیف اوتیسم و مبتلایان به بیماری میتوکندری، ممکن است دارای ویژگی های بالینی خاصی مانند خستگی، اختلالات دستگاه گوارش، انواع تأخیر رشدی و حالتهای غیر معمولی رشد عصبی، تشنج، صرع و تأخیر حرکتی باشند (۲).

اما آنچه تاکنون در این راستا مورد بررسی قرار گرفته، روشن کرده است که میتوکندری، دارای نقشی اساسی در بیماریهای دژنراتیو (از جمله بیماریهای نورودژنراتیو، همچون اوتیسم)، سرطان و پیری است و تأثیرها مختلف آن به‌طور عمده از راه حالت رداکس سلولی که به‌وسیله میتوکندری و از راه اکسیداسیون و احیای $NADH,H^+$ و NAD^+ حفظ می شود؛ با هم در ارتباط است (۴). تجمع غیرمعمول گونه‌های واکنش اکسیژن / نیتروژن و تشکیل سوپراکسید (که نقش طبیعی و مهمی در سیگنالینگ سلول و هموستاز دارد)، می‌تواند به استرس اکسیداتیو بینجامد و تجمع آنها ممکن است باعث آسیب به ساختارهای سلولی شود. سوپراکسید نیز، بلافاصله از سوی آنزیمهای سوپراکسید دیسموتاز، به پراکسید هیدروژن تبدیل می‌شود وجود پراکسید هیدروژن، ممکن است برای سلول‌ها سمّی باشد؛ زیرا

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

می‌تواند از غشای سلول عبور کند و به DNA آسیب برساند (۵).

از سویی، مغز، یکی از مصرف‌کننده‌های اصلی اکسیژن بوده و میتوکندری نیز، بزرگترین منبع تولید انرژی برای عملکرد طبیعی سلولهای مغزی است و بر این اساس، مقادیر زیادی از گونه‌های واکنش اکسیژن در چندین منطقه مغز، تجمع می‌یابد. با وجود این، حداقل در برخی شرایط، سازوکارهای محافظتی نسبتا ضعیفی وجود دارد. به همین دلیل، مغز ممکن است نسبت به حمله‌های مربوط به تجمع رادیکال‌ها، بسیار حساس باشد. بعلاوه، میتوکندری نقش مهمی در هموستاز کلسیم، سیگنالینگ و تنظیم آپوپتوز دارد. همچنین، سلول های عصبی در حال رشد، نیاز حیاتی به فسفوریلاسیون اکسیداتیو برای فرایندهای مهم رشد دارند و مغز نابالغ نیز به‌طور منحصربفردی در برابر نقص در ظرفیت انرژی زیستی، آسیب‌پذیر است؛ بنابراین، اختلالات میتوکندری ممکن است به انواع اختلالات عصبی رشد (عصب‌رشدی) بینجامد (۲).

پژوهشها و مطالعات گوناگونی نشان می‌دهد که تعدادی از مسیرهای سیگنالینگ دخیل در توسعه نورونی، مانند مسیر سیگنالینگ mTOR در تعدادی از فرایندهای بیولوژیکی پایین‌دستی، از جمله ساخت پروتئین، اتوفاژی، بیوژنز ریبوزوم و فعال سازی رونویسی که به بیوژنز لیزوزوم یا متابولیسم میتوکندری می‌انجامد، دخالت می‌کند. مشاهده شده است که در بررسی بافت مغزی مدل‌های موشی پس از مرگ، کاهش اتوفاژی عصبی تنظیم شده با mTOR با گردش نیافتن میتوکندری اتوفاژیک در نمونه‌های مغز دارای اختلالات طیف اوتیسم سازگار است. در مطالعه‌ای که ازسوی تانگ و همکاران (Tang et al) انجام شد، کاهش سطح کمپلکس‌های پروتئینی زنجیره تنفسی، کاهش فعالیت‌های کمپلکس ۱ و ۴ میتوکندری، کاهش آنزیم آنتی‌اکسیدانی میتوکندری سوپر اکسید دسموتاز و افزایش آسیب DNA اکسیداتیو در قشر گیجگاهی BA21 پس از مرگ (منطقه‌ی سیناپسی آسیب‌دیده در اختلالات طیف اوتیسم) در مقایسه با گروه شاهد، مشاهده شد (۶). همچنین سطح پروتئین‌های همجوشی (Opa1, Mfn2, Mfn1) در بیماران اختلالات طیف اوتیسم کاهش یافت که نشان‌دهنده تغییرات فعالیت میتوکندری در مغز کودکان با اختلالات طیف اوتیسم است (۲).

نخستین بار، ارتباط اختلالات میتوکندری و اختلالات طیف اوتیسم در سال ۱۹۸۵ یافت شد که در آن فاکتور تغییر یافته اسیدوز لاکتیک در ۴ کودک مبتلا به رفتارهای مشابه اوتیسم، مشاهده شد. یکی از این چهار بیمار نیز، دارای هایپراُوریسمی و هایپراُوریکوسوری بودند و در آن زمان، پژوهشگران به این نتیجه رسیدند که این بیماران، به‌احتمال، با زیرگروهی از سندرم اوتیسم همراه با خطاهای مادرزادی متابولیسم کربوهیدرات درگیر هستند (۷). در همین رابطه در مطالعه‌ای که از سوی ریچارد فرای و همکاران(Fry et al)، روی ۱۳۳ کودک مبتلا به اوتیسم انجام گرفت، نشان داده شد که بیومارکرهایی مانند لاکتات، آلانین، نقص اکسیداسیون اسیدهای چرب (کارنیتین) و نسبت آلانین به لیزین، کراتین کیناز، ترانس آمیناز آسپارتات، از توانایی و کارایی لازم برای ارزیابی آسیب میتوکندری در کودکان اوتیستیک برخوردار ند. نتایج مختلف به‌دست‌آمده نیز از این ایده حمایت کرد که اختلالات تولید انرژی، ممکن است زیرمجموعه درخورتوجهی از کودکان مبتلا به اوتیسم را زیر تأثیر قرار دهد (۸). چندین پژوهشگر نیز ناهنجاری‌های ژنتیکی در مسیرهای ساخت گلوتاتیون در کودکان اوتیسم را گزارش کرده‌اند (۷) و برخی دیگر نیز، اختلالات ایجادشده در این مسیر سیگنالینگ را با شدت رفتارهای اوتیستیک مرتبط دانسته‌اند (۹،۱۰). همچنین به نظر می‌رسد، میزان ذخیره گلوتاتیون در میتوکندری در برخی از کودکان با علائم اوتیسم در مقایسه با گروه شاهد، کاهش یافته که در ارتباط با افزایش استرس اکسیداتیو است (۱۱،۱۲). پژوهشی که در سال ۲۰۱۴ انجام شد، نشان داد که ظرفیت فسفوریلاسیون اکسیداتیو گرانولوسیت‌ها در کودکان اوتیسم، سه برابر کمتر از کودکان عادی (نرمال) بود. افزایش فاکتورهای استرس اکسیداتیو و تولید گونه‌های اکسیژن واکنش‌دهنده در سلول‌های کودکان مبتلا به اوتیسم نیز، نمایان بود

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

(۱۳). نکته درخورتوجه اینکه ممکن است ارتباطی میان تجمع رادیکال های اکسیژن و اختلال عملکرد ایمنی وجود دا شته با شد. شواهد گوناگونی ن شان می‌دهد که بی‌نظمی سیستم ایمنی به دلیل اختلال در میتوکندری، ممکن است به اختلالات طیف اوتیسم بینجامد یا حداقل به آن کمک کند (۲).

از نظر سیستم عملکرد میتوکندری نیز، پژوهشهای مختلف نشان می‌دهد که افزون بر لاکتات، نسبت لاکتات به پیروات، آلانین، کراتین کی ناز، آمونیاک، آسپارتات آمینوترانسفراز و آلانین آمینوترانسفراز در کودکان دارای رفتارهای اوتیستیک، افزایش؛ و میزان کارنیتین کاهش می یابد (۸). همچنین مطالعات دیگر که عملکرد زنجیره انتقال الکترون را به‌طورمستقیم اندازه‌گیری می‌کند، نرخ بسیار بالایی از ناهنجاری‌ها را نشان می‌د هد. به‌عنوان م ثال، در م طالعه‌ای روی سلول‌های ایمنی، فعالیت غیر طبیعی عملکرد زنجیره انتقال الکترون در بیشتر لنفوسیت‌ها و گرانولوسیت‌های کودکان اوتیستیک م شاهده شد (۱۳)؛ بنابراین می‌توان نتیجه گ رفت که میتوکندری به‌روشنی، یک هدف مولکولی جدید (نشانگر زیستی یا بیومارکر مولکولی) ا ست که می‌تواند در درک علت اختلالات طیف اوتیسم و درمان‌هایی که ممکن است عملکرد کودکان مبتلا به اختلالات طیف اوتیسم را بهبود بخشد، سودمند و کارامد باشد (۲).

گفتنی است، نشانگرهای زیستی (بیومارکرها)، شاخصها یا پارامترهای زیست‌شناختی هستند که میان فرایندهای طبیعی و آسیب‌زا (پاتولوژیک) تمایز برقرار می‌کنند و می‌توان از آنها به‌عنوان نشانگرهای تشخیص، پیش‌آگهی، ارزیابی خطر بیماری و ارزیابی نتایج درمانی، استفاده کرد (۱۴).

در مجموع، با تو جه پژوهش های ان جام شده در سال‌های اخیر، به نظر می‌رسد شواهد روشنی وجود دارد که میتوکندری در پاتوفیزیولوژی اختلالات طیف اوتیسم از راهِ ایجاد کژکاری یا اختلال در سیستم ایمنی و یا اختلال در مسیرهای حیاتی تکامل مغز و سازوکار نورون‌های عصبی، نقش دارد. هرچند در اغلب موارد، دلیل اصلی ایجاد ناهنجاری در عملکرد میتوکندری مشخص نیست؛ ولی در بسیاری از کودکان دارای اختلالات طیف اوتیسم، شواهد بالینی، بیوشیمیایی و یا نوروپاتولوژیک مبنی بر تغییر عملکرد میتوکندری وجود دارد. بنابراین، بایستگی و اهمیتِ انجام پژوهشهای بیشتر و بررسیهای مختلف در این زمینه و یافتنِ شواهد علمی و بالینی دقیقتر و سنجش و ارز یابی نقش و کارایی مولکولهای موجود در فرایند سیستم عملکرد میتوکندری برای دستیابی به ابزارهای کمّی نوین و دقیقتر، سریعتر و کارا مدتر در تشخیص افتراقی زودهنگام و بموقع اختلالات طیف اوتیسم، بیش از هر زمان، نمایان است و امروزه، توجه پژوهشگران و متخصصان مختلف را در سراسر جهان به خود جلب کرده است.

در ایران نیز، انجام چنین پژوهشهایی، بویژه با توجه به رشد روزافزونِ شمارِ مبتلایان به اختلالات طیف اوتیسم و چالشهای گوناگون در زمینه تشخیص افتراقی بهنگام و دقیق این اختلالات، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار ا ست. در همین را ستا، پس از برر سی ادبیات و پی شینه پژوهش موجود، م شخص شد که تاکنون در ک شورمان، هیچ پژوهشی در زمینه بررسی مقادیر بیومارکرهای سیستم عملکرد میتوکندری در افراد مبتلا به اختلال طیف اوتیسم انجام نگرفته است. از همین رو، پژوهش پیش رو، با هدف بررسی مقایسه‌ای سطوح سرمی برخی از بیو مارکر های عملکرد میتوک ندری (آز مایش های ت شخی صی موجود تا هنگام اجرای پژوهش) در کودکان ۳ تا ۱۳ ساله دارای اختلال طیف اوتیسم (گروه آزمون) و کودکان سالم (عادی) هَمسِن (گروه گواه یا کنترل) و بررسی حساسیت، ویژگی و قدرت تشخیص آزمایشگاهی این بیومارکرها و ارزیابی کارایی آنها در افزایش پیش‌آگهی و تشخیص افتراقی دقیق و زود هنگام اختلالات طیف اوتیسم در شهر تهران از راه بررسی و تحلیل آماری منحنی راک، طراحی شد و به انجام رسید.

روش کار

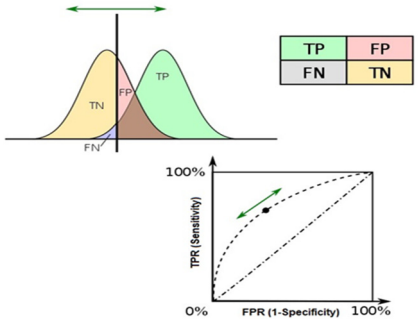
این پژوهش، از دیدگاه هدف، در شمارِ پژوهشهایِ کاربردی است و از لحاظ شیوه گردآوری داده‌های پژوهش، از نوع مطالعات آزمایشی میدانی با تخصیص و

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

گمارش تصادفی، و از دیدگاه روش سنجش متغیرها، از نوع آزمایشگاهی و از لحاظ روش بررسی و تحلیل رابطه میان متغیرها، از نوع همبستگی و از دیدگاه زمانی، از نوع پژوهش مقطعی به‌شمار می‌رود. جامعه آماری پژوهش، دربردارنده کودکان و نوجوانان (۳ تا ۱۳ ساله) مبتلا به اختلال طیف اوتیسمِ مراجعه‌کننده به مراکز آموزشی (مدارس تخصصی)، مشاوره، توانبخشی و درمانی اختلالهای مغزی و عصبی- رشدی و اوتیسم، در شهر تهران و در بازه زمانی اجرای طرح، بوده است که از میان این جامعه، با توجه به محدودیتهای گوناگون مربوط به دوره همه‌گیری بیماری کووید ۱۹ و رعایت شدید پروتکلهای بهداشتی و پرهیزِ بسیاری از افراد جامعه از حضور در مکانهای عمومی و مراکز اجتماعی، بویژه در اوایل دوره همه‌گیری، در مجموع، از میان افراد در دسترسِ داوطلب ،تعداد ۳۳ کودک مبتلا به اوتیسم و ۵۱ کودک سالم یا عادی (پسر و دختر در بازه سنّی ۳ تا ۱۳ سال)، اعلام حضورکتبی در فرایند پژوهش کردند و در نهایت، بر پایه معیارهای ورود به طرح و قطعیت یافتن تمایل داوطلبان برای شرکت در طرح، تعداد ۱۰ نفر از میان کودکان مبتلا و ۱۰ نفر از میان کودکان سالم (عادی)، به صورت تصادفی برای هر دو گروه آزمودنی (گروه آزمون و گواه)، انتخاب و گمارش شدند. در ادامه روند پیشگفته و یک هفته پیش از حضور در فرایند انجام آزمایش، فرم ویژه رضایت آگاهانه در اختیار والدین (یا قیم قانونی) کودکان قرار داده شد تا پس از مطالعه فرم و در صورت نیاز، مشورت احتمالی با متخصصان، نسبت به امضای آن اقدام شود و تا حداکثر یک روز پیش از تاریخ مقرر برای نمونه‌گیری، در اختیار پژوهشگر قرار گیرد. گفتنی است، اطلاعات فردی، دموگرافیکی، تاریخچه‌ای یا پیشینه پزشکی و درمانی و ثبت علائم بالینی همه کودکان حاضر در طرح نیز، پیشتر، به‌کمک متخصصان مربوط و با بهره‌گیری از پرسشنامه‌ها و فرمهای مصاحبه بالینی گردآوری و دسته‌بندی شده بود و برپایه تطبیق آنها با معیارهای در نظرگرفته شده برای ورود شرکت‌کنندگان به طرح و تأیید نهایی از سوی مجری طرح (پژوهشگر اصلی)، اقدام به صدور مجوز و هماهنگی برای شرکت در طرح و تعیین نوبت نمونه‌گیری صورت پذیرفت. معیارهای ورود به طرح نیز، برای گروه آزمون، دربردار نده: الف- قرار داشتن در بازه سنی ۳ تا ۱۳ سال؛ ب- تأیید تشخیص قطعی و سطح و شدتِ ابتلای به اختلال طیف اوتیسمِ (ASD) براساس ارزیابی و مصاحبه بالینی متخصص اعصاب و روان (روانپزشک کودک) برپایه شاخصها و معیارهای DSM-5 و نتایج برگرفته از آزمون گارز-۲ از سوی روانشناس متخصص و مجرب در حوزه اختلالات عصبی‌رشدی؛ پ- نداشتن بیماریهای زمینه‌ای پزشکی تأثیر گذار بر عملکرد فیزیولوژیکی، متابولیکی و ایمنی بدن و ناتوانیهای جسمی (اعم از اسکلتی و عصبی-ماهیچه‌ای)، بر اساس تاریخچه و پرونده پزشکی کودک و تأیید نهایی پزشک متخصص کودکان بود و برای گروه گواه نیز، برخورداری از معیارهای الف و پ و رَد شدن (تأیید نشدن) معیار ب (سالم بودن یا نداشتن اختلال طیف اوتیسم) در نظر گرفته شده بود.

فرایند اجرای آزمایش بدین ترتیب بود که پس از مشخص شدن زمان اجرای آزمون (نمونه‌گیری آزمایشگاهی) بر اساس مناسبترین شرایط و وضعیت احتمالی کودکان و تاریخهای پیشنهادی و مورد تأیید خانواده‌ها و مربیان و مدیریت مرکز اوتیسم موردنظر و همچنین آمادگی آزمایشگاه مرجع و همکار طرح؛ نخست، آموزش لازم به والدین برای انجام مراحل پیش از اجرای آزمایش در موعد مقرر، بخصوص در زمینه نوع و مصرف مواد غذایی، مکملها و بویژه داروهای مجاز و غیرمجازِ پیش از انجام آزمایش و رعایت ناشتا بودن کامل، به آنها داده شد تا در روز انجام آزمایش، تا حد ممکن از اثرهای متغیرهای مداخله‌ای و میانجی کاسته شود و نتایج آزمایشها، از ارزش و اعتبار بیشتری برخوردار باشد. آنگاه در روز مقرر، در محل مناسب فراهم‌شده در مرکز اوتیسم موردنظر و با حضور والدین و مربیان مخصوص هر کودک و مدیریت مرکز، بین ساعت ۸ تا ۱۰ صبح و با حضور کارشناسان زبده آزمایشگاه مرجع همکار و نمونه‌گیران حرفه‌ای آموزش‌دیده در زمینه کار با کودکان اوتیستیک، نمونه‌گیری با دقت و احتیاط بالا و در حجمهای مناسب با تعداد آزمایشهای قطعی شده و با رعایت پروتکلهای لازم آنجام گرفت و در

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]



نگاره شماره ۱- تصویری از یک نمونه منحنی راک (ROC Curve)

محیط مناسب نگهداری شد تا در حداقل زمان ممکن به آزمایشگاه، انتقال یابد و بلافاصله از سوی کارشناسان آزمایشگاه، مراحل کار روی نمونه‌ها انجام گرفت. گفتنی است؛ برای هر آزمایش، از کیت آزمایشی ویژه که ساخت شرکت معتبرِ «زِل‌بایو ZELLBIO آلمان» بود، استفاده شد.

برای تحلیل داده‌های به‌دست آمده از پژوهش، نخست داده‌ها و اطلاعات به‌دست‌آمده از انجام آزمون‌ها و آزمایش‌های تشخیصی مربوط به بیومارکرهای مولکولی موردنظر در محیط نرم‌افزاری Prism v ۹/۱ وارد شده و با استفاده از این نرم‌افزار آماری، داده‌ها و اطلاعات به‌دست‌آمده با استفاده از آمار توصیفی و روش تحلیل منحنی راک، در سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ مورد بررسی و ارزیابی قرار گرفت.

تحلیل منحنی راک: منحنی راک که در فارسی از آن به عنوان «منحنی مشخصه عملیاتی دریافت‌کننده» یا «منحنی مشخصه عملکرد سیستم» نام برده می‌شود؛ نموداری گرافیکی است که توانایی تشخیص یک سیستم اندازه‌گیری طبقه‌بندی باینری را نشان می‌دهد. این منحنی، از ابزارهای سنجش عملکرد یک روش آزمون به شمار می‌آید که با استفاده از آن می‌توان مفاهیمی مانند نقطه برش (Cutoff)، حساسیت (sensitivity) و تشخیص‌پذیری یا ویژگی (specificity) یک آزمون را مورد بررسی قرار داد. لازم به ذکر است که هر دوی این مفاهیم، از جنس احتمال و در نتیجه عددی بین صفر و یک و یا بین صفر درصد و ۱۰۰ درصد هستند.

حساسیت: به احتمال مثبت شدنِ صحیحِ نتیجه آزمایش، وقتی که فرد بیمار است، اشاره می‌کند. حساسیت را نرخ مثبت صحیح نیز می‌نامند.

ویژگی (تشخیص‌پذیری): به احتمال منفی شدنِ صحیحِ نتیجه آزمایش، وقتی که فرد سالم است، اشاره می‌کند. ویژگی را نرخ منفی صحیح نیز می‌گویند. در اینجا یک مفهوم دیگر نیز مطرح است و آن متمم ویژگی، یعنی (ویژگی – ۱) است. این مفهوم، به احتمال مثبت شدن غلط نتیجه آزمایش وقتی که فرد سالم است، اشاره می‌کند. این مفهوم را نرخ مثبت غلط (False Positive Rate) و یا به اختصار FPR نیز می‌گویند.

بر این اساس، منحنی راک که به‌طورکلی به شکل زیر (نگاره شماره ۱) است؛ برای بیان نرخ مثبتِ درست یا صحیح (TPR) در برابر نرخ مثبت نادرست یا غلط (FNR) به کار می‌رود. محور عمودی این منحنی، حساسیت (Sensitivity) و محور افقی آن، همان (ویژگی – ۱) است. یک خط نیم‌ساز نیز در این منحنی دیده می‌شود.

چنانکه در نگاره شماره ۱ مشاهده می‌شود؛ منحنی راک دارای سه بخش است:

۱. بالای خط نیم‌ساز: در این ناحیه، نقاطی قرار گرفته‌اند که مقدار حساسیت یا نرخ مثبت صحیح (TPR)آنها نسبت به نرخ مثبت کاذب (FPR) بیشتر است. در تصدیق یا صحه‌گذاری مشخصه‌های عملکردی برای یک روش آزمون کیفی (باینری)، هر چه منحنی راک (ROC Curve) بالاتر از خط نیم‌ساز قرار گیرد؛ روش موردبررسی، از عملکرد مناسب‌تری برخوردار است

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

جدول ۱- رده‌بندی و تعریف اندازه عددی AUC و توانایی تشخیصی تست

اندازه عددی AUC در منحنی راک	قدرت تشخیص تست
۰/۹ تا ۱	عالی
۰/۸ تا۰/۹	خوب
۰/۷تا ۰/۸	به‌نسبت خوب
۰/۶ تا۰/۷	ضعیف
۰/۵ تا ۰/۶	بی‌فایده
کمتر از ۰/۵	گواه‌ناپذیر (غیرقابل استناد)

و نتایج این روش برای استفاده مورد نظر، درخورِ اطمینان‌تر خواهد بود. به‌طور کلی، قرارگیری نقاط در ناحیه بالای خط نیم‌ساز، مطلوب است.

۲. روی خط نیم‌ساز: در این ناحیه، مقدار عددی نرخ مثبت صحیح (TPR) و نرخ مثبت کاذب (FPR) با یکدیگر برابر است. به دیگر سخن، برای مثال، از هر ۱۰۰ نمونه آلوده، نتایج آزمون در ۵۰ نمونه، به‌درستی آلودگی را نشان می‌دهد و در ۵۰ نمونه نیز، به‌غلط، سالم بودن نمونه‌های آلوده را نشان می‌دهد. در تصدیق یا صحه‌گذاری یک روش آزمون کیفی (باینری) وقتی منحنی راک (ROC Curve) روی خط نیم‌ساز قرار گیرد؛ روش موردبررسی، از عملکرد مناسبی برخوردار نیست و نتایج این روش، برای استفاده مورد نظر، درخورِ اطمینان نخواهد بود.

۳. پایین خط نیم‌ساز: در این ناحیه، نقاطی قرار گرفته‌اند که مقدار حساسیت یا نرخ مثبت صحیح (TPR)آنها نسبت به نرخ مثبت کاذب (FPR) کمتر است. در تصدیق یا صحه‌گذاری یک روش آزمون کیفی (باینری)، وقتی منحنی راک (ROC Curve) زیرِ خط نیم ساز قرار گیرد، روش موردبرر سی، از عملکرد بسیار نامناسبی برخوردار است و نتایج این روش، برای استفاده مورد نظر، نامناسب است.

در پایان این بخش، نگاهی به دو مفهوم سطح زیرِ منحنی راک یا همان Area Under the ROC Curve (به اختصار AUC) و سپس نقطه برش یا Cut off می‌شود:

مقدار AUC عددی بین صفر تا یک است و نشان می‌دهد که توان یا قدرت تشخیص یک تست، چقدر است. اگر این مقدار، به عدد یک نزدیک باشد؛ به معنای آن ا ست که ت ست، از قدرتِ ت شخیص بالایی برخوردار است. در زمینه اندازه‌های عددی AUC و رتبه‌بندی آنها می‌توان جدول شماره ۱ را در نظر گرفت و مورد استفاده قرار داد (۱۵).

در تحلیل منحنی راک(ROC Curve) پرسش مهم این است که در نهایت، کدام نقطه را باید به‌عنوان بهترین نقطه برش یا Cutoff بپذیریم؟ در پاسخ باید گفت: یافتن بهترین نقطه برش بسیار مهم است و این نقطه باید عددی باشد که حساسیت و ویژگی آن بیشترین باشند. در این زمینه، برای تعیین نقطه برش یا Cutoff بهینه، با شاخصی به نام شاخص «یودن Youden» روبه‌رو هستیم. بر مبنای این شاخص، نقطه بر شی بهینه و مطلوب ا ست که مجموع حساسیت و ویژگی آن بیشترین باشد.

در مجموع، منحنی‌های ROC بر معنی‌دارترین تفاوت‌های آ ماری میان موارد (بیماران) و شا هد ها (کنترل‌ها) تأکید دارند. سطح زیر نمودار (AUC) در این منحنی‌ها، ابزار منا سبی برای مقای سه بیومارکرهای مختلف به‌شمار می‌آید. نزدیک بودن مقدار AUC به عدد یک، نشان می‌دهد که نشانگر یا مارکر مورد نظر، پیش‌بینی‌کننده ب سیار خوبی ا ست. هنگامی که منحنی نزدیک به قطر باشد (AUC =۰/۵)، کاربرد تشخیصی ندارد. هنگامی که مقدار AUC نزدیک به ۱ قرار دارد، همواره با مقادیر رضایتبخشی در زمینه حساسیت و ویژگی اختصاصی، همراه است. هنگام بررسی بیومارکرهای اختلالات طیف اوتیسم نیز، وجود ح سا سیت بالا، به معنای شنا سایی اوتی سم در بی شتر موارد (افراد مورد بررسی) است و وجود ویژگی اخت صا صی بالا، بدین معنی ا ست که نتیجه آزمایش در تعداد اندکی (یا هیچ‌کدام) از افراد سالم، مثبت خواهد شد. ترکیب تحلیل ROC برای دو پارامتر متمایز، ویژگی اخت صا صی آنها را بالا می‌برد. این مو ضوع ن شان می‌دهد که می‌توان به جای یک پارامتر، از ترکیبی از پارامترهای مرتبط استفاده کرد (۱۴).

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

یافته‌ها

بر مبنای نتایج ارائه شده در جدول شماره ۲ و مقدار AUC = ۰/۰۸۹۰ می‌توان گفت که توانایی آزمایش یا تست کراتین فسفوکنیاز (CPK MB) در تشخیص اختلال ASD در رده یا «سطح خوب و نزدیک به عالی» قرار می‌گیرد. به دیگر سخن، این تست، تا حد زیادی دارای عملکردِ مناسب در شناسایی درست (صحیح) افراد سالم و دارای اختلال است. همچنین از آنجا که مقدار احتمال یا P value برابر با ۰/۰۰۳۲ شده است؛ می‌توان گفت: این نتیجه در سطح معناداری پنج درصد (و حتی یک درصد)، معنادار و درخور استناد است. بر پایه یافته‌ها، عدد نقطه برش نیز، برابر با ۰/۲۴ < به‌دست آمده است که نشان می‌دهد؛ بر مبنای تست تشخیصی(CPK MB)، می‌توان افرادی را که میزان کراتین فسفوکیناز (CPK MB) آنها بیشتر از ۰/۲۴واحد است؛ به‌عنوان فردِ دارای نشانه‌های ابتلا به اختلال اوتیسم در نظر گرفت. افرادی که نتایج آزمایش آنها کمتر از ۰/۲۴ واحد باشد نیز، به‌عنوان فرد بدون نشانه‌های ابتلا یا سالم تشخیص داده می‌شوند.

از طرف دیگر بر مبنای یافته‌های ارائه‌شده در جدول شماره ۲ می‌توان گفت: چنانچه نقطه برش یا Cut off را برابر با۰/۲۴ در نظر بگیریم؛ حساسیت این نقطه، برابر با ۸۰ در صد و ویژگی آن، برابر با ۱۰۰ در صد است. به سخنی ساده‌تر، هنگامی‌که نقطه برش، برابر با۰/۲۴ واحد برای تست تشخیصی (CPK MB) به‌دست می‌آید؛ در ۸۰ درصد موارد، هنگامی که فرد دارای اختلال است؛ تست نیز، وجود اختلال را نشان می‌دهد و در ۱۰۰ در صد موارد، وقتی فرد سالم است؛ تست تشخیصی یاد شده، نبودِ اختلال و برخورداری از سلامت فرد را در این باره نشان می‌دهد. به‌دیگرسخن، نرخِ مثبتِ درست، برابر با ۸۰٪ و نرخ منفی درست نیز، برابر با ۱۰۰٪ است.

به‌منظور مقایسه میزان لاکتات Lactate در میان دو گروه کنترل و آزمون، در اینجا نیز تحلیل یا آنالیز منحنی راکROC به‌کار رفته که نتایج برگرفته از آن، در جدول شماره ۳، آمده است.

بر مبنای اطلاعات جدول شماره ۳ و مقدار به‌دست‌آمده برای سطح منحنی (AUC = 1.000) می‌توان گفت: توانایی تست Lactate در تشخیص این اختلال (ASD)، کامل و «عالی» است و نشان می‌دهد که این تست، دارای عملکردی کاملاً مناسب در زمینه شناسایی و تعیین درستِ افراد سالم و دارای اختلال است. براین اساس، در سطح معناداری پنج درصد یا حتی یک درصد نیز، از آنجا که مقدار احتمال P value برابر با ۰/۰۰۰۲ شده است؛ می‌توان گفت: این نتیجه کاملاً معنادار و درخور استناد است. مقدار عددی نقطه برش نیز، برابر با ۲۱/۵< به‌دست آمده است که نشان می‌دهد؛ بر مبنای تست تشخیصی Lactate می‌توان کسانی را که میزان لاکتات آنها بیشتر از ۲۱/۵ واحد است؛ به‌عنوان افرادِ دارای نشانه اختلال طیف اوتیسم در نظر گرفت. کسانی که نتیجه آزمایش آنها کمتر از

جدول ۲- نتایج تست کراتین فسفوکنیاز (CPK MB) در تحلیل آزمون منحنی راک

آزمون	سطح زیر منحنی راک (AUC)	حساسیت	ویژگی	نقطه برش	مقدار احتمال
(CPK MB)	۰/۸۹۰	٪۸۰	٪۱۰۰	>۰/۲۴	۰/۰۰۳۲

جدول ۳- نتایج تست لاکتات Lactate در تحلیل آزمون منحنی راک

آزمون	سطح زیر منحنی راک	حساسیت	ویژگی	نقطه برش	مقدار احتمال
لاکتات Lactate	۱	٪۱۰۰	٪۱۰۰	>۲۱/۵	۰/۰۰۰۲

جدول ۴- نتایج تست پیرووات Pyruvate در تحلیل آزمون منحنی راک

آزمون	سطح زیر منحنی راک	حساسیت	ویژگی	نقطه برش	مقدار احتمال
پیرووات Pyruvate	۰/۷۹۰	٪۹۰	٪۷۰	<۰/۸۶۵	۰/۰۲۸۴

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

۲۱/۵ واحد باشد نیز، به‌عنوان افراد سالم تشخیص داده می‌شوند.

از سویی، بر مبنای اطلاعات جدول یاد شده، می‌توان گفت؛ چنانچه نقطه برش یا Cut off را برابر با ۲۱/۵ در نظر بگیریم، حساسیت این نقطه، برابر با ۱۰۰ درصد و ویژگی آن نیز، برابر با ۱۰۰ درصد به‌دست می‌آید. به‌سخنی ساده‌تر، هنگامی‌که Cut off برای تست تشخیصی Lactate برابر با ۲۱/۵ واحد به‌دست می‌آید؛ در ۱۰۰ درصد موارد، هنگامی که فرد دارای اختلال ASD است، تست نیز وجود این اختلال را نشان می‌دهد و در ۱۰۰ درصد موارد نیز، وقتی فرد سالم است، نتیجه تست هم، نبودِ اختلال و برخورداری از سلامت فرد را نشان می‌دهد. یعنی نرخ مثبت صحیح و نرخ منفی صحیح، برابر با ۱۰۰٪ است.

بر پایه اطلاعات جدول ۴ و مقدار به‌دست‌آمده برای سطح زیرمنحنی(AUC =۰/۰۷۹۰)، می‌توان گفت که توانایی تست پیرووات Pyruvate در تشخیص اختلال ASD، «به‌نسبت خوب» است. به‌دیگر سخن، این تست دارای عملکردِ به‌تقریب مناسبی در شناسایی درستِ افراد سالم و دارای اختلال ASD است. براین اساس، از آنجا که مقدار احتمال P value برابر با ۰/۰۲۸۴ شده، می‌توان گفت: این نتیجه در سطح معناداری پنج درصد و حتی یک درصد نیز، معنادار و درخورِ استناد است. مقدار عددی نقطه برش برای این آزمایش، برابر با۰/۰۸۶۵> به‌دست آمده است که نشان می‌دهد؛ بر مبنای تست تشخیصی Pyruvate می‌توان کسانی را که میزان پیرووات آن‌ها کمتر از ۰/۰۸۶۵ واحد است، به‌عنوان فرد دارای نشانه اختلال ASD در نظر گرفت. کسانی که عدد به‌دست‌آمده برای آنها بیشتر از ۰/۸۶۵واحد باشد نیز، به‌عنوان فرد سالم تشخیص داده می‌شوند.

از سویی، بر مبنای اطلاعات جدول شماره ۴، می‌توان گفت: چنانچه Cut off را برابر با ۰/۸۶۵ در نظر بگیریم؛ حساسیت این نقطه برابر با ۹۰ درصد و ویژگی آن نیز، برابر با ۷۰ درصد به‌دست می‌آید. به سخنی ساده‌تر، هنگامی‌که Cut off برای تست تشخیصی Pyruvate برابر با۰/۸۶۵ واحد به‌دست می‌آید؛ در ۹۰ درصد موارد، هنگامی که فرد دارای اختلال ASD است، تست یادشده نیز، وجود اختلال را نشان می‌دهد و در ۷۰ درصد موارد نیز، هنگامی‌که فرد سالم است، تست پیرووات نیز، نبودِ اختلال و برخورداری از سلامت فرد را نشان می‌دهد. به دیگر سخن، نرخ مثبت صحیح برابر با ۹۰٪ و نرخ منفی صحیح، برابر با ۷۰٪ است.

بر مبنای اطلاعات جدول شماره ۵ و مقدار به‌دست‌آمده برای نقطه برش (AUC = ۰/۹۷۰) می‌توان گفت که توانایی تست L : P در تشخیص این اختلال، «عالی» و کارامد است. به‌دیگرسخن، این تست دارای عملکرد کاملاً مناسبی در شناسایی درستِ افراد سالم و دارای اختلال ASD است. براین اساس، در سطح معناداری پنج در صد و یک در صد نیز، از آنجا که مقدار احتمال یا P value برابر با ۰/۰۰۰۴ شده است؛ می‌توان گفت: این نتیجه، معنادار و درخور استناد است. مقدار عددی نقطه برش در این تست، برابر با ۳۱/۰۵<به‌دست آمده است که نشان می‌دهد؛ می‌توان بر مبنای تست تشخیصی L : P کسانی را که میزان نسبتِ لاکتات به پیرووات یا L: P آنها بیشتر از ۳۱/۰۵< واحد است،

جدول ۵- نتایج تست نسبتِ لاکتات به پیرووات L : P در تحلیل آزمون منحنی راک

آزمون	سطح زیر منحنی راک	حساسیت	ویژگی	نقطه برش	مقدار احتمال
L : P	۰/۹۷۰	٪۹۰	٪۱۰۰	>۳۱/۰۵	۰/۰۰۰۴

جدول ۶- نتایج تست کراتینین Creatinine در تحلیل آزمون منحنی راک

آزمون	سطح زیر منحنی یا AUC	حساسیت	ویژگی	نقطه برش	مقدار احتمال
کراتینین Creatinine	۰/۷۶۵	٪۷۰	٪۸۰	<۰/۷۵۰	۰/۰۴۵۲

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

به‌عنوان افراد دارای نشانه اختلال ASD در نظر گرفت. کسانی هم که میزان L : P آنها کمتر از ۳۱/۰۵ واحد باشد نیز، به‌عنوان فرد سالم تشخیص داده می‌شوند.

بنابراین بر پایه اطلاعات جدول شماره ۵ می‌توان گفت: چنانچه نقطه برش Cut off را برابر با ۳۱/۰۵ در نظر بگیریم؛ حساسیت این نقطه، برابر با ۹۰ درصد و ویژگی آن نیز، برابر با ۱۰۰ درصد به‌دست می‌آید. به سخنی ساده‌تر، هنگامی که Cut off برای تست تشخیصی L: P برابر با ۳۱/۰۵ واحد به‌دست آید؛ در ۹۰ درصد موارد، هنگامی که فرد دارای اختلال ASD است، تست نیز وجود اختلال را نشان می‌دهد و در ۱۰۰ درصد موارد نیز، وقتی فرد سالم است، این تست، نبودنِ اختلال و برخورداری از سلامت فرد را در این زمینه نشان می‌دهد. یعنی نرخ مثبت صحیح برابر با ۹۰٪ و نرخ منفی صحیح، برابر با ۱۰۰٪ است.

بر مبنای نتایج جدول شماره ۶ و عدد AUC = ۰/۷۶۵ می‌توان گفت که توانایی تست کراتینین Creatinine در تشخیص اختلال طیف اوتیسم، در رده «به‌نسبت خوب» قرار می‌گیرد. به‌دیگرسخن، این تستِ انتخاب‌شده، تا حد خوبی، دارای عملکردی مناسب در شناسایی درست (صحیح) افراد سالم و بیمار (مبتلا به اختلال طیف اوتیسم) است. از آنجا که مقدار احتمال P value برای این تست (آزمایش بیومارکر کراتینین) برابر با ۰/۰۴۵۲ شده است؛ می‌توان گفت: این نتیجه، در سطح معناداری پنج درصد، معنادار و درخور استناد است. بدیهی است که این نتیجه، در سطح معنیداری یک درصد، درخور استناد و معنیدار نیست.

دیگر یافته های جدول نتایج آزمون راک آزمایش کراتینین نیز نشان می‌دهد؛ عدد نقطه برش یا Cut off، برابر با ۰/۰۷۵< به‌دست آمده است و این مقدار نشان می‌دهد؛ بر مبنای این تست تشخیصی، افرادی که میزان Creatinine آن‌ها کمتر از ۰/۷۵ واحد است؛ به‌عنوان فرد دارای نشانه‌های اختلال (بیمار یا مبتلا) در نظر گرفته می‌شوند. افراد دارای مقدار کراتینین بالای ۰,۷۵۰ نیز، به‌عنوان فرد بدون اختلال یا سالم، تشخیص داده می‌شوند.

بنابراین بر مبنای نتایج جدول پیشگفته، می‌توان گفت: چنانچه نقطه برش یا Cut off را برابر با ۰/۷۵ در نظر بگیریم؛ حساسیت این نقطه، برابر با ۷۰ درصد و ویژگی آن، برابر با ۸۰ در صد است. به سخنی ساده‌تر، این اعداد نشان می‌دهند؛ هنگامی که Cut off برابر با۰/۷۵ واحد برای تست تشخیصی Creatinine در نظر گرفته می‌شود؛ در ۷۰ درصد موارد، هنگامی که فرد دارای اختلال (بیمار) است؛ تست نیز، وجود اختلال یا بیماری را نشان می‌دهد و در ۸۰ درصد موارد، وقتی فرد سالم است؛ تست نیز، بیمارنبودن (نداشتن اختلال) و برخورداری از سلامت فرد را نشان می‌دهد. به‌دیگرسخن، نرخ مثبتِ درست، برابر با ۷۰٪ و نرخِ منفی درست نیز، برابر با ۸۰٪ است.

بحث

نتایج این پژوهش نشان داد که سطح سِرمی پنج مورد از بیومارکرهای مولکولی سیستم عملکرد میتوکندری (دربردارنده: لاکتات، پیرووات، نسبت لاکتات به پیرووات، کراتین فسفوکیناز و کراتینین) در کودکان سه تا ۱۳ ساله دارای اختلال طیف اوتیسم (با شدت متوسط و شدید یا سطح ۲ و ۳ بر اساس معیارهای DSM - 5) دارای تفاوت معنیداری در سطح ۵ درصد (و حتی یک درصد، به جز کراتینین) با سطوح سرمی کودکان همسنِ سالم (عادی یا بهنجار) است که با یافته های پژوهشگران مختلفی از جمله، فرای و همکاران (۸)، میائه و همکاران (۱۶)، واللی و نوئل واللی (۱۷)، گاوه و همکاران (۱۸) و جیولیوی و همکاران (۱۹)، همخوانی دارد.

به‌طور تفکیکی نیز، یافته‌های این پژوهش نشان داد؛ توانایی تست Lactate در تشخیص این اختلال (ASD)، کامل و «عالی» است و نشان می‌دهد که این تست، دارای عملکردی کاملاً مناسب در زمینه شناسایی و تعیین درستِ افراد سالم و دارای اختلال است. براین اساس، در سطح معناداری پنج درصد یا حتی یک درصد نیز، از آنجا که مقدار احتمال P value برابر با ۰/۰۰۰۲شده است؛ می‌توان گفت: این نتیجه کاملاً معنادار و درخور استناد است. این نتیجه، با یافته‌های پژوهشهای فرای و همکاران (۸)، میائه و همکاران (۱۶)،

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

واللی و نوئل واللی (۱۷)، گاوه و همکاران (۱۸) و جیولیوی و همکاران (۱۹)، همخوانی دارد

توانایی تست پیرووات Pyruvate در تشخیص اختلال ASD، «به‌نسبت خوب» است. به‌دیگر سخن، این تست دارای عملکردِ به‌تقریب مناسبی در شناسایی درستِ افراد سالم و دارای اختلال ASD است. براین اساس، از آنجا که مقدار احتمال P value برابر با ۰/۰۲۸۴ شده، می‌توان گفت: این نتیجه در سطح معناداری پنج درصد و حتی یک درصد نیز، معنادار و درخورِ استناد است. این یافته با یافته‌های پژوهشهای فرای و همکاران (۸)، میائه و همکاران (۱۶)، واللی و نوئل واللی (۱۷)، گاوه و همکاران (۱۸) و جیولیوی و همکاران (۱۹)، همخوانی دارد.

توانایی تست یا شاخصِ نسبت لاکتات به پیرووات یا L : P در تشخیص این اختلال، «عالی» و کارامد است. به‌دیگرسخن، این تست دارای عملکرد کاملاً مناسبی در شناسایی درستِ افراد سالم و دارای اختلال ASD است. براین اساس، در سطح معناداری پنج درصد و یک درصد نیز، از آنجا که مقدار احتمال یا P value برابر با ۰/۰۰۰۴ شده است؛ می‌توان گفت: این نتیجه، معنادار و درخور استناد است. این یافته نیز، با نتایج به‌دست‌آمده از سوی فرای و همکاران (۸)، میائه و همکاران (۱۶)، واللی و نوئل واللی (۱۷)، گاوه و همکاران (۱۸) و جیولیوی و همکاران (۱۹)، همخوانی دارد.

توانایی آزمایش یا تست کراتین فسفوکنیاز یا کراتین کیناز (CPK MB) در تشخیص اختلال ASD در رده یا «سطح خوب و نزدیک به عالی» قرار می‌گیرد. به دیگرسخن، این تست، تا حد زیادی دارای عملکردِ مناسب در شناسایی درست (صحیح) افراد سالم و دارای اختلال است. همان‌گونه که پیشتر نیز گفته شد؛ مقدار AUC عددی بین صفر تا یک است و نشان می‌دهد که قدرت تشخیص یک تست چقدر است. هرچه این عدد، به یک نزدیکتر باشد؛ به معنای آن است که تست، قدرت تشخیص بالاتری دارد. براین اساس، از آنجا که مقدار احتمال یا P value برابر با ۰/۰۰۳۲ شده است؛ می‌توان گفت: این نتیجه در سطح معناداری پنج درصد (و حتی یک درصد)، معنادار و درخور استناد است. این نتیجه، با یافته های پژوهش فرای و همکاران (۸)، همخوانی دارد.

توانایی تست کراتینین Creatinine در تشخیص اختلال طیف اوتیسم، در رده «به‌نسبت خوب» قرار می‌گیرد. به‌دیگرسخن، این تستِ انتخاب‌شده، تا حد خوبی، دارای عملکردی مناسب در شناسایی درست (صحیح) افراد سالم و بیمار (مبتلا به اختلال طیف اوتیسم) است. از آنجا که مقدار احتمال P value برای این تست (آزمایش بیومارکر کراتینین) برابر با ۰/۰۴۵۲ شده است؛ می‌توان گفت: این نتیجه، در سطح معناداری پنج درصد، معنادار و درخور استناد است. بدیهی است که این نتیجه، در سطح معنیداری یک درصد، درخور استناد و معنیدار نیست. برای این یافته، با توجه به فرعی بودن مولکول کراتینین در فرایندهای مرتبط با سیستم عملکرد میتوکندری و اهمیت کمتر آن در اختلال‌های مربوط به میتوکندری، تا هنگام تحلیل یافته‌های پیش رو، پژوهشی برای بررسی و مقایسه یافت نشد.

اکنون چنانچه هر پنج آزمایش یا تست بیومارکر پیشگفته را به‌عنوان یک دسته از بیومارکرهای سیستم عملکرد میتوکندری، به‌صورت یکجا و مجموع در نظر بگیریم و بر اساس آن بخواهیم از این بیومارکرها یا آزمایشهای ساده، در دسترس و به‌نسبت ارزان‌قیمت، به‌عنوان یک مجموعه آزمایش مکمل برای ارزیابی و تشخیص بهنگام اختلال طیف اوتیسم بهره ببریم؛ می‌توان با توجه به معنیدار شدن نتایج یکایک این آزمایشها در سطح ۵ در صد (و معنیداری چهار مورد از آنها در سطح یک درصد) و در نتیجه، معنی‌دار برشمردنِ نتایج کل گروه و نیز، درنظر گرفتنِ میزان حساسیت و ویژگی نتایج آنها به‌طور مجموع (حساسیت و ویژگی بین ۷۰ تا ۱۰۰ درصد) و کنار هم گذاشتن نتایج مربوط به قدرت تشخیص تست بر اساس میزان AUC هر پنج تست (از حدود ۰,۸ تا ۱)، به نتیجه‌ای کاربردی در این زمینه دست یافت که نشان می‌دهد؛ مجموعه یا دسته دربردارنده این پنج بیومارکر یا آزمایش سیستم عملکرد میتوکندری، به‌طورکلی از دیدگاه ارزش و قدرت تشخیصی در زمینه اختلالات طیف اوتیسم (ASD)، در

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

سطح «خوب تا عالی» قرار دارد و می‌توان از آنها در کنار دیگر روشهای کمّی و کیفی، بویژه در سه سال نخست زندگی کودکان به‌عنوان ابزاری کارامد و دقیق، بهره گرفت.

با توجه به آنچه گفته شد؛ بیومارکرهای مورد بررسی، از قدرت و کارایی تشخیصی بالا و بسیارخوبی در زمینه ارزیابی و تشخیص درست و زودهنگام اختلالات طیف اوتیسم (بویژه در سطوح شدت ۲ و ۳)، برخوردارند و از آنها می‌توان در کنار دیگر بیومارکرهای تشخیصی (از جمله دیگر بیو مارکر های ارز یابی‌شده در پژوهش گسترده‌تر انجام‌گرفته از سوی پژوهشگر اصلی پژوهش پیش رو و همچنین دیگر بیومارکرهای ارزیابی‌شده در پژوهشهای داخلی و خارجی)، به همراه دیگر روشهای سنجش، ارز یابی و تشخیص این اختلال (از جمله مشاهده بالینی کودک، پرسشنامه‌های اختصاصی و مصاحبه با والدین یا مراقبان)، بهره‌گیری کرد و در همان سه سال آغازین رشد کودک به‌عنوان دوره طلایی و بسیار حساس و مهم تشخیص و درمان اوتیسم، به تشخیص افتراقی دقیقتر دست یافت و امور آموزشی، توانبخشی و درمان یا بهبود علائم را در مناسبترین ز مان ممکن، آ غاز کرد و از این نظر به نتایج بهتری دست پیدا کرد. همچنین می‌توان با توجه به نتایج ارزیابی و سنجش بیومارکرهای عملکرد میتوکندری در هر فردِ تشخیص‌گرفته، برپایه رویکرد نوین و ارزشمند «روانشناسی مولکولی و روانپزشکی مولکولی»، از روشهای نوین و مناسب هر فرد (از جمله، پزشکی مولکولی فردی یا شخصی)، برای تعدیل و بهبود اختلال و کژکاری عملکرد میتوکندری (برای مثال، درمان دارویی برای تنظیم سطوح سرمی مولکولهای پیشگفته در فرد مبتلا تا رسیدن به سطح نرمال و کاهش علائم مربوط)، استفاده کرد و در نهایت، به کاهش علائم و درمان نسبی اختلال اوتیسم فرد مبتلا دست یافت.

گفتنی است؛ این پژوهش نیز مانند دیگر پژوهشها، با محدودیت‌هایی روبه‌رو بوده است که مهمترینِ آنها، تعداد اندک آزمودنیها یا افراد نمونه حاضر در هر دو گروه آزمون و گواه و فراهم نشدن امکان آزمودن بیومارکرهای بیشتر در زمینه کژکاریهای میتوکندری و سیستم استرس اکسیداتیو (به دلیل در دسترس نبودن کیتهای آزمایشگاهی دیگر مارکرها به سبب منع و محدودیت واردات در شرایط تحریمهای اقتصادی) اشاره کرد.

در پایان پیشنهاد می شود، پژوهشی جامع و گسترده با تعداد افراد نمونه بسیار بیشتر و بازه سنی گسترده‌تر از پژوهش پیش رو و در سطح جامعه آماری بسیار بزرگتر (برای مثال، همه افراد دارای اختلال اوتیسم ثبت‌شده در تمامی مراکز مرتبط با اوتیسم در شهر تهران یا دیگر مناطق کشور) و با استفاده از تمامی بیومارکرهای مرتبط با عملکرد میتوکندری و همچنین، برای دیگر بیومارکرهای مختلف در زمینه‌های مرتبط با اختلال طیف اوتیسم، انجام گیرد تا بتوان به یک جمع‌بندی جامعتر، دقیقتر و درخور تعمیم بیشتر از اطلاعات موردنظر دست یافت و خروجی و گزارش آن را برای بهره‌برداری های مختلف در زمینه راه های دقیق و سریع ارزیابی و تشخیص و همچنین استفاده در مداخلات بموقع درمانی و توانبخشی، در اختیار پژوهشگران و متخصصان قرار داد.

نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق حا ضر نشان داده شد که بیومارکرهای میتوکندریایی مورد مطالعه دارای قدرت تشخیصی و کارایی بالا و بسیار خوبی در زمینه ارزیابی و تشخیص دقیق و زودهنگام اختلالات طیف اوتیسم (به ویژه در سطوح شدت ۲ و ۳) هستند، لذا می توان از آنها در تشخیص زودهنگام اوتیسم در کنار سایر بیومارکرهای تشخیصی و سایر نشانگرهای زیستی استفاده کرد. روش های اندازه گیری این اختلال را ارزیابی و تشخیص داد و در سه سال اول رشد کودک که به عنوان یک دوره طلایی و بسیار حساس و مهم در تشخیص و درمان اوتیسم می باشد، به تشخیص افتراقی دقیق‌تر ، توانبخشی و درمان یا بهبود علائم در آن دست یافت. مناسب ترین زمان شروع درمان را انتخاب کرده و نتایج بهتری را در این زمینه کسب نمود. همچنین با توجه به نتایج ارز یابی و ا ندازه‌گیری بیو مارکر های عملکردی میتوکندریایی تشخیص داده شده در هر فرد و بر اساس

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

رویکرد جدید و ارزشمند «روان‌شناسی مولکولی و روان‌پزشکی مولکولی»، یکی از روش های جد ید و مناسب برای هر فرد را جهت اصلاح و بهبود اختلال عملکرد میتوکندری (مثلاً دارو درمانی برای تنظیم سطح سرمی مولکول های فوق الذکر در بیمار تا حد طبیعی و کاهش علائم مرتبط) و در نهایت برای کاهش علائم و درمان نسبی بیماری فرد مبتلا به اوتیسم استفاده نمود.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از کارکنان گرامی مرکز آموزشی و توانبخشی اوتیسم آیین مهرورزی، بویژه سرکارخانم موسوی‌نژاد، مدیریت محترم مرکز و همچنین همه والدین ارجمندِ کودکانِ شرکت‌کننده در هر دو گروه آزمون و گواه و همچنین، کارشناسان و متخصصان آزمایشگاه شبانه‌روزی آرامش، بویژه جناب آقای دکتر یعقوبی، ریاست محترم آزمایشگاه و یکایک کودکان عزیزی که این پژوهش، برپایه حضور آنها شکل گرفت؛ سپاسگزاری و قدردانی می‌شود. پژوهش پیش رو، دارای کداخلاقی IR.IAU.M.REC.1400.024 از طرح پژوهشی رساله دکتری رشته روانشناسی است.

References

1. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition: DSM-5. Translated by: Y. Seyd Mohamadi. (2013).
2. Zahedi Abghari F, Robat-Jazi B.[Mitochondrial dysfunction in autistic behaviors]. Razi J Med Sci. 2021; 28 (1) :109-120 (Persian).
3. Boris M, Goldblatt A, Galanko J, James SJ. Association of MTHFR gene variants with autism J Am Pliys Surg. 2004;9(4):106-8.
4. Coleinan M, Blass JP. Autism and lactic acidosis. J Autism Develop Disord. 1985;15(1):1-8.
5. Dager , Stephen R., MD; Neva M. Corrigan,; Dennis W. W. Shaw, Brain Lactate as a Potential Biomarker for Comorbid Anxiety Disorder in Autism Spectrum Disorder. Comment Response. 2015.
6. Yui K, Sato A, Imataka G. Mitochondrial Dysfunction and Its Relationship with mTOR Signaling and Oxidative Damage in Autism Spectrum Disorders. Mini Rev Med Chem. 2015;15(5):373-89.
7. Frustaci A, Neri M, Cesario A, Adams JB, Domenici E, Dalla Bernardina B, et al. Oxidative stress-related biomarkers in autism: systematic review and meta-analyses. Free Rad Biol Med. 2012;52(10):21 28-41.
8. Frye R, E . Biomarkers of abnorinal energy metabolism in children with autism spectrum disorder. North Am J Med Sci. 2012,5(3).
9. Goin-Kochel RP, Porter AE, Peters SU, Shinawi M, Sahoo T, Beaudet AL. The MTHFR 677C-->T polymorphism and behaviors in children with autism: exploratory genotype-phenotype correlations. Autism Res. 2009;2(2):98-108.
10. Guo T, Chen H, Liu B, Ji W, Yang C. Methylenetetrally drofolate reductase polymorphisms C677T and risk of autism in the Chinese Han population. Gene Test Mol Biomark. 2012:16(8):968-73.
11. Adams JB, Baral M, Geis E, Mitchell J, Ingram J, Hensley A, et al. The severity of autism is associated with toxic metal body burden and red blood cell glutathione levels. J Toxicol. 2009;2009:532640.
12. Ghezzo A, Visconti P, Abruzzo PM, Bolotta A, Ferreri C, Gobbi G, et al. Oxidative Stress and Erythrocyte Membrane Alterations in Children with Autism: Correlation with Clinical Features. Plos One. 2013;8(6):66418.
13. Mokhtari B, Karimzadeh F. [A review on the Authism with the most approach on the critical biomarkers] . RJMS. 2018; 24 (165) :35-46 (Persian).
14. Abruzzo ,Provvidenza M, Alessandro Ghezzo, Alessandra Bolotta, Carla Ferreri, Renato Minguzzi, Arianna Vignini, Paola Visconti, Marina Marini .Perspective Biological Markers for Autism Spectrum Disorders: Advantages of the Use of Receiver Operating Characteristic Curves in Evaluating Marker Sensitivity and Specificity, 2015.
15. Parikh C.R. Statistical Considerations in Analysis and Interpretation of Biomarker Studies. (Second Edition), 2017.
16. Miae Oh, Soon Ae Kim, and Hee Jeong Yoo. Higher Lactate Level and Lactate-to-Pyruvate Ratio in Autism Spectrum Disorder. Exp Neurobiol. 2020 Aug 31;29(4):314–322.
17. Vallée A, Jean-Noël Vallée W. Effect hypothesis in autism Spectrum disorders. Mol Brain. 2018;11(1).
18. Goh S, Dong Z, Zhang Y, DiMauro S, Peterson BS. Mitochondrial dysfunction as a neurobiological subtype of autism spectrum disorder: evidence from brain imaging. JAMA Psychiatry. 2014;71(6):665-71.
19. Giulivi C, Zhang YF, Omanska-Klusek A, Ross-Inta C, Wong S, Hertz-Picciotto I, et al. Mitochondrial dysfunction in autism. JAMA. 2010;304(21):2389-96.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]