

از استرس پیش از تولد مادر تا اوتیسم: شدت و زمان بندی استرس ها در کانون توجه!

سید محمد موسوی^۱، الهه کمالی^۲، پدیده کریمی^۳، منصور صالحی^۴، مژگان کاراحمدی^۵

مقاله پژوهشی

چکیده

زمینه و هدف: مطالعات اخیر بر روی اوتیسم، به عنوان سرده اختلالات طیف اوتیسم، بر کم رنگی دخالت ژنوم در ایجاد اوتیسم نسبت به تخمین های اولیه و برجسته سازی نقش عوامل محیطی هم چون استرس های شدید و زمان مند پیش از تولد مادری، عمدتاً به دلیل پتانسیل بالای انحراف آفرینی آن ها در مسیر تکامل عصبی جنین، تأکید می ورزند.

مواد و روش ها: جهت سنجش این فرضیه در جامعه ی ایران، مواجهه کمی، کیفی و نیز زمان مند تعدادی از مادران کودکان اوتیستیک با ۴۵ رویداد استرس زا در یک بازه زمانی ۱۵ ماهه (۶ ماه پیش از بارداری تا لحظه ی تولد) با مادران کودکان سالم مقایسه شد. هم چنین با تقسیم این وقایع استرس زا به دو گروه وابسته به ژنوم (رویدادهای منبعث از برهم کنش های ژن-محیط هم چون اعتیاد و طلاق) و مستقل از ژنوم (وقایع صرفاً محیطی همچون جنگ و زلزله، شیوع آن ها به طور مجزا در بین خانواده های بیمار و کنترل مورد مدافه و مقایسه قرار گرفت.

یافته ها: بررسی های آماری نشان داد که شدت و تعداد مواجهات با رویدادهای استرس زا در بین مادران کودکان اوتیسمی به طور معنی داری بیشتر از مادران گروه کنترل بود ($p=0/000$). اگرچه افزایش استرس های مادری در ماه های ۷-۴ (هفته های ۳۲-۱۴) بارداری با افزایش معنی دار احتمال ابتلای کودک به اوتیسم همراه بود، ولی نتایج این مطالعه نشان داد که افزایش شدت استرس ها در ماه های ۳-۲ (هفته های ۱۳-۵) بارداری با افزایش معنی دار شدت ابتلا به اوتیسم همراه است ($p<0/05$).

نتیجه گیری: با این همه، اگرچه این مطالعه همسو با یافته های اخیر در عرصه اپی ژنتیک و برهم کنش ژن-محیط می تواند پتانسیل احتمالی اوتیسم آفرینی استرس های شدید و زمان مند پیش از تولد مادری را تقویت کند ولی لزوم مطالعه ای آینده نگر و جامع تر را در جامعه ایران انکار نمی کند.

واژه های کلیدی: اوتیسم، استرس پیش از تولد، عوامل استرس زای محیطی

ارجاع: موسوی سید محمد، کمالی الهه، کریمی پدیده، صالحی منصور، کاراحمدی مژگان. از استرس پیش از تولد مادر تا اوتیسم: شدت و

زمان بندی استرس ها در کانون توجه! مجله تحقیقات علوم رفتاری ۱۳۹۴؛ ۱۳(۱): ۱۱۳-۱۰۰

دریافت مقاله: ۱۳۹۳/۰۳/۱۳

پذیرش مقاله: ۱۳۹۴/۰۱/۱۴

۱. کارشناسی ارشد، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد؛ آزمایشگاه ژنتیک و تشخیص هویت، مرکز پزشکی قانونی اصفهان، اصفهان، ایران

۲. دانشجوی دکترا، بخش ژنتیک، گروه زیست شناسی، دانشکده ی علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۳. دانشجوی دکترا، بخش ژنتیک، دانشکده ی علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۴. دانشیار، گروه ژنتیک و بیولوژی مولکولی، دانشکده ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، مرکز ژنتیک پزشکی ژنوم، خیابان شریعتی، اصفهان، ایران

۵. دانشیار، مرکز تحقیقات علوم رفتاری، بیمارستان نور و حضرت علی اصغر، گروه روان پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران (نویسنده مسؤول)

Email: karahmadi@med.mui.ac.ir

مقدمه

عدم توان در ایجاد روابط اجتماعی، اختلالات تکلم، وجود رفتارهای کلیشه‌ای و بی‌نظمی در الگوی علایق؛ ویژگی‌هایی که اگر در کودکی عمده‌تاً از جنس مذکر و با سن زیر ۳ سال دیده شود شدیداً مطرح‌کننده‌ی اوتیسم است. اوتیسم به عنوان سرده‌ی اختلالات فراگیر تکاملی (Autism Spectrum Disorders یا ASD) و ویران‌کننده‌ترین آن‌ها، در حالی سرعت شیوع خود را به بیش از ۲۰ برابر نسبت به ۲ دهه قبل رسانده (۱-۲) که هنوز اطلاعات زیادی از سبب‌شناسی (Etiology) خود بروز نداده است (۳). شیوع ASD در بین کودکان آمریکایی به رشد حیرت‌آور ۱/۱۳ درصد رسیده است (۴).

اگرچه تا امروز در راستای تبیین ژنتیکی علت اوتیسم، با وجود مطالعات متعدد دوقلویی (۵-۶) و همراهی (۷-۹) که همگی مؤید نقش ژنوم در ایجاد اوتیسم بوده‌اند، سخت درمانده‌ایم؛ با این حال عرصه مطالعات اپیدمیولوژیک و فاکتورهای خطر محیطی در رابطه با اوتیسم رونق بسیار یافته است (۱۵-۱۰). جالب این‌که Hallmayer و همکاران (۱۶) اخیراً در یک مطالعه گسترده بر روی دوقلوهای مونو و دی‌زیگوت اوتیسمی، برخلاف تخمین‌های مطالعات قبل و با وارد دانستن برخی اشکالات در آن‌ها، نرخ دخالت فاکتورهای ژنتیکی را در ایجاد اوتیسم کمتر از مطالعات قبل محاسبه کردند.

یکی از این سرنخ‌های محیطی با پشتوانه‌ی مطالعات عمده‌تاً حیوانی (۲۱-۱۷)، استرس‌های روحی- روانی (Psychological Stress) مادری پیش از تولد است. همبستگی استرس پیش از تولد با اوتیسم، اگرچه تا امروز موضوع تعداد محدودی از مطالعات بوده ولی نتایج این مطالعات ما را به قطعیتی در این زمینه نمی‌رساند. از یک سو در مقام تأیید این ارتباط، Ward و همکاران (۲۲) در مطالعه خود افزایش مواجهه مادران کودکان اوتیسمی را با اختلافات خانوادگی (Familial Discord) نسبت به مادران کنترل گزارش کردند که اولین گزارش در این زمینه به شمار می‌رود. هم‌چنین Kinney و همکاران در مطالعه خود دریافتند که عمده‌تاً در افرادی که در ماه‌های ۵-۶ (هفته‌های ۲۷-۱۹) و

۸-۹ (هفته‌های ۴۲-۳۶) جنینی خود مواجهه شدیدتری با طوفان و کولاک در لوزیانا (Louisiana) داشته‌اند، شیوع اوتیسم بسیار بیشتر (۲۶/۵۹ در ۱۰۰۰۰) از افرادی بوده است که مواجهه‌ی ضعیفی با این واقعه داشته‌اند (۳/۷۲ در ۱۰۰۰۰) (۲۳). در مطالعه گذشته‌نگر دیگری نیز تعداد قابل توجهی از مادران کودکان اوتیسمی مواجهه‌ی بیشتری را با رویدادهای (SRRS یا Social Readjustment Rating Scale) (یا وقایع رتبه‌بندی شده‌ی اجتماعی هولمز- ریپی) در ایام بارداری خود، عمده‌تاً در هفته‌های ۳۲-۲۱، با یک پیک در هفته‌های ۲۸-۲۵ نسبت به مادران گروه کنترل نشان دادند (۲۴). هم‌چنین اخیراً در یک مطالعه جمعیتی و آینده‌نگر در استرالیا، ارتباطی اندک ولی معنی‌دار بین مواجهه با رویدادهای استرس‌زا در ایام بارداری و بروز ویژگی‌های اوتیسم، تنها در پسران و اختلال کم‌توجهی و بیش‌فعالی (Attention-Deficit Hyperactivity Disorder یا ADHA) در هر دو جنس به تأیید رسید (۲۵). در یک مطالعه در چین نیز ارتباط افزایش شدت و تعداد مواجهه با وقایع استرس‌زای پیش از تولد با افزایش خطر ابتلا به اوتیسم مطرح و تأیید شد (۲۶).

از سوی دیگر و در مقام رد این ارتباط، شواهد به دست آمده از مطالعه جمعیت بزرگی از افراد در دانمارک نتوانست ارتباطی معنی‌دار بین مواجهه مادران باردار با واقعه داغیدگی (به عنوان یک رویداد استرس‌زای مسلّم) و افزایش خطر ابتلا به اوتیسم بیابد (۲۷). اخیراً نیز Rai و همکاران (۲۸) نیز در مطالعه آینده‌نگر و جمعیتی خود، با بررسی رویدادهای استرس‌زای کم وقوع (در جمعیت سوئد) و پر وقوع (در جمعیت انگلستان) در مادران باردار، فرضیه‌ی نقش تسهیل‌کنندگی استرس پیش از تولد مادران در بروز اوتیسم در فرزندان را تأیید نکردند. البته ذکر این نکته لازم می‌نماید که در مطالعات داغیدگی (۲۷)، اختلافات خانوادگی (۲۲) و طوفان و کولاک (۲۳)، در واقع ارتباط یا عدم ارتباط فقط یک رویداد استرس‌زای ویژه در مادران باردار با افزایش خطر اوتیسم در کودکان تأیید و یا رد شده است و نه میزان مشخصی از استرس پیش از تولد؛ زیرا به نظر نمی‌رسد

هیچ‌کدام از وقایع استرس‌زای بررسی شده در این سه مطالعه به تنهایی کمیت بالا و خطرآفرینی از استرس را موجب شوند. ما نیز در این مطالعه، فرضیه‌ی افزایش خطر اوتیسم در صورت وقوع نابسامانی‌های روحی- روانی مادر در ایام بارداری را مورد مذاقه قرار دادیم.

مواد و روش‌ها

شرکت‌کنندگان (Participants):

تا زمان شروع مطالعه ما، ۴۱۳ خانواده واجد حداقل یک فرزند مبتلا به اوتیسم در معاونت توان‌بخشی اداره کل سازمان بهزیستی استان اصفهان، ایران، شناسایی و برای آن‌ها تشکیل پرونده شده بود. در این راستا، ۷۴ مادر واجد حداقل یک فرزند اوتیسمی از بین این ۴۱۳ خانواده، به‌طور کاملاً تصادفی انتخاب و با تماس تلفنی توسط انجمن حمایت از کودکان اوتیسمی استان اصفهان که زیر نظر سازمان بهزیستی استان اصفهان فعالیت می‌کند به انجمن فرا خوانده شدند. در این انجمن تشخیص اوتیسم بر اساس چاپ چهارم تجدیدنظر شده‌ی راهنمای تشخیصی و آماری (-DSM-IV TR) و دهمین طبقه‌بندی بین‌المللی بیماری‌ها (ICD-10) صورت می‌گیرد. در این مطالعه ۶۹ مادر صاحب فرزند نرمال نیز به‌طور تصادفی از دو مدرسه در سطح شهر اصفهان به عنوان نمونه‌ی کنترل انتخاب و حضوراً مورد بررسی قرار گرفتند. این کودکان هیچ‌گونه سابقه‌ای از تشخیص اختلالات تکامل عصبی، اختلال بیش‌فعالی و نقص توجه، اختلالات کلامی و مشکلات ظاهری نداشتند.

دستورالعمل‌ها (Procedures):

جمع‌آوری اطلاعات از هر دو گروه، با استفاده از پرسش‌نامه‌ای حاوی ۴۵ رویداد استرس‌زا (جدول ۱) انجام شد و شرکت‌کنندگان در ارتباط با اینکه کدام‌یک از این وقایع را در فاصله بین ۶ ماه قبل از شروع بارداری تا لحظه زایمان تجربه کرده‌اند، مورد پرسش واقع شدند. پرسش‌نامه‌ی مربوط به رویدادهای استرس‌زا، بر اساس رتبه‌بندی وقایع استرس‌زای زندگی و توسط مالک و همکاران (۲۹) (که وقایع استرس‌زای هولمز-رېهی (۳۰) را با شرایط فرهنگی- اجتماعی جامعه‌ی

ایران منطبق کرده‌اند) طراحی شد. با این حال، تعدادی از رویدادهای مطالعه مالک و همکاران همچون یائسگی، به دلیل عدم احتمال وقوع آن‌ها در خانواده‌های مورد مطالعه حذف شد و برخی موارد همچون شروع زندگی در منزل پدرشهر که در پرسش‌نامه مالک و همکاران وجود نداشت، به آن اضافه شد.

جهت تنظیم شدت وقایع استرس‌زا و مقایسه مجموع میزان عددی استرس دریافتی توسط هر مادر در یک گروه با گروه دیگر، مجموع میزان وزنی رویدادهای استرس‌زا (Weighted life event score) بر اساس رتبه‌بندی مالک و همکاران (۲۹) به‌طور مجزا در بین دو گروه مورد محاسبه و مقایسه قرار گرفت.

علاوه بر مجموعه‌ی استرس‌های دریافتی مادر، رویدادهای استرس‌زا به دو گروه رویدادهای استرس‌زای وابسته به ژنوم همچون طلاق، بیماری‌های جسمی و یا مشکلات خانوادگی (محصول برهمکنش‌های ژنوم-محیط) و مستقل از ژنوم همچون طوفان و یا جنگ (صرفاً محیطی) تقسیم‌بندی شدند. در حقیقت میزان اثرپذیری ژن‌های مادری از استرس پیش از تولد به ماهیت رویداد استرس‌زا بستگی دارد. بر این اساس از ۴۵ رویداد بررسی شده در این مطالعه ۳۰ رویداد (۶۲/۵ درصد) از نوع استرس‌زاهای وابسته و ۱۵ رویداد (۳۷/۵ درصد) از نوع استرس‌زاهای مستقل از ژنوم تشخیص داده شدند.

همچنین شدت ابتلای به اوتیسم در کودکان مبتلا بر اساس تقسیم‌بندی اوتیسم با عملکرد بالا (High-Functioning Autism یا HFA) و اوتیسم با عملکرد ضعیف (Low-Functioning Autism یا LFA) نیز مورد ارزیابی قرار گرفت. رایج‌ترین تلقی در ارتباط با این تقسیم‌بندی این است که HFA به کودکان اوتیسمی اطلاق می‌گردد که از ضریب هوشی (IQ) بالاتر از ۷۰ برخوردار بوده، توانایی انجام بسیاری از امورات شخصی روزانه خود را دارد و از نواقص کلامی اندکی در رنجند. در مقابل اوتیسمی‌های LFA که شدت ابتلای آن‌ها بیشتر است، از ضریب هوشی زیر ۷۰ برخوردار بوده، ناتوان از انجام امورات شخصی روزانه خود و نیز تقریباً فاقد ارتباطات کلامی هستند (۳۱). با این حال تفکیک HFA

یا LFA بودن کودکان در این مطالعه عمدتاً بر اساس توان انجام امورات شخصی و توانایی تکلم بنا شد. نهایتاً داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS-17 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و از آزمون‌های آماری تی مستقل (Independent Sample T Test)، کای اسکور (χ^2)، رگرسیون لجستیک (Simple Lineage Regression Analysis) و آزمون دقیق فیشر استفاده شد.

یافته‌ها

در این مطالعه‌ی گذشته‌نگر کمیت و کیفیت مواجهه با ۴۵ رویداد استرس‌زا در ۷۴ مادر واجد حداقل یک فرزند مبتلا به اوتیسم و ۶۹ مادر کنترل (فاقد هرگونه کودک مبتلا) در یک بازه زمانی ۱۵ ماهه (از شش ماه قبل از بارداری تا لحظه‌ی تولد کودک) مورد مذاقه قرار گرفت. جدول ۱ توزیع فراوانی خصوصیات دموگرافیک و دیگر پارامترهای مورد نظر در این مطالعه را در بین دو گروه مبتلا و کنترل نشان می‌دهد. با وجود این‌که میانگین سن مادران در گروه مبتلا، در لحظه‌ی تولد کودکان سالم در این خانواده‌ها ($24/73 \pm 0/82$) کمتر از میانگین سن آنان در لحظه‌ی تولد کودکان مبتلا به اوتیسم ($25/94 \pm 0/53$) بود ولی این تفاوت معنی‌دار شناخته نشد ($p < 0/224$). با این حال میانگین سن مادران گروه کنترل ($31/56 \pm 0/68$) در مقایسه با میانگین سن مادران گروه مبتلا (در هر دو لحظات تولد کودکان سالم و مبتلا) با استفاده از آزمون تی مستقل کاملاً معنی‌دار به دست آمد ($p = 0/000$; $24/73 \pm 0/82$ vs. $31/56 \pm 0/68$) و نسبت جنسیتی کودکان مبتلا عددی بسیار بزرگتر از حد انتظار را نشان داد؛ در حالی که در اغلب مطالعات نسبت ۴-۵ پسر به ازای یک دختر را در اوتیسم گزارش می‌کنند (۲)، در این مطالعه ما به نسبت ۲/۷ پسر (۷۲/۶ درصد) در مقابل یک دختر (۲۷/۴ درصد) دست یافتیم. همچنین میانگین سطح تحصیلات مادران در گروه بیمار بالاتر از گروه کنترل بود ولی تفاوت آن معنی‌دار نبود ($p < 0/205$).

مادران کودکان مبتلا در این مطالعه هم با تعداد بیشتری از وقایع استرس‌زا مواجه شده بودند و هم با شدت بیشتری از استرس پیش از تولد، که تفاوت آن‌ها با گروه کنترل در هر دو مورد کاملاً معنی‌دار بود. به لحاظ میزان شیوع تک‌تک رویدادهای استرس‌زا در جمعیت مورد مطالعه، به طور میانگین تفاوت وقوع ۲۰ رویداد، که در گروه مبتلا از فراوانی بیشتری نسبت به گروه کنترل برخوردار بود کاملاً معنی‌دار شناخته شد ($p < 0/05$). از رویدادهای بسیار پر وقوع در گروه مبتلا می‌توان به "ازدواج ناموفق" و "شکست در رسیدن به اهداف مورد نظر در زندگی" اشاره کرد (جدول ۲) و در گروه کنترل "اختلاف با افراد خانواده همسر".

میانگین نمرات کلی استرس وزنی در گروه مبتلا $516/71 \pm 25/44$ و در گروه کنترل $183/38 \pm 12/8$ بود که تفاوت بسیار چشمگیر و معنی‌داری را نشان می‌دهد ($p < 0$). همچنین شانس ابتلا به اوتیسم در اثر اختلالات ناشی از استرس، $1/006$ برابر گروه سالم بوده که این تفاوت با استفاده از آزمون من-ویتنی از نظر آماری معنی‌دار شناخته شد ($p < 0/05$). نمرات وزنی رویدادهای استرس‌زای مستقل از ژنوم در گروه مبتلا $141/33 \pm 8/97$ و در گروه کنترل $36/00 \pm 5/28$ و نیز میانگین نمرات وزنی رویدادهای استرس‌زای وابسته به ژنوم در گروه مبتلا $375/38 \pm 23/72$ و در گروه کنترل $141/41 \pm 12/22$ محاسبه شد که تفاوت بین دو گروه شدیداً معنی‌دار بود ($p < 0$). (جدول ۴). به بیان دیگر به طور کلی در گروه مبتلا نمرات وزنی استرس دارای میانگین بسیار بالاتری نسبت به گروه کنترل بوده و نیز شیوع و شدت رویدادهای استرس‌زای وابسته به ژنوم در هر دو گروه بیشتر از شیوع و شدت رویدادهای استرس‌زای مستقل از ژنوم می‌باشد (جدول ۳).

از این رو بر اساس دسته‌بندی سه‌گانه افراد مواجهه‌شده با استرس که توسط هولز و ریپی پیشنهاد شده است، در گروه مبتلا چه از نظر میزان کلی استرس دریافتی و چه رویدادهای استرس‌زای وابسته به ژنوم، "حساسیت شدید به اختلالات ناشی از استرس" بیشترین فراوانی را داشته است و تنها از نظر رویدادهای استرس‌زای مستقل از ژنوم، این مادران در

طیف "حساسیت میانه به اختلالات ناشی از استرس" قرار گرفتند که ارتباطی کاملاً معنی‌دار بین دسته‌های حساسیت به اختلالات ناشی از استرس در بین دو گروه تلقی می‌گردد ($p < 0.05$) (نمودار ۱).

در جدول ۴ توزیع فراوانی وقوع استرس از ۶ ماه قبل از بارداری تا لحظه تولد کودک (۹ ماهگی) ارایه شده است. در گروه مبتلا، از ۶ ماه قبل از بارداری تا ۱ ماه قبل از بارداری به مرور بر فراوانی وقوع استرس افزوده شده و نهایتاً در شروع ماه اول بارداری، در هر دو گروه مبتلا و کنترل وقوع استرس به میزان قابل ملاحظه‌ای افزایش یافته و سیر این افزایش تا ۳ ماهگی در هر دو گروه پیش رفته است. از ماه ۳ بارداری به بعد بین دو گروه تفاوتی ایجاد شده است، بدین صورت که در گروه مبتلا تا ۶ ماهگی همچنان روند رو به رشد مواجهه با رویدادهای استرس‌زا ادامه داشته و بعد از آن در ماه‌های ۷، ۸ و ۹ ماهگی وقوع استرس روندی نزولی را در پیش گرفته است. در مقابل در گروه کنترل، استرس مادران بعد از ۳ ماهگی تا ۶ ماهگی کاهش قابل ملاحظه و معنی‌داری داشته و سپس در ماه‌های آخر رشد اندکی نشان می‌دهد. به طور کلی بین وقوع استرس و ماه‌های قبل و حین بارداری در بین دو گروه مبتلا و کنترل تفاوت قابل ملاحظه‌ای از نظر آماری

یافت نشد ($p > 0.05$) ولی مقایسه دو به دوی گروه‌ها در هر ماه بارداری نشان داد که در ماه‌های ۴، ۵، ۶ و ۷ ماهگی تفاوت چشمگیر و معنی‌داری بین دو گروه وجود داشته ($p < 0.05$)، به گونه‌ای که در این ماه‌ها وقوع استرس در گروه دارای فرزند مبتلا به اوتیسم نسبت به گروه کنترل بسیار بیشتر بوده است. بنابراین شاید بتوان نتیجه گرفت که وقوع استرس در ماه‌های ۴، ۵، ۶ و ۷ بارداری با اوتیسم ارتباطی مستقیم دارد (جدول ۴).

هم‌چنین توزیع فراوانی LFA و HFA شدن کودکان مبتلا در ماه‌های مختلف بارداری متفاوت بود. بر این اساس (جدول ۴) مادرانی که در ماه‌های دوم و سوم بارداری بیشترین میزان استرس را دریافت کرده‌اند، به میزان بیشتری کودکان مبتلای آن‌ها LFA شده‌اند که این تفاوت با استفاده از آزمون دقیق فیشر معنی‌دار شناخته شد ($p < 0.05$). به بیان دیگر مواجهه مادران با استرس در ماه‌های ۲ و ۳ بارداری، در صورت تداوم این مواجهه و شدت گرفتن آن در ماه‌های بعد (بوژه ماه ششم بارداری) می‌تواند سبب شود که فرزندان این خانواده‌ها دچار اوتیسم با شدتی بالاتر شوند.

جدول ۱. توزیع فراوانی خصوصیات دموگرافیک در دو گروه مورد بررسی

متغیرها	گروه کنترل (۶۹)	گروه مبتلا (۷۴)	P-value
سن (Mean±SEM)			
سن کودک مبتلای اول	-	۰/۵۲±۶/۸۶	-
سن کودک سالم اول	۲/۶۶±۵/۸۲	۱/۰۳±۱۲/۸۲	۰/۰۰۰
سن مادر در لحظه تولد کودک مبتلای اول	-	۰/۵۳±۲۵/۹۴	-
سن مادر در لحظه تولد کودک سالم اول	۰/۶۸±۳۱/۵۶	۰/۸۲±۲۴/۷۳	۰/۰۰۰
جنس کودک اول			
پسر (مبتلا)	-	۵۳ (%۷۲/۶)	-
دختر (مبتلا)	-	۲۰ (%۲۷/۴)	-
پسر (سالم)	۴۰ (%۵۸)	۲۵ (%۶۴/۱)	۰/۳۳۸
دختر (سالم)	۲۹ (%۴۲)	۱۴ (%۳۵/۹)	۰/۳۳۸
تحصیلات مادر			
زیر دیپلم	۱۸ (%۲۶/۵)	۱۷ (%۲۳/۹)	۰/۲۰۵
دیپلم	۳۵ (%۵۱/۵)	۳۰ (%۴۲/۳)	۰/۲۰۵
فوق دیپلم	۸ (%۱۱/۸)	۷ (%۹/۹)	۰/۲۰۵
لیسانس	۷ (%۱۰/۳)	۱۷ (%۲۳/۹)	۰/۲۰۵

پر خاشگری	بله	۹ (%۱۳/۴)	۳۹ (%۵۷/۴)	۰/۰۰۰
	خیر	۵۸ (%۸۶/۶)	۲۹ (%۴۲/۶)	
حاملگی	خواسته	۵۵ (%۷۹/۷)	۴۸ (%۶۶/۷)	۰/۰۶۰
	ناخواسته	۱۴ (%۲۰/۳)	۲۴ (%۳۳/۳)	
شدت اوتیسم	LFA	-	۴۱ (%۵۶/۹)	-
	HFA	-	۳۱ (%۴۳/۱)	

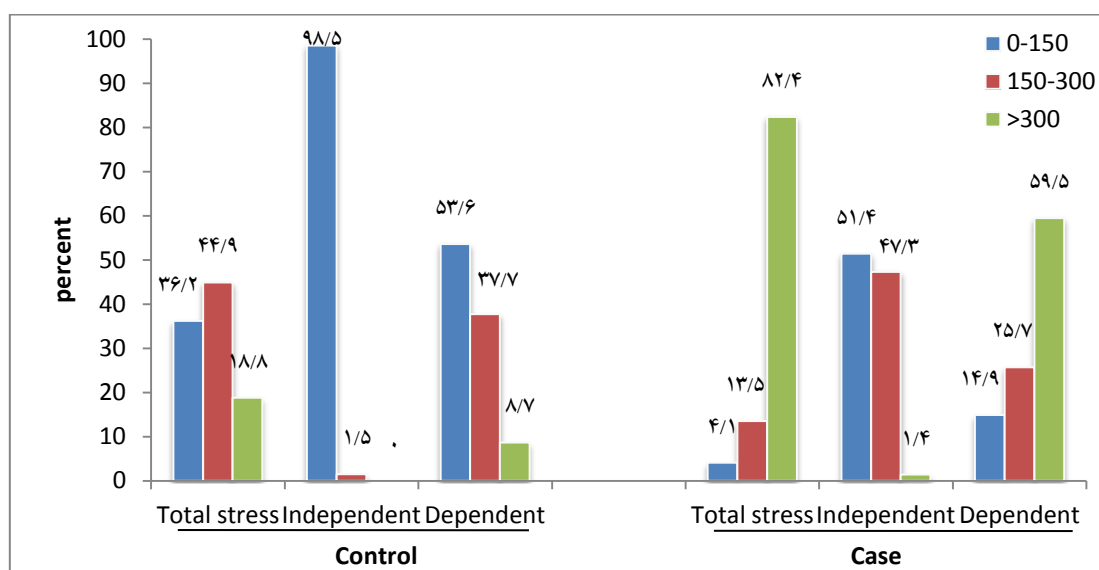
جدول ۲. تعیین و مقایسه میانگین وقایع استرس‌زای پروجو در گروه بیمار نسبت به گروه کنترل

عوامل	کنترل (n=۶۹) Mean±SD	مبتلا (n=۷۴) Mean±SD	p-value
ازدواج ناموفق	۳/۰۶±۰/۵۲	۸/۸۷±۶/۶۱	*۰/۰۰۰
بروز سانه ای غیرمنتظره	۰±۰	۴/۳۱±۱/۱۵	*۰/۰۲۸
شکست در رسیدن به اهداف مورد نظر در زندگی	۵/۰۲±۱/۶۷	۸/۰۷±۶/۲۵	*۰/۰۰۰
برهم خوردن سلامتی یک عضو خانواده	۳/۱۴±۰/۶۶	۶/۰۴±۲/۹۰	*۰/۰۰۷
تغییر عمده در وضع مالی	۵/۴۳±۲/۳۴	۷/۰۱±۴/۹۷	*۰/۰۱۴
بیماری یا زخمی شدن شدید مادر	۲/۸۵±۰/۶۰	۳/۹۳±۱/۲۰	*۰/۰۰۰
مشاجرات مکرر با همسر	۳/۹۳±۱/۲۰	۶/۶۰±۴/۶۸	*۰/۰۰۰
شرایط نامساعد محیط کار	۱/۵۹±۰/۱۹	۶/۰۹±۳/۹۳	*۰/۰۰۰
عدم امنیت	۱/۴۹±۰/۱۸	۴/۲۷±۱/۶۷	*۰/۰۰۷
اجبار به تغییر شیوه زندگی شخص	۲/۴۵±۰/۵۲	۴/۸۴±۲/۴۲	*۰/۰۰۴
تغییر عمده در عادات خواب	۳/۸۶±۱/۵۸	۵/۱۴±۳/۵۳	*۰/۰۱۲
مشکلات جنسی	۳/۱۳±۱/۰۴	۴/۵۳±۲/۶۴	*۰/۰۱۶
آشتی مجدد با همسر	۱/۳۲±۰/۲۳	۳/۱۸±۱/۵۹	*۰/۰۰۱
سقط جنین غیر عمدی	۱/۹۱±۰/۴۷	۳/۱۱±۱/۴۲	*۰/۰۳۰
ازدواج	۱/۶۰±۰/۲۷	۳/۶۴±۱/۶۷	*۰/۰۰۴
عید نوروز	۲/۶۸±۱/۶۴	۲/۹۶±۳/۴۶	*۰/۰۰۰
وسواس	۴/۹۱±۱/۷۶	۶/۹۲±۴/۳۲	*۰/۰۱۲
زندگی در منزل پدر همسر	۵/۳۵±۲/۱۸	۷/۴۲±۵/۹۱	*۰/۰۰۱
استرس به دلایل متنوع	۰±۰	۵/۱۲±۷/۵۸	*۰/۰۰۰
شروع بارداری بدون اطلاع مادر	۰±۰	۳/۸۱±۱/۱۲	*۰/۰۱۶

* $p < 0.05$: لذا تفاوتی معنی‌دار بین دو گروه برقرار است.

جدول ۳. مقایسه میانگین نمره استرس بین دو گروه مورد مطالعه

عوامل	کنترل (۶۹) Mean±SEM	بیمار (۷۴) Mean± SEM	OR(%۹۵CI)	p-value
استرس کل	۱۲/۸۰±۱۸۳/۳۸	۲۵/۴۴±۵۱۶/۷۱	۱/۰۱۳ (۱/۰۱۸-۱/۰۰۹)	۰/۰۰۰
مستقل	۵/۲۸±۳۶	۸/۹۷±۱۴۱/۳۳	۱/۰۲۷ (۱/۰۳۵-۱/۰۱۸)	۰/۰۰۰
وابسته	۱۲/۲۲±۱۴۱/۴۱	۲۳/۷۲±۳۷۵/۳۸	۱/۰۱۶ (۱/۰۱۳-۱/۰۰۶)	۰/۰۰۰



نمودار ۱. نمودار میله ای درصد فراوانی دوطرفه دسته های حساسیت به اختلالات ناشی از استرس در بین دو گروه مورد بررسی

جدول ۴. توزیع فراوانی وقوع استرس از ۶ ماه قبل از بارداری تا ۹ ماهگی در دو گروه مورد بررسی

Month	Case		p-value ^a	Control	p-Value ^b
	LFA	HFA			
Month-۶	۰(٪۰)	۱(٪۱۰۰)	۰/۵۷۴	۰(٪۰)	۰/۷۳۴
Month-۵	۰(٪۰)	۲(٪۱۰۰)	۰/۳۲۵	۲(٪۲/۹)	۰/۶۶۳
Month-۴	۲(٪۵۰)	۲(٪۵۰)	۰/۵۷۴	۲(٪۱/۹)	۰/۳۷۴
Month-۳	۴(٪۶۶/۷)	۲(٪۳۳/۳)	۰/۲۰۶	۳(٪۵/۷)	۰/۲۸۳
Month-۲	۴(٪۵۰)	۴(٪۵۰)	۰/۴۶۷	۴(٪۶/۸)	۰/۲۱۹
Month-۱	۴(٪۵۰)	۴(٪۵۰)	۰/۴۶۷	۴(٪۵/۸)	۰/۲۱۹
Month۱	۱۶(٪۵۱/۶)	۱۵(٪۴۸/۴)	۰/۱۱۸	۲۱(٪۳۰/۴)	۰/۱۰۶
Month۲	۱۸(٪۵۶/۲)	۱۴(٪۴۳/۸)	* ۰/۰۴۹	۲۵(٪۳۶/۲)	۰/۲۴۷
Month۳	۱۹(٪۵۲/۸)	۱۷(٪۴۷/۲)	* ۰/۰۴۷	۲۷(٪۳۹/۱)	۰/۱۶۴
Month۴	۱۷(٪۴۷/۲)	۱۹(٪۵۲/۸)	۰/۲۷۲	۱۸(٪۲۶/۱)	* ۰/۰۰۴
Month۵	۱۶(٪۴۴/۴)	۲۰(٪۵۵/۶)	۰/۴۶۸	۱۸(٪۲۶/۱)	* ۰/۰۰۴
Month۶	۱۷(٪۳۹/۵)	۲۶(٪۶۰/۵)	۰/۳۱۸	۱۹(٪۲۷/۵)	* <۰/۰۰۱
Month۷	۱۴(٪۳۶/۸)	۲۴(٪۳۶/۲)	۰/۱۸۲	۲۵(٪۳۶/۲)	* ۰/۰۴۹
Month۸	۱۳(٪۳۸/۲)	۲۱(٪۶۱/۸)	۰/۳۰۲	۲۵(٪۳۶/۲)	۰/۱۵۶
Month۹	۱۲(٪۴۰)	۱۸(٪۶۰)	۰/۴۴۱	۳۱(٪۴۴/۹)	۰/۳۵۹

a: تفاوت بین LFA و HFA در گروه بیمار؛ b: تفاوت بین دو گروه (بیمار و کنترل)؛ $p < ۰/۰۵$ ؛ * بیان کننده تفاوت معنی دار بین دو گروه است

بحث و نتیجه گیری

استرس پیش از تولد با عواقبی غیر طبیعی در جوندگان، پریمات‌های غیر انسانی و انسان‌ها کاملاً مرتبط است (۳۶-۳۲). هدف از این مطالعه گذشته‌نگر، واکاوی ارتباطی است که احتمالاً بین افزایش کمیت و شدت استرس‌های دریافتی مادر در حین بارداری و افزایش خطر ابتلا به اوتیسم وجود دارد. در این مطالعه این ارتباط در هر دو جنس به شدت تأیید شد. اگرچه معدودی از مطالعات در این زمینه تا به امروز قادر به تأیید ارتباط مذکور نبوده‌اند (۲۸-۲۷)، با این حال مطالعه ما به خیل مطالعاتی پیوست که از وجود این ارتباط سخن گفته‌اند (۱۵، ۲۶-۲۳).

افزایش معنی‌داری از مواجهه با رویدادهای استرس‌زا در ماه‌های ۴-۷ (هفته‌های ۳۲-۱۴) بارداری، تنها در کودکان اوتیسمی و نه در کودکان سالم مشاهده شد. این در حالی است که Beversdorf و همکاران (۲۴) این افزایش مواجهه را در ماه‌های ۵-۷، ۵ (هفته‌های ۳۲-۲۱) بارداری گزارش کرده‌اند. علاوه بر این Kinney و همکاران (۲۳) نیز حساس‌ترین پنجره زمانی در ایام بارداری جهت تکامل اوتیسم را ماه‌های ۵-۶ (هفته‌های ۲۷-۱۹) و ۹-۱۰ (هفته‌های ۴۲-۳۶) بارداری معرفی کردند، به نحوی که مواجهه مادران باردار در این بازه زمانی با استرس‌های شدید $3/83$ برابر نسبت به مواجهه در دیگر بازه‌های زمانی بارداری خطر اوتیسم را در کودک افزایش می‌دهد. نتایج این مطالعات به میزان زیادی با بازه‌ی زمانی مطالعه ما منطبق است. همچنین اوج استرس‌های دریافتی در گروه مبتلا در ماه ۶ (هفته‌های ۲۷-۲۳) بارداری بود که تطابق بالایی را با مطالعه قبلی (۲۴) (هفته ۲۸-۲۵) نشان می‌دهد. در واقع استرس‌های میانه بارداری، زمانی که نوروزن تقریباً اتمام یافته و سیناپس‌زایی در مغز جنین در حال شروع شدن است می‌تواند یک پنجره‌ی حساس به روی اختلالات عصبی-روانی هم‌چون اوتیسم، در صورت مواجهه با رویدادی غیر طبیعی هم‌چون افزایش قابل ملاحظه‌ای استرس‌های روحی-روانی به شمار رود (۳۷).

اگرچه افزایش استرس‌های مادری در ماه‌های ۷-۴ (هفته‌های ۳۲-۱۴) بارداری با افزایش معنی‌دار احتمال ابتلای کودک به اوتیسم همراه است ولی نتایج مطالعه ما نشان می‌دهد که افزایش شدت استرس‌ها در ماه‌های ۳-۲ (هفته‌های ۱۳-۵) بارداری با افزایش معنی‌دار شدت ابتلا به اوتیسم همراه است و احتمال LFA شدن کودک مبتلا را، اگرچه اندک ولی به طور معنی‌داری افزایش می‌دهد ($p < 0.05$). جالب اینکه به طور کلی میانگین استرس‌های گزارش شده توسط مادران کودکان LFA کمتر از مادران کودکان HFA بوده است، ولی تفاوت بین این دو معنی‌دار نبود. از سوی دیگر به دلیل این که یکی از پایه‌های اصلی تفکیک LFA و HFA بودن کودکان مبتلا در این مطالعه، وجود یا عدم وجود توان تکلم در کودکان مبتلا بوده است، ماه‌های ۳-۲ (هفته‌های ۱۳-۵) جنینی را می‌توان بازه‌ی زمانی حساسی در رشد و تمایز مدارهای عصبی مربوط به تکامل تکلم و زبان در مغز انسان تلقی کرد که البته به تحقیقات بیشتری جهت تأیید نهایی نیازمند است. این در حالی است که Beversdorf و همکاران (۲۴) بازه‌ی زمانی هفته‌های ۳۲-۲۱ بارداری را در مطالعه خود از این نظر پیشنهاد کرده‌اند.

هم‌چنین با تقسیم‌بندی رویدادهای استرس‌زا به دو گروه رویدادهای وابسته به ژنوم و مستقل از ژنوم (صرفاً محیطی)، شدت و زمان‌بندی هر گروه بطور مجزا مورد مذاقه قرار گرفت. حال سؤال کلیدی این است که به‌طور مجزا پتانسیل رویدادهای وابسته و مستقل از ژنوم جهت بر دوش کشیدن همبستگی استرس پیش از تولد با مشکلات تکاملی پس از آن به چه میزان است؟

تفکیک تأثیرات صرفاً ژنتیکی و صرفاً محیطی در ارتباط با استرس پیش از تولد و مشکلات رشدی پس از آن در فرزندان، دغدغه‌ای جدی است که موضوع برخی مطالعات اخیر شده است. برای مثال Rice و همکاران (۳۸) جهت تفکیک تأثیرات صرفاً ژنتیکی و صرفاً محیطی در ارتباط بین استرس پیش از تولد، با طراحی یک مطالعه متقاطع رضائی (Cross-Fostering) در موش‌ها و ردیابی اختلال

بیش‌فعالی و کم‌توجهی در فرزندان دریافتند که ارتباط بین استرس پیش از تولد و این اختلال رفتاری عمدتاً محصول توارث فاکتورهای ژنتیکی است. از این رو ما نیز در این مطالعه با تقسیم‌بندی رویدادهای استرس‌زا به دو دسته‌ی وابسته به ژنوم و مستقل از ژنوم، سعی در پاسخ به این سؤال داشتیم که هر کدام از این دو دسته رویداد چه سهمی در نمره استرس افراد دارند، یا این‌که میزان همبستگی هر یک با نمره کل استرس وزنی هر فرد به چه میزان است؟

بررسی عوامل مؤثر بر اوتیسم نشان داد که وقایع استرس‌زای وابسته به ژنوم و مستقل از ژنوم با ضرایب اثرگذاری $3/76$ و $1/86$ به طور معنی‌داری بر وقوع احتمال تولد فرزند مبتلا به اوتیسم مؤثر می‌باشند؛ همچنین فاکتورهای دیگری نظیر جنسیت فرزند ($\beta=2/60$) و سن مادر ($\beta=0/26$) بر احتمال وقوع اوتیسم مؤثر می‌باشند ($p<0/05$)؛ به بیان دیگر می‌توان گفت احتمال اوتیسم شدن جنس دختر بیش از جنس پسر بوده و از طرفی پایین بودن سن مادران در هنگام تولد فرزند احتمال اوتیسم شدن فرزند را افزایش خواهد داد (جدول ۵).

دقت‌نظرهای بسیاری که تا امروز در زمینه‌ی یافتن عوامل متکثر و متنوع‌کننده عواقب رویارویی مادر با استرس‌های پیش از تولد شده است ما را به این نتیجه رسانده که زمان‌بندی مواجهه با استرس پیش از تولد را شاید بتوان مهم‌ترین دریچه منشعب‌کننده‌ی اثرات آن بر جنین دانست (۳۹). به نظر می‌رسد اهمیت زمان‌بندی مواجهه‌ی پیش از تولد با استرس، به زمان‌بندی مراحل مختلف تکامل عصبی جنین برمی‌گردد. انعکاس فیزیولوژیک استرس‌های مادری، به چند طریق می‌تواند جنین او را متأثر سازد که در این میان محورهای HPA مادر و جنین، و نیز جفت مهم‌ترین مکانیسم‌های کاندید به‌شمار می‌روند (۳۹-۴۶).

در یک نگاه جامع‌تر، استرس پیش از تولد با طیف وسیعی از اختلالات جسمی و روان-اجتماعی (Psychosocial) در ارتباط است؛ اختلالاتی همچون آسم (۴۷)، سرطان (۴۸)، اعتیاد (۴۹)، اسکیزوفرنی (۵۰)، اپی‌لپسی (۵۱)، افسردگی (۵۲)، سقط جنین (۵۳)، نقایص یادگیری (۳۳)، و بسیاری

نابسامانی‌های خرد و کلان دیگر؛ این در حالی است که همیشه افرادی را نیز می‌توان یافت که با وجود دریافت مقادیر قابل توجهی از استرس، اختلال بلند مدت واضحی را در زمان کودکی یا بلوغ بروز نمی‌دهند.

در واقع سؤال مهم در این‌جا این است که کدام عامل (یا عوامل) در فردی که استرس پیش از تولد و یا نوعی عدم تطابق در شرایط اولیه و جنینی خود نسبت به پس از تولد را تجربه کرده است، او را به نوع خاصی از بیماری مستعد می‌کند و نه انواع دیگر آن. فاکتورهای احتمالی که می‌توانند در انشعاب یا تفرق اثرات بلندمدت استرس‌های پیش از تولد شرکت کنند عبارت هستند از: تفاوت در ساختارهای ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی افراد، تفاوت در زمان‌بندی مواجهه با رویدادهای استرس‌زا، تفاوت در نوع این رویدادها، تفاوت در مدت زمان مواجهه با استرس، تفاوت در زمان‌بندی ردیابی اثرات وقایع استرس‌زای پس از تولد، اثرات تعدیل‌کننده‌ی جنسی (تفاوت‌های جنسی در مواجهه با رویدادهای استرس‌زا) و نیز تفاوت در خزانه‌ی اثرات اپی‌ژنتیکی تجمع‌یافته‌ی ترانس‌جنریشنال (Treasury of Accumulated Transgenerational Epigenetic Effects یا TATEE).

خزانه‌ی اثرات اپی‌ژنتیکی تجمع‌یافته‌ی ترانس‌جنریشنال

اپی‌ژنتیک به مجموعه‌ی ابزار و مکانیسم‌هایی اطلاق می‌گردد که بدون دخالت در توالی نوکلئوتیدی DNA، صفاتی را از یک نسل سلولی به نسل دیگر منتقل می‌کنند (۵۴-۵۵). حال، ترانس‌جنریشنال اپی‌ژنتیک در پی یافتن و نشان دادن صفاتی است که به تحریک عوامل محیطی، در یک نسل از ارگانیسم بروز یافته‌اند و قادرند خود را به همراه آثار ویژه‌ی خود به نسل، و احیاناً نسل‌های بعدی ارگانیسم منتقل کنند، فرایندی که هیچ نیازی به دخل و تصرف در ساختار نوکلئوتیدی DNA ندارد (۵۶). امروزه مطالعات مختلف از توان بالای اپی‌ژنوم و توارث ترانس‌جنریشنال اپی‌ژنتیک در توجیه الگوهای سلامت و بیماری در اجتماعات مختلف

انسانی و حیوانی، که با توارث مندلی همخوانی نشان نمی‌دهند پرده برداشته‌اند (۵۷-۵۶). برای مثال اخیراً Morgan و Bale در مطالعه خود نشان دادند که استرس‌های اولیه پیش از تولد می‌تواند علاوه بر خلل‌آفرینی در فرایند مردانه‌سازی مغز (Masculinization of the Brain)، این اثرات خود را از طریق دودمان پدری به نسل‌های F1 و F2 نیز احتمالاً به واسطه‌ی MicroRNA ها منتقل کند (۵۸). اگرچه تفاوت‌های صرفاً ژنتیکی بین این افراد و گروه‌ها می‌تواند در این ناسازگاری‌های سلامتی سهمیم باشد، با این حال اغلب مطالعات تجربی از این فرضیه حمایت نکرده‌اند (۵۹). با این همه، اگرچه مکانیسم‌های بیولوژیک دخیل در این فرایندها کمتر شناخته شده است، مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی و برهمکنش آن‌ها با عوامل محیطی از امیدهای اصلی در گشودن این گره‌های سلامت عمومی به شمار می‌روند.

به این دلایل، گنجینه اثرات اپی‌ژنتیکی تجمع‌یافته‌ی ترانس‌جنریشنال (به معنای گردهمایی و هم‌افزایی اثرات بیولوژیک مواجهه‌ی چند نسل از یک ارگانیسم با عوامل متعدد محیطی، که می‌توانند بر ساختارهای ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی یک قوم و یا یک نژاد خاص اثر بگذارد) بی‌گمان می‌تواند منبعی بسیار غنی، مهم و نوظهور از اطلاعات بیولوژیکی-تاریخی یک فرد یا اجتماع انسانی به حساب آید (۶۱-۶۰)، که احتمالاً در زمینه‌ی تبیین چنین ارتباطاتی، هم‌چون همبستگی احتمالی استرس‌های پیش از تولد با مشکلات رشدی متعاقب آن سخنان گفتنی بسیار دارد. این‌که چرا ساکنین دو ناحیه‌ی جغرافیایی مختلف با شرایط آب و هوایی، نژادی، فرهنگی، اجتماعی-اقتصادی و تاریخی مختلف، با کیفیت و کمیت‌هایی متفاوت به یک رویداد استرس‌زا پاسخ می‌دهند. در واقع خاطرات بیولوژیک محیط و تاریخ گذشته‌ی (Biological Memories of Past)

(Environment and History) ساکنین یک ناحیه‌ی جغرافیایی می‌تواند اثرات خود را در ساختارهای کلان ژنتیکی و به ویژه اپی‌ژنتیکی آن قوم منعکس سازد؛ انعکاسی که می‌تواند به واسطه‌ی مکانیسم‌های هم‌چون توارث ترانس‌جنریشنال اپی‌ژنتیکی (Transgenerational Epigenetic Enheritance) به نسل‌های بعد منتقل گردند (۶۲، ۵۷) و گذر زمان نیز مرتباً بر این گنجینه بیفزاید. به بیان دیگر، حداقل در مطالعات حیوانی این امر به اثبات رسیده است که مواجهه‌ی اجدادی با یک عامل محیطی، تعیین‌کننده‌ی چگونگی مواجهه‌ی فرزندان آن‌ها با یک چالش استرس‌زای محیطی در طی زندگی خود خواهد بود (۶۳). در حقیقت برهمکنش ژنتیک، محیط و توارث ترانس‌جنریشنال اپی‌ژنتیکی است که سه ضلع مثلث فنوتیپ بالغین را شکل می‌دهد. از این رو، اگر از یک سو اپی‌ژنوم را پنجره‌ی ورود اثرات عوامل محیطی به عرصه توارث صفات بدانیم (۶۴) و از سوی دیگر آن را گنجینه‌ای از اثرات تجمع‌یافته‌ی ترانس‌جنریشنال معرفی کنیم، آنگاه پذیرش این‌که نتایجی متفاوت در اثر مواجهه‌ی با یک عامل مضر محیطی رخ دهد گریز ناپذیر خواهد بود. شاید این نکته بتواند توجیهی هرچند اثبات نشده بر این سؤال باشد که چرا تقریباً همگی مطالعاتی که ارتباط استرس پیش از تولد با افزایش خطر اوتیسم را تأیید کرده‌اند در قاره‌های آمریکای میانی (۲۴-۲۲)، اقیانوسیه (۲۵) و نیز آسیا (۲۶) انجام شده است و همگی مطالعات ردکننده‌ی این ارتباط در اروپا صورت گرفته است (۲۸-۲۷). نتیجه منطقی این سخن این است که ساکنین هر ناحیه جغرافیایی بسته به حافظه‌ی تاریخی عمومی خود می‌بایست لیستی از عوامل محیطی خطرآفرین مخصوص به خود تهیه کنند. از این زاویه است که لزوم تعاملات گسترده‌تر عالمان علوم اجتماعی، محیطی و ژنتیکی جهت ارتقاء سطح سلامت جامعه بیش از پیش آشکار می‌گردد.

جدول ۵. نتایج رگرسیون لجستیک در بررسی عوامل مؤثر بر اوتیسم

Factors	B	OR (%95 CI)	p value
genome-independent stressful events	۳/۷۶	۴۲/۸۶ (۴۲۱/۶۵-۴/۳)	۰/۰۰۱
genome-dependent stressful events	۱/۸۶	۶/۴۴ (۱۶/۷۵-۲/۴۸)	<۰/۰۰۱
Sex of child	۲/۶۰	۰/۰۷۴ (۰/۴۰-۰/۰۱)	۰/۰۰۳
Maternal age at delivery child	۰/۲۶	۰/۷۶ (۰/۸۸-۰/۶۶)	<۰/۰۰۱

مسئولین و همکاران محترم انجمن حمایت از کودکان اوتیسمی اصفهان و نیز خانواده‌های محترم کودکان مبتلا خواهد بود که این مطالعه بدون همکاری‌های بی‌دریغ آنان انجام نمی‌شد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه با تصویب و همکاری دانشگاه‌های علوم پزشکی شهرکرد و اصفهان، و نیز انجمن حمایت از کودکان اوتیسمی و معاونت توانبخشی اداره کل سازمان بهزیستی استان اصفهان صورت گرفت. صمیمانه‌ترین قدردانی‌ها مربوط به

References

1. Elsabbagh M, Divan G, Koh YJ, Kim YS, Kauchali S, Marcín C, et al. Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Research* 2012; 5(3), 160-79.
2. Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatric Research* 2009; 65(6): 591-8.
3. Baio J. Prevalence of Autism Spectrum Disorders: Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 Sites, United States, 2008. Morbidity and Mortality Weekly Report. *Surveillance Summaries*. Centers for Disease Control and Prevention 2012; 61(3).
4. Baron-Cohen S, Scott FJ, Allison C, Williams J, Bolton P, Matthews FE, et al. Prevalence of autism-spectrum conditions: UK school-based population study. *The British Journal of Psychiatry* 2009; 194(6): 500-9.
5. Folstein S, Rutter M. Genetic influences and infantile autism. *Nature* 1977; 265(5596): 726-8.
6. Mason-Brothers A, Mo A, Ritvo AM. Concordance for the syndrome of autism in 40 pairs of afflicted twins. *Am J Psychiatry* 1985; 142(1): 74-7.
7. Freitag CM. The genetics of autistic disorders and its clinical relevance: a review of the literature. *Molecular psychiatry* 2007; 12(1): 2-22.
8. Maestrini E, Paul A, Monaco AP, Bailey A. Identifying autism susceptibility genes. *Neuron* 2000; 28(1): 19-24.
9. Yang MS, Gill M. A review of gene linkage, association and expression studies in autism and an assessment of convergent evidence. *International Journal of Developmental Neuroscience* 2007; 25(2): 69-85.
10. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry* 2009; 195(1): 7-14.
11. Kolevzon A, Gross R, Reichenberg A. Prenatal and perinatal risk factors for autism: a review and integration of findings. *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 2007; 161(4): 326-33.
12. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics* 2011; 128(2): 344-55.
13. Guinchat V, Thorsen P, Laurent C, Cans C, Bodeau N, Cohen D. Pre-, peri-and neonatal risk factors for autism. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2012; 91(3): 287-300.
14. Larsson HJ, Eaton WW, Madsen KM, Vestergaard M, Olesen AV, Agerbo E, et al. Risk factors for autism: perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status. *American Journal of Epidemiology* 2005; 161(10): 916-25.
15. Mrozek-Budzyn D, Majewska R, Kieltyka A. Prenatal, perinatal and neonatal risk factors for autism-study in Poland. *Central European Journal of Medicine* 2013; 8(4): 424-30.
16. Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, Torigoe T, et al. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Archives of general psychiatry* 2011; 68(11): 1095-102.
17. Talge NM, Neal C, Glover V. Antenatal maternal stress and long-term effects on child neurodevelopment: how and why? *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2007; 48(3-4): 245-61.

18. Anderson DK, Rhees RW, Fleming DE. Effects of prenatal stress on differentiation of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area (SDN-POA) of the rat brain. *Brain Research* 1985; 332(1): 113-18.
19. Laplante DP, Zelazo PR, Brunet A, King S. Functional play at 2 years of age: Effects of prenatal maternal stress. *Infancy* 2007; 12(1): 69-93.
20. Schmitz C, Rhodes ME, Bludau M, Kaplan S, Ong P, Ueffing I, et al. Depression: Reduced number of granule cells in the hippocampus of female, but not male rats due to prenatal restraint stress. *Molecular psychiatry* 2002; 7(7): 810-13.
21. Yang J, Han H, Cao J, Li L, Xu L. Prenatal stress modifies hippocampal synaptic plasticity and spatial learning in young rat offspring. *Hippocampus* 2006; 16(5): 431-6.
22. Ward AJ. A comparison and analysis of the presence of family problems during pregnancy of mothers of "autistic" children and mothers of normal children. *Child psychiatry and human development* 1990; 20(4): 279-88.
23. Kinney DK, Miller AM, Crowley DJ, Huang E, Gerber E. Autism prevalence following prenatal exposure to hurricanes and tropical storms in Louisiana. *Journal of autism and developmental disorders* 2008; 38(3): 481-8.
24. Beversdorf DQ, Manning SE, Hillier A, Anderson SL, Nordgren RE, Walters SE, et al. Timing of prenatal stressors and autism. *Journal of autism and developmental disorders* 2005; 35(4): 471-8.
25. Ronald A, Pennell CE, Whitehouse AJ. Prenatal maternal stress associated with ADHD and autistic traits in early childhood. *Frontiers in psychology* 2011; 1: 223.
26. Hao GJ, Xue SA, Ki JCY, de Schepper L. A Preliminary Investigation of Prenatal Stress and Risk Factors of Autism Spectrum Disorder. *Autism Insights* 2012; (4): 15-30.
27. Li J, Vestergaard M, Obel C, Christensen J, Precht DH, Lu M, et al. A nationwide study on the risk of autism after prenatal stress exposure to maternal bereavement. *Pediatrics* 2009; 123(4): 1102-7.
28. Rai Dheeraj, Golding Jean, Magnusson Cecilia, Steer Colin, Lewis Glyn, Dalmanet Christina. "Prenatal and early life exposure to stressful life events and risk of autism spectrum disorders: Population-based studies in Sweden and England." *PloS one* 2012; 7.6: e38893.
29. Malek A, Dadashzadeh H, Pourakbari N, Safaian A. Ranking of stressful life events in general population of Tabriz-iran. *Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences* 2009; 30(4): 73-80.
30. Holmes TH, Rahe RH. The social readjustment rating scale. *Journal of psychosomatic research* 1967; 11(2): 213-8.
31. Eagle RS. Accessing and assessing intelligence in individuals with lower functioning autism. *Journal of Developmental Disabilities* 2002; 9: 45-53.
32. Kawamura T, Chen J, Takahashi T, Ichitani Y, Nakahara D. Prenatal stress suppresses cell proliferation in the early developing brain. *Neuroreport* 2006; 17(14): 1515-8.
33. Lemaire V, Koehl M, Le Moal M, Abrous DN. Prenatal stress produces learning deficits associated with an inhibition of neurogenesis in the hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2000; 97(20): 11032-7.
34. Lemaire V, Lamarque S, Le Moal M, Piazza PV, Abrous DN. Postnatal stimulation of the pups counteracts prenatal stress-induced deficits in hippocampal neurogenesis. *Biological psychiatry* 2006; 59(9): 786-92.
35. Rodriguez A, Bohlin G. Are maternal smoking and stress during pregnancy related to ADHD symptoms in children?. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2005; 46(3): 246-54.
36. Zuena AR, Mairesse J, Casolini P, Cinque C, Alemà GS, Morley-Fletcher S, et al. Prenatal restraint stress generates two distinct behavioral and neurochemical profiles in male and female rats. *PLoS One* 2008; 3(5): e2170.
37. Kinney DK, Munir KM, Crowley DJ, Miller AM. Prenatal stress and risk for autism. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2008; 32(8): 1519-32.
38. Rice F, Harold GT, Boivin J, Van den Bree M, Hay DF, Thapar A. The links between prenatal stress and offspring development and psychopathology: Disentangling environmental and inherited influences. *Psychological medicine* 2010; 12(2): 335-45.
39. Charil A, Laplante DP, Vaillancourt C, King S. Prenatal stress and brain development. *Brain Research Reviews* 2010; 65(1): 56-79.
40. Heasman L, Clarke L, Firth K, Stephenson T, Symonds ME. Influence of restricted maternal nutrition in early to mid gestation on placental and fetal development at term in sheep. *Pediatric research* 1998; 44(4): 546-51.
41. Belkacemi L, Chen CH, Ross MG, Desai M. Increased placental apoptosis in maternal food restricted gestations: role of the Fas pathway. *Placenta* 2009; 30(9): 739-51.

42. Lunney LH. Compensatory placental growth after restricted maternal nutrition in early pregnancy. *Placenta* 1998; 19(1): 105-111.
43. Coe CL, Kramer M, Czéh B, Gould E, Reeves AJ, Kirschbaum C, et al. Prenatal stress diminishes neurogenesis in the dentate gyrus of juvenile rhesus monkeys. *Biological psychiatry* 2003; 54(10): 1025-34.
44. Uno H, Eisele S, Sakai A, Shelton S, Baker E, DeJesus O, et al. Neurotoxicity of glucocorticoids in the primate brain. *Hormones and behavior* 1994; 28(4): 336-48.
45. Mairesse J, Lesage J, Breton C, Bréant B, Hahn T, Darnaudéry M, et al. Maternal stress alters endocrine function of the feto-placental unit in rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 2007; 292(6): 1526-33.
46. Sandman CA, Glynn L, Schetter CD, Wadhwa P, Garite T, Chicx-DeMet A, et al. Elevated maternal cortisol early in pregnancy predicts third trimester levels of placental corticotropin releasing hormone (CRH): Priming the placental clock. *Peptides* 2006; 27(6): 1457-63.
47. Khashan AS, Wicks S, Dalman C, Henriksen TB, Li J, Mortensen PB, et al. Prenatal stress and risk of asthma hospitalization in the offspring: a Swedish population-based study. *Psychosomatic medicine* 2012; 74(6): 635-41.
48. Li J, Vestergaard M, Obel C, Cnattingus S, Gissler M, Ahrensberg J, et al. Antenatal maternal bereavement and childhood cancer in the offspring: A population-based cohort study in 6 million children. *British journal of cancer* 2012; 107(3): 544-8.
49. Stroud LR, Papandonatos GD, Shenassa E, Rodriguez D, Niaura R, LeWinn KZ, et al. Prenatal Glucocorticoids and Maternal Smoking During Pregnancy Independently Program Adult Nicotine Dependence in Daughters: A 40-Year Prospective Study. *Biological psychiatry* 2014; 75(1): 47-55.
50. Holloway T, Moreno JL, Umali A, Rayannavar V, Hodes GE, Russo SJ, et al. Prenatal stress induces schizophrenia-like alterations of serotonin 2A and metabotropic glutamate 2 receptors in the adult offspring: Role of maternal immune system. *The Journal of Neuroscience* 2013; 33(3): 1088-98.
51. Li J, Vestergaard M, Obel C, Precht DH, Christensen J, Lu M, et al. Prenatal stress and epilepsy in later life: a nationwide follow-up study in Denmark. *Epilepsy research* 2008; 81(1): 52-7.
52. Markham JA, Koenig JI. Prenatal stress: role in psychotic and depressive diseases. *Psychopharmacology* 2011; 214(1): 89-106.
53. Wainstock T, Lerner-Geva L, Glasser S, Shoham-Vardi I, Anteby EY. Prenatal stress and risk of spontaneous abortion. *Psychosomatic medicine* 2013; 75(3): 228-35.
54. Jones RH, Ozanne SE. Intra-uterine origins of type 2 diabetes. *Archives of physiology and biochemistry* 2007; 113(1): 25-9.
55. Berger SL, Kouzarides T, Shiekhattar R, Shilatifard A. An operational definition of epigenetics. *Genes & development* 2009; 23(7): 781-3.
56. Youngson NA, Whitelaw E. Transgenerational epigenetic effects. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet* 2008; 9: 233-57.
57. Grossniklaus U, Kelly WG, Ferguson-Smith AC, Pembrey M, Lindquist S. Transgenerational epigenetic inheritance: how important is it?. *Nature Reviews Genetics* 2013; 14(3): 228-35.
58. Morgan CP, Bale TL. Early prenatal stress epigenetically programs dysmasculinization in second-generation offspring via the paternal lineage. *The Journal of Neuroscience* 2011; 31(33): 11748-55.
59. Marmot MG, Stansfeld S, Patel C, North F, Head J, White I, et al. Health inequalities among British civil servants: the Whitehall II study. *The Lancet* 1991; 337(8754): 1387-93.
60. Daxinger L, Whitelaw E. Understanding transgenerational epigenetic inheritance via the gametes in mammals. *Nature Reviews Genetics* 2012; 13(3): 153-62.
61. Daxinger L, Whitelaw E. Transgenerational epigenetic inheritance: more questions than answers. *Genome research* 2010; 20(12): 1623-8.
62. Youngson NA, Whitelaw E. Transgenerational epigenetic effects. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet* 2008; 9: 233-57.
63. Crews D, Gillette R, Scarpino SV, Manikkam M, Savenkova MI, Skinner MK. Epigenetic transgenerational inheritance of altered stress responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2012; 109(23): 9143-8.
64. Jirtle RL, Skinner MK. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nature reviews genetics* 2007; 8(4): 253-62.

From the Maternal Prenatal Stress to Risk of Autism: The Severity and Timing of the Stressors at the Epicenter

Mohammad Mousavi¹, Elahe Kamali², Padideh Karimi³,
Mansour Salehi⁴, Mojgan Karahmadi⁵

Original Article

Abstract

Aim and Background: Recent studies on autism, as the most important diseases in the autism spectrum disorders, emphasize the slight role of genome in causing autism compared to earlier estimates, and the leading role of environmental factors such as prenatal maternal stress in developing autism, mainly due to its high potential of perverting the neurodevelopment of embryo.

Methods and Materials: In order to assess this hypothesis in Iran, some mothers of autistic children were compared with mothers of healthy children in terms of quantity, quality and timing of exposure to 45 stressful events in a 15-month period (6 months before pregnancy to the moment of birth). In addition, dividing these stressful events into two groups of genome-dependent events (events resulting from gene-environment interactions such as divorce and addiction) and genome-independent events (purely environmental events such as war and earthquake), their prevalence was separately scrutinized and compared among patient and control families.

Findings: According to the results of this study, the severity and frequency of exposure to stress among mothers of autistic children were significantly greater than that of control mothers ($p=0.000$). Although the child's risk of autism increases significantly with the increase of maternal stress during 4-7 months (14-32 weeks) of pregnancy, the results of this study showed that the increased maternal stress during 2-3 months (5-13 weeks) of pregnancy leads to a significant increase in the severity of autism ($p<0.05$).

Conclusions: However, although the present study consistent with recent findings in the fields of epigenetics and gene-environment interactions can reinforce the possible role of severe and scheduled prenatal stresses in autism, it does not deny the necessity of a prospective and wider study in Iran.

Keywords: Autism, Prenatal Stress, Environmental Stressors

Citation: Mousavi M, Kamali E, Karimi P, Salehi M, Karahmadi M. **From the Maternal Prenatal Stress to Risk of Autism: The Severity and Timing of the Stressors at the Epicenter.** J Res Behave Sci 2015; 13(1):100-113

Received: 03.06.2014

Accepted: 03.04.2015

1. M.Sc. Student, Cellular and Molecular Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord; Genetic and Identification Lab, General Office of Legal Medicine, Isfahan Iran
2. PhD Student, Division of Genetics, Department of Biology, Faculty of Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran
3. PhD Student, Department of Genetics, Faculty of Biological Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
4. Associate Professor, Department of Genetics and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Medical Genetics Center of Genome, Isfahan, Iran
5. Associate Professor, Psychiatry Department, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Noor Hospital, Isfahan, Iran (Corresponding Author) Email: karahmadi@med.mui.ac.ir