از استرس پیش از تولد مادر تا اوتیسم: شدت و زمان‌بندی استرس‌ها 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 سردسته اختلالات طیف اوتیسم، بر کم‌رنگی دخالت ژنوم در ایجاد اوتیسم نسبت به تخمین‌های اولیه و برجسته‌سازی نقش عوامل محیطی هم‌چون استرس‌های شدید و زمان‌مند پیش از تولد مادری، عمدتاً به دلیل پتانسیل بالای انحراف‌آفرینی آن‌ها در مسیر تکامل عصبی جنین، تأکید می‌ورزند.

مواد و روش‌ها: جهت سنجش این فرضیه در جامعه‌ی ایران، مواجهه کمی، کیفی و نیز زمان‌مند تعدادی از مادران کودکان اوتیستیک با ۴۵ رویداد استرس‌زا در یک بازه زمانی ۱۵ ماهه (۶ ماه پیش از بارداری تا لحظه‌ی تولد) با مادران کودکان سالم مقایسه شد. هم‌چنین با تقسیم این وقایع استرس‌زا به دو گروه وابسته به ژنوم (رویدادهای منبعث از برهم‌کنش‌های ژن-محیط هم‌چون اعتیاد و طلاق) و مستقل از ژنوم)وقایع صرفاً محیطی همچون جنگ و زلزله، شیوع آن‌ها به‌طور مجزا در بین خانواده‌های بیمار و کنترل مورد مداقّه و مقایسه قرار گرفت.

یافته‌ها: بررسی‌های آماری نشان داد که شدت و تعداد مواجهات با رویدادهای استرس‌زا در بین مادران کودکان اوتیسمی به‌طور معنی‌داری بیشتر از مادران گروه کنترل بود ($p=۰/۰۰۰$). اگرچه افزایش استرس‌های مادری در ماه‌های ۷-۴ (هفته‌های ۳۲-۱۴) بارداری با افزایش معنی‌دار احتمال ابتلای کودک به اوتیسم همراه بود، ولی نتایج این مطالعه نشان داد که افزایش شدت استرس‌ها در ماه‌های ۳-۲ (هفته‌های ۱۳-۵) بارداری با افزایش معنی‌دار شدت ابتلا به اوتیسم همراه است ($p<۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: با این همه، اگرچه این مطالعه همسو با یافته‌های اخیر در عرصه اپی‌ژنتیک و برهمکنش ژن- محیط می‌تواند پتانسیل احتمالی اوتیسم‌آفرینی استرس‌های شدید و زمان‌مند پیش از تولد مادری را تقویت کند ولی لزوم مطالعه‌ای آینده‌نگر و جامع‌تر را در جامعه ایران انکار نمی‌کند.

واژه‌های کلیدی: اوتیسم، استرس پیش از تولد، عوامل استرس‌زای محیطی

ارجاع: موسوی سید محمد ، کمالی الهه ، کریمی پدیده ، صالحی منصور ، کاراحمدی مژگان. **از استرس پیش از تولد مادر تا اوتیسم: شدت و زمان‌بندی استرس‌ها 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 زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

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

۴. دانشیار، گروه ژنتیک و بیولوژی مولکولی، دانشکده‌ی 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 روان‌پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران(نویسنده مسؤول)
Email: karahmadi@med.mui.ac.ir

[Downloaded from rbs.mui.ac.ir on 2026-11-05]

[DOR: 20.1001.1.17352029.1394.13.1.10.5]

مقدمه

عدم توان در ایجاد روابط اجتماعی، اختلالات تکلم، وجود رفتارهای کلیشه‌ای و بی‌نظمی در الگوی علایق؛ ویژگی‌هایی که اگر در کودکی عمدتاً از جنس مذکر و با سن زیر ۳ سال دیده شود شدیداً مطرح‌کننده‌ی اوتیسم است. اوتیسم به عنوان سردسته‌ی 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 (۲-۱) 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 (۶-۵) و همراهی (۹-۷) که همگی مؤیّد 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 عمدتاً 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 است ولی نتایج این مطالعات ما را به قطعیّتی 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 عمدتاً در افرادی که در ماه‌های ۶-۵ (هفته‌های ۲۷-۱۹) و ۹-۸ (هفته‌های ۴۲-۳۶) جنینی خود مواجهه شدیدتری با طوفان و کولاک در لوزیانا (Lousiana) 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- ریهی) در ایام بارداری خود، عمدتاً 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 داغدیدگی (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 داغدیدگی (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

[Downloaded from rbs.mui.ac.ir on 2026-11-05]

[DOR: 20.1001.1.17352029.1394.13.1.10.5]

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 مداقّه قرار دادیم.

مواد و روش‌ها

شرکت کنندگان (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-ریهی (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 پدرشوهر 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

[Downloaded from rbs.mui.ac.ir on 2026-11-05]

[DOR: 20.1001.1.17352029.1394.13.1.10.5]

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 مداقّه 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 (۰/۸۲±۲۴/۷۳) کمتر از میانگین سن آنان در لحظه‌ی تولد کودکان مبتلا به اوتیسم (۰/۵۳±۲۵/۹۴) بود ولی این تفاوت معنی‌دار شناخته نشد (p<۰/۲۲۴). با این حال میانگین سن مادران گروه کنترل (۰/۶۸±۳۱/۵۶) 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 به‌دست آمد (p=۰/۰۰۰ ؛۰/۸۲±۲۴/۷۳ vs. ۰/۶۸±۳۱/۵۶) و (p=۰/۰۰۰ ؛۰/۵۳±۲۵/۹۴ vs. ۰/۶۸±۳۱/۵۶). از طرفی نسبت جنسیّتی کودکان مبتلا عددی بسیار بزرگتر از حد انتظار را نشان داد؛ در حالی که در اغلب مطالعات نسبت ۵-۴ 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 <۰/۲۰۵).

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<۰/۰۵). از رویدادهای بسیار پروقوع 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 ۲۵/۴۴±۵۱۶/۷۱ و در گروه کنترل ۱۲/۸±۱۸۳/۳۸ بود که تفاوت بسیار چشمگیر و معنی‌داری را نشان می‌دهد (p<۰). هم‌چنین شانس ابتلا به اوتیسم در اثر اختلالات ناشی از استرس، ۱/۰۰۶ برابر گروه سالم بوده که این تفاوت با استفاده از آزمون من-ویتنی از نظر آماری معنی‌دار شناخته شد (p<۰/۰۵). نمرات وزنی رویدادهای استرس‌زای مستقل از ژنوم در گروه مبتلا ۸/۹۷±۱۴۱/۳۳ و در گروه کنترل ۵/۲۸±۳۶/۰۰، و نیز میانگین نمرات وزنی رویدادهای استرس‌زای وابسته به ژنوم در گروه مبتلا ۲۳/۷۲±۳۷۵/۳۸ و در گروه کنترل ۱۲/۲۲±۱۴۱/۴۱ محاسبه شد که تفاوت بین دو گروه شدیداً معنی‌دار بود (p<۰) (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 افرادِ مواجه‌شده با استرس که توسط هولز و ریهی 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

[Downloaded from rbs.mui.ac.ir on 2026-11-05]

[DOR: 20.1001.1.17352029.1394.13.1.10.5]

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 ($p<۰$) (نمودار ۱).

در جدول ۴ توزیع فراوانی وقوع استرس از ۶ ماه قبل از بارداری تا لحظه تولد کودک (۹ماهگی) 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 ($p>۰/۰۵$) 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 ($p<۰/۰۵$)، 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 ($p<۰/۰۵$). 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 (بویژه 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	-	۶/۸۶±۰/۵۲	-
	سن کودک سالم اول	۵/۸۲±۲/۶۶	۱۲/۸۲±۱/۰۳	۰/۰۰۰
	سن مادر در لحظه تولد کودک مبتلای اول	-	۲۵/۹۴±۰/۵۳	-
	سن مادر در لحظه تولد کودک سالم اول	۳۱/۵۶±۰/۶۸	۲۴/۷۳±۰/۸۲	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)	
تحصیلات مادر	زیر دیپلم	۱۸ (٪۲۶/۵)	۱۷ (٪۲۳/۹)	۰/۲۰۵
	دیپلم	۳۵ (٪۵۱/۵)	۳۰ (٪۴۲/۳)	
	فوق دیپلم	۸ (٪۱۱/۸)	۷ (٪۹/۹)	
	لیسانس	۷ (٪۱۰/۳)	۱۷ (٪۲۳/۹)	

[Downloaded from rbs.mui.ac.ir on 2026-11-05]

[DOR: 20.1001.1.17352029.1394.13.1.10.5]

پرخاشگری	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)	

جدول۲. تعیین و مقایسه میانگین وقایع استرس‌زای پروقوع 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 سانحه 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 غیرعمدی	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

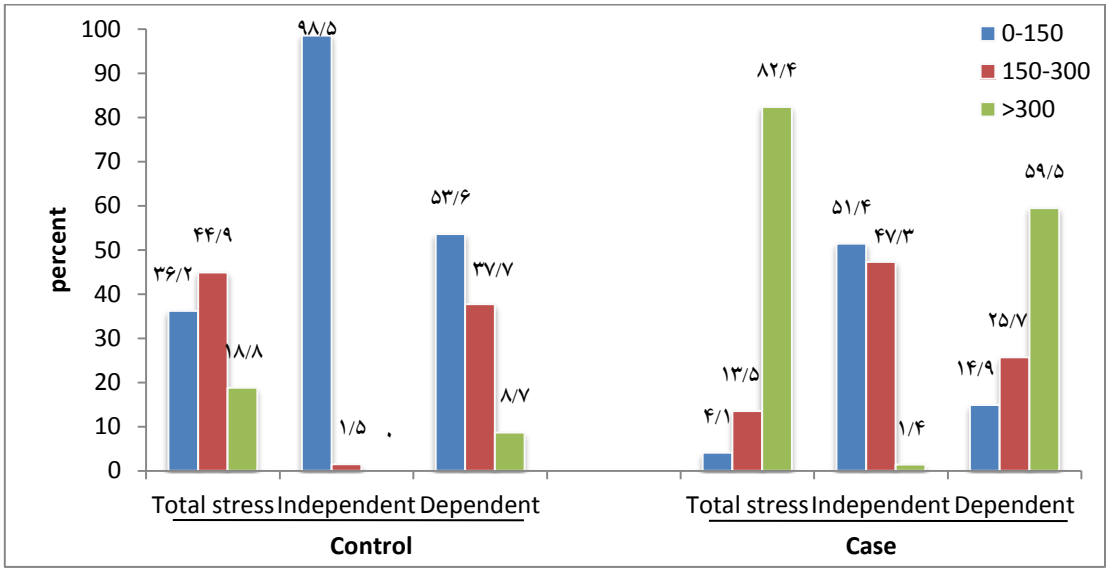
*: p<۰/۰۵؛ لذا تفاوتی معنی‌دار بین دو گروه برقرار است.

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

[Downloaded from rbs.mui.ac.ir on 2026-11-05]

[DOR: 20.1001.1.17352029.1394.13.1.10.5]



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 معنی‌دار بین دو گروه است

[Downloaded from rbs.mui.ac.ir on 2026-11-05]

[DOR: 20.1001.1.17352029.1394.13.1.10.5]

بحث و نتیجه‌گیری

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 ۷-۴ (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 ۷-۵، 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 ۶-۵ (هفته‌های ۲۷-۱۹) و ۱۰-۹ (هفته‌های ۴۲-۳۶) بارداری معرفی کردند، به نحوی که مواجهه مادران باردار در این بازه زمانی با استرس‌های شدید ۳/۸۳ 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 نوروژنز 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 ($p<۰/۰۵$). 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 این‌که یکی از پایه‌های اصلی تفکیک LFA و یا 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 مداقّه 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 متقاطعِ رضائی (Cross-Fostering) در موش‌ها و ردیابی اختلال

[Downloaded from rbs.mui.ac.ir on 2026-11-05]

[DOR: 20.1001.1.17352029.1394.13.1.10.5]

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 ۳/۷۶ و ۱/۸۶ به طور معنی‌داری بر وقوع احتمال تولد فرزند مبتلا به اوتیسم مؤثر می‌باشند؛ هم‌چنین فاکتورهای دیگری نظیر جنسیت فرزند (β=۲/۶۰) و سن مادر (β=۰/۲۶) بر احتمال وقوع اوتیسم مؤثر می‌باشند (p<۰/۰۵)؛ 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 (جدول۵).

دقت‌نظرهای بسیاری که تا امروز در زمینه‌ی یافتن عوامل متکثّر 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 (۴۶-۳۹).

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 محتملی که می‌توانند در انشعاب یا تفرّق 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 اپی‌ژنتیکیِ تجمع‌یافته‌یِ ترانس‌جنریشنال (Treasury of Accomulated Transgenerational Epigenetic Effects یا TATEE).

خزانه‌ی اثرات اپی‌ژنتیکیِ تجمع‌یافته‌یِ 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 (۵۵-۵۴) . 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 تصرّف 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

[Downloaded from rbs.mui.ac.ir on 2026-11-05]
[DOR: 20.1001.1.17352029.1394.13.1.10.5]

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 سهیم 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 اپی‌ژنتیکیِ تجمع‌یافته‌یِ ترانس‌جنریشنال (به معنای گردهمایی و هم‌افزاییِ 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 به‌حساب 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 بیولوژیکِ 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 اپی‌ژنتیکیِ آن قوم منعکس سازد؛ انعکاسی که می‌تواند به‌واسطه‌ی 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.

[Downloaded from rbs.mui.ac.ir on 2026-11-05]

[DOR: 20.1001.1.17352029.1394.13.1.10.5]

جدول۵. 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

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 مسؤولین 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.

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 obstetricia 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.

[Downloaded from rbs.mui.ac.ir on 2026-11-05]

[DOR: 20.1001.1.17352029.1394.13.1.10.5]

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 Scienes 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.

[Downloaded from rbs.mui.ac.ir on 2026-11-05]
[DOR: 20.1001.1.17352029.1394.13.1.10.5]

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, Chicz-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.

[Downloaded from rbs.mui.ac.ir on 2026-11-05]

[DOR: 20.1001.1.17352029.1394.13.1.10.5]

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

Mohammad Mousavi [1], Elahe Kamali [2], Padideh Karimi [3], Mansour Salehi [4], Mojgan Karahmadi [5]

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

[Downloaded from rbs.mui.ac.ir on 2026-11-05]

[DOR: 20.1001.1.17352029.1394.13.1.10.5]