

اثرات همزمان استرس نوری و صوتی پیش از تولد بر میزان وزن تولد نوزادان رت

زینب اکبرنژاد^۱، دکتر حسین حقیر^۲، دکتر علی مقیمی^۳، آمنه سازگارنیا^۴، فاطمه متجدد^۵، دکتر علیرضا فاضل^{۶*}

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۲. دانشیار گروه علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۳. دانشیار گروه زیست شناسی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران
۴. استادیار گروه فیزیولوژی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۵. تکنسین آزمایشگاه بافت شناسی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۶. استاد گروه علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۸/۷/۷

تاریخ دریافت: ۱۳۸۷/۹/۲۳

خلاصه

مقدمه: استرس های اولیه ی زندگی (از جمله استرس ها در طی تکامل جنینی) منجر به پیدایش بیماری ها و اختلالات روانی در دوران بعد از تولد می گردند. هدف از این مطالعه، بررسی اثرات هم زمان استرس نوری و صوتی پیش از تولد بر میزان وزن تولد نوزادان موش آزمایشگاهی (رت) است.

روش کار: در این مطالعه ی مورد شاهده ی رت های آزمایشگاهی ماده باردار، در دو گروه تحت استرس و کنترل قرار داده شدند. موش های باردار گروه تحت استرس از روز ۱۵ بارداری تا زمان زایمان، هر روز سه بار و به مدت ۴۵ دقیقه تحت استرس صوتی و نوری قرار گرفتند. در زاده های کنترل و تحت استرس بعد از تولد، وزن بدن اندازه گیری شد. به منظور بررسی میزان فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA) در مادران، بعد از تولد فرزندان غدد آدرنال خارج گردیده و برای آن ها اندازه گیری نمونه خون جهت بررسی سطح هورمون آدرنوکورتیکوتروپین گرفته شد. تجزیه و تحلیل داده ها با آزمون های آماری t انجام شد.

یافته ها: نتایج نشان داد که اختلاف وزن بدن در زمان تولد بین نوزادان رت های گروه تحت استرس و کنترل دارای تفاوت معنی داری است ($p < 0.05$). بر اساس مطالعه ی حاضر، وزن نوزادان در زمان تولد در گروه تحت استرس در مقایسه با گروه کنترل کم تر بوده و اعمال استرس، منجر به افزایش فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال در مادران تحت استرس می گردد. هم چنین استرس موجب افزایش میزان هورمون آدرنوکورتیکوتروپین و نیز افزایش وزن غده آدرنال در مقایسه با رت های گروه کنترل گردید.

نتیجه گیری: نتایج نشان داد که استرس های صوتی و نوری در دوران بارداری نه تنها با اختلال در سیستم نوروآندوکراین مادر همراه است بلکه کاهش وزن نوزادان را نیز در بدو تولد به دنبال دارد.

کلمات کلیدی: استرس پیش از تولد؛ وزن بدن؛ آدرنوکورتیکوتروپین؛ غده آدرنال؛ استرس نوری؛ استرس صوتی

* نویسنده مسؤول مکاتبات: دکتر علیرضا فاضل؛ مشهد، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، دانشکده پزشکی، گروه علوم تشریحی؛ تلفن: ۰۵۱۱-۸۰۰۲۳۲۶؛ پست الکترونیک: fazela@mums.ac.ir

مقدمه

در موجود زنده استرس سبب از بین رفتن حالت طبیعی بدن و به عبارتی باعث اختلال در تعادل هموستاتیک آن می شود (۱). استرس در دوران جنینی، اثرات گوناگونی بر فرآیندهای بیولوژیکی و بخش های مختلف ساختارهای جنینی دارد و اختلالاتی را در رفتارهای اجتماعی و تنظیم محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال ایجاد می کند. محققین معتقدند که استرس های وارده بر مادر در دوران بارداری می تواند زمینه ساز بسیاری از بیماری ها نظیر افسردگی اختلالات رفتاری و اسکیزوفرنی باشد (۲). افزایش فعالیت سیستم استرس مادری با افزایش واضح در میزان هورمون های گلوکوکورتیکوئیدی و نوروآدرنالین گردش خون همراه بوده که این مهم، منجر به تحریک ترشح هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین جفتی شده و حلقه پس خوراند مثبتی ایجاد می کند که سبب اختلال در سیستم هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین جنین می شود و باعث آسیب تکامل جنین به خصوص به تأخیر انداختن تکامل جنینی می شود. فعالیت سیستم استرس هم چنین باعث تغییرات در تنظیم محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال^۱ در نوزادان مادران تحت استرس دیده می شود (۳و۴).

با توجه به این که در دو دهه ی اخیر، آلودگی های صوتی به عنوان یکی از عوامل فیزیکی مهم و آسیب رسان به سلامت مادر و کودک معرفی شده است و نظر به این که تاکنون تحقیقی در مورد اثرات استرس صوتی و نوری بر میزان وزن بدن در هنگام تولد صورت نگرفته است، لذا در این پژوهش میزان فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال مادران و وزن بدن نوزادان پیش از تولد که تحت استرس صوتی و نوری قرار گرفته بودند، مورد مطالعه قرار گرفته است.

روش کار

۱- حیوانات مورد آزمایش و نحوه نگه داری آن ها:

تعداد ۲۰ عدد رت سفید آزمایشگاهی، نژاد اسپاراگوئه

با وزن حدود ۲۰۰ گرم و سن متوسط ۲/۵ ماه از حیوان - خانه ی دانشگاه علوم پزشکی مشهد تهیه گردید و پس از انتقال به اتاق ویژه حیوانات جهت سازگاری با محیط، قبل از شروع آزمایشات به مدت دو هفته نگهداری شدند. دمای اتاق پرورش حیوانات $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ و سیکل نوری به صورت ۱۲ ساعت تنظیم شده بود (سیکل روشنایی از ساعت ۸ تا ۲۰ بود). قفس های نگه داری حیوانات از جنس ورق گالوانیزه به ابعاد 30×40 سانتی متر و ارتفاع ۲۰ سانتی متر با محیط و سقف مشبک بود.

۲- نحوه آماده سازی و باردار کردن موش های ماده:

پس از سازگاری حیوانات با محیط، موش های ماده که رفتارهایی نظیر تکان دادن گوش ها و افزایش قوس ستون مهره ها را نشان دادند، در مرحله استرس و از نظر جنسی فعال فرض می شدند و جهت آمیزش با موش نر آماده می گردیدند. حدود ساعت ۱۶، در هر قفس یک موش نر و یک موش ماده که از نظر جنسی فعال بود، قرار داده می شد. صبح روز بعد پلاک واژینال هر یک از ماده ها بررسی می گردید. رت های ماده ای که پلاک واژینال در آن ها مشاهده می شد جدا و بعد از توزین در قفس های جداگانه نگه داری می شدند. روزی که موش نر با موش ماده در یک قفس قرار داده شده بود، روز صفر و روز بعد که ماده از نر جدا می شد، روز اول بارداری محسوب می شد. در روز چهاردهم بارداری، بررسی شکم موش ها و توزین مجدد آن ها انجام می گرفت و هنگامی که از بارداری آن ها اطمینان حاصل می شد، رت های باردار به طور تصادفی به دو گروه کنترل و تجربی تقسیم می شدند. نهایتاً ۴۲ عدد نوزاد در گروه کنترل و ۴۱ عدد در گروه تحت استرس، متولد شدند.

۳- روش اعمال استرس قبل از تولد:

موش های گروه کنترل، هیچ گونه استرسی دریافت نکردند و آب و غذای کافی در اختیار داشتند. در گروه تحت استرس حیوانات از روز ۱۵ بارداری تا زایمان، روزانه سه بار و هر بار به مدت ۴۵ دقیقه (در فاز روشنایی) تحت استرس نوری و صوتی قرار گرفتند. فایل صوتی مورد استفاده در این تحقیق، در مجموعه ای

کیت ELC در آزمایشگاه انجام شد. پس از خون گیری، بلافاصله غدد آدرنال خارج و وزن گردید. بررسی وزن غدد آدرنال نسبت به وزن بدن صورت گرفت.

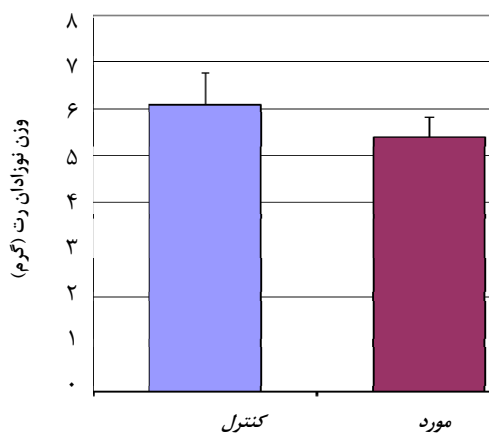
۵- روش های محاسبات آماری:

در این مطالعه برای انجام آنالیز آماری از نرم افزار SPSS (نسخه ۱۳) و آزمون ANOVA برای بررسی برابری واریانس ها استفاده شد، که با توجه به توزیع نرمال داده ها برای مقایسه بین دو گروه از آزمون t دانش آموزی استفاده شد.

نتایج

۱- اثر استرس پیش از تولد بر وزن بدن در نوزادان:

میانگین وزن بدن نوزادان گروه تحت استرس که در معرض استرس پیش از تولد قرار گرفتند $5/4 \pm 0/42$ (گرم) نسبت به گروه کنترل $6/09 \pm 0/68$ (گرم) کاهش نشان داد (نمودار ۱) که این اختلاف وزن معنی دار بود ($p < 0/05$).



نمودار ۱- میانگین وزن نوزادان رت در دو گروه تحت استرس و کنترل

۲- بررسی میزان هورمون آدرنوکورتیکوتروپین و وزن غدد آدرنال در گروه های کنترل و تحت استرس:

بر اساس داده های به دست آمده از اندازه گیری هورمون آدرنوکورتیکوتروپین، میزان این هورمون در گروه تحت استرس نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری نشان داد ($p < 0/05$) (نمودار ۲).

هم چنین نسبت وزن غده آدرنال به وزن مادر در گروه مادران تحت استرس $275/96 \pm 25/6$ (گرم) نشان از

با دامنه ی فرکانسی وسیع با شدت نسبی ۹۵-۱۰۰ دسی بل بوده است که به طور تصادفی تکرار می شدند. مجموعه ی اخیر صوتی، شامل الگوهای ۵ دقیقه ای توأم با سکوت های ۱ دقیقه ای بین آن ها به صورت زیر اعمال گردید؛

- الگوی اول: صوت سفید در محدوده ی صفر تا ۱۲۰۰ هرتز.

- الگوی دوم: چند سینوسی در محدوده ی صفر تا ۱۲۰۰ هرتز شامل ۸۰۰ موج سینوسی خالص با فواصل فرکانسی ثابت.

- الگوی سوم: چند سینوسی در محدوده ی صفر تا ۱۲۸۰۰ هرتز شامل ۳۲۰۰ موج سینوسی خالص با فواصل فرکانسی ثابت.

- الگوی چهارم: موج دو تایی جاروب شونده در محدوده ی ۱۵۰۰-۱۰۰۰ هرتز، اختلاف فرکانسی دو موج ۵۰ هرتز و نرخ تغییر آن ها ۲۰۰ هرتز بر ثانیه انتخاب شد.

- الگوی پنجم: موج دو تایی جاروب شونده در محدوده ی ۱۵۰۰-۱۰۰۰ هرتز، اختلاف فرکانسی دو موج ۱۰۰۰ هرتز و نرخ تغییر آن ها ۱۰۰۰ هرتز بر ثانیه انتخاب شد.

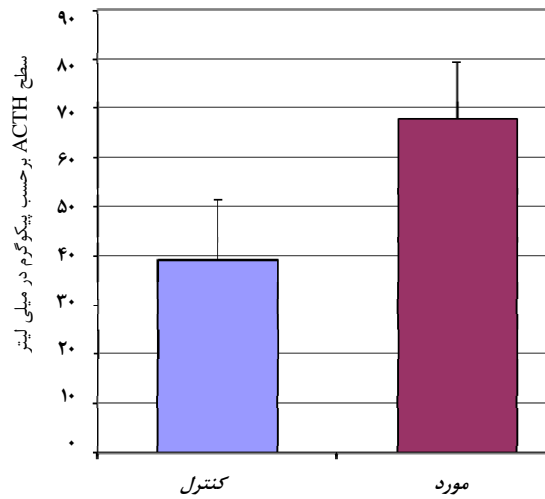
برای ایجاد استرس نوری از لامپ تنگستن آسرام به عنوان منبع نوری استفاده شد. این لامپ محصول کشور آلمان بوده که با توان خروجی ۳۰۰ وات می باشد. این لامپ جهت ایجاد استرس نوری با شدت برابر $180/5 \text{ L/ft}^2$ به فاصله ی ۳۰ سانتی متری در بالای قفس رت ها نصب شد (۸-۵).

۴- بررسی فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال در مادر و تعیین وزن نوزادان رت ها:

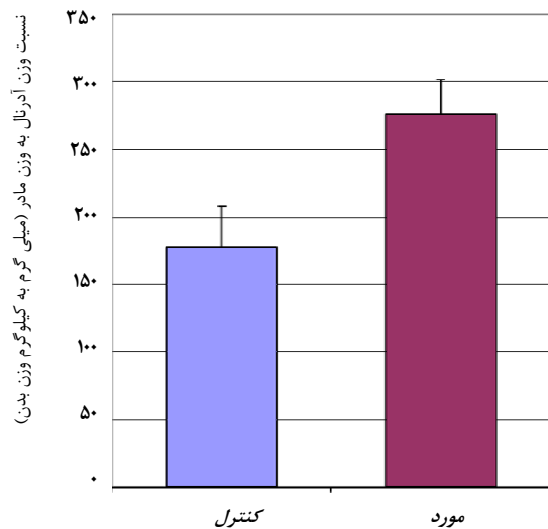
بلافاصله بعد از تولد نوزادان وزن آن ها توسط ترازوی mettle (pm 2000) اندازه گیری و ثبت گردید.

مادران با کلرال هیدرات (۴۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بیهوش و از قلب رت ها جهت تعیین میزان آدرنوکورتیکوتروپین خون گیری به عمل آمد و در لوله های خنک توسط جعبه یخ به آزمایشگاه ارسال شد. ارزیابی آدرنوکورتیکوتروپین با استفاده از

اختلاف معنی دار با گروه مادران بدون استرس (۱۷۷/۵±۳۰/۳ گرم) داشت ($p < 0.05$) (نمودار ۳).



نمودار ۳- میانگین و انحراف معیار سطح آدرنوکورتیکوتروپین در دو گروه تحت استرس و کنترل در بررسی اثرات هم زمان استرس های صوتی و نوری



نمودار ۳- میانگین و انحراف معیار وزن غدد آدرنال مادران نسبت به وزن بدن در دو گروه تحت استرس و کنترل در بررسی اثرات هم زمان استرس های صوتی و نوری

بحث

نتایج نشان داد که استرس پیش از تولد باعث کاهش وزن نوزادان و افزایش فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال مادران می گردد.

در این مطالعه بررسی فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال براساس سنجش میزان کورتون خون

مادر و هم چنین بررسی وزن غده آدرنال مادران انجام گرفت. مطالعات نشان داده است که شاخص قابل اعتماد برای بررسی فعالیت مزمن محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال، هیپرتروفی غده آدرنال می باشد. زیرا در شرایط هاپیرتروفی این غده محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال دارای حداکثر فعالیت و در نتیجه اثرات زیان آور بسیار می باشد (۱۰ و ۱۱). نتایج به دست آمده در این پژوهش نیز حاکی از افزایش وزن غده آدرنال مادران تحت استرس نسبت به گروه کنترل می باشد و نتایج فوق را تأیید می سازد.

بر اساس بررسی های انجام شده، استرس های مادری منجر به تغییرات فیزیولوژیک و هورمونی در جنین می شود که این تغییرات شامل کاهش جریان خون جفتی و اکسیژن می باشد (۱۲).

مولاتا و همکارانش در سال ۱۹۹۰ نشان دادند که استرس صوتی خفیف، به مدت روزانه ۱۰ دقیقه در میمون های باردار منجر به کاهش وزن نوزادان در بدو تولد و تأخیر در شروع به غذا خوردن می گردد (۱۳).

در این تحقیق نیز اثرات استرس صوتی و نوری به طور هم زمان و به شکل طولانی مدت در رت ها بررسی شد. نوزادان تحت استرس نسبت به گروه کنترل کاهش وزن تولد را نشان دادند. در واقع مشخص شد افزایش مدت زمان اعمال استرس و طولانی شدن آن علاوه بر کاهش وزن نوزادان منجر به تغییرات هورمونی در مادر نیز می شود. در این مطالعه علاوه بر استرس صوتی از استرس نوری نیز استفاده کردیم که در مطالعات گذشته به کار گرفته نشده بود.

نتایج به دست آمده از مقدار گلوکوکورتیکوئیدهای مادران تحت استرس نشان از افزایش ۴۲/۲۸٪ آن نسبت به مادران گروه غیر استرس داشت. هم چنین افزایش گلوکوکورتیکوئیدها با کاهش وزن نوزادان نیز همراه بود. بررسی ها نشان داده است که گلوکورتیکوئیدها احتمالاً باعث افزایش CRH- mRNA جفتی و سبب افزایش ترشح هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین از جفت و غشاهای جنینی می گردند. هم چنین گلوکوکورتیکوئیدها با تحریک سلول های اپیتلیال آمینون منجر به ساخت پروستاگلاندین ها از این سلول ها

سیگار و استرس از طریق انقباض عروقی، کاهش جریان خون جفتی و کاهش اکسیژن می باشد، این نتایج می تواند نشان دهنده این باشد که در میان آلودگی های زیست محیطی، آلودگی های صوتی و نوری می توانند به دلیل قابلیت بروز آثار فیزیولوژیک در جنین انسان از اهمیت ویژه ای برخوردار باشند و می بایست بیش تر مورد توجه قرار گیرند. بررسی ها نشان داده است که فرزندان حاصل از مادران استرسی به اختلالات رفتاری و روانی مبتلا می شوند و هم چنین تغییر در اندازه ی نورون های برخی از هسته های دیانسفالی گزارش شده است (۱۷و۱۶و۱۴).

نتیجه گیری

استرس پیش از تولد می تواند منجر به کاهش وزن نوزادان متولد شده در رت گردد که با افزایش میزان پلاسمای گلوکوکورتیکوئیدها در مادر همراه است. باتوجه به اهمیت سلامت جنین در زمان تولد توصیه می شود، اثرات احتمالی استرس پیش از تولد حتی پس از تولد بر روی نوزادان بررسی تا فرزندان حاصل در نسل های آتی با رشد و نمو کافی کم تر دچار اختلالات روانی و جسمی شوند و بتوانند افراد کارآمد و مفیدی برای جوامع انسانی باشند.

می شوند. هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین و پروستاگلاندین ها انقباضات رحمی را افزایش می دهند. هم چنین در جفت و پرده های جنینی، آنزیمی به نام ۱۱-بتا هیدروکسیل دهیدروژناز (11 β -HSD) وجود دارد که مسؤوول غیرفعال کردن گلوکوکورتیکوئیدها می باشد. آنزیم فوق الذکر، گلوکوکورتیکوئیدها را متابولیزه کرده و به حالت غیر فعال تبدیل می کند. در اثر استرس به دلیل افزایش گلوکوکورتیکوئیدها، آنزیم 11 β -HSD قادر به غیر فعال کردن مقادیر بالای آن نبوده، بنابراین به دنبال تجمع گلوکوکورتیکوئیدها انقباضات رحمی افزایش یافته که منجر به کاهش خون رسانی به جنین و در نهایت سبب کاهش وزن جنین، زایمان زودرس و پره اکلامپسی می شوند (۱۴).

رشد جنین طی بارداری تحت تأثیر بسیاری از فاکتورهای فیزیولوژیک مادری و جنینی قرار می گیرد. فیگوئرا و همکاران در سال ۲۰۰۸ نشان دادند جنین های حاصل از مادرانی که در دوران بارداری سیگار مصرف می کنند، در زمان تولد دارای کاهش وزنی در حدود ۱۴٪ می باشند (۱۵). این در حالی است که مطالعه ما نشان داد که جنین های حاصل از مادران تحت استرس نیز کاهش وزنی در حدود ۱۳٪ را نشان دادند. با توجه به این که مکانیسم کاهش وزن جنین در

منابع

1. Fuchs E, Flugge G, Lucassen P, Ohl F, Michaelis T. Psychosocial stress, glucocorticoids, and structural alternation in the tree shrew hippocampus. *Physiol Behav* 2001;15(2):258-91.
2. Brown AS, Van Os, Driessens C, Hoek HW, Susser ES. Further evidence of relation between prenatal famine and major affective disorder. *Am J Psychiatry* 2000;157:190-5.
3. Mclean M, Smith R. Corticotropin releasing hormone and human parturition. *Reproduction* 2001;16(8):493-501.
4. Weinstock M. Does prenatal stress impair and regulation of hypothalamic-pituitary- adrenal axis? *Neurosci Biobehav Rev* 1997;21:1-10.
5. Meek LR, Schulz KM, Keith CA. Effects of prenatal stress on sexual partner preference in mice. *physiology & Behavior* 2006;89:133-8.
6. Donald H, Eric C, Carney HK, Hua HK. The role of oxidative stress in noise-induced hearing loss. *Ear Hear* 2006;27(1):1-19.
7. Prasher D. Noise Pollution Health Effects Reduction (NOPHER): an european commission concerted action workplan. *Noise Health* 2000;2:79-84.
8. Hartmut L. Exposure and Effect indicators of Environmental noise. *Noise Health* 2004;5(19):165-9.
9. Glaser R, Glaser JK. Stress damage immune system and health. *Discov Med* 2005;15:165-9.
10. Akana SF, Shinsako Regulation of activity in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis is integral to a larger hypothalamic system that determines caloric flow. *J Endocrinol* 1993;113:2232-7.

11. Lemaire V, Taylor GT. Adrenal axis activation by chronic social stress fails to inhibit gonadal function in male rats. *Psychoneuroendocrinology* 1997; 22:563-73.
12. Fujii EY, Tahakahashi N, Kodama Y, Roman C, Ferriero DM. Hemodynamic Changes during complete umbilical cord occlusion in fetal sheep related to hippocampal neuronal damage. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:413-8.
13. Mulatta M, Schneider ML. The effect of mild stress during pregnancy on birthweight and neumotor maturation in rhesus monkey infants. *Winsconsin Madison* 1990;28(3):1022-5.
14. Sun K, Yang K, Challis J. Differential expression of 11β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and 2 in human placenta and fetal membranes. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;83(1):300-5.
15. Meier A. Child psychiatric sequelae of maternal war stress. *Acta psychiatr Scand* 1985;72:505-11.
16. Figueras F, Meler E, Francis A, Coll O. Association of smoking during Pregnancy and fetal growth restriction: subgroups of higher susceptibility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;138(2):171-5.
17. Huttenen MO, Niskanen P. Prenatal loss of father and psychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35:429-31.