



ارائه شده توسط:

سایت ترجمه فا

مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده

از نشریات معتبر

سندرم های ژنتیکی، بیماری های مادری و عوامل پیش از تولد مرتبط با

بیماری های طیف اوتیسم (ASD)

بیماری طیف اوتیسم (ASD) که حدود 1٪ از همه ی کودکان را تحت تاثیر قرار می دهد، علاوه بر فاکتورهای ژنتیکی پیچیده، با یک طیفی از سبب شناسی های پیش زادی، پری ناتال، و پس از تولد مرتبط می باشد. به علاوه، ASD اغلب یک نمود بالینی مهم از برخی سندرم های ژنتیکی شناخته شده در انسان می باشد. ما در مورد این سندرم ها و همچنین نقش فاکتورهای پیش زادی مهم که رویان را در کل دوره ی بارداری تحت تاثیر قرار می دهند و ممکن است با ASD نیز مرتبط باشند، بحث کردیم. در بین بیماری های ژنتیکی ما X شکننده، سندرم رت، توبراسکلروزیس، سندرم تیموتی، سندرم فلان مک درمید (Phelan - mcdermid)، سندرم تومور هامارتوما، سندرم های پرادر - ویلی و آنجلمن و یک تعدادی از موارد دیگر را مشاهده کردیم. در بین بیماری های مادری در بارداری که با ASD مرتبط هستند می توان به دیابت ملیتوس (PGDM و یا GDM)، برخی بیماری های خود ایمن مادری مانند سندرم آنتی فسفولیپیدی (APLS) با آنتی بادی های ضد $\beta 2GP1 IgG$ و بیماری تیروئید با آنتی بادی های آنتی تیروئید پراکسیداز (TPO)، پره آکلامپسی و برخی دیگر از بیماری های خود ایمن با آنتی بادی IgG که ممکن است نمو مغز رویان را تحت تاثیر قرار دهند، اشاره کرد. سایر فاکتورهای مرتبط شامل عفونت مادری (سرخچه، و CMV همراه با آسیب دیدگی های مغز رویان، و احتمالاً آنفولانزا همراه با تب)، تب طولانی و التهاب مادر به ویژه با تغییر در یک طیفی از سایتوکاین های التهابی و آنتی بادی هایی که از جفت عبور می کنند و مغز رویان را تحت تاثیر قرار می دهند، می باشند. در بین این داروها، والپوریک اسید، تالیدومید، میزوپروستول و احتمالاً SSRIS قرار دارند. آنتاگونیست های رسپتور آدرنرژیک بتا 2 و پاراستامول نیز با افزایش نرخ ASD مرتبط هستند اما داده ها خیلی مقدماتی و ناتمام هستند. ارتباطاتی نیز با اتانول، کوکائین، و احتمالاً فلزات سنگین، سیگار کشیدن شدید، و کمبود فولیک اسید توصیف شده است. مطالعات اخیر نشان داده اند که در معرض قرارگیری طولانی با آفت کش ها و آلودگی هوا، به ویژه مواد ریز کمتر از 2.5 و 10 میکرومتر قطر، (PM10 و PM2.5) در طی بارداری نیز با ASD مرتبط است. در نهایت، ما به خاطر داریم که بسیاری از

ارتباطات ذکر شده در این مرور، تنها به صورت جزئی تایید شده‌اند و همگی آن‌ها خالی از فاکتورهای گیج کننده‌ی مختلف نیستند. ارتباطات توصیف شده در این بررسی مروری، مجدداً تاکید می‌کند که دانش ما در مورد سبب شناسی و پاتوژنز ASD چقدر کم است. این مشهود است که ما نیاز به داده‌های اپیدمیولوژیک بیشتری برای تعیین بسیاری از این ارتباطات داریم اما اگر تایید شود، آن‌ها ممکن است راه‌های نویدبخشی برای پیشگیری باشند.

کلمات کلیدی: ASD، سندرم‌های ژنتیکی، بیماری‌های خودایمنی، فاکتورهای پیش زادی، التهاب، داروها، مواد شیمیایی، آلودگی.

مقدمه

ASD توسط DSM 5 به صورت یک بیماری عصبی رفتاری تعریف می‌شود که با نقایص مزمن در تعاملات اجتماعی و ارتباطی، نقص در ایجاد، درک و حفظ روابط و همچنین علاقه‌های غیر طبیعی و کلیشه‌ای و رفتار تکراری نمود پیدا می‌کند (Kogan et al., 2009; American Psychiatric Association, 2013).
علایم در ابتدای دوران کودکی حضور دارند و با عملکرد روزانه تداخل می‌کنند. ASD، در مردان 4 برابر شایع تر از زنان است، اما در مدل‌های حیوانی آزمایشگاهی که در آن‌ها ASD توسط تراژن‌های عصبی القا می‌شود، تفاوت‌های جنسی کمی وجود دارد. اختلال ذهنی در بین کودکان مبتلا به ASD معمول است و یک طیفی از تغییرات یادگیری و رفتاری نیز در حیوانات اوتیسمی غالب است. سبب شناسی مختلف است، و به مقدار زیادی ناشناخته است و به نظر می‌رسد که ناشی از تعاملات محیطی و ژنتیکی باشد (Kogan et al., 2009; Tchaconas and Adesman 2013).

در معرض قرار گیری محیطی به مقدار زیادی به عنوان فاکتورهای خطر بالقوه برای ASD شناسایی شده است و این احتمال که محیط پیش زادی و پری ناتال برنامه ریزی رویان را تحت تاثیر قرار دهد، یک جهت رو به گسترش برای پژوهش‌ها می‌باشد. محیط پیش زادی شامل استفاده‌ی مادر از دارو، عفونت مادری و التهاب و در معرض قرار گیری پیش زادی و پری ناتال با مواد مختلف مانند الکل و آلودگی شدید هوا می‌باشد. از ارتباط ویژه، بلوغ زودرس و دیابت مادر می‌باشد.

اپیدمیولوژی

شیوع گزارش شده‌ی اوتیسم، در طی زمان از 4 تا 5 مورد در هر 10000 نفر در 1966 به حدود 1٪ در عصر حاضر، به صورت دراماتیک افزایش پیدا کرده است (Kogan et al., 2009; Tchaconas and Adesman, 2013). به نظر می‌رسد که این افزایش ناشی از افزایش آگاهی عموم، تغییر استانداردهای تشخیصی، سن تشخیص پایین‌تر، و توسعه‌ی روش‌های درمانی باشد. همچنین نشان داده شده است که بسیاری از کودکان و بالغینی که قبلاً با عقب ماندگی ذهنی شناسایی شده بودند با معیارهای تشخیصی DSM 4 و ASD DSM 5 نیز مواجه می‌شوند (Shattick, 2006; Elsabbagh et al., 2012). به هر حال، مقداری از افزایش ممکن است ناشی از علل محیطی جدید مانند آلودگی و تغییر سبک زندگی باشد.

برای مثال، در US، شبکه پایش اوتیسم و اختلالات نموی (شبکه ADDM)، در کودکان 8 ساله در سال 2008، یک افزایش از 1/150 نفر در سال 2000 تا 1/88 در سال 2008 را مشاهده کرد و در سال 2010 نرخ افزایش را به صورت 1/68 کودک پایش کرد (Autism Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance year principal centers for Disease prevention, 2012).

در اسرائیل، قضاوت از روی کودکانی که از امکانات معلولیت دوران کودکی ناشی از ASD موسسه‌ی بیمه‌ی اسرائیل استفاده می‌کردند، بروز انباشته در 8 سالگی در سال 2011، نسبت به سال 1991، 10 برابر افزایش پیدا کرده بود و به 0.49٪ رسیده بود به طوری که نسبت مرد / زن حدود 5 بود (Raz et al., 2015b).

شیوع جهانی بیشتر اوتیسم حدود 0.62٪ تخمین زده شده بود (Autism Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance year principal centers for disease prevention, 2012; Elsabbagh et al., 2012). به رغم تفاوت گسترده در شیوع در بین مطالعات، محققین، نتیجه گرفتند که هیچ شاهی از تاثیر معنی دار فاکتورهای اخلاقی یا اجتماعی اقتصادی روی نرخ ASD وجود ندارد.

می‌توان فرض کرد که در کشورهای توسعه یافته، پیشرفت زیاد در تشخیص و درمان ASD، حداقل در ده سال گذشته، به یک وضعیت نسبتاً ثابت رسیده است. به هر حال، هم بروز و هم شیوع ASD رو به افزایش است که دلالت بر این دارد که این افزایش تا حدی ناشی از یک افزایش واقعی در نرخ ASD می‌باشد. برای مثال، در UK، در 1988-92، بروز برابر 0.40/10000 فرد در سال بود و در 2001-2000 آن به 2.98/10000 فرد در سال افزایش پیدا کرده بود (Smeeth et al., 2004) و در US، یک افزایش در همان ایالات در US بین

fombonne, 2009; Autism) گزارش شده بود و 2008 و 2010 گزارش شده بود (fombonne, 2009; Autism)
Developmental disabilities monitoring network surveillance year principal centers
Davidovitch et (for disease prevention, 2012). یک افزایش بروز نیز در اسرائیل گزارش شده بود (Davidovitch et
al., 2013). اگر این صحیح باشد، آن به مقدار زیادی ناشی از دلایل زیست محیطی پیش زادی می باشد چون
عوامل ژنتیکی، اخلاقی، اجتماعی اقتصادی، و ژئوگرافی به طور معنی داری در طی آن دوره تغییر نمی کنند.
آنالیز متای اخیر روی 7 مطالعه که شامل 1.140.210 کودک بود و ارتباط بین فاصله ی بین بارداری و افزایش
ریسک ASD را بررسی کرده بود، یک $OR=1.9$ را برای بازه ی کمتر از 12 ماه و یک $OR=1.37$ را برای بازه ی
بیشتر از 5 سال به دست آورده بود. مکانیسم های پیشنهادی شامل کمبود فولات، تنش مادری و التهاب مزمن
پس از وضع حمل ناشی از بارداری قبلی برای بازه ی کوتاه و ناباروری، بارداری ناخواسته و التهاب بلند مدت بودند
(conde – Agudelo et al., 2016). استعداد ژنتیکی توسط داربرو و همکارانش پیشنهاد شده بود همان
کسی که کاهش ریسک سرطان را در بین بیماران ASD مشاهده کرده بود. با وجود افزایش شیوع اختلافات نادر
کد کننده ی تک نوکلئوتیدی در انکوژن ها، آن ها نئوپلاسم کمتری را توسعه داده بودند. آن ها فرض کرده بودند
که اثر حفاظتی ممکن است ناشی از نقص در تکثیر سلولی و افزایش سن باشد (Darbo et al., 2016).
دلایل پیش زادی ASD می تواند به صورت مواد شیمیایی زیست محیطی (یعنی، داروهای مانند والپوریک اسید،
تالیدومید، میزوپروستول، الکل، کوکائین، و فلزات سمی که توسط مادر در طی بارداری دریافت می شود)، در
معرض قرار گیری با ذرات جامد آلوده کننده هوا تا قطر 2.5 میکرون ($PM_{2.5}$)، عفونت های مادر در طی
بارداری (یعنی سرخک، CMV)، التهاب مادری و رویانی (Fox et al., 2012)، و بیماری های مادری (یعنی
دیابت ملیتوس)، از جمله بیماری خود ایمنی (Brown et al., 2015)، یا بیماری های آلرژیک مانند آسم
(Croen et al., 2005) تقسیم بندی شود. به علاوه، عوامل پری ناتال مانند آسفیکسی پری ناتال، IUGR،
RDS و سایرین نیز با یک افزایش در شیوع ASD مرتبط هستند (Gardner et al., 2011).
مکانیسم های متعددی برای ASD بر اساس مدل های حیوانی آزمایشگاهی پیشنهاد شده اند. علاوه بر حساسیت
ژنتیکی پیچیده، تغییرات ژنتیکی اپی ژنتیکی نیز پیشنهاد شده اند (Kogan et al., 2009). سایر مکانیسم ها
شامل: اختلال در تنظیم ایمنی می باشد که شامل سطوح غیر طبیعی از سایتوکاین ها و فاکتورهای رشد و آنتی

بادی‌های مختلف رویانی و مادری در مقابل بافت مغز (Rossignol and Frye 2012) است. مکانیسم‌های پیشنهادی دیگر شامل افزایش تنش اکسیداتیو، اختلال عملکرد میتوکندریایی، ناهنجاری در سروتونین مغز، اتصال غیر طبیعی ماده سفید، کاهش تعداد سلول‌های پورکینژ در مخچه و نقایص مهاجرت عصبی می‌باشد (Billeci et al., 2012; Grabrucker, 2012; Rossignol and Frye, 2012).

هدف مطالعه‌ی اخیر خلاصه کردن داده‌های توصیف کننده‌ی سندرم‌های ژنتیکی همراه با ASD مانند بیماری مادری و رفتاری مرتبط با افزایش شیوع ASD می‌باشد. به علاوه، ما عوامل آسیب زنده‌ی پیش از تولد که به نظر می‌رسد با سبب شناسی و پاتوژنز ASD مرتبط باشد را به طور خلاصه بیان کرده‌ایم.

سندرم‌های ژنتیکی مرتبط و یا مستعد کننده‌ی ASD

پدیده شناسی ASD بین سندرم‌ها متفاوت می‌باشد اما در برخی، آن معمول‌تر از جمعیت عمومی می‌باشد (Richards et al., 2015). چندین سندرم انسانی که از یک موتاسیون ژنی منفرد مشتق شده‌اند، ریسک ASD را افزایش می‌دهند. انحرافات معمول‌تر شامل سندرم X شکننده، یک موتاسیون در FMR1 (Kaiser – McCaw et al., 1980)، سندرم رت، موتاسیون در MECP2 (meloni et al., 2000)، توبرکلوزیس، موتاسیون در TSC1 یا TSC2 (Green et al., 1994)، سندرم تیموتی، یک موتاسیون در CACNAIC (Gillis et al., 2012) و سندرم تومور هامارتوما، یک موتاسیون از ژن PTEN می‌باشد. واریانت‌های تعداد کپی (copy number) که منجر به مضاعف شدن توارثی 15q11-13 مادری و ایجاد سندرم‌های آنجلمن و پرادر – ویلی (Ogata et al., 2014) و سایر مضاعف شدگی‌ها مانند ژن NPHP1 می‌شوند (Yasuda et al., 2014) نیز با خصایص اوتیسمی مرتبط هستند. بیمارانی با سایر سندرم‌ها مانند حذف 22q.11.2 – سندرم دی جرج (swillen and McDonald – McGinn, 2015) و نوروفیبروماتوز نوع 1 (Huijbregts et al., 2015) تغییرات رفتاری را نشان دادند که در بین بیماران ASD نیز معمول هستند. چندین سندرم دیگر نیز با ASD مرتبط هستند، با این حال موارد، تک و توک هستند (Moss and Howlin, 2009). پیشرفت در استراتژی‌های شناسایی واریانت‌های ژنتیکی منجر به توصیف اشکال سندرمی جدید ASD شده است و ارتباط بین فنوتیپ و خصوصیات ژنتیکی را ممکن ساخته است.

X شکننده (FMRI)

کودکان مبتلا به سندرم X شکننده که فراوان‌ترین دلیل ارثی عقب ماندگی ذهنی می‌باشد، افزایش نرخ ASD دارند. تخمین‌های اخیر پیشنهاد می‌کنند که ASD در 21-50٪ از مردان مبتلا به سندرم X شکننده رخ می‌دهد به طوری که افزایش شیوع در بین افرادی با یک درجه بزرگتری از عقب ماندگی ذهنی دیده می‌شود (Moss and Howlin, 2009; Wadell et al., 2013). لوکوس عقب ماندگی ذهنی شکننده 1 (FMR1) در کروموزوم X مستقر است و توسعه‌ی تکرارهای سه تایی در منطقه‌ی غیر ترجمه شونده‌ی ژن FMR1 مانع از سنتز محصول ژن FMR1، یعنی FMRP می‌شود. FMRP یک پروتئین باند شونده به RNA می‌باشد که مخابره‌ی mRNA، بلوغ دندریت‌ها و شکل‌پذیری سیناپسی را تنظیم می‌کند. کمبود FMRP منجر به بدتنظیمی سایر مسیرها از جمله رسپتورهای گلوتامات متابوتروپیک (5, mGluR1)، مسیرهای آمینوبوتیریک اسید A و B، فسفاتیدیل اینوزیتول 3 - کیناز، و هدف پستانداری مسیرهای راپامایسین می‌شود. FMRP پروتئین‌هایی که مشخص شده است در اوتیسم دچار جهش می‌شوند، از جمله، نورولین‌ها، نورورکسین‌ها، SHANK، فسفاتاز، و همولوگ تنسین را تنظیم می‌کند (Darnell et al., 2011). نقص در سازماندهی شبکه عمومی و کاهش خوشه بندی با connectome که در جهت تصادفی بودن تغییر کرده است، توسط برونو و همکارانش در بین بیماران X شکننده، توسط ارزیابی ساختاری توپولوژی شبکه مغز با تصویر برداری رزونانس مغناطیسی (MRI) مشاهده شده است، یک یافته‌ای که نسبتاً مشابه با چیزی بود که در ASD توصیف شده بود (Bruno et al., 2016). زمانی که 47 کودک و نوجوان مبتلا به X شکننده برای سندرم ASD ارزیابی شده بودند، بیشترشان در رفتار خود آسیب زنده، پرخاش، و رفتارهای کلیشه‌ای مشارکت داشتند (Newman et al., 2015). در مقایسه با کودکان مبتلا به سندرم شکننده، آن‌هایی که ASD نیز داشتند، سطح نمودی پایین‌تر داشتند و آهسته تر رشد می‌کردند که با گذشت زمان بهبود پیدا می‌کرد و مهارت‌های زبانی بدتر اجرا می‌شد. مشخص شده بود که پسران مبتلا به X شکننده، که لبخند اجتماعی داشتند ضعف کمتری داشتند و آن‌هایی که ادا و اطوار پیچیده‌تر داشتند در مقایسه با پسرانی که ASD غیر سندرمی داشتند، ضعف بیشتری داشتند (McDuffie et al., 2015). در کنار مداخلات رفتاری که تایید شده‌اند، درمان سودمند پزشکی بر اساس

پاتوفیزیولوژی X شکننده، اخیراً بررسی شده است (Newman et al., 2015). وادل و همکارانش، شروط درمانی پزشکی را بر اساس فراتنظیمی مسیر رسپتور گلوتاماتی متابوتروپیک 5 (mGluR5) و فروتنظیمی مسیر GABA A اصلاح کردند. آنتاگونیست‌های mGluR5 که در مطالعات انسانی ارزیابی شده‌اند، فنوبام (fenobam) و AFQ056 رفتار را بهبود دادند. آنتاگونیست GABA B آرباکلوفن که ایزومر R باکلوفن و یک آگونیست B می‌باشد و در یک رسپتور پیش سیناپسی کار می‌کند موجب بهبود رفتار اجتماعی بیماران مبتلا به X شکننده و ASD شده بود. ماینوسیکلین که سطوح متالوپروتئیناز ماتریکس 9 را پایین می‌آورد (MMP9) و یکی از اعضا خانواده‌ی پروتئین‌های مهم برای قالب‌پذیری سیناپسی می‌باشد، زبان و رفتار را در بین نوجوانان و بالغین جوان مبتلا به X شکننده بهبود داده بود، به هر حال، ماینوسایکلین ممکن است در کودکان موجب خاکستری شدن دندان‌های دائمی در هنگام رویش آن‌ها شود (Wadell et al., 2013). مطالعات انسانی با آنتی‌اکسیدان‌هایی مانند ملاتونین (Karaaslan and suzen, 2015; Kwon et al., 2015) و اسید چرب امگا 3، ویتامین C، ویتامین E و N استیل سیستئین در موارد تکی انجام شده‌اند. اثبات شده است که استیل کارنیتین (LAC) در بین بیمارانی با X شکننده‌ی مبتلا به ADHD سودمند است (Wadell et al., 2013).

سندرم رت و جهش‌های MECP2

سندرم رت، یک بیماری متصل به X می‌باشد که دختران را تحت تاثیر قرار می‌دهد و توسط تاخیر نمودی عصبی، ASD و تشنج مشخص می‌شود. تخمین نرخ‌های ASD در سندرم رت محدوده‌ای از 25 تا 40٪ و تا 97٪ در افرادی با گونه‌ی گفتاری حفظ شده‌ی سندرم رت، دارد (Moss and Howlin, 2009). آن توسط موتاسیون در ژن کد کننده‌ی پروتئین 2 متصل شونده به CpG متیل (MeCP2) که به دی نوکلئوتیدهای CpG متیله شده متصل می‌شود و بیان ژن را تحت تاثیر قرار می‌دهد، ایجاد می‌شود. MeCP2 به صورت گسترده بیان می‌شود، اما در نورون‌های سیستم عصبی بالغ بیشترین فراوانی را دارد. سندرم مضاعف شدن MeCP2 توسط اوتیسم، عقب ماندگی ذهنی، اختلال حرکتی، اضطراب، تشنج، عفونت‌های عود کننده دستگاه تنفس و مرگ زودهنگام مشخص می‌شود. ژن تیروزین کیناز رسپتور MET که یک بخشی از شبکه‌ی بیولوژیک می‌باشد و شامل چندین تنظیم کننده‌ی رونویسی مرتبط با ASD، از جمله FOXP2 و MeCP2 می‌باشد، مشخص شده

است که در لوب گیجگاهی افراد مبتلا به ASD کاهش پیدا می‌کند. تنظیم رونویسی MET توسط MeCP2 در محیط *in vitro* در پیش سازهای اولیه‌ی عصبی انسانی گرفته شده از اپی تلیوم بویایی دیده شده است. آنالیز نمونه‌های کورتکس (قشر) بویایی پس از مرگ، که از افراد مبتلا به سندرم رت و ASD گرفته شده بود تفاوت‌های جنسیتی را در کاهش بیان MET نشان داده بود، به طوری که مردان در ASD و زنان در سندرم رت اختلال داشتند (Plummer et al., 2013). در یک نمونه‌گیری ملی UK که از 91 زن مبتلا به سندرم رت گرفته شده بود و سن آن‌ها بین 4 تا 47 سال بود، اختلالات رفتاری شامل رفتار کلیشه‌ای دست (99٪)، کم‌حوصلگی / رفتار ناپایدار (77٪)، اضطراب یا ترس نامناسب (73٪)، مشکلات خواب و خنده‌های شبانه (64٪)، دندان قروچه (58٪) و نگه داشتن نفس (63٪) بود (Cianfaglione et al., 2015). با وجود صفات اوتیسمی، بیماران سندرم رت، برخی ویژگی‌های فنوتیپی دارند که متفاوت از بیماران ASD می‌باشد مانند افزایش خیره شدن چشم در محرک‌های اجتماعی (Schwartzman et al., 2015). بیماران رت یک کاهش در اندازه‌ی پتانسیل برگرداندن نگاه (VEP) نشان می‌دهند که برجسته‌ترین مورد در مراحل بعدی بیماری بود و یک ریکآوری آهسته‌تر از پیک پاسخ VEP نشان می‌دادند که توسط نوع موتاسیون MeCP2 تحت تاثیر قرار می‌گرفت (Leblance et al., 2015). بر اساس مطالعات حیوانی که در آن، درمان‌های تکمیلی IGF-1 و BDNF، نمو عصبی را بهبود داده بود، بلوغ و شکل‌پذیری سیناپسی از طریق مسیرهای سیگنالینگ سلولی کلیدی، PI3K/Akt و MAPK در موش جهش یافته‌ی MeCP2 اجرا شده بود (Castro et al., 2013)، یک کارآزمایی بالینی در 10 فرد مبتلا به سندرم رت، بهبود در توانایی اجتماعی و شناختی را توسط مکمل فاکتور رشد 1 شبه انسولینی انسانی نو ترکیب نشان داده بود (Pini et al., 2016).

توبراسکلروزیس TSC1 یا TSC2

کمپلکس توبراسکلروزیس یک بیماری اتوزوم غالب می‌باشد که توسط موتاسیون در هریک از ژن‌های TSC1 یا TSC2 ایجاد می‌شود. این سندرم با برجستگی‌های قشری مغزی مرتبط است و ممکن است توسط آستروسیتوما بفرنج‌تر شود. حدود 90٪ از مشکلات رفتاری، ذهنی، روانی و روانی اجتماعی رنج می‌برند و حدود 60٪ تشخیص ASD داشتند. در مورد ارتباط ASD با حضور برجستگی‌های لوب گیجگاهی توافق وجود ندارد (Moss and

Howlin 2009). محصولات پروتئینی TSC1، هامارتین و TSC2، توبرین، همولوگ Ras (Rheb) که در مغز غنی است را مهار می‌کند که هدف پستانداری کمپلکس 1 راپامایسین (mTOR) را فعال می‌کند (mTORC1). نقایص هتروزایگوتی در هر یک از ژن‌های TSC مانع از مهار Rheb می‌شود و فعالیت mTOR اضافی را ممکن می‌سازد، که رشد و تکثیر سلولی را القا می‌کند. فراتنظیمی مسیر mTOR توسط کاهش یا بد شکل کردن خارهای دندریتی و تغییر در کاهش درازمدت میانجی‌گری شده با رسپتور گلوتامات پس سیناپسی منجر به سنتز پروتئین دندریتی غیرطبیعی می‌شود مشابه با ناهنجاری‌های سیناپسی توصیف شده در ASD. به این خاطر که حضور رابدومیوم قلبی توسط سونوگرافی پیش زادی یا پری ناتال تشخیص داده می‌شود، بیماران در مراحل اولیه تشخیص داده می‌شوند که تشخیص سریع علائم ASD را ممکن می‌سازد (Davis et al., 2015). در یک مطالعه‌ی اخیر که 42 بیمار 4-44 ساله‌ی مبتلا به توپرکلوزیس را بررسی کرده بود، 17 نفر (40٪) ASD داشتند که با ناهنجاری‌های ذهنی بدتر شده بود. هیچ یک از بیماران دارای توانایی ذهنی نرمال یا مرزی، ASD نداشتند. امتیاز پرسش‌نامه‌های ارتباط اجتماعی (SQL) به صورت مثبت با آغاز تشنج، صرع، قبل از یک سالگی، اسپاسم‌های دوران کودکی، و موتاسیون در TSC2 مرتبط بود اما با لوکالیزه شدن برجستگی‌ها و جنسیت مرتبط نبود (Vignoli et al., 2015). مهارکننده‌های mTOR که در درمان بیماران TSC برای ظواهر مختلف مورد استفاده قرار می‌گرفتند نیز برای علائم ASD مورد آنالیز قرار گرفتند. کارآزمایی‌های بالینی با مکمل راپامایسین، ناکامل هستند که تاحدی به دلیل کمبودهای ذهنی شدید بیماران تحت ارزیابی می‌باشد. بیماران TSC دارای اسپاسم‌های دوران کودکی، زمانی که با ویگابترین درمان می‌شدند، نرخ‌های پاسخ بالاتری در مقایسه با سایر بیماران داشتند که در دسترس بودن GABA را در شکاف‌های سیناپسی افزایش می‌داد. فرض می‌شود که آن ممکن است با مهار mTOR دیده شده در مدل موشی مرتبط باشد (Davis et al., 2015).

سندرم تیموتی - جهش CACNA1C

سندرم تیموتی (TS) یک بیماری دیسمورفیک نادر می‌باشد که خودش را با آریتمی قلبی، سین داکتیلی، نقص ایمنی، هیپوگلیسمی متناوب و بیماری‌های عصبی از جمله، تشنج، عقب ماندگی ذهنی و اوتیسم نشان می‌دهد. آن یک موتاسیون تک نوکلئوتیدی در ژن کد کننده‌ی زیرواحد شکل دهنده‌ی منفذ کانال کلسیمی نوع ال می-

باشد (CaV1.2). موتاسیون تکی گلیسن به آرژنین در موقعیت 406 در اگزون 8A قرار می‌گیرد (Splawski terminology). هر دو نوع TS (نوع خفیف‌تر TS1 و نوع شدیدتر TS2) ناشی از موتاسیون‌های بی معنی در اگزون‌هایی که به صورت متناوب برش خورده‌اند، و موجب جایگزینی مشابه G406R در کانال کلسیمی نوع ال CaV1.2 می‌شوند، می‌باشد. ارتباط بین ASD غیر سندرمی و دو SNP در CACNA1C در خانواده‌های اجداد چینی‌های هان مشاهده شده بود (Li et al., 2015). اخیراً هیچ درمان خاصی برای ASD در بیماران با سندرم تیموتی وجود ندارد. مکسلیتین، یک بلاک کننده‌ی کانال سدیمی که با ولتاژ باز می‌شود، علائم قلبی را در یک دختر 2 ساله بهبود داده بود؛ به هر حال هیچ داده‌ای در ارتباط با وضعیت روانی او ارائه نشده است (Gao et al., 2013).

سندرم فلان – مک درمید (phelan Mcdermid) – حذف SHANK3

تشخیص ژن انسانی SHANK3 نزدیک انتهای کروموزوم 22q13 با سندرم فلان مک درمید و اوتیسم مرتبط می‌باشد. ظواهر بالینی از جمله چهره بدشکل با برآمدگی بینی پهن، چانه تیز، چشم‌های عمیق، قسمت میانی چهره پهن، گوش‌های بزرگ، مژه‌های بلند، دماغ پیازی و کام دارای قوس زیاد، هیپوتونیا، تاخیر نموی و تاخیر یا عدم سخن گفتن می‌باشد. ژن‌های SHANK کد کننده‌ی پروتئین‌های داربست سیناپسی بزرگ تراکم پس سیناپسی هستند. حذف یا موتاسیون SHANK در 1٪ از موارد ASD دیده شده است. در بین 760 بیمار ASD که مورد ارزیابی قرار گرفتند، موتاسیون‌های SHANK1 در 0.04٪ از موارد دیده شد و در مردانی با IQ نرمال و اوتیسم حضور داشتند، موتاسیون‌های SHANK2 در 0.17٪ از بیماران با ASD و ناتوانی ذهنی متوسط حضور داشتند و موتاسیون در SHANK3 در 0.69٪ از بیماران مبتلا به ASD حضور داشت. آن‌هایی که حذف SHANK3 داشتند، ظواهری از سندرم فلان – مک درمید داشتند (Leblond et al., 2014). با استفاده از MRI عملکردی برای ارزیابی پاسخ عصبی به اصوات صوتی ارتباطی، جنین‌های مبتلا به سندرم فلان – مک درمید، به واسطه‌ی پاسخ عصبی بهتر به اصوات صوتی ارتباطی در چین سینوسی گیجگاهی فوقانی سمت راست، از جنین‌های مبتلا به ASD متفاوت بودند (Wang et al., 2016). مشخص شده است که کودکانی با سندرم

فلان - مک درمید حساسیت ثانویه‌ی کمتری در مقایسه با کودکان مبتلا به ASD دارند (Mieses et al., 2016).

سندرم تومور هامارتوما - موتاسیون PTEN

فسفاتاز و همولوگ تنسین روی کروموزوم 10 (PTEN) یک ژن مهار کننده‌ی تومور است که در افراد اوتیسمی مبتلا به ماکروسفالی، و همچنین در برخی از سندرم‌ها از جمله cowdon هیپوکامپ، بیماری - Lhermitte Duclos و سندرم بانایان ریلی رووالکابا گزارش شده است. اخیراً، اصطلاح سندرم تومور هامارتوما PTEN (PHTS) برای شمول طیفی از علایم که در حاملین موتاسیون PTEN شناسایی شده است، مورد استفاده قرار گرفته است (Leslie and Longy, 2016). مک برید و همکارانش در گروه ASD خودشان مشاهده کردند که 7/99 (7.1٪) از بیماران ASD و 8/100 (8.0٪) از آن‌هایی که عقب ماندگی ذهنی یا تاخیر نمودی داشتند، موتاسیون‌های PTEN داشتند و همه‌ی آن‌ها همچنین ماکروسفالی نیز داشتند (McBride et al., 2010).

جهش‌های CNTNAP2

ژن CNTNAP2 در ناحیه‌ی کروموزومی 7q35 قرار گرفته است. نشان داده شده است که یک موتاسیون بی معنی مغلوب در ژن شبه پروتئین 2 مرتبط با کنتاکتین (CNTNAP2) موجب ایجاد یک شکل سندرمی از ASD، دیس پلازی قشری و سندرم صرع مرکزی (CDFE) می‌شود. این یک بیماری نادر است که منجر به تشنج‌های صرعی، پسرفت زبان، معلولیت ذهنی، بیش‌فعالی و ASD می‌شود. نقایص مهاجرت عصبی در حدود نیمی از بیماران دیده شده است (Strauss et al., 2006). مشخص شده است که گونه‌ی CNTNAP2 که ریسک اختلالات زبانی در اوتیسم را افزایش می‌دهد، منجر به اتصالات مغزی عملکردی غیرطبیعی در افراد می‌شود (Scott - Van Zeeland et al., 2010). در کنار ASD، موتاسیون در ژن CNTNAP2 نیز در بین بیمارانی با سندرم گیلز دلا تورت، ADHD، اختلالات زبانی، صرع و شیذوفرنی دیده شده است (Poot, 2015).

حذف یا مضاعف شدگی 13-11q15 مادری / پدری

موتاسیون در 15q11-13 با حذف یا مضاعف شدگی ژن مرتبط است. سندرم پرادر ویلی ناشی از دست دادن ماده ژنومی درون لوکوس 15q11.2-13 پدری و حذف شدگی‌ها، جابجایی‌های نامتعادل یا بی‌نظمی مادرزادی تک‌والدی می‌باشد. از دست دادن مواد ژنومی مادری در لوکوس 15q11.2-13 منجر به ایجاد سندرم آنجلمن می‌شود چون در حالت نرمال، تنها کپی مادری ژن Ube3A در مغز فعال است (Laselle et al., 2015). جفت شدگی‌های منطقه‌ای، فراوان‌ترین ناهنجاری ژنتیکی در اوتیسم می‌باشد و نرخ نفوذ در افرادی با یک مضاعف شدگی مادری بالاتر از 85٪ است (Cook and Schere, 2008). مضاعف شدگی‌های توارثی مادری 15q11-13 و سه برابر شدگی‌ها در بین معمول‌ترین گونه‌های تعداکی ژنومی قرار دارند، که در بیماران مبتلا به اوتیسم شناسایی شده‌اند. دوز یک ژن یا ژن‌های حک شده (علامت گذاری شده) درون منطقه‌ی مضاعف شده ریسک اوتیسم را در این بیماران تحت تاثیر قرار می‌دهد. E3 یوبیکوئیتین پروتئین لیگاز، Ube3a تنها ژن درون بخش مضاعف شده‌ی 15q11-13 می‌باشد که منحصراً از آلل مادری در نوروهای بالغ بیان می‌شود و موتاسیون‌ها یا حذف‌های Ube3a را غیر فعال می‌کند که موجب سندرم آنجلمن می‌شود. تلاش‌های درمانی برای هایپرمتیله کردن لوکوس مادری با استفاده از مکمل‌های خوراکی پرو متیلاسیون با فولیک و بتائین (Peters et al., 2010) یا ال - 5 - متیل تترا هیدروفولات، ویتامین B12، بتائین و کراتین (Bird et al., 2011) برای بهبود پارامترهای بیوشیمیایی یا رفتاری شکست خورده‌اند.

اکسی توسین (ژن OXT)

اکسی توسین یک هورمونی می‌باشد که از روی نقش خودش در دوران کودکانی و شیرخواری شناخته می‌شود. آن در نوروها در هسته‌های پاراونتریکولار و سوپراپتیک هیپوتالاموس سنتز می‌شود و توسط پردازش آکسونی به هیپوفیز خلفی منتقل می‌شود که در آنجا، آن در وزیکول‌های ترشحی، برای ترشح به درون سیستم سیاهرگی ذخیره می‌شود تا ارگان‌های هدف، به ویژه رحم و غدد پستانی را تحت تاثیر قرار دهد. به علاوه، نوروهای اکسی توسین مستقیماً از هیپوتالاموس به سمت مغز پیشین، آمیگدال، هیپوکامپ و هسته‌های آکومبنس (accumbens) برجسته می‌شوند. انتشارات اخیر نقش آن را در رفتارهای قراردادی بین فردی و بیماری‌های روانشناختی نشان داده‌اند (Kirsch, 2015). ژن رسپتور اکسی توسین یک نوروپپتید است که حاوی تعداد

زیادی از پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی می‌باشد (SNPs) که از نظر اثر این واریانت‌ها روی ASD متفاوت هستند. لوپارو و همکارانش داده‌های به دست آمده از هشت مطالعه که 16 SNPs را در رسپتور اکسی توسین با استفاده از داده‌های به دست آمده از 3941 فرد مبتلا به ASD که از 11 نمونه‌ی مستقل گرفته شده بودند، مورد ارزیابی قرار دادند و ارتباط معنی داری را بین ASD و SNPs های rs237887، rs7632287، rs2268491 و rs2254298 مشاهده کردند (Loparo and Waldman, 2015). یک آنالیز متای دیگر که داده پایگاه‌های به دست آمده از آلمان را درگیر کرده بود، نیز یک ارتباطی با rs237889-A را مشاهده کرده بود (Kranz et al., 2016). مطالعات صورت گرفته روی غلظت‌های اکسی توسین پلاسما در کودکان مبتلا به ASD نتایج گیج کننده‌ای را گزارش کرده‌اند به طوری که یا سطوح پایین‌تری داشتند (Modahl et al., 1998) یا اینکه هیچ تفاوت معنی داری با کنترل‌های سالم نداشتند (Taurines et al., 2014). اخیراً، فرانسویس و همکارانش ارتباط بین OXT rs6084258 و ASD را نشان دادند (Francis et al., 2016). با اینکه هیچ تفاوتی بین کودکان ASD و گروه کنترل وجود نداشت، سطوح بالاتر اکسیژن خون در کودکان مشاهده شده بود و با اضطراب در بین دختران و اختلالات زبانی کمتر در پسران و دختران هر دو گروه مرتبط بودند (Miller et al., 2013). اعتبار اکسی توسین پلاسما به عنوان یک مارکر بالقوه برای سطوح مغزی در بین بیماران ASD ارزیابی نشده بود، به هر حال، سطوح خونی و CSF در بین بیماران غیر روانی که تحت بی حسی نخاعی برای جراحی‌های کوچک قرار گرفته بودند، برای نشان دادن ارتباط بین سطوح خون و CSF شکست خورده بودند (Kagerbauer et al., 2013).

مکمل اکسی توسین می‌تواند به صورت درون رگی یا درون بینی ارائه شود به طوری که مصرف درون بینی ارجحیت دارد که به دلیل تحمل بهتر آن و سهولت استفاده از آن می‌باشد. کاهش در رفتارهای تکراری (Hollander et al., 2003) و بهبود درک گفتاری موثر (Hollander et al., 2007) در بالغین ASD بعد از تزریق اکسی توسین دیده شده است. مطالعاتی که بیماران ASD را مورد ارزیابی قرار داده‌اند، بهبود وظایف را به دنبال یک دوز تکی نشان داده‌اند (Aoki et al., 2015). به هر حال، برخی برای نشان دادن اثرات درمانی شکست خورده‌اند (Althaus et al., 2015). مطالعات اخیر، از تزریق‌های مداوم به منظور ارزیابی اثرات درمانی روی زندگی روزمره استفاده کرده‌اند. تزریق مداوم داخل بینی در طی 6 هفته، علائم مرکزی اوتیسم که

خاص تعاملات اجتماعی در بین بالغین بودند را کاهش داده بودند (Watanabe et al., 2015). یک مطالعه‌ی دیگر که برای نشان دادن بهبود در شناخت اجتماعی و رفتارهای تکراری بعد از 6 هفته از درمان شکست خورده بود، بهبودهایی را در سنجش‌های درک اجتماعی و کیفیت زندگی مشاهده کرده بود (anagnostou et al., 2012). در یک کارآزمایی بالینی متقاطع، کنترل شده - دارونما، تصادفی، دابل بلایند، کودکان مبتلا به ASD در سنین 3-8 سالگی بهبودهای کلی و بهبود معنی داری را در پاسخ‌های اجتماعی بعد از مصرف یک دوره‌ی 5 هفته‌ای از اکسی توسین نشان دادند (Yatawara et al., 2015). نقش احتمالی اکسی توسین در سبب شناسی ASD و کاربرد احتمالی آن برای بهبود علائم، هنوز درک نشده است و نیاز به مطالعات بیشتری دارد.

بیماری‌های مادری و ASD در فرزندان

دیابت، چندین بیماری خودایمن، بیماری‌های عفونی و التهابی در طی بارداری با یک افزایش نرخ ASD در زاده‌ها مرتبط هستند. این بیماری‌ها ممکن است به وضوح در هر زمانی در طی بارداری رخ دهند.

ASD در فرزندان مادران دیابتی

بارداری‌های دیابتی، هم دیابت پیش از بارداری (PGD) و هم دیابت بارداری (GD) با یک تعداد زیادی از عوارض بارداری در ارتباط هستند. اگرچه PGD ممکن است نرخ ناهنجاری‌های شناختی در فرزندان را افزایش دهد و رشد و نمو رویان را تحت تاثیر قرار دهد، اما GD اساساً با اختلال رشد رویان و افزایش نرخ یک طیفی از عوارض بارداری مرتبط است. هم PGD و هم GD با اختلال ناچیز در رشد و نمو بعد از تولد مرتبط هستند همچنین نمو حرکتی خوب و بد را تحت تاثیر قرار می‌دهند و نرخ مشکلات یادگیری و بیماری بیش فعالی کمبود توجه را افزایش می‌دهند (Ornoy et al., 2001). همچنین به نظر می‌رسد که هر دو با یک افزایش ناچیز اما معنی دار در نرخ ASD در فرزندان مرتبط باشند (Ornoy et al., 2015a).

بیشتر، اما نه همه‌ی مطالعات صورت گرفته روی ارتباط احتمالی دیابت مادری و ASD یک افزایش نرخ را نشان دادند و تنها اخیراً، رابطه‌ی نوع دیابت در مادر (T1DM یا T2DM یا GDM) با ASD در فرزندان مدنظر قرار

گرفته است. لیال و همکارانش (2012) ارتباط احتمالی دیابت مادری و ASD را در 793 کودک مبتلا به ASD که از یک گروهی با 66445 مورد بارداری به دست آمده بودند، مورد ارزیابی قرار دادند. بالاترین ارتباط با GD مادری دیده شده بود به طوری که OR ASD در بین کودکان متولد شده از مادران مبتلا به GD برابر 1.76 بود. این، نسبت به سایر مطالعات، که مشاهده کرده بودند ریسک ASD در بین فرزندان مادرانی با PGD در مقایسه با مادران مبتلا به GDM بالاتر بود، اندکی متفاوت بود. گاردنر و همکارانش (2009)، ارتباط احتمالی یک طیفی از فاکتورهای مادری پیش از تولد با ASD در فرزندان را مورد ارزیابی قرار دادند. دیابت مادری در بین عوامل هدایت کننده‌ی مرتبط با ASD قرار داشت و نسبت احتمال برای آن برابر 2.07 بود (95% CI 1.24-3.47). در یک مطالعه‌ی خیلی جدید، که توسط لی و همکارانش (2016) با استفاده از گروه متولدین بوستون صورت گرفته بود، هم دیابت مادری و هم چاقی پیش از بارداری به مقدار زیادی با ASD در فرزندان مرتبط بود. در مادران مبتلا به PGD و چاقی، نسبت خطر (HR) برای ASD برابر 3.91 بود (95% CI 1.76-8.68) و در چاقی و GD، HR برابر 3.04 بود (95% CI 1.21-7.63). مطابق با مطالعات گروهی و کنترل موردی که منتشر شده‌اند، به نظر می‌رسد که یک روند معنی داری در جهت ارتباط آن با ASD وجود داشته باشد (Krakowiak et al., 2012). به هر حال، مطالعاتی نیز وجود دارند که نمی‌توانند چنین ارتباطاتی را اثبات کنند. برای مثال، هالتمن و همکارانش (2002) در مطالعه‌ی کنترل موردی خودشان روی 408 کودک سوئدی مبتلا به ASD در مقایسه با 2040 کنترل هم‌تا، یک ارتباطی از ASD با یک طیفی از فاکتورهای مرتبط با بارداری یافتند نه با دیابت مادری. زیانگ و همکارانش (2015)، در یک مطالعه‌ی اخیر، زنان باردار با دیابت نوع 2 که از پیش وجود داشته است، مورد مشاهده قرار گرفته‌اند. آن‌ها برای شیوع ASD در فرزندان، یک نسبت احتمال تعدیل شده‌ی برابر 1.21 را مشاهده کردند که معنی دار نبود اما در فرزندان زنان مبتلا به GD که قبل از هفته 26 بارداری تشخیص داده شده بود، HR معنی دار بود - 1.42 (95% CI 1.15-1.74). گوئینشات و همکارانش (2012) در بررسی مروری خودشان روی 85 مطالعه در مورد ارتباط احتمالی بین عوامل پیش از تولد، پری ناتال و پس از تولد و ASD یک رابطه‌ی قوی را بین دیابت مادری و ASD مشاهده نکردند. در مقابل با این بررسی مروری، زو و همکارانش (2014)، از 167 مقاله منتشر شده 12 تا را گلچین کردند، 3 تا مطالعه‌ی گروهی و نه تا مطالعه‌ی کنترل موردی. برای مطالعات گروهی، ریسک pooled دیابت مادری برابر 1.48 بود

(1.25-1.75, $p < 0.001$) و برای مطالعات کنترل موردی، نسبت احتمال pooled برابر 1.72 بود (-1.24).
OR برای فرزندان مادران مبتلا به GD عموماً برای مادرانی مبتلا به PGD پایین تر بود. (2.41, $p=0.001$).
در یک مطالعه‌ی خیلی جدید که به مرگ و میر عصبی روانی در فرزندان 12642 زن مبتلا به دیابت بارداری در مقایسه با 218629 زن غیر دیابتی نگاهی انداخته است، محققین یک نسبت احتمال تعدیل شده‌ی 4.4 (95٪ بازه‌ی اطمینان، 1.55-12.69) برای ASD را مشاهده کردند. آن‌ها کودکان متولد شده در طی 2014-1991 را مورد بررسی قرار دادند و فرزندان زودرس، دارای ناهنجاری‌های شناختی و فرزندان مادرانی با دیابت پیش از بارداری و سایر عوامل سبب شناسی احتمالی را مستثنی کردند (Nahum Sacks et al., 2016).

مکانیسم ارتباط بین دیابت و ASD به مقدار زیادی ناشناخته است. ما باید به خاطر داشته باشیم که افزایش ریسک دیده شده ممکن است با یک طیفی از عوارض بارداری که در دیابت معمول هستند، یا با اثرات روی رشد رویان، بیشتر از عوارض هیپرگلیسمی مرتبط باشد. از طریق قضاوت از روی مکانیسم‌های پیشنهادی اثرات دیابت مادری روی جنین و رویان، افزایش در نرخ ASD در بارداری دیابتی ممکن است ناشی از افزایش تنش اکسیداتیو رویان، که پیامد تغییرات اپی ژنتیکی در بیان چندین ژن است باشد و همچنین آن ممکن است با سایر تغییرات عصبی نموی القا شده توسط دیابت مادری مرتبط باشد (Ornoy et al., 2015b). آن مکرراً نشان داده شده است که کنترل خوب دیابت در بارداری ممکن است موجب کاهش عوارض مختلف دیابت شود اما واضح است که کاملاً آن‌ها را مهار نخواهد کرد. بنابراین، این احتمالاً بهترین روش برای کاهش ASD مرتبط با دیابت نیز می‌باشد. به نظر می‌رسد که هیچ مطالعه‌ای در ارتباط با شیوع ASD با درجه‌ی کنترل دیابت وجود نداشته باشد.

بیماری خودایمن مادری

مشخص شده است که در دوران جنینی، در معرض قرارگیری با آنتی بادی‌های مادری و سایتوکاین‌ها، فاکتورهای خطر بالقوه برای ASD هستند. مطالعات اخیر، بیماری خودایمن خانوادگی را با پیشرفت ASD مرتبط کرده‌اند. بیشتر نتایج از مطالعات گروهی آمده‌اند. به هر حال، به دلیل تعداد محدود رویان‌های مبتلا به ASD که از مادرانی با بیماری‌های خود ایمن متولد شده بودند، بسیاری از مطالعات کوچک هستند. 3 دفتر ثبت اسناد سوئدی که شامل 1227 کودک مبتلا به ASD (اوتیسم دوران کودکی، سندرم آسپرگر، یا اختلالات نافذ رشد

(PDD)) و 30693 کنترل همسان (25 کنترل برای هر مورد) بود ارتباط 19 بیماری خودایمن پیش از تولد را ارزیابی کرده است و به این نتیجه دست یافته است که آن‌ها به طور ضعیفی با هم مرتبط می‌باشند (OR مادری = 1.6، OR پدری = 1.4). یک سابقه‌ی مثبت از تب روماتیسمی در هر دو والد کودک ASD افزایش یافته بود در حالی که دیابت نوع 1، پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایدیوپاتیک و میاستنی گراویس تنها در بین مادران افزایش پیدا کرده بود (Keil et al., 2010). از بین بیش از 689196 کودک متولد شده در دانمارک از 1993 تا 2004، مجموعاً 3325 کودک مبتلا به ASD تشخیص داده شدند. تشخیص‌های ASD شامل اوتیسم دوران کودکی (1089 کودک)، اوتیسم غیر عادی، سندرم آسپرگر و PDD بود. کودکان برای بیماری خود ایمن پدری که پیش از بارداری ارزیابی شده بود نیز مورد ارزیابی قرار گرفتند. افزایش ریسک ASD در فرزندان خانواده‌هایی با دیابت نوع 1، فرزندان پدرانی با بیماری خود ایمن اندوکروینی و مادرانی با آرتریت روماتوئید و بیماری سیلیاک مشاهده شده بود. تیروتوکسیکوز در خانواده و مادر، به ویژه، با ریسک پایین‌تر ASD مرتبط بود (Atladottir et al., 2009).

مطالعات صورت گرفته روی رابطه‌ی درونی بیماری‌های خود ایمن مادری با ASD، افزایش استعداد برای ASD در بین فرزندان را نیز نشان می‌دهد. یک مطالعه‌ی گروهی جمعیت محور روی 719 کودک متولد شده از 509 مادر مبتلا به SLE، و یک گروه کنترل همسان از 8493 کودک که از 5824 مادر بدون SLE متولد شده بودند به این نتیجه دست پیدا کرده است که کودکان متولد شده از زنان مبتلا به SLE 1.4٪ تشخیص ASD داشتند در حالی که این عدد در بین گروه کنترل برابر 0.6٪ بود (OR 2.25). به هر حال، تعداد خیلی کوچک بودند، 10 کودک از مادران مبتلا به SLE و 53 کودک از گروه کنترل. علاوه بر SLE مادری، سایر پیش‌گویی کننده‌های بالقوه‌ی ASD در آنالیز چند متغیره‌ی تعدیل شده شامل دیابت بارداری، و جنسیت مرد بودند (Vinet et al., 2015). ارتباط بین بیماری تیروئید خود ایمن مادری و اوتیسم دوران کودکی در 1.2 میلیون از ولادت‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت به طوری که 1132 مورد اوتیسم دوران کودکی (شامل بیماری آسپرگر یا PDD نمی‌باشد) در گروه فنلاندی وجود داشت. موارد به منظور مقایسه با گروه تولد که ASD نداشتند، به صورت 1:1 تطبیق شدند. احتمال اوتیسم دوران کودکی، در بین فرزندان مادرانی که برای آنتی بادی‌های آنتی تیروپراکسیداز (TPO-Ab+) در طی بارداری مثبت بودند، در مقایسه با مادرانی که برای این اتوآنتی بادی منفی

بودند، نزدیک 80٪ افزایش یافته بود. این ارتباط در مردان و زنان مشابه بود. هیچ ارتباطی بین کم کاری یا پرکاری تیروئید بالینی و تحت بالینی مادری، TSH مادری یا T4 آزاد با اوتیسم وجود نداشت (Brown et al., 2015). یک مطالعه‌ی پیگیری روی 23 مادر مبتلا به سندرم آنتی فسفولیپید (APLS) و 36 کودک آن‌ها، و 9 مادر SLE با 12 کودک، ASD را در 3 کودک مادران APLS نشان داد. 4 کودک از مادران APLS بودند، که از آن‌ها 3 کودک ASD، آنتی بادی‌های پایدار آنتی - $\beta 2GP1 IgG$ داشتند. هیچ یک از فرزندان مادران SLE بیماری عصبی نموی یا آنتی بادی‌های آنتی $\beta 2GP1 IgG$ نداشتند. موارد ASD متولد شده از مادرانی با APLS، وزن تولد نرمال، و یک آزمایش تشخیصی متابولیک و ژنتیکی نرمال داشتند. MRI مغز در سنین 2.5، 2.6 و 3.4 سالگی در دو مورد نرمال بود و پرش‌های شدید در ماده‌ی سفید یک مورد نشان داده شده بود. هیچ یک از کودکان انسداد یا سایر علایم آنتی فسفولیپیدی را نداشتند (Abisror et al., 2013).

یک پیگیری آینده نگر روی گروه چندمرکزی اروپایی، نتایج درازمدت و اوضاع ایمونولوژیک کودکان متولد شده از مادرانی با APLS در 24، 9، 3 و 5 سالگی را ارزیابی کرده بود. از 134 کودک، 4 مورد ناهنجاری رفتاری نمایان داشتند که شامل این موارد بود: اوتیسم (1)، رفتار بیش فعال (1)، اختلال تغذیه‌ای همراه با تاخیر زبانی (1)، و هیپوتونیسیتهی محوری همراه با تاخیر حرکات عضلانی فکر شده (1). این قابل توجه است که مادران کودکان ASD نیز از دیابت بارداری رنج می‌بردند (Mekinian et al., 2013).

دو آنالیز متای بزرگ که اخیراً منتشر شده‌اند، یک افزایش معنی دار در شیوع ASD را در بین کودکان متولد شده از والدینی با بیماری خود ایمن نشان دادند. چن و همکارانش 9 مطالعه‌ی کنترل موردی و یک مطالعه گروهی که از 1999 تا 2015 منتشر شده بود و شامل 9775 مورد ASD متولد شده از مادرانی با بیماری‌های خود ایمن و 952211 کنترل بود، را مورد ارزیابی قرار دادند. از بین آن‌ها، 6 مطالعه یک ارتباط مثبت را گزارش کرده بودند در حالی که 4 مورد یک ارتباط معنی دار اساسی را نشان نداده بودند. اگرچه با ارزیابی کل گروه، آن‌ها فهمیدند که کودکان مادرانی با بیماری خود ایمن در طی بارداری 30٪ ریسک بیشتری از ASD داشتند. یک ارتباط مثبتی بین بیماری تیروئیدی خود ایمن مادری و ASD در کودکان شناسایی شده بود. هیچ تفاوت معنی داری برای SLE مادر، بیماری التهابی روده، پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایدیوپاتیک (ITP)، پسوریازیس، و روماتوئید آرتریت مشاهده نشده بود (Chen et al., 2016).

وو و همکارانش رابطه‌ی بین سابقه‌ی خانوادگی بیماری‌های خودایمن و ریسک ASD در کودکان را توسط یک آنالیز متای 11 مقاله مورد ارزیابی قرار دادند که شامل 3 مطالعه‌ی گروهی، 6 مطالعه‌ی کنترل موردی و 2 مطالعه‌ی مقطعی بود که تا دسامبر 2014 منتشر شده بودند. آن‌ها در آنالیز pooled فهمیدند که سابقه‌ی خانوادگی همه‌ی بیماری‌های خود ایمن به صورت ترکیبی با 28٪ ریسک بالاتر از اوتیسم مرتبط بود. بیماری‌های خود ایمن مادری با اوتیسم دوران کودکی مرتبط نبودند و ریسک نسبی معنی دار تنها در مطالعات کنترل موردی مشاهده شده بود. دیابت نوع 1 در هر والد، سابقه‌ی خانوادگی روماتوئید آرتریت، کم کاری تیروئید و پسوریازیس به طور معنی داری با ریسک بالاتر ASD در کودکان مرتبط بود (Wu et al., 2015).

به طور خلاصه، داده‌های ناکافی برای مرتبط کردن بیماری خود ایمن مادری با افزایش نرخ ASD وجود دارد. به هرحال به نظر می‌رسد که بیماری‌های خود ایمن با آنتی بادی‌های IgG مانند TPO-Ab یا آنتی - $\beta 2GP1$ که از جفت عبور می‌کند به طور معنی داری نرخ ASD در کودکان را افزایش دهد.

پره آکلامپسی (تشنج بارداری)

پره آکلامپسی ممکن است نمو عصبی نابجایی را از طریق مکانیسم‌های جفتی، مادری و پاتوفیزیولوژی رویانی کلید بزند. پره آکلامپسی ناشی از تشکیل جفت در عمق کم می‌باشد که ممکن است منجر به هیپوپرفیوژن رویان شود. ارتباط بین پره آکلامپسی و ASD زمانی که MRI مغز کودکان 7-10 ساله (5 پسر و 5 دختر)، کودکان بارداری‌های پره آکلامپسی، حجم‌های بزرگی از منطقه‌ی مغزی در مخچه، لوب آهیانه‌ای، ساقه مغزی و آمیگدال‌های چپ و راست را نشان داده بود، پیشنهاد شد. این کودکان همچنین کاهش شعاع عروق مغزی در لوب‌های گوشه‌ای و آهیانه‌ای نیز نشان دادند. آمیگدال‌های بزرگ شده‌ی چپ و راست در ASD و صرع لوب آهیانه‌ای توصیف شده بودند (Ratsep et al., 2016).

مطالعات گروهی اخیر نشان دهنده‌ی یک ارتباط بین پره آکلامپسی و ASD می‌باشد. در سوئد، در مطالعه‌ی کنترل موردی و جمعیت محور که شامل 1216 فرد مبتلا به اوتیسم که بین 1987 و 2002 متولد شده بودند و 6080 کنترل بود، پره آکلامپسی با 50٪ افزایش ریسک بیماری طیف اوتیسم مرتبط بود (Buchmayer et al., 2009). یک مطالعه‌ی جدید در خدمات نموی دپارتمان کالیفرنیا که 517 مورد ASD با 350 مورد کنترل

را مورد مقایسه قرار داده بود به این نتیجه دست یافته است که پره آکلامپسی بارداری کودکان مبتلا به ASD را دو برابر بغرنج تر از گروه کنترل می‌کند و این ارتباط در آن بارداری‌هایی که با بیماری شدید بغرنج تر شده بودند، شدیدتر بود (Walker et al., 2015). دو داده‌ی گروهی افزایش شیوع ASD را در بین بارداری‌های پره آکلامپسی نشان داده بود. آنالیز 87677 کودک بین 1996 و 2002، از برنامه‌ی medicaid کارولینای جنوبی، احتمالات بالاتری از ASD با (OR=1.69) و یا بدون (OR=1.85) کنترل وزن کودک را یافته است (Mann et al., 2010). آنالیز 218890 کودک زنده متولد شده در آلبرتا، کانادا بین 1998 و 2004 نیز احتمالات بزرگتری از ASD را یافته است (Burstyn et al., 2010؛ OR=1.49). در مقایسه با این مطالعات، هیچ ارتباطی بین پره آکلامپسی و ASD در بین 28967 بیمار متولد شده بین 1995 و 2008 در شهر و ناحیه‌ی ابردین وجود نداشت (Love et al., 2012). یک آنالیز متا از 85 مطالعه روی خطرات پیش از تولد، پری ناتال و نفوناتال مرتبط با PDD، از جمله اوتیسم، به این نتیجه دست پیدا کرده است که هیچ داده‌ی کافی برای تعیین ریسک PDD وجود ندارد (Guinchat et al., 2012).

در نتیجه: به نظر می‌رسد که پره آکلامپسی یک فاکتور ریسک دیگر برای ASD باشد، اما بیشتر مطالعات برای تایید قطعی چنین ارتباطی مورد نیاز هستند.

منشا التهابی و عفونی ASD

محیط مضر درون رحمی که ناشی از عفونت‌های ویروسی و باکتریایی مادر در طی بارداری می‌باشد، یک ریسک معنی دار را برای چندین بیماری عصبی روانی از جمله ASD نشان داده است (Adams Waldorf and McAdams, 2013). ارتباط بین التهاب درون رحمی، عفونت و ASD بر اساس هر دو مطالعات اپیدمیولوژیک و موردی می‌باشد.

بسیاری از مطالعات، عفونت مادری را با ASD مرتبط کرده‌اند و برخی مطالعات حتی فهمیده‌اند که فصل یا ماه تولد به طور معنی داری با ریسک ASD مرتبط می‌باشد. برای مثال، گاردنر و همکارانش (2011)، در یک آنالیز متا یافتند که مارس و آگوست هر دو از ماه‌هایی بودند که با افزایش ریسک ASD مرتبط بودند. فرض بر این بود که این رابطه ممکن است توسط اختلافات فصلی در عفونت‌های ویروسی و سایر عفونت‌ها ایجاد شود.

مطالعات اپیدمیولوژیک جمعیت

یک افزایش نرخ از ASD در بین کودکان متولد شده از مادرانی که به دلیل عفونت در طی بارداری بستری شده بودند، مشاهده شده بود. آتلادوتیر و همکارانش (2010)، دفتر ثبت اسناد پزشکی دانمارکی ولادت کودکان متولد شده بین 1980 و 2005، دفتر ثبت اسناد بیمارستان ملی دانمارک و داده‌های گروهی در دفتر ثبت اسناد مرکزی روانپزشکی دانمارکی (1612342 کودک، با 10133 مورد از ASD) را تطبیق دادند. آن‌ها فهمیدند که پذیرش در بیمارستان به دلیل عفونت ویروسی مادر در اولین سه ماهه بارداری، نسبت خطر تعدیل شده برای ASD را در کودکان به اندازه‌ی 2.98 افزایش داده بود و پذیرش در بیمارستان به دلیل عفونت باکتریایی مادر در دومین سه ماهه، آن را به اندازه‌ی 2.98 افزایش داده بود. هیچ گروه عفونت زای خاصی با ASD در فرزندان مرتبط نبود. سپس، این محققین (Atladdottir et al., 2012)، در گروه دانمارکی، ارتباط بین عفونت‌های معمول مادری که خودشان گزارش کرده بودند و ASD در بین کودکان متولد شده در سال‌های 1997 – 2003 را مورد ارزیابی قرار دادند و به این نتیجه دست پیدا کردند که آلودگی با آنفولانزا منجر به ایجاد نسبت خطر 2.3 می‌شود.

لی و همکارانش (2015)، گروه متولدین مبتنی بر دفاتر ثبت اسناد سراسر کشور سوئد، که در سوئد در سال‌های 1984-2007 متولد شده بودند را مورد بررسی قرار دادند و آن‌ها را تا 31 دسامبر 2011 مورد پیگیری قرار دادند. آن‌ها فهمیدند که 3.7٪ از موارد ASD و 2.6٪ از موارد غیر ASD مادرانی داشتند که با تشخیص عفونت در طی بارداری بستری شده بودند. تشخیص عفونت مادران بستری شده در طی بارداری با افزایش OR ASD مرتبط بود صرف نظر از اینکه عفونت باکتریایی بوده باشد یا ویروسی یا سایر موارد ناشناخته. ریسک بالاتر ASD در طی همه‌ی سه ماهه‌های بارداری مشاهده شده بود: اولین سه ماهه (OR=1.24)، دومین سه ماهه (OR=1.38)، و سومین سه ماهه (OR=1.36). در یک زیرنمونه از کل جمعیت سوئدی، گروه جوانان استکهلم، نسبت‌های احتمال برای ASD همراه با معلولیت‌های ذهنی برابر 1.50 بود و با نوع عفونت مرتبط نبود برخلاف این یافته‌ها، دودس و همکارانش (2011)، فهمیدند که عفونت مادری در طی بارداری موجب افزایش نرخ ASD نمی‌شود.

در یک آنالیز متا روی 40 مقاله‌ی منتشر شده تا 2007، گاردنر و همکارانش (2009) روابط بین اوتیسم و فاکتورهای مرتبط با بارداری را ارزیابی کردند. همراه با هم، هیچ افزایش آماری در ASD به جز برای سرخچه مادر با یک $OR=1.66$ وجود نداشت. به هر حال، زمانی که آنالیز محدود به 4 مطالعه بود که برای چندین کوواریانت کنترل شده بودند یا از کنترل‌های برادر خواهر در معرض عفونت‌های درون رحمی استفاده می‌کردند، یک افزایش معنی دار در ریسک اوتیسم در OR مشاهده شده بود: $1.82 (1.01-3.30)$.

مطالعات کنترل موردی که عوارض بارداری از جمله عفونت مادری را مقایسه کرده بودند نیز یک ارتباطی را بین عفونت‌های ویروسی مادری و ASD مشاهده کردند (Wilkerson et al., 2002). یک ارتباط مشابهی در زنان بستری شده در طی بارداری که ناشی از عفونت بود مشاهده شده بود (Zerbo et al., 2013). به هر حال، مطالعات کنترل موردی وجود داشته است که هیچ ارتباطی از ASD با عفونت‌های ویروسی یا باکتریایی مادری را مشاهده نکرده بودند (Langridge et al., 2013).

به طور خلاصه، بسیاری اما نه همه‌ی مطالعات کنترل موردی و جمعیت یک ارتباط ناچیز یا متوسطی از عفونت‌های مادری با ASD را نشان دادند. مباحثه ممکن است با این حقیقت مرتبط باشد که تنها چندین عفونت مادری خاص (زیرگروه‌هایی از زنان مبتلا به عفونت در طی بارداری) با ASD مرتبط هستند. اساساً، سرخچه، CMV و احتمالاً آنفولانزا وجود دارد.

سرخچه مادرزادی

ارتباط بین سرخچه و ASD بر اساس تعداد اندک مطالعات جمعیت و گزارش‌های موردی می‌باشد. برگر و همکارانش (2011) به این نتیجه دست یافتند که واکسیناسیون سرخچه یک تعدادی از موارد سرخچه مادرزادی که محدوده‌ای از 8300 تا 62250 داشتند را مهار می‌کند و اینکه مهار ASD متناظر با آن محدوده‌ای از 614 تا 4607 مورد داشت که بستگی به نرخ عفونی و شیوع ASD در بین فرزندان مادران آلوده داشت. ما باید به خاطر داشته باشیم که در زمان اپیدمی سرخچه، تعریف ASD مشابه این روزها نبود.

بزرگترین مطالعه که سرخچه مادرزادی را با ASD مرتبط کرده بود، در 1978 توسط چس و همکارانش (1978) گزارش شده بود آن‌ها 243 کودک مبتلا به سرخچه مادرزادی را مورد ارزیابی قرار دادند که بیشتر آن-

ها تا 9 سال مورد پیگیری قرار گرفته بودند. هجده نفر (7.4٪) اوتیسم داشتند که مورد مقایسه با 0.07 (0.35/1000) مورد توقع در جمعیت عمومی در آن زمان بود. همه‌ی کودکان مبتلا به اوتیسم همچنین سایر ناهنجاری‌های مرتبط با سرخچه از جمله مشکلات قلبی، نورولوژیک شنوایی و بینایی داشتند. دسموند و همکارانش (1978) اختلالات رفتاری در بین 45٪ از 29 کودک غیر مرتبط با سرخچه مادری در سن 9-12 سال داشتند. کارویل و همکارانش (Carvill and Marston, 2002) 12 مرد جوان با سرخچه مادرزادی را توصیف کردند که از عدم تعادل احساس و ASD رنج می‌بردند. مرگ و میرهای مرتبط شامل این موارد بودند: اختلالات شنوایی و بینایی و تشنج در سه مورد. فلدمن و همکارانش (1973)، 12 کودک مبتلا به اوتیسم یا صفات اوتیسمی را مورد ارزیابی قرار دادند و آن‌ها را با 25 کودک که یک طیفی از تشخیص‌های روانشناختی داشتند، 21 کودک با تاخیر زبانی و 26 کنترل نرمال را مورد مقایسه قرار دادند. هیچ یک از آن‌ها یک پیشینه‌ای از سرخچه نداشتند. مشخص شده است که مثبت بودن سرم برای سرخچه در بین کودکانی با تاخیر زبانی، 8/21 و در بین کودکانی با اوتیسم، 3/12 در مقایسه با سایر گروه‌ها و جمعیت عمومی به طور معنی داری بالاتر بود. همه‌ی مادران کودکان سرم مثبت، برای سرخچه نیز سرم مثبت بودند. سایر موارد گزارش شده‌ی سرخچه مادری نیز کودکان ASD را توصیف کرده بودند که از اختلالات شنوایی و بینایی، هیپوپلازی قرنیه، نارسایی‌های قلبی، رتینوپاتی و تشنج رنج می‌بردند (Assumpcao and Kuczynski, 2002; Hwang and Chen, 2010).

CMV

تشخیص CMV مادری بر اساس پیشینه‌ی پزشکی، مطالعات سرولوژیکی برای CMV یا تشخیص دیرهنگام توسط خون حفظ شده که اکثراً از روی کارت‌های گوتتری یا خون ناف خشک شده گرفته می‌شوند می‌باشد. کویانو و همکارانش (2004) و ساکاماتو و همکارانش (2015) از کارت‌های خون خشک شده بندناف برای تشخیص گذشته نگر عفونت CMV مادرزادی در ژاپن استفاده کردند که در آنجا بیمارستان‌های زایمان به صورت عادی کارت‌های خون خشک شده‌ی بند ناف را برای هر والد به عنوان یک نمادی از پیوند بین مادر و کودک ارائه می‌کردند.

یاماشیتا و همکارانش هفت کودک مبتلا به CMV مادرزادی را مورد مطالعه قرار دادند که دوتا از آنها ASD داشتند. زمانی که هفت کودک با CMV مادرزادی مورد ارزیابی قرار گرفتند، مطالعات تصویربرداری عصبی بین آن‌هایی که اوتیسم داشتند یا نداشتند متفاوت نبودند. 3 مورد کیست‌های زیر اپندمی و دو مورد آهکی شدن داشتند. همگی عقب ماندگی ذهنی داشتند (Yamashita et al., 2003).

زمانی که کودکان مبتلا به ASD مورد ارزیابی قرار گرفتند، آن‌هایی که برای CMV سرم مثبت بودند، نسبت به کسانی که سرم منفی بودند، گرایش به بدتر شدن تست در مقیاس‌های شدتی مهم داشتند (Gentile et al., 2014). به علاوه، یامازاکی و همکارانش فهمیدند که موارد ASD دارای ایمپلنت‌های حلزونی عملکرد اجتماعی و زبانی پایین‌تری نسبت به سایر کودکان با بهره‌ی نموی متناظر داشتند (Yamazaki et al., 2012). برخی مطالعات نشان می‌دهند که CMV DNA در بین موارد ASD با یک شیوع بالاتر از جمعیت عمومی تشخیص داده شده بود؛ به هر حال، تعدادها کوچک بودند: 2/27 توسط ساکاماتو و همکارانش در مقایسه با بروز ASD در ناگازاکی که برابر 0.31٪ P=0.004 بود (Sakamoto et al., 2015)؛ 3/67 توسط استاب و همکارانش. اگرچه دو مورد دلایل پیش زادی چند فاکتوری برای اوتیسم داشتند (Stubbs et al., 1984)؛ 4/26 توسط انگمن و همکارانش. به طوری که دو مورد از آن‌ها نارسایی‌های قشر مغز نیز داشتند (Engman et al., 2010). تونسند و همکارانش (2013) 176 نوزاد مبتلا به CMV مادرزادی متولد شده در سوئد و انگلستان، بین سال‌های 1977 و 1986 را مورد ارزیابی قرار دادند و آن‌ها را حداقل به مدت 5 سال مورد پیگیری قرار دادند؛ هیچ یک از آن‌ها مبتلا به ASD تشخیص داده نشده بودند.

نقش جفت افراد در حفاظت از رویان در برابر CMV مادرزادی توسط نتایج مختلف در ارتباط با استیگماتا CMV توضیح داده می‌شود همانطوری که توسط کیتاجیما (Kitajima et al., 2012) در یک سه قلو سه آمنیوتیکی - سه کوریونی که 31 هفته بعد از بیماری تب مادر در 24 هفتگی متولد شده بودند، توصیف شده بود. دو دختر بدون علامت بودند؛ سومی، یک پسر بود که وزن تولد پایین‌تر، افزایش تیترا IGM، ترومبوسیتوپنی، هپاتواسپلنومگالی، رتینیت، آهکی شدن مغز داشت و از ASD رنج می‌برد. جفت‌های سه آمنیونی - سه کوریونی هیچ فیوژن یا ناهنجاری ساختاری نداشتند. بررسی جفت سومین سه قلو نشان داد که آن تیره‌تر از دو مورد دیگر بود و villitis شدیدتری داشت.

سایر موارد گزارش شده‌ی ASD و CMV مادرزادی نیز ناهنجاری‌های مرتبط از جمله آهکی شدن مغز و کوریورتینیت داشتند (Stubbs, 1978; Stubbs et al., 1984; Ivarsson et al., 1990; Sweeten et al., 2004; Lopez – Pison et al., 2005; Ikeda et al., 2006; Kawatani et al., 2010; Dogan et al., 2011).

به طور خلاصه، به نظر می‌رسد که مطالعات کافی برای مرتبط کردن عفونت CMV مادری در بارداری با یک افزایش نرخ ASD در فرزندان وجود داشته باشد به ویژه در کودکانی که از سایر ظواهر مغزی CMV مادرزادی نیز رنج می‌برند.

آنفلانزا

مطالعاتی که آنفلانزای مادری و ASD را باهم مرتبط کرده‌اند، بر اساس گزارش‌های مادر هستند. همانطوری که در بالا گفته شد، آتلادوتیر و همکارانش (2012)، فهمیدند که عفونت همراه با آنفلانزا در مادر که توسط خودش گزارش شده است، با افزایش ریسک اوتیسم دوران کودکی مرتبط می‌باشد (HR تعدیل شده: 2.3 [95% CI: 1.0-5.3]). بالاترین ارتباط در زمان طولانی شدن دوره‌های تب مشاهده شده بود.

زربو و همکارانش (2013) در یک مصاحبه‌ی تلفنی، موارد و کنترل‌ها را در مطالعه‌ی ریسک اوتیسم دوران کودکی ناشی از ژنتیک و محیط (CHARGE) مورد ارزیابی قرار دادند. از طریق مقایسه‌ی داده‌های به دست آمده از 538 کودک مبتلا به ASD و 421 کنترل نرمال در ارتباط با آنفلانزای مادر در طی بارداری، آن‌ها فهمیدند که نسبت‌های احتمال وزن دار (WOR) بین مادران کودکان ASD و کودکانی با نمو نرمال برابر 1.26 بود. زمانی که آن‌ها ارتباط بین تب و ASD را مورد آنالیز قرار دادند، نسبت احتمال برای مادران کودکان مبتلا به ASD و تب در طی بارداری دوبرابر مادران گروه کنترل نرمال بود (WOR=2.12). آن‌ها همچنین فهمیدند که WOR برای ASD، برای کودکانی که مادران آن‌ها تب را گزارش کرده بودند اما داروی ضد تب دریافت نکرده بودند، برابر 2.55 بود. برای زنانی که تب را گزارش کرده بودند و داروهای ضد تب دریافت کرده بودند، WOR برای ASD تنها برابر 1.30 بود. بنابراین، اگر یک ارتباط وجود داشته باشد، آن ضعیف است و به وضوح ناشی از تب می‌باشد.

التهاب

همچنین نشان داده شده است که فعال شدن سیستم ایمنی مادر و تنظیم نادرست سایتوکاین یک میانجی در رفتار نوروپاتولوژیک مشاهده شده در اوتیسم می‌باشد. سیستم ایمنی مادر و مدل‌های حیوانی برای ارزیابی نقش سایتوکاین‌ها در تنظیم نادرست مغز به همراه مطالعات *in vitro* مورد استفاده قرار گرفته‌اند که ارتباط بین واسطه‌های التهابی و ترکیبات نورولوژیک را مورد ارزیابی قرار داده‌اند.

مطالعاتی که سیستم ایمنی مادر را ارزیابی کرده‌اند

افزایش سطوح واسطه‌های التهابی به دست آمده از نمونه‌های ذخیره شده در مطالعات جمعیت بزرگ مشاهده شده است. عبدالله و همکارانش (2013، 2012) از یک منبعی از نمونه‌های به دست آمده از بیشتر از 100000 زن باردار در دانمارک استفاده کرده بودند و نمونه‌های بیولوژیک خودشان که از 1980 تا 2004 ذخیره شده بودند را داشتند و 421 مورد ASD متولد شده بین 1982 و 2000 را از نظر سن و سال تولد با 820 کنترل تطبیق دادند. سطوح پروتئین کموتاکتیک مونوسیت 1 (MCP-1) که یک نقش را در بلوغ سلول‌های پورکینز مغزی بازی می‌کند و ممکن است به عنوان یک مارکر مفید برای نمو عصبی غیر نرمال به خدمت گرفته شود، به طور معنی داری در بین موارد ASD در مقایسه با کنترل‌ها افزایش پیدا کرده بود. با استفاده از مایع آمنیوتیک همان گروه، آن‌ها فهمیدند که نمونه‌های گرفته شده از 331 مورد ASD در مقایسه با 698 کنترل، افزایش سطوح معنی داری از IL-4، IL-10، TNF- α ، و TNF- β داشتند. گوینز و همکارانش (2011) همچنین افزایش سطوح IL-4، IL-5 و IFN- γ را در بانک سرم جمع آوری شده از زنان در 15-19 هفته بعد از بارداری مشاهده کردند این زنان در نهایت کودکانی به دنیا می‌آوردند که مبتلا به ASD بودند (n=84). گورد و همکارانش (2010) توسط بررسی نمونه‌های خون غربال‌گری شده با کاغذ صافی گرفته شده از برنامه‌ی غربال‌گری بیماری ژنتیکی کالیفرنیا از 213 مورد ASD و 265 کنترل که کودکانی مبتلا به ASD بودند، IgG کل پایین‌تر داشتند و مقدار میانگین IgG برای ویروس هرپس سیمپلکس نوع 1 به طور معنی داری در مقایسه با گروه کنترل پایین‌تر بود.

برونشوئیک و همکارانش (2008)، واکنش به دو نوار پروتئینی بر ضد مغز رویان را در حدود 73 کیلو دالتون و 37 کیلو دالتون در پلاسما می گرفته شده از 7 مورد از 61 مادر (11.5٪) کودکان مبتلا به اوتیسم مشاهده کردند. این نوارها در کنترل‌ها مشاهده نشده بودند. این کودکان همچنین سیر قهقرایی رفتاری نشان دادند. فرض می‌شود که حضور آنتی بادی‌های اختصاصی آنتی رویان مغزی در گردش خون مادران در طی بارداری یک محرک بالقوه برلی القا یک اثر پایین دستی روی نمو عصبی می‌باشد که ممکن است منجر به اوتیسم شود. مازینا و همکارانش (2015)، برهم کنش ژن - محیط را توسط ارزیابی اثرات متقابل عفونت مادری در بارداری و حضور واریانت‌های تعداد کپی مورد بررسی قرار دادند که به نظر می‌رسد یک نقش کمکی را در نشانه‌های ASD داشته باشند. شرکت کنندگان شامل 1971 کودک مبتلا به ASD در بین سنین 4 و 18 سال بودند که اطلاعات ژنتیکی، پیشینه‌ی بارداری مادر و اطلاعات فنوتیپی کاملی داشتند. یک اثر متقابل معنی دار بالینی از حضور واریانت‌های تعداد کپی و عفونت مادری روی نشانه‌شناسی اوتیسم مشاهده شده بود.

پروتئین فعال C (CRP) یک مارکر التهابی می‌باشد که در پاسخ به عفونت یا التهاب افزایش پیدا می‌کند. آنالیز سطوح CRP اولیه‌ی بارداری در سرم مادر و اوتیسم دوران کودکی در گروه نوزادان فنلاندی (شامل 1.21 میلیون تولد از 1987-2007) نشان داد که افزایش سطوح CRP مادر به طور معنی داری با اوتیسم در فرزندان مرتبط بود (OR=1.12). افزایش ریسک در هر دو جنس دیده شده بود (Brown et al., 2014). بر خلاف این نتایج، هیچ ارتباطی بین سطوح CRP خون مادر در طی اولین سه ماهه‌ی بارداری و ASD در فرزندان آن‌ها (کودکان در 6 سالگی ارزیابی شدند) در بین 4165 زن باردار در روتردام که فرزندان خودشان را در بین 2002 و 2006 به دنیا آورده بودند، مشاهده نشده بود (Koks et al., 2016).

نتیجه گیری

در کودکانی که توسط عفونت‌های درون رحمی با سرخجه یا CMV تحت تاثیر قرار گرفته بودند، به نظر می‌رسد که ارتباط با ASD ناشی از آسیب به سیستم عصبی باشد و از آنجایی که همه‌ی آن‌ها سایر مشکلات نورولوژیک و همچنین اختلالات بینایی و شنوایی نیز داشتند، پیشنهاد می‌کند که ASD ثانویه بر ناخوشی اولیه است. مطالعات جمعیت بزرگ، یک عفونت مادری خاص که با ASD مرتبط باشد را نیافتند که دلالت بر این دارد که

ارتباط بین عفونت مادری در طی بارداری و ASD به وضوح با فرایند التهابی مادر مرتبط است؛ بنابراین، فعالیت سیستم ایمنی مادر ممکن است یک نقشی را در اختلال نموی عصبی بازی کند.

در معرض قرارگیری با داروها و مواد شیمیایی در طی بارداری و ASD در فرزندان

چندین دارو و ماده شیمیایی با افزایش نرخ ASD بعد از در معرض قرارگیری درون رحمی مرتبط هستند. به هر حال، این ارتباط به وضوح تنها در تعداد کمی از داروها اثبات شده است. در سایر موارد، گزارش‌های اندکی وجود دارد یا اینکه متون موجود متناقض هستند.

در معرض قرارگیری با SSRI ها

مهارکننده‌های انتخابی دریافت سروتونین (SSRIs) در بین پرکاربردترین داروها برای درمان افسردگی به ویژه در طی بارداری قرار دارند (Evans et al., 2001; Pereira et al., 2009). آن‌ها سروتونین خارج سلولی را افزایش می‌دهند و برای مدیریت فارماکولوژی خط اول افسردگی توصیه می‌شوند چون آن‌ها ایمن‌تر در نظر گرفته می‌شوند و بهتر از سایر انواع ضد افسردگی‌ها تحمل می‌شوند. SSRIs ها و سایر داروهای ضد افسردگی که از جفت عبور می‌کنند و در شیر ترشح می‌شوند، نگرانی در مورد اثرات جانبی احتمالی ناشی از در معرض قرار گیری رویان یا نوزاد را افزایش می‌دهند. چندین مطالعه یک ارتباط احتمالی را بین در معرض قرار گیری SSRIs ها در طی بارداری و ریسک بالاتر ASD در کودکان نشان داده‌اند (Croen et al., 2011b; Rai et al., 2013; Gidaya et al., 2014; Harrington et al., 2014). 3 تا از 6 مطالعه‌ی کنترل موردی که اخیراً منتشر شده‌اند یک ارتباط مثبت را بین در معرض قرار گیری با SSRI در طی بارداری و ASD در کودکان گزارش کرده‌اند. نسبت‌های احتمال در مطالعات مختلف محدوده‌ای از 2.2 داشتند (Croen et al., 2011b) به طوری که قوی‌ترین اثر با درمان در طی اولین سه ماهه‌ی بارداری (OR, 308) مرتبط بود که برابر 2.34 بود (Rai et al., 2013) و بالاترین مقدار آن برابر 2.91 بود (Harrington et al., 2014). آن‌ها فهمیدند که قوی‌ترین اثر بعد از در معرض قرارگیری در اولین سه ماهه‌ی بارداری بوده است. به علاوه، گیدایا و همکارانش (2014) در دانمارک یک گروهی از 5215 کودک شناسایی شده با ASD و 52150 کنترل را مورد مطالعه قرار

دادند که همگی بین 1997 و 2006 متولد شده بودند. OR برای ASD در بین کودکان متولد شده از مادرانی که از SSRIs ها استفاده کرده بودند در هر زمان در طی بارداری دوبرابر شده بود.

اخیرا مطالعات گذشته نگر مبتنی بر جمعیت‌های بزرگ منتشر شده توسط بوکریس و همکارانش (2016) یک ارتباط معنی دار را بین استفاده‌ی مادر از SSRIs ها در طی بارداری و ریسک ASD در کودکان گزارش کرده است. این مطالعه شامل 145456 کودک متولد شده در کبک، کانادا از 1988 تا 2009 می‌باشد که از بین آن‌ها 1054 (0.72٪) حداقل یک تشخیص از ASD داشتند. محققین گزارش کردند که استفاده از ضد افسردگی‌ها در طی دومین و یا سومین سه ماهه با ریسک ASD مرتبط بود (31 کودک در معرض، نسبت خطر تعدیل شده، 1.87؛ 95CI، 1.15-3.04). زمانی که مادر از ضد افسردگی‌های SSRIs استفاده کرده بود (22 کودک در معرض، نسبت خطر تعدیل شده، 2.17؛ 95CI، 1.20-3.93) و یا بیشتر از یک گروه از ضد افسردگی‌ها را مورد استفاده قرار داده بود (5 کودک در معرض قرار گرفته؛ HR تعدیل شده، 4.39؛ 95CI، 1.44-13.32)، ارتباط قوی‌تری دیده شده بود. حتی بعد از اینکه سابقه‌ی افسردگی مادر مدنظر قرار گرفته بود، ریسک پایدار بود (29 کودک در معرض؛ نسبت خطر تعدیل شده، 1.75؛ 95CI، 1.03-2.97). استفاده از سایر ضد افسردگی‌ها در طی اولین سه ماهه و یا سال قبل از بارداری با ریسک ASD مرتبط نبود.

در مقابل با این مطالعات، هوید و همکارانش (2013) هیچ ارتباطی بین استفاده از SSRIs در طی بارداری و افزایش ریسک ASD مشاهده نکردند (OR, 1.20; 95% CI, 0.90-1.61). به طور مشابه، سورنسن و همکارانش فهمیدند که کودکانی که در معرض SSRIs ها در طی بارداری قرار داشتند، یک افزایش 50٪ واقعی برای ASD در مقایسه با کودکانی که در معرض آن نبودند، داشتند، اما بعد از کنترل عوامل گیج کننده‌ی مهم مانند سابقه‌ی مادر از بیماری‌های موثر و فاکتورهای خطر خانوادگی، آن‌ها هیچ ارتباط معنی داری را بین استعمال SSRIs توسط مادر در طی بارداری و ASD در فرزندان نیافتند. هر دو محقق از داده‌های به دست آمده از سیستم ثبت اسناد غیر نظامی دانمارکی و سیستم ثبت اسناد سلامت دانمارکی در مورد کودکانی که در دانمارک بین 1.1.96 و 31.12.2005 (هوید) و تا 31.12.2006 متولد شده بودند، استفاده کردند (Sorensen). آخرین مطالعه‌ی گروهی که توسط مالم و همکارانش از فنلاند انجام شده بود (Malm et al., 2016) نرخ ASD را در بین فرزندان 15729 زن باردار در معرض SSRIs در طی بارداری در مقایسه با 9651

زن مبتلا به بیماری روانی که درمان ضد افسردگی دریافت نمی‌کردند و 31394 زنی که در معرض قرار نداشتند و بدون بیماری روانی بودند، مورد بررسی قرار دادند. آن‌ها هیچ افزایشی در نرخ ASD در بین فرزندان در معرض SSRI مشاهده نکردند، چون نرخ ASD مشابه با نرخ مشاهده شده در فرزندان مادرانی با بیماری روانی درمان نشده بود. یافته‌ی اصلی در این مطالعه، یک افزایش در نرخ افسردگی در کودکان در معرض SSRI در دوران کودکی بود.

به طور خلاصه، هنوز مشخص نیست که آیا یک ارتباط مستقیم بین استفاده از SSRIs در طی بارداری و افزایش نرخ ASD در فرزندان وجود دارد یا نه. در کنار مطالعاتی که یک ارتباطی با ASD نشان داده‌اند، مطالعات منفی نیز وجود دارند. مطالعه‌ی منفی اخیر که توسط مالم و همکارانش (2016) صورت گرفته است از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است چون آن بزرگترین جمعیت از کودکان در معرض SSRI را بررسی کرده است و به مقدار کافی برای موارد گیج کننده تعدیل شده است. آن منطقی‌تر به نظر می‌رسد که خود افسردگی مادری، که توسط استفاده از ضد افسردگی‌ها یا سایر علل بیان شده بود، ممکن است مسئول این ارتباط باشد. به رغم این مطالعات گیج کننده، درمان پزشکی در طی بارداری زنان مبتلا به افسردگی باید ادامه پیدا کند.

در معرض قرار گیری با پاراستامول

چندین مطالعه یک ارتباط احتمالی بین استفاده‌ی مادر از پاراستامول در طی بارداری و ریسک بالاتر ASD در بین کودکان پیشنهاد کردند. بوئر و همکارانش (Bauer and Kriebel, 2013) ارتباط بین استفاده از پاراستامول یا در معرض قرارگیری زودهنگام با پاراستامول در مردان و شیوع ASD را مورد بررسی قرار دادند. آن‌ها ارتباط مثبتی را بین شیوع و شاخص‌های ASD در معرض قرار گیری با پاراستامول در مراحل اولیه‌ی زندگی ($r=0.98$) و پیش از تولد ($r=0.80$) گزارش کردند. لیو و همکارانش (2015)، 64322 کودک و مادر که در گروه ولادت‌های ملی دانمارک ثبت شده بودند را پیگیری کردند. آن‌ها گزارش کردند که استفاده‌ی مادر از پاراستامول در بارداری با ASD و با علائم هایپرکینتیک‌ی به تنهایی ($HR=1.51$ 95% CI 0.92-1.24) اما نه با سایر انواع ASD مرتبط بود ($HR=1.06$ 95% CI 0.92-1.24). بیشتر از نیمی از زنان باردار در USA و اروپا استفاده از پاراستامول را گزارش کردند و آن معمول‌ترین داروی تجویز شده برای کودکان بوده است؛ در نتیجه

آن مشکل است که بین این در معرض قرارگیری‌ها و ASD ارتباط برقرار کنیم. این مشهود است که داده‌ها برای ترسیم هرگونه نتیجه‌گیری از روی این مطالعات ناکافی هستند.

در معرض قرارگیری با آگونیست رسپتور آدرنرژیک بتا 2

کونورز و همکارانش (2005) اولین کسانی بودند که اثرات تحریک بیش از حد پیش زادی رسپتور آدرنرژیک بتا 2 (B2AR) را در 37 جفت زیگوتی از دوقلوهای ASD که در معرض تربوتالین، یک آگونیست B2AR، که عموماً برای درمان آسم و سایر بیماری‌های ریوی و برای به تاخیر انداختن زایمان زودرس تجویز می‌شوند، قرار داشتند را مورد بررسی قرار دادند. آن‌ها افزایش هم‌شیبی برای بیماری‌های طیف اوتیسم در دوقلوهای دو زیگوتی را مشاهده کردند (ریسک نسبی=2.0)، به طوری که یک افزایش بیشتر در ریسک برای دوقلوهای پسر که برادرخواهرهای دیگر آن‌ها مبتلا نبودند (ریسک نسبی=4.4) با در معرض قرارگیری تربوتالین مرتبط بود.

کرون و همکارانش (2011a) استفاده‌ی مادر از آگونیست‌های B2AR در طی بارداری را در بین 291 کودک با و 284 کودک بدون ASD مورد بررسی قرار دادند. هیچ مدرکی وجود نداشت که ارتباط بین در معرض قرارگیری با B2AR در طی بارداری با ریسک ASD را نشان دهد. به هر حال، آن‌ها گزارش کردند که تنها در طی سومین سه ماهه، در معرض قرارگیری با تربوتالین برای بیشتر از 2 روز، ممکن است با افزایش ریسک ASD مرتبط باشد.

یک مطالعه‌ی کنترل‌موردی جدید که توسط گیدایا و همکارانش (2016) انجام شده بود، ارتباط بین استفاده‌ی پیش از تولد از داروهای آگونیست B2AR و ریسک ASD را مورد بررسی قرار داده است. آن‌ها 5200 مورد ASD و 52000 کنترل گرفته شده از دفتر ثبت اسناد جمعیت و سلامت دانمارک را مورد مطالعه قرار دادند. فراوانی در معرض قرارگیری با داروی آگونیست B2AR در بارداری برابر 3.7٪ (190) برای موارد و 2.9٪ (1489) برای کنترل‌ها بود. استفاده از آگونیست B2AR در طی بارداری با افزایش ریسک ASD مرتبط بود حتی بعد از اصلاح آسم مادر و سایر covariate‌های دیگر (OR: 1.3, 95% CI; 1.1-1.5). هیچ تفاوتی در مورد سه ماهه‌های بارداری در طی در معرض قرارگیری وجود نداشت.

در معرض قرار گیری با والپوریک اسید

داروهای ضد صرع در بین معمول‌ترین تراتوژن‌های تجویز شده به زنان در سنین باروری قرار دادند به ویژه چون برخی از آن‌ها برای نشانه‌های روانشناختی و مدیریت درد نیز مورد استفاده قرار می‌گیرند. در معرض قرار گیری پیش از تولد با داروهای ضد صرع (AEDs) با یک افزایش ریسک از نارسایی‌های مادرزادی و تاخیر نمو شناختی در بین فرزندان مرتبط است (Meador et al., 2007; Tomson et al., 2011). والپوریک اسید (VPA)، به وضوح تراتوژن‌ترین AED می‌باشد (Werler et al., 2011)، که مشخص شده است که با پیامدهای اختلال شناختی مرتبط است (Meador et al., 2009). بسیاری از گزارش‌ها نشان می‌دهند که در معرض قرار گیری پیش از تولد با VPA، علاوه بر سایر بیماری‌های نموی عصبی، به ویژه نمو زبان، با ریسک بالاتر برای ابتلا به ASD در کودکانی که پیش از تولد در معرض قرار داشتند، نیز مرتبط است (Moore et al., 2000; Williams et al., 2001; Rasalam et al., 2005; Bromley et al., 2008).

کریستینسون و همکارانش (1994) اولین کسانی بودند که یک ارتباط احتمالی بین در معرض قرار گیری درون رحمی با VPA و ASD را بیان کردند همانطور که در 4 کودک در معرض VPA در طی بارداری مشاهده شده بود. همه‌ی کودکان تاخیر نموی و یکی از آن‌ها AS داشت.

چندین سال بعد، ویلیامز و همکارانش (2001)، 5 کودک مبتلا به ASD را مورد بررسی قرار دادند و فهمیدند که VPA در طی بارداری در همه‌ی 5 مورد استفاده شده بود اما در 3 مورد در ترکیب با یک ضد تشنج دیگر مورد استفاده قرار گرفته بودند. موره و همکارانش (2000) مشاهده کردند که در بین 57 کودکی که تحت تاثیر داروهای ضد صرع قرار داشتند، 4 مورد سندرم اوتیسم و دو مورد سندرم آسپرگر داشتند. 5 تا از آن‌ها (10.8٪) از 46 موردی که در معرض VPA قرار داشتند) تنها در معرض VPA و یا به صورت ترکیبی با یک AED دیگر قرار داشتند. راسلام و همکارانش (2005) ویژگی‌های بالینی و فراوانی بیماری اوتیسمی یا سندرم آسپرگر را در 260 کودک در معرض داروهای ضد تشنج در طی بارداری، با استفاده از معیار DSM IV مورد ارزیابی قرار دادند. آن‌ها فهمیدند که VPA دارویی بود که معمولاً با بیماری اوتیسمی مرتبط بود. شیوع ASD در کودکان در معرض VPA به تنهایی، برابر 8.9 و در بین کودکانی که در معرض سدیم والپورات در ترکیب با AEDs‌های دیگر قرار داشتند برابر 11.7٪ بود. بروملی و همکارانش 296 کودک مادران صرعی و 336 کودک متولد شده از

مادران بدون صرع را مورد بررسی قرار دادند. از 632 کودک هر دو گروه، 10 مورد ASD داشتند که 7 تا از آن -ها در معرض AEDs قرار داشتند. از بین 7 کودک، 4 مورد در معرض مونوتراپی VPA بودند (4/46، 6.3/). علاوه بر این مطالعات آینده نگر، چندین مطالعه‌ی گذشته نگر بزرگ نیز از یافته‌های در معرض قرار گیری با VPA در رحم حمایت می‌کنند که ممکن است با افزایش ریسک ASD مرتبط باشند (Ornoy, 2009).

کریستنسن و همکارانش (2013) در یک مطالعه‌ی مبتنی بر جمعیت دانمارکی بزرگ‌تر، سازمان ثبت اسناد جمعیت ملی با داده‌های تجویزی، سازمان ثبت اسناد روانشناختی، و گزارش‌های تولد را مورد بررسی قرار دادند. گزارش‌ها برای 655615 کودک واجد شرایط جمع آوری شدند به طوری که 508 مورد در معرض VPA قرار داشتند و 2136 مورد در معرض سایر ضد تشنج‌ها قرار داشتند. یک افزایش ریسک از ASD (نسبت خطر - $HR = 2.9$ ، 95% CI: 1.7-4.9) در کودکان در معرض VPA در طی بارداری مشاهده شده بود. زمانی که VPA در اولین سه ماهه بارداری یا بعد از اولین سه ماهه دریافت شده بود، ریسک ASD در مقایسه با افرادی که در معرض نبودند، افزایش پیدا کرده بود.

مدل‌های حیوانی در جوندگان با استفاده از اندازه گیری‌های عصبی نموی مختلف کاملاً از داده‌های انسانی حمایت می‌کنند. در معرض قرارگیری موش‌ها و رت‌ها با VPA رفتارهای شبه اوتیسم را در فرزندان ایجاد کرده بود (Schneider and Przewlocki, 2005; Wanger et al., 2006). در معرض قرار گیری مادر با VPA، تاخیر نموی، نقایص مادام‌العمر در رفتارهای اجتماعی و همچنین نقایص حرکتی، رفتار شبه اضطراب و تغییر در رشد و نمو پس از تولد در فرزندان را القا می‌کند (Schneidef and Przewlocki, 2005; Kolozsi et al., 2009; Bambini Junior et al., 2011). همانند انسان‌ها، تغییرات آناتومیک مانند کاهش تعداد سلول‌های پورکینز مغزی، آسیب به هسته‌ی عصب جمجمه‌ای (Rodier et al., 1997; Ingram et al., 2000) و همچنین افزایش شکل پذیری سیناپسی کورتکس (قشر) پیش‌پیشانی توصیف شده است (Sui and Chen, 2012).

به طور خلاصه: به نظر می‌رسد که VPA دارویی با بالاترین ارتباط با ASD باشد همانطور که در انسان و مدل‌های حیوانی اثبات شده بود و بنابراین نباید به عنوان یک داروی ضد صرع خط اول در زنان باردار یا در آن‌هایی

که برای بارداری برنامه ریزی کرده‌اند، مورد استفاده قرار گیرد. به طور مشابه، آن نباید به عنوان یک تثبیت کننده‌ی رفتار برای درمان بیماران روانی مورد استفاده قرار بگیرد.



این مقاله، از سری مقالات ترجمه شده رایگان سایت ترجمه فا میباشد که با فرمت PDF در اختیار شما عزیزان قرار گرفته است. در صورت تمایل میتوانید با کلیک بر روی دکمه های زیر از سایر مقالات نیز استفاده نمایید:

لیست مقالات ترجمه شده ✓

لیست مقالات ترجمه شده رایگان ✓

لیست جدیدترین مقالات انگلیسی ISI ✓

سایت ترجمه فا ؛ مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده از نشریات معتبر خارجی