

اوتیسم و محیط: چگونه با مدیریت عوامل محیطی احتمال اوتیسم شدن کودک خود را به حداقل برسانیم؟

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

مقاله مروری

چکیده

اوتیسم یک ناتوانی تکاملی با سن شروع در دوران کودکی (زیر ۳ سال) است که از طریق نواقص مشخصی در برقراری روابط اجتماعی، اختلال در تکلم و الگوهای تکراری رفتاری شناخته می‌شود. در دهه‌های اخیر به علت بروز پیشرونده‌ی این بیماری، تحقیقات بسیاری پیرامون شناخت عوامل اتیولوژیک مربوطه صورت گرفته است و مشخص شده که نقش عوامل محیطی در سبب‌شناسی اوتیسم، اگر بیشتر از عوامل ژنتیکی نباشد کمتر نیست. به همین منظور در این مقاله مروری تلاش شده است تا مجموعه‌ای از عوامل محیطی دخیل در بروز اوتیسم گردآوری شود و در انتها دستورالعملی کاربردی جهت به حداقل رساندن احتمال ابتلای کودکان به این اختلال ویران‌کننده، در قالب پیشنهاداتی مشخص و عملی ارائه شود.

واژه‌های کلیدی: عوامل اتیولوژیک، اوتیسم، عوامل محیطی

ارجاع: کریمی پدیده، موسوی سید محمد، صالحی منصور، کاراحمدی مژگان. اوتیسم و محیط: چگونه با مدیریت عوامل محیطی احتمال اوتیسم شدن کودک خود را به حداقل برسانیم؟. مجله تحقیقات علوم رفتاری ۱۳۹۳؛ ۱۲(۲): ۲۸۵-۳۰۶

بذرش مقاله: ۱۳۹۳/۰۵/۲۲

دریافت مقاله: ۱۳۹۲/۱۱/۲۰

- ۱- کارشناس ارشد، بخش ژنتیک، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران
- ۲- کارشناس ارشد، بخش ژنتیک، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران
- ۳- کارشناس ارشد، بخش ژنتیک، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران
- ۴- دانشیار، بخش ژنتیک، گروه علوم پزشکی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، آزمایشگاه ژنتیک پزشکی الزهراء، بیمارستان الزهراء، مرکز ژنتیک پزشکی ژنوم، اصفهان، ایران
- ۵- گروه روان‌پزشکی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات علوم رفتاری، بیمارستان نور و حضرت علی اصغر، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران (نویسنده مسؤول)

Email: karahmadi@med.mui.ac.ir

مقدمه

اوتیسم که اولین بار در سال ۱۹۴۳ توسط Leo Kanner توصیف شد (۱)، یک اختلال تکامل عصبی شدید با سن شروع قبل از ۳ سالگی است که بخشی از یک طیف بیماری‌های عصبی تحت عنوان بیماری‌های طیف اوتیسم (ASD یا Autism Spectrum Disorders) شامل اوتیسم، سندرم اسپرگر، سندرم رت، اختلال رشد فراگیر نامشخص و اختلال فروپاشنده دوران کودکی را تشکیل می‌دهد (۲). اوتیسم که در میان پسران ۴ برابر شایع‌تر از دختران است (۳) شاخص‌ترین علائم بالینی و فنوتیپی آن عبارت است از: اختلالات وسیع در

برقراری روابط اجتماعی، ارتباطات رفتاری، آشفته‌گی‌های کلامی یا عدم توان تکلم و نیز علاقه شدید به انجام حرکات تکراری و کلیشه‌ای (۷-۴). با توجه به گزارشات آماری، شیوع اوتیسم از ۴-۵ مورد در هر ۱۰ هزار کودک در دهه ۱۹۸۰، به ۳۰-۶۰ مورد در دهه ۱۹۹۰ (۱۰-۸) و امروزه با افزایشی خیره‌کننده به حدود ۱۱۰ مورد مبتلا در هر ۱۰ هزار کودک رسیده است (۱۲-۱۱). با نظر به نرخ بالای شیوع اوتیسم و افزایش پیش‌رونده‌ی آن طی دو دهه گذشته (۱۴-۱۳) و عدم وجود درمان قطعی برای آن، هم‌چنین با توجه به مشکلات و فشار مضاعفی که جامعه و خانواده‌های کودکان اوتیسمی برای نگهداری و مراقبت

از آن‌ها متحمل می‌شوند، اهمیت مطالعه و تحقیق بر روی علل و عوامل ایجادکننده این بیماری و تا حد زیادی تلاش در جهت پیشگیری از بروز این بیماری دوجندان می‌شود.

شواهد بسیاری از نقش عوامل ژنتیکی، در قالب انواعی از جهش‌های ژنتیکی در سبب‌شناسی اوتیسم حمایت می‌کنند (۱۶-۱۵). (برای مثال توارث‌پذیری و دوقلوها). با این وجود با توجه به مطالعه دوقلوهای همسان و عدم وجود تطابق کامل میان آن‌ها و نیز کثرت مطالعات ژنتیکی که به نتایج اقلان‌کننده و تبیین‌کننده‌ای در این زمینه نرسیده‌اند، اهمیت فاکتورهای خطر محیطی و نقش آن‌ها در اتیولوژی اوتیسم بیش از پیش آشکار گشته است (۱۷-۱۸). از این رو میان‌کنش بین ژن‌های مستعدکننده و فاکتورهای محیطی به عنوان مکانیسم اصلی ایجاد اوتیسم مطرح شده است (۱۹-۲۰).

امروزه اپی‌ژنتیک و مکانیسم‌های پیچیده آن را مهم‌ترین میانجی‌گر در برهم‌کنش‌های ژنوم و محیط معرفی می‌کنند (۲۱). فاکتورهای محیطی از طریق مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی که عمدتاً شامل متیلاسیون DNA، تغییرات پروتئین‌های هیستونی و بیان RNAهای غیرکدکننده است، می‌توانند بدون تغییر در توالی DNA کیفیت و کمیت بیان ژن‌ها را متأثر سازند و خود را به نسل بعد سلولی و حتی نسل بعد ارگانسیم منتقل کنند (۲۲-۲۱). به این ترتیب قرارگیری در معرض فاکتورهای محیطی مخرب و تأثیرگذار بر بیان ژن‌های تکاملی

کلیدی در زمان‌های حساس رشد جنین، بیان ژن‌ها را تغییر داده و خطر بیماری‌های نشان‌گذاری ژنومی (Genomic Imprinting) از جمله اوتیسم را افزایش می‌دهد (۲۶-۲۳).

هیچ یک از فاکتورهای محیطی به تنهایی برای ایجاد اوتیسم کافی نیست و مجموعه‌ای از آن‌ها می‌توانند در بروز این بیماری دخیل باشند (۲۷). ما در این مقاله این فاکتورها را از نظر زمان مواجهه مادر و کودک با آن‌ها به فاکتورهای خطر مرتبط با ایام بارداری (Prenatal Risk Factors)، فاکتورهای خطر مرتبط با زایمان (Perinatal Risk Factors) و فاکتورهای خطر مرتبط با دوران نوزادی (Neonatal Risk Factors) تقسیم کرده‌ایم.

بررسی:

۱- فاکتورهای خطر مرتبط با ایام بارداری:

سلامت جسمی، روحی و روانی، وضعیت معیشتی و تغذیه مادر در ایام بارداری همگی از عوامل مهم تأثیرگذار بر نحوه تکامل و سلامت جنین می‌باشند. مادری که جسم و روانی سالم، وضعیت معیشتی و تغذیه‌ی مناسب نداشته باشد به احتمال زیاد نمی‌تواند کودکی سالم به دنیا آورد. در جدول ۱ مجموعه‌ای از فاکتورهای خطر مرتبط با ایام بارداری که به بروز اوتیسم در کودک متولد شده از مادر قرارگرفته در معرض آن‌ها کمک می‌کنند لیست شده است.

جدول ۱. فاکتورهای خطر مرتبط با ایام بارداری

منابع	ارتباط مثبت یا منفی	فاکتور خطر
۲۸-۳۴	+	سن پدر و مادر
۳۵	-	
۳۰، ۳۶-۴۴	+	سن پدر
۲۷	-	
۲۷، ۳۵، ۴۵-۴۹	+	سن مادر
۳۶، ۴۱، ۴۴، ۴۸	-	
۲۷، ۳۱، ۴۰، ۵۰-۵۲	+	ترتیب تولد نوزاد
۳۵، ۴۸، ۵۳-۵۵	-	

۵۶-۵۸		بیماری‌های جسمی مادر
		Preeclampsia-
۳۵	+	
۲۸، ۵۹-۶۳	-	
	+	-دیابت حاملگی مادر
۴۸، ۶۴، ۵۶	-	
۴۸، ۶۵	+	-افزایش فشار خون / ادم
۲۸	-	
۶۶	+	حالت تهوع و استفراغ شدید
۶۷-۶۸	+	سایر بیماری‌های مادر مانند پسوریازیس، آسم، تب یونجه، درماتیت آتوپیک، روماتوئید آرتریت، بیماری سلیاک و ماستوسیتوز مادری
۲۸، ۴۰، ۴۸، ۶۹، ۶۲	+	خونریزی مادر در ایام بارداری
۶۹-۷۱		عفونت در ایام بارداری
۷۲	+	عفونت باکتریایی
	+	عفونت ویروسی
۷۳-۷۴		آنفلوآنزا
۷۴-۷۷		سرخجه
۷۸		سایتومگالوویروس
۷۴		سرخک
۷۴		اوریون
۷۴		آبله مرغان
۷۴، ۷۹		هریس ویروس
۷۹		پنومونی
۷۹		سیفلیس
۷۹		واریسلانزوستر
۳۵		بیماری‌های روحی مادر
۳۵، ۸۰-۸۳	+	اسکیزوفرنی
۲۱، ۳۵، ۸۰-۸۳	+	افسردگی

۹۶-۹۷، ۴۰، ۸۰-۸۱، ۸۴-۹۵	+	اضطراب و استرس
۷۹	-	اختلالات شخصیتی
۹۸-۹۹	+	جنسیت جنین
۹۸-۹۹	+	وجود بیش از یک خواهر و برادر بیمار
۲۸	+	مصرف دارو در ایام بارداری
۱۰۵، ۳۵، ۷۷، ۱۰۰-۱۰۴	+	داروهای ضد تشنج
۱۰۶-۱۰۷	-	داروهای روانی
۱۰۸-۱۰۹	+	داروهای آگونیست بتا ۲ آدرنرژیک
۱۱۰-۱۱۲	+	استامینوفن
۱۱۳-۱۱۴	+	تب برها
۱۱۵-۱۱۷، ۳۵، ۴۰، ۷۷، ۱۰۳	+	تالیدوماید
۱۰۷، ۱۱۸	+	Misoprostal
۱۱۹-۱۲۲	+	قرار گیری در معرض مواد شیمیایی خاص فلزات سنگین
۱۲۳-۱۲۵	+	آفت کش ها
۱۲۱-۱۲۲، ۱۲۶-۱۲۹	+	آلاینده های هوا
۴۷، ۷۷	+	* PCB
۱۳۰-۱۳۲	+	** PBDE
۱۰۵، ۱۲۱-۱۲۲	+	*** PAH
۱۳۳-۱۳۶	+	وضعیت فرهنگی و اقتصادی خانواده
۳۵	-	وضعیت اقتصادی

۱۳۷-۱۴۰، ۴۰، ۹۲-۹۴، ۱۳۳، ۱۳۵	+	وضعیت اجتماعی
۱۴۱-۱۴۲، ۱۳۳، ۵۲، ۱۳۵	+	وضعیت تحصیلی
۵۲، ۲۷، ۴۱، ۴۶، ۴۸، ۸۱	+	تولد مادر در کشوری دیگر
	-	
۱۴۱، ۱۰۵، ۴۰، ۴۸، ۱۴۳-۱۴۶	+	اعتیاد یکی از والدین به سیگار یا الکل
	-	
۱۴۷-۱۵۴	+	کمبود آهن، فولات و متیونین در مادر
۱۵۵-۱۶۱	+	کمبود ویتامین‌ها در مادر
۶۵، ۱۴۵	+	افزایش وزن طی بارداری
۲۷، ۴۰، ۱۴۵	+	سقط تهدیدکننده

(PCB^{*}) Polychlorinated biphenyls
 (PBDE^{**}) Polybrominated dipenyl ether
 (PAH^{***}) Polycyclic Aromatic Hydrocarbons

سن پدر و مادر:

افزایش سن والدین علی‌الخصوص پدر، یکی از مهم‌ترین فاکتورهای مرتبط با افزایش خطر ابتلا به اوتیسم معرفی شده است (۲۸-۳۱). در بسیاری از مطالعات افزایش سن پدران و مادران به میزان بالاتر یا مساوی ۳۴ سال، با افزایش خطر ابتلای فرزندان آن‌ها به اوتیسم مرتبط شناخته شده است، هر چند در مطالعاتی نیز این ارتباط میان سن هر دو والد (۳۵) یا هر یک از آن‌ها به تنهایی منتفی اعلام شده است (۴۸، ۴۴، ۴۱، ۳۶، ۲۷). آن‌چه که بسیار جالب توجه است، تأیید ارتباط افزایش سن پدر با خطر ابتلا به اوتیسم در بیشتر مطالعات بوده است (۳۶-۴۴، ۳۰). به ویژه طی مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۰ در ایران بر روی وجود یا عدم وجود ارتباط میان سن والدین با خطر ابتلا به اوتیسم انجام گرفت، مشخص شد که به ازای هر ۱۰ سال افزایش سن پدر، خطر داشتن یک کودک مبتلا به اوتیسم ۲۹ درصد افزایش می‌یابد. به عبارتی پدران با سن ۳۹-۳۴ سال حدود ۲ برابر و پدران بالای ۴۰ سال

حدود ۲/۵۸ برابر در مقایسه با پدران با محدوده سنی ۲۹-۲۵ سال، در معرض افزایش خطر بروز بیماری اوتیسم در کودکانشان قرار دارند (۴۲). در تحقیقاتی دیگر که در کشورهای چین (۴۰) و ژاپن (۴۴) انجام شدند نیز ارتباطی مشابه میان افزایش سن پدر و افزایش خطر بیماری اوتیسم گزارش شد، اما آن‌چه بسیار حایز اهمیت است عدم وجود ارتباط میان افزایش سن مادران با خطر بروز بیماری اوتیسم در کودکان در هر ۳ مطالعه انجام شده بوده است. علت احتمالی این امر می‌تواند ایجاد موتاسیون‌های خودبخودی در سلول‌های لایه زایا و تغییر در متیلاسیون DNA باشد که می‌تواند باعث تغییرات اپی‌ژنتیکی عمومی در بیان ژن‌های دخیل در تکامل عصبی و اختلال در نشان‌گذاری ژن‌ها (Genomic Imprinting) در اسپرم شده و به این ترتیب احتمال وقوع ناهنجاری‌های عصبی از جمله اوتیسم را افزایش دهد (۳۸-۳۷، ۳۰). همچنین افزایش سن پدر بر

تکامل مغز جنین را متأثر ساخته و خطر اوتیسم و سایر شرایط پاتوفیزیولوژی عصبی را افزایش می‌دهد (۷۱-۶۹، ۶۷).

سلامت روحی و روانی مادر:

با توجه به اهمیت و تأثیر کانون خانواده و رفتار والدین و الگوهای ارتباطی آنها در شکل‌گیری احساسات، شخصیت و سایر ابعاد روانی کودک (۱۶۳)، بدیهی است که سابقه خانوادگی ابتلای والدین به بیماری‌های روانی بتواند با خطر ابتلای کودکان آنها به اختلالات روانی به ویژه بیماری اوتیسم که بیماری مورد بحث در این مقاله است مرتبط باشد به خصوص که وجود این ارتباط در مطالعات متعدد از جمله وجود رابطه میان سابقه خانوادگی ابتلای والدین به بیماری اسکیزوفرنی با افزایش ۳ برابری ابتلا به اوتیسم (۸۳-۸۰، ۳۵) و همچنین ابتلای مادر به افسردگی (۸۳-۸۰، ۳۵، ۲۱)، اضطراب و استرس (۹۵-۸۴، ۸۱، ۴۰) و اختلالات شخصیتی (۸۰) با خطر ابتلای کودکان آنها به اوتیسم آشکار شده است. علاوه بر مادرانی که در طول زندگی خود بارها اختلالات روانی را تجربه کرده و به عنوان یک بیمار روحی شناخته می‌شوند، مادرانی که تنها در دوران بارداری خود که زمان رشد و تکامل، و مهم‌ترین مرحله شکل‌پذیری جنین آنها است، شرایط نامناسب روحی مانند افسردگی، اضطراب و استرس شدید به ویژه در هفته‌های ۳۲-۲۱ بارداری داشته‌اند (۱۶۲) نیز می‌توانند از طریق مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی بر روی بیان ژن‌های پاسخ‌دهنده جنین به استرس، ژن‌های دخیل در تکامل مغز، متابولیسم و فیزیولوژی جنین تأثیرات مهم و جبران‌ناپذیری بگذارند که آثار آنها تا دوران نوزادی، بزرگسالی و حتی تا چندین نسل بعد نیز ادامه یابد (۹۴). شرایط روحی-روانی نامناسب مادر به‌ویژه استرس‌های شدید و بلند مدت (که خود می‌تواند انواعی از دیگر اختلالات شخصیتی هم‌چون پرخاشگری را در مادران سبب گردد (۱۶۴) عمدتاً به واسطه اختلال در محور HPA مادر و افزایش شدید استروئیدهای فوق‌کلیدی هم‌چون کورتیزول و افزایش نفوذپذیری جفت به این هورمون‌ها، قادر هستند جنین را با سطوح بالاتری از کورتیزول مواجه سازند که این امر می‌تواند

عملکرد سیستم ایمنی و متعاقباً تکامل سیستم عصبی تأثیرگذار خواهد بود (۳۹).

در مطالعاتی هم که افزایش سن مادر با خطر ابتلا به اوتیسم ارتباط نشان داده است (۴۹-۴۵، ۳۵، ۲۷)، وقوع ناهنجاری‌های کروموزومی و گسترش تکرارهای سه نوکلئوتیدی در تخمک (۴۶) و افزایش مشکلات زنان و زایمان (۴۷) می‌توانند به عنوان علل احتمالی ممکن مطرح باشند. از طرف دیگر سن بسیار کم مادر برای بارداری نیز به علت عدم بلوغ فیزیکی مناسب و ناتوانی و کیفیت پایین مراقبت‌های مادری، می‌تواند منجر به افزایش میزان خطر ابتلا نوزاد به اوتیسم شود. مادران با سن کمتر از ۲۰ سال با عقب‌ماندگی رشد جنین در داخل رحم و احتمال تولد زودرس مواجه هستند که هر دو مورد می‌توانند با افزایش خطر وقوع اوتیسم مرتبط باشند (۴۹-۴۸، ۳۵).

سلامت جسمی مادر:

از بیماری‌های جسمی مادر که با اوتیسم در ارتباط هستند می‌توان به اختلالات متابولیک، خونریزی و عفونت مادر در ایام بارداری اشاره کرد. خونریزی مادر که با ۸۱ درصد افزایش خطر ابتلای جنین به اوتیسم مرتبط است (۲۸) و اختلالات متابولیک مادر شامل دیابت (۶۳-۵۹)، افزایش فشار خون (۶۵، ۴۸) و چاقی (۱۴۵، ۶۵)، همگی با ایجاد شرایط هیپوکسی (فقدان اکسیژن) در رحم (۶۱) باعث ایجاد اختلال در تکامل مغز و القای تغییرات میلیناسیون، اتصالات غشایی و نواقص نورون‌های هیپوکامپ می‌شوند (۲۵، ۱۵۲)؛ ناحیه‌ای از مغز که شدیداً در اوتیسم درگیر است. عفونت‌های ویروسی مادر در سه ماهه اول بارداری شامل سرخچه (۷۷-۷۴)، سرخک، اوریون، آبله مرغان (۷۴)، آنفلوانزا (۷۴-۷۳)، هرپس (۷۹، ۷۴)، پنومونی، سیفلیس، واریسل‌زوستر (۷۹) و سائتومگالوویروس (۷۸)، و عفونت‌های باکتریایی در سه ماهه دوم که نیاز به بستری شدن مادر در بیمارستان داشته باشند با خطر ایجاد اوتیسم در جنین مرتبط هستند (۷۴). علت این ارتباط فعال شدن غیر طبیعی و اختلال‌گونه‌ی سیستم ایمنی مادر و متعاقباً افزایش سطح سیتوکاین‌های التهابی است که

تحصیلی و روانی در سطح پایینی قرار دارند (۱۳۳). عموماً این خانواده‌ها به علت عدم تمکن مالی، استرس‌های شغلی و روانی، زندگی در محیط‌های نامساعد بهداشتی، رفاهی، فرهنگی و اجتماعی را تجربه می‌کنند (۱۳۸، ۱۳۶-۱۳۵). تأثیر عدم دسترسی به امکانات بهداشتی و رفاهی در ابتلا به عفونت‌ها و به هم خوردن سلامت جسمانی افراد نمود پیدا می‌کند (۱۳۹). همچنین اگر به علت معاشرت دایمی در محیط‌های پرتنش و استرس‌زا، فشارهای روانی زیادی به والدین و به ویژه مادران، آن‌ها در دوران حساس بارداری وارد شود، احتمال بروز بیماری اوتیسم در کودکان آن‌ها افزایش می‌یابد (۹۳-۹۲، ۴۰).

از سوی دیگر منزوی بودن مادر و عدم برقراری ارتباطات و تعاملات اجتماعی با دیگران نیز می‌تواند بر شرایط روحی و روانی مادر تأثیر منفی گذاشته و با ایجاد حالت افسردگی در مادر سلامت او و جنینش را به خطر اندازد (۱۳۷). تحقیقات بسیاری برای ارزیابی ارتباط میزان تحصیلات والدین با احتمال ابتلای کودکان آن‌ها به اوتیسم انجام شده است و نتایج متفاوتی به دست آمده که برخی از آن‌ها مؤید ارتباط سطح پایین سواد والدین و ابتلای کودکان آن‌ها به اوتیسم (۱۳۳) و برخی دیگر تأییدکننده این ارتباط با سطح بالای تحصیلات والدین بوده است (۱۴۲-۱۴۱، ۵۲).

۲ فاکتورهای خطر مرتبط با زایمان:

جدول ۲ فاکتورهای خطر مرتبط با زایمان که افزایش دهنده‌ی احتمال ابتلای نوزاد به اوتیسم هستند را نشان می‌دهد. تولدهایی که قبل از هفته ۳۵ و یا بعد از هفته ۴۲ بارداری رخ می‌دهند، ارتباط معنی‌داری با خطر ابتلا به اوتیسم دارند (۱۶۵، ۱۴۱، ۶۲، ۵۶، ۴۰، ۳۵). عوامل خطر بارداری مانند خونریزی مادر در زمان بارداری و عوامل خطر مرتبط با زایمان مانند مشکلات به وجود آمده برای جنین از جمله مشکلات تنفسی، عوارض و مشکلات جفت و بندناف مانند پیچیدگی بندناف به دورگردن جنین، و نیز انجام عمل سزارین (افزایش ۲۶ درصدی خطر اوتیسم به تنهایی (۶۲))، همگی در القای هیپوکسی (فقدان اکسیژن) و ایجاد خطر

برنامه‌ریزی تکاملی جنین را (عمدتاً با واسطه اپی‌ژنوم) شدیداً متأثر ساخته و با ایجاد اختلال در سیستم پاسخ به استرس جنین زمینه ابتلا به انواعی از اختلالات جسمی و روانی، در رأس آن‌ها اوتیسم را در جنین فراهم سازد (۲۱).

مصرف دارو توسط مادر در ایام بارداری:

استفاده مادر از داروهای مختلف در زمان بارداری می‌تواند به طور کلی با ۴۶ درصد افزایش خطر ابتلا جنین به اوتیسم همراه باشد (۲۸). مطالعات انجام شده بر روی انواع متفاوت داروها، خطر ۶۸ درصدی ابتلا به اوتیسم را در ارتباط با مصرف داروهای اعصاب و روان در زمان بارداری آشکار کرده است (۲۸). طی تحقیقات به عمل آمده، علت تأثیر منفی مصرف داروها در ایام بارداری، عبور آن‌ها از جفت و ایجاد اختلال در تکامل جنین معرفی شده است. به عنوان مثال مصرف داروهای ضد تشنج مانند والپروئیک اسید با افزایش استرس اکسیداتیو و تغییر بیان ژن‌ها باعث ایجاد سندرم والپروئات و متعاقباً تأخیر تکاملی، نقص در اعمال حرکتی و رفتارهای اجتماعی و تغییرات رشد پس از تولد می‌شود (۱۰۲-۱۰۱). علاوه بر این تحقیقات نشان داده‌اند داروی استامینوفن که به طور وسیع به عنوان یک داروی ضد تب و درد استفاده می‌شود، می‌تواند باعث القای آپوپتوز و نکروز شود، واقعه‌ای که در مغزهای اوتیسمی مشاهده شده است. استامینوفن در انسان باعث القای استرس اکسیداتیو و اختلال در تنظیم سیستم ایمنی نیز می‌شود (۱۱۲). همچنین ارتباط مصرف سایر داروها نیز مانند تالیدوماید که به عنوان یک مسکن مصرف می‌شد (۱۱۷-۱۱۵) و Misoprostal که یک داروی آنالوگ پروستاگلاندین برای پیشگیری و درمان زخم‌های معده است (۱۱۸) در سه ماهه اول بارداری و داروهای آگونیست بتا۲ آدرنرژیک مانند توربوتالین که در درمان آسم استفاده می‌شوند (۱۰۹-۱۰۸)، با خطر ابتلا به اوتیسم مشخص شده است.

وضعیت اجتماعی-اقتصادی خانواده:

کودکان اوتیسمی و خانواده‌های آن‌ها معمولاً از جنبه‌های مختلف زندگی خانوادگی هم‌چون اقتصادی، اجتماعی،

سیستم عصبی مرکزی خواهد شد (۴۰). سه ناحیه در مغز شامل گانگلیون بازال، هیپوکامپ و بطن‌های جانبی نسبت به شرایط هیپوکسی بسیار آسیب‌پذیر هستند (۴۶). در مغز کودکان اوتیسمی بطن‌های جانبی بزرگ‌تر بوده و ناهنجاری‌های هیپوکامپ و افزایش فعالیت دوپامینرژیک نیز دیده می‌شود (واقعه‌ای که به علت هیپوکسی ایجاد می‌شود) (۱۶۷).

برای جنین نقش داشته و به این ترتیب می‌توانند باعث بروز اوتیسم در نوزاد شوند (۱۰۵، ۱۶۶، ۶۲، ۴۸). پیچیدگی بندناف به دور گردن جنین به طور واضحی به میزان ۲۳/۲ درصدی در میان کودکان اوتیسمی در مقایسه با کودکان سالم (۶/۳ درصدی) شایع‌تر بوده و با ایجاد کمبود در خون، اکسیژن و مواد غذایی جنین، تکامل مغز جنین را تحت تأثیر قرار داده و اگر این کمبود شدید و طولانی مدت باشد منجر به آسیب

جدول ۲. فاکتورهای خطر در زمان زایمان

منابع	ارتباط مثبت یا منفی	فاکتور خطر
		تولدهای غیر طبیعی
۱۶۵، ۳۵، ۴۰، ۵۶، ۶۲، ۱۴۱	+	-تولد زودرس
۴۰	+	-تولد تاخیری
۶۲	-	
۲۸، ۴۰، ۴۸، ۶۲، ۱۶۸	+	عمل سزارین
۱۶۶، ۲۷، ۲۸، ۳۷، ۴۸، ۱۰۵	+	مشکلات جنین
۱۶۹-۱۷۱	-	
۲۷، ۴۰، ۱۴۵، ۱۵۲، ۱۶۷	+	-هیپوکسی (فقدان اکسیژن)
۱۷۱-۱۷۴	-	
۳۵، ۴۸، ۶۲	+	-بدشکلی های مادرزادی
۲۷، ۴۸، ۶۲، ۱۰۵، ۱۶۶	+	-مشکلات تنفسی جنین
۳۵، ۶۲	+	-زخم و خونریزی زمان تولد
۱۷۵، ۲۷، ۲۸، ۴۰، ۴۸، ۵۳، ۵۵	+	مشکلات جفت و بندناف
۶۲، ۱۰۵، ۱۶۶، ۱۷۲	+	مشکلات مادر
۲۷، ۶۲، ۱۰۵	+	-خونریزی مادر پس از زایمان
۱۳۵	+	-ترومبوز وریدی
۱۴۱	+	روش کمک باروری IVF
		فصل تولد
۱۶۵	+	-زمستان

۳ - فاکتورهای خطر در دوران نوزادی:

فاکتورهای خطر در زمان نوزادی نیز نقش به سزایی در ایجاد خطر اوتیسم داشته و مجموعه‌ای از آن‌ها در جدول ۳ ذکر شده‌اند. شاید بتوان از میان تمام فاکتورهای خطر ذکر شده برای اوتیسم در دوران نوزادی، به وزن کم زمان تولد، یرقان و عفونت نوزادی به عنوان مهم‌ترین عوامل خطر اشاره کرد. وزن زمان تولد که نتیجه‌ی نهایی ۳ فاکتور پتانسیل رشد ژنتیکی، طول مدت بارداری و میزان رشد جنین است (۳۵) در صورتی که کمتر از ۲۵۰۰ گرم باشد به عنوان وزن کم زمان تولد تلقی شده و با افزایش ۲ برابر خطر اوتیسم مرتبط خواهد بود (۵۵، ۴۸، ۱۷۶، ۱۴۲، ۶۲). یرقان نوزادی به علت قرار

دادن نوزاد در معرض سطوح بالایی از بیلی‌روبین ایجاد شده توسط افزایش تجزیه‌ی گلبول‌های قرمز جنین و ظرفیت ترشحی کم کبد ناشی از عدم بلوغ کلی آن، در یک دوره زمانی حساس (حدود هفته‌های ۴۰ بارداری) با مرگ، و یا در صورت ادامه حیات با بروز مشکلات ذهنی به خصوص افزایش ۴ برابری اوتیسم مرتبط است (۱۸۲، ۱۶۵، ۶۲، ۴۰، ۳۵). هم‌چنین مشخص شده است که علاوه بر عفونت مادر در ایام بارداری، عفونت‌های نوزادی مانند مننژیت (۷۹)، اوریون، آبله مرغان، تب با منشأ ناشناخته و عفونت‌های گوش (۱۰۴) به ویژه در ۳۰ روز اولیه زندگی، با خطر نسبتاً بالایی بروز اوتیسم در نوزادان همراه است (۱۹۲-۱۹۱).

جدول ۳. فاکتورهای خطر در دوران نوزادی

فاکتور خطر	ارتباط مثبت یا منفی	منابع
مشکلات نوزاد		
وزن کم و اندازه کوچک نوزاد	+	۳۷، ۳۵، ۱۷۳، ۱۴۲، ۴۸، ۵۲، ۵۵، ۶۲ ۱۷۶-۱۸۰، ۱۰۵
یرقان و هایپر بیلیروینمیا	+	۱۸۱، ۴۰، ۵۷، ۶۴، ۱۶۹، ۱۷۱ ۱۷۲
انسفالوپاتی	+	۱۷۰، ۱۸۲، ۳۵، ۴۰، ۴۶، ۱۶۵، ۶۲ ۱۷۱، ۱۸۱، ۱۸۳
واقص تولد	+	۵۶، ۶۴، ۱۸۲، ۱۸۴ ۱۸۵-۱۸۹، ۴۸، ۵۶، ۱۰۵، ۱۷۲ ۱۷۷
عفونت های اولیه نوزاد	+	۱۶۹، ۱۷۵، ۱۹۰ ۱۹۱-۱۹۳، ۵۶، ۱۰۳-۱۰۴ ۶۴، ۱۸۱
مننژیت	+	۷۹
عدم نفس کشیدن و احیای نوزاد	+	۲۷، ۴۰، ۶۲، ۱۷۱، ۱۷۲

۱۷۲، ۱۷۴	-	
۶۴، ۱۹۴، ۱۹۵، ۳۵، ۶۲	+	آئمی نوزادی
۱۹۶، ۲۷، ۴۰، ۶۲، ۱۷۱، ۱۷۲	+	گریه نکردن یا گریه ضعیف نوزاد
۱۷۲، ۱۷۴	-	
۱۶۰ - ۱۶۱	+	کمبود ویتامین D پس از تولد
۳۵، ۶۲	+	مشکلات تغذیه‌ای
۲۸	+	مداخله‌های پزشکی
۹۵	+	مراقبت‌های اولیه ضعیف مادری

طور معکوس در صورت وجود مقادیر کمتر از ۵ درصد اُمگا ۳ این خطر افزایش می‌یابد. به این ترتیب مصرف اسیدهای چرب که از رژیم‌های غذایی به دست می‌آیند تأثیر معکوس بر احتمال وقوع اوتیسم دارند (۲۰۱). افزون بر اسیدهای چرب غیراشباع، چنین تأثیر محافظتی در برابر اوتیسم برای مصرف فولیک اسید، ۳ ماه قبل از بارداری و در ماه اول بارداری در مادران و کودکانی که حداقل یک کپی از ال 677T ژن MTHFR را دارا هستند مشاهده شده است. مصرف مکمل‌های فولیک اسید در اوایل بارداری با کاهش مشکلات رفتاری در کودکان در سن ۱۸ ماهگی (۲۰۲)، کاهش خطر تأخیرات زبانی شدید در سن ۳ سالگی (۲۰۳)، بهبود عملکرد کلامی و توجهی در سن ۴ سالگی (۲۰۴)، کاهش بیش‌فعالی در سن ۸ سالگی (۲۰۵) و به طور ویژه کاهش خطر اوتیسم مرتبط است (۱۵۰).

بحث و نتیجه‌گیری

با توجه به توضیحاتی که تا به این‌جا درباره اهمیت و نقش هریک از عوامل محیطی (فاکتورهای خطر) در ایجاد بیماری اوتیسم مطرح شده است، بسیار منطقی خواهد بود اگر عدم

۴- فاکتورهای محافظتی یا بدون ارتباط با اوتیسم:

از میان فاکتورهای محیطی که احتمال ارتباط آن‌ها با خطر ابتلا به اوتیسم مطرح بوده است می‌توان به واکسن‌ها اشاره کرد. تا امروز هیچ مطالعه اپیدمیولوژیکی نتوانسته است تأیید کند که بین واکسن‌های سرخچه، سرخک و اوریون به عنوان عوامل خطر محیطی با افزایش خطر ابتلا به اوتیسم ارتباطی مستقیم وجود دارد (۱۹۷، ۱۰۴). برخلاف عواملی که دارای ارتباط مستقیم یا فاقد ارتباط با بیماری اوتیسم هستند، گروهی از فاکتورها نقش محافظتی در برابر ابتلا به این بیماری دارند، که از آن جمله می‌توان به اسیدهای چرب غیراشباع اشاره کرد. تأثیرات بیولوژیک این اسیدهای چرب مانند لینولئیک اسید، اُمگا ۳ و اُمگا ۶ بر روی تکامل مغز و شبکه چشم درون رحم (۱۹۸)، انتقال پیام و سیستم‌های بیان ژنی، و نیز به عنوان ترکیبات غشاهای سلولی (۲۰۰-۱۹۹) در ۲ ماه اول بارداری که حساس‌ترین دوران تکامل فیزیکی جنین است به قدری برجسته و مهم می‌باشد که با افزایش جذب مادری اُمگا ۶ و لینولئیک اسید احتمال خطر اوتیسم در زاده‌ها تا ۳۴ درصد کاهش یافته و به

به دختران (۳)، به خانواده‌هایی که به نظر می‌رسد بیشتر در معرض وقوع این بیماری قرار دارند توصیه به دختردار شدن و انجام آزمایش تعیین جنسیت در زمان مناسب می‌شود تا با به دنیا آوردن نوزاد دختر احتمال رخداد مجدد اوتیسم را کاهش دهند.

۵) با بررسی خانواده‌ها و اقوام کودکان اوتیسمی و سالم، مشخص شده که وجود سابقه خانوادگی ابتلا به بیماری‌های روانی در میان خانواده و اقوام کودکان اوتیسمی بیشتر است (۸۰، ۳۵) که علاوه بر استعداد ژنتیکی ابتلا به این بیماری‌ها، شرایط محیطی نیز در بروز آن‌ها بسیار مؤثر هستند و باعث می‌شوند که این بیماری‌های روحی در فرزندان به شکلی متفاوت از والدین بروز کنند (۸۱). به این ترتیب با توجه به ارتباط قوی میان سابقه بیماری‌های روانی والدین و خطر بالای بروز اوتیسم در کودکان آن‌ها (۸۲-۸۳، ۳۵) و به طور کلی تأثیر رفتار و روابط میان والدین بر سلامت روحی و شخصیت کودکان (۱۶۳)، توصیه می‌شود والدین پیش از اقدام به بارداری نسبت به تکمیل دوره‌های درمانی خود و بهبود کامل اقدام نمایند.

۶) با توجه به تأثیر مستقیم شرایط روحی مادر بر سلامت جنین او، به مادران توصیه می‌شود در ایام بارداری خود اکیداً از استرس‌های شغلی و روانی به دور باشند. استرس‌های روانی که مادر به دلایل مختلف مانند وجود مشکلات خانوادگی، زندگی در محیط‌های پر تنش، وضعیت اقتصادی نامناسب، تنهایی و عوامل دیگر تحمل می‌کند تأثیر مستقیم بر نحوه تکامل جنین او گذاشته و او را با خطر بروز انواع بیماری‌های روانی و مشکلات یادگیری به خصوص بیماری اوتیسم مواجه می‌کند (۱۴۲، ۱۳۸-۱۳۷، ۱۰۷، ۹۵، ۴۰، ۲۱).

۷) قرارگیری مادر در دوران بارداری در معرض مواد شیمیایی خاص مانند آفت‌کش‌ها، آلاینده‌های آب و هوا، فلزات سنگین و ترکیبات شیمیایی دیگر می‌تواند از طریق تغییرات اپی‌ژنتیکی بیان ژن‌ها و فرایندهای تکامل عصبی مانند تغییر در مهاجرت نورونی بر سلامتی جنین تأثیراتی منفی بگذارد (۱۲۲، ۲۱). در نتیجه والدین باید دقت کافی را در زمینه

قرارگیری در معرض یک‌سری از عوامل محیطی و تلاش برای فراهم کردن شرایط مناسب برای سپری دوران حساس بارداری مادر را به عنوان اقداماتی حیاتی جهت پیشگیری از ابتلای کودک به این بیماری ذکر کنیم. به این ترتیب در ادامه توصیه‌ها و پیشنهادهای را مطرح می‌کنیم تا تمام پدران و مادران، بالاخص والدینی که به علت تجربه مشکلات و مصائب داشتن فرزندی مبتلا، قصد دارند کودکی سالم را به دنیا آورند، بتوانند با به کار بستن آن‌ها از به دنیا آوردن نوزاد بیمار دیگری جلوگیری کنند.

پیشنهادات

۱) سن والدین بالاخص پدر در ایجاد خطر ابتلای فرزندان به بیماری اوتیسم (۳۴-۳۶، ۳۴-۲۸) نقش مهمی دارد، به همین دلیل پیشنهاد می‌شود والدین به خصوص پدران قبل از سن ۳۵ سالگی اقدام به فرزنددار شدن نمایند.

۲) خانواده‌هایی که در آن‌ها بیش از یک کودک مبتلا به اوتیسم وجود دارد در معرض خطر بالاتری برای ابتلای فرزندان بعدی نیز قرار دارند زیرا وجود بیش از یک خواهر و برادر مبتلا، احتمال ابتلای فرزندان بعدی را به میزان ۲ برابر افزایش می‌دهد. در خانواده‌هایی که بیش از یک کودک مبتلا وجود دارد در مقایسه با خانواده‌هایی که تنها یک کودک اوتیسمی دارند احتمال وجود خطر برای تولد کودک مبتلای دیگر بیشتر است (۳۲/۲ درصد در مقابل ۱۳/۵ درصد) (۹۹-۹۸). به این ترتیب اگر در خانواده‌ای بیش از دو کودک مبتلا به اوتیسم وجود دارد توصیه می‌شود والدین بدون مشاوره ژنتیک اقدام به بچه‌دار شدن نمایند.

۳) با توجه به این امر که بیشتر کودکان اوتیسمی، فرزندان نخست خانواده‌ها هستند و وقوع این بیماری در فرزندان اول در مقایسه با سایر فرزندان به میزان ۶۱ درصد بیشتر است، اگر در خانواده‌ای فرزند نخست آن‌ها مبتلا اما فرزند دیگرشان سالم باشد احتمالاً خطر ابتلای فرزندان بعدی کمتر می‌شود (۷۷-۷۹، ۶۶، ۲۷، ۵۰) اما در مطالعاتی نیز چنین ارتباطی مشاهده نشده است (۵۵-۵۳، ۴۸، ۳۵).

۴) به علت وقوع ۳-۴ برابری اوتیسم در میان پسران نسبت

کودکان اوتیسمی (۶۲) و فوایدی که وضع حمل به صورت طبیعی برای مادران دارد، بهتر است مادران از اقدام به انجام انتخابی عمل سزارین خودداری کرده و به شیوه طبیعی کودک خود را به دنیا آورند.

(۱۲) با توجه به خاصیت محافظتی ذکر شده برای اسیدهای چرب غیراشباع (۲۰۱-۱۹۸) و فولیک اسید (۱۵۰، ۲۰۵-۲۰۲) و تأثیر کمبود آهن، فولات، متیونین (۱۵۴-۱۴۷) و ویتامین‌ها (۱۶۱-۱۵۵) بر بروز بیماری اوتیسم، اهمیت داشتن یک رژیم غذایی مناسب در دوران بارداری آشکار می‌شود. با نظر به تأثیر برجسته انواع ویتامین‌ها بر سلامت جسمانی و تأثیر ویتامین D بر روی فرایندهای بیولوژیک مهم مانند ترمیم DNA و خاصیت آن به عنوان یک ماده ضدالتهابی برای بافت مغز (۱۵۹-۱۵۶)، همچنین نقش حیاتی ویتامین A و سایر ویتامین‌ها برای تکامل مناسب مغز (۷۷)، در این ایام بهتر است از غذاهایی که منبع ویتامین‌های مختلف و آهن بوده و مکمل‌های دارویی حاوی این مواد و فولیک اسید و غذاهایی مانند ماهی که سرشار از امگا ۳ و سایر اسیدهای چرب غیراشباع هستند استفاده شود تا به سیر روند طبیعی تکامل جنین کمک کنند. پس از تولد نیز باید مراقبت‌های لازم به عمل آیند تا نوزاد در معرض کمبود ویتامین‌ها به ویژه ویتامین D و سایر ترکیبات مهم قرار نگیرد (۱۶۱-۱۶۰).

(۱۳) با توجه به ارتباط مشاهده شده میان افزایش وزن مادر طی بارداری (بیش از ۹۰ کیلوگرم) و بروز اوتیسم (۱۴۶، ۶۵)، مادران به خصوص آن‌هایی که بیشتر در معرض خطر بروز بیماری قرار دارند باید بسیار مراقب تغذیه خود بوده تا دچار افزایش وزن در ایام بارداری نشوند.

(۱۴) در برخی از تحقیقات ارتباطی میان قرارگیری در معرض دمای بالا در دوران بارداری و بروز اوتیسم در نوزادان مشاهده است (۶۲)، به همین دلیل توصیه می‌شود مادران در ایام بارداری به ویژه ماه‌های اول آن از استفاده طولانی مدت از سونا، جکوزی و یا به هر شکل قرارگیری در معرض دمای بالا به مدت طولانی خودداری کنند.

(۱۵) به علت تأثیری منفی تحریک و اختلال در سیستم ایمنی

انتخاب محل زندگی خود معطوف دارند تا محیطی را برگزینند که حتی الامکان در معرض آلاینده‌های محیطی قرار نداشته و از نظر دسترسی به امکانات رفاهی، بهداشتی و درمانی از کیفیت مناسبی برخوردار باشد. به علاوه باید مراقب بود که نوزادان نیز پس از تولد در معرض موادی مانند تری‌هالومتان، تتراکلرواتیلن و تری‌کلرواتیلن و سایر مواد شیمیایی قرار نگیرند (۱۰۴).

(۸) کیفیت رابطه عاطفی موجود میان مادر و نوزادش پس از تولد بسیار حایز اهمیت است به همین دلیل مادران باید به رابطه عاطفی خود با نوزادشان پس از تولد و مراقبت‌های اولیه‌ای که از او به عمل می‌آورند نهایت توجه را داشته باشند زیرا عدم وجود یک رابطه عاطفی و مراقبت مناسب، بر سیر تکامل عصبی و مسیرهای پیام‌رسانی نوزاد پس از تولد و ترشح هورمون‌هایی مانند دوپامین، اکسی‌توسین و سروتونین (۲۰۶، ۹۵) در او تأثیر به‌سزایی گذاشته و می‌تواند در بروز اوتیسم مؤثر باشد.

(۹) با توجه به عوارض مصرف دارو در ایام بارداری (۲۸) که در بخش‌های قبلی عنوان شد و به علت تأثیر ویژه‌ی دوران بارداری بر حفظ سلامت جنین، به مادران توصیه می‌شود در این ایام اکیدا از هیچ‌گونه دارویی استفاده نکنند و حتی در اوایل دوران نوزادی و در مواقع انجام واکسیناسیون برای کاهش درد و تب نوزاد از دادن داروهایی مانند استامینوفن به نوزاد (۱۱۲-۱۱۰)، آن هم بدون مشورت با پزشک شدیداً خودداری نمایند.

(۱۰) در دوران بارداری مادر نباید از الکل و یا هیچ‌گونه مواد مخدري استفاده کند تا به این ترتیب سلامت کودک خود را به خطر نیندازند؛ زیرا در تحقیقات متعددی مصرف سیگار توسط مادر یا حتی قرارگیری در معرض دود آن که حاوی هیدروکربن‌های آروماتیک پلی‌سیکلیک، فلزات و دیگر مواد شیمیایی با عوارض نامطلوب بر روی سلامتی است می‌تواند باعث ایجاد هیپوکسی و اختلال در تکامل مغز جنین شود (۴۸، ۴۰، ۱۴۶-۱۴۳).

(۱۱) در زمان زایمان با توجه به فراوانی عمل سزارین در میان

نوزادشان باشند تا به عفونت‌های احتمالی مبتلا نشوند (۲۰۱، ۱۶۵، ۱۴۵، ۱۱۲، ۱۰۷، ۱۰۴).

مادر و جنین و افزایش سطح سیتوکاین‌ها بر تکامل عصبی جنین و نوزاد، مادران باید در ایام بارداری و پس از آن در ماه‌های نخست زندگی نوزاد بسیار مراقب سلامت خود و

References

1. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nerve Child* 1943; 2: 217-50. Volkmar FR, Klin A. Autism and autism spectrum disorders: diagnostic issues for the coming decade. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2009; 50(1-2): 108-15.
2. Kinney DK, Munir KM, Crowley DJ, Miller AM. Prenatal stress and risk for autism. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2008; 32(8): 1519-32.
3. Bailey A, Phillips W, Rutter M. Autism: towards an integration of clinical, genetic, neuropsychological, and neurobiological perspectives. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 1996; 37(1): 89-126.
4. Rapin I. Autism. *N Engl J Med* 1997; 337: 97-104.
5. Rapin I. The autistic-spectrum disorders. *N Engl J Med* 2002; 347: 302-3.
6. Volkmar FR, Pauls D. Autism. *Lancet* 2003; 362: 1133-41.
7. Steinhausen HC, Göbel D, Breinlinger M, Wohlleben BJ. A community survey of infantile autism. *Am Acad Child Psychiatry* 1986; 25: 186-9.
8. Bertrand J, Mars A, Boyle C, Bove F, Yeargin-Allsopp M, Decoufle P. Prevalence of autism in a United States population: the Brick Township, New Jersey, investigation. *Pediatrics* 2001; 108(5): 1155-61.
9. Yeargin-Allsopp M, Rice C, Karapurkar T, Doernberg N, Boyle C, Murphy C. Prevalence of autism in a US metropolitan area. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2003; 289(1): 49-55.
10. Theoharides TC, Kempuraj D, Redwood L. Autism: an emerging 'neuroimmune disorder' in search of therapy. *Exp Opin on Pharmacotherapy* 2009; 10: 2127-43.
11. 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* 2012; 61(3). <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss6103a1.htm>.
12. Fombonne E. The prevalence of autism. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2003; 289(1): 87-9.
13. Rice C. Prevalence of Autism Spectrum Disorders: Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, United States, 2006. Morbidity and Mortality Weekly Report. *Centers for disease control and prevention. MMWR Surveill Summ* 2009; 58(SS-10): 1-20.
14. Weiss LA, Arking DE, Daly MJ, Chakravarti A, Brune CW, West K, et al. A genome-wide linkage and association scan reveals novel loci for autism. *Nature* 2009; 461(7265): 802-8.
15. Folstein SE, Rosen-Sheidley B. Genetics of autism: Complex aetiology for a heterogeneous disorder. *Nature Reviews Genetics* 2001; 2(12): 943-55.
16. Ronald A, Hoekstra RA. Autism spectrum disorders and autistic traits: a decade of new twin studies. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2011; 156B: 255-74.
17. 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.
18. Herbert MR. Contributions of the environment and environmentally vulnerable physiology to autism spectrum disorders. *Curr Opin Neurol* 2010; 23: 103-10.
19. Deth R, Muratore C, Benzecry J, Power-Charnitsky VA, Waly M. How environmental and genetic factors combine to cause autism: A redox/methylation hypothesis. *Neurotoxicology* 2008; 29(1): 190-201.
20. Perera F, Herbstman J. Prenatal environmental exposures, epigenetics, and disease. *Reproductive Toxicology* 2011; 31(3): 363-73.
21. Bollati V, Baccarelli A. Environmental epigenetics. *Heredity* 2010; 105(1): 105-12.
22. Sandhu KS. Systems properties of proteins encoded by imprinted genes. *Epigenetics* 2010; 5(7): 627-36.
23. Foley DL, Craig JM, Morley R, Olsson CJ, Dwyer T, Smith K, et al. Prospects for epigenetic epidemiology. *American Journal of Epidemiology* 2009; 169(4): 389-400.
24. Wang SC, Oelze B, Schumacher A. Age-specific epigenetic drift in late-onset Alzheimer's disease. *PLoS One* 2008; 3(7): e2698.

25. Dolinoy DC, Weidman JR, Waterland RA, Jirtle RL. Maternal genistein alters coat color and protects Avy mouse offspring from obesity by modifying the fetal epigenome. *Environmental health perspectives* 2006; 114(4): 567-72.
26. Glasson EJ, Bower C, Petterson B, de Klerk N, Chaney G, Hallmayer JF. Perinatal factors and the development of autism: a population study. *Archives of General Psychiatry* 2004; 61(6): 618-27.
27. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry* 2009; 195(1): 7-14.
28. Shelton JF, Tancredi DJ, Hertz-Picciotto I. Independent and dependent contributions of advanced maternal and paternal ages to autism risk. *Autism Research* 2010; 3(1): 30-9.
29. Parner ET, Baron-Cohen S, Lauritsen MB, Jørgensen M, Schieve LA, Yergin-Allsopp M, et al. Parental age and autism spectrum disorders. *Annals of epidemiology* 2012; 22(3): 143-50.
30. Durkin MS, Maenner MJ, Newschaffer CJ, Lee LC, Cunniff CM, Daniels JL, et al. Advanced parental age and the risk of autism spectrum disorder. *American Journal of Epidemiology* 2008; 168(11): 1268-76.
31. Croen LA, Najjar DV, Fireman B, Grether JK. Maternal and paternal age and risk of autism spectrum disorders. *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 2007; 161(4): 334-40.
32. King MD, Fountain C, Dakhlallah D, Bearman PS. Estimated autism risk and older reproductive age. *American Journal of Public Health* 2009; 99(9): 1673-9.
33. Grether JK, Anderson MC, Croen LA, Smith D, Windham GC. Risk of autism and increasing maternal and paternal age in a large north American population. *American Journal of Epidemiology* 2009; 170(9): 1118-26.
34. 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.
35. Reichenberg A, Gross R, Weiser M, Bresnahan M, Silverman J, Harlap S, et al. Advancing paternal age and autism. *Archives of general psychiatry* 2006; 63(9): 1026-32.
36. Hultman CM, Sandin S, Levine SZ, Lichtenstein P, Reichenberg A. Advancing paternal age and risk of autism: new evidence from a population-based study and a meta-analysis of epidemiological studies. *Molecular psychiatry* 2010; 16(12): 1203-12.
37. Kong A, Frigge ML, Masson G, Besenbacher S, Sulem P, Magnusson G, et al. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature* 2012; 488(7412): 471-5.
38. Alter MD, Kharkar R, Ramsey KE, Craig DW, Melmed RD, Grebe TA, et al. Autism and increased paternal age related changes in global levels of gene expression regulation. *PloS one* 2011; 6(2): e16715.
39. Zhang X, Lv CC, Tian J, Miao RJ, Xi W, Hertz-Picciotto I, Qi L. Prenatal and perinatal risk factors for autism in China. *Journal of autism and developmental disorders* 2010; 40(11): 1311-21.
40. Lauritsen MB, Pedersen CB, Mortensen PB. Effects of familial risk factors and place of birth on the risk of autism: a nationwide register-based study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2005; 46(9): 963-71.
41. Sasanfar R, Haddad SA, Tolouei A, Ghadami M, Yu D, Santangelo SL. Paternal age increases the risk for autism in an Iranian population sample. *Molecular autism* 2010; 1(1): 1-10.
42. van Balkom ID, Bresnahan M, Vuijk PJ, Hubert J, Susser E, Hoek HW. Paternal age and risk of autism in an ethnically diverse, non-industrialized setting: aruba. *PloS one* 2012; 7(9): e45090.
43. Tsuchiya KJ, Takagai S, Kawai M, Matsumoto H, Nakamura K, Minabe Y, et al. Advanced paternal age associated with an elevated risk for schizophrenia in offspring in a Japanese population. *Schizophrenia research* 2005; 76(2): 337-42.
44. Sandin S, Hultman CM, Kolevzon A, Gross R, MacCabe JH, Reichenberg A. Advancing maternal age is associated with increasing risk for autism: a review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2012; 51(5): 477-86.
45. Kolevzon A, Gross R, Reichenberg A. Prenatal and perinatal risk factors for autism: A review and integration of findings. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161(4): 326-33.
46. Rosenthal AN, Paterson-Brown S. Is there an incremental rise in the risk of obstetric intervention with increasing maternal age?. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 1998; 105(10): 1064-9.
47. Hultman CM, Sparen P, Cnattingius S. Perinatal risk factors for infantile autism. *Epidemiology* 2002; 13(4): 417-23.
48. Hultman CM, Sparen P, Cnattingius S. Autism: Prenatal Insults or an Epiphenomenon of a Strongly Genetic Disorder? *Lancet* 2004; 364: 485-7.

49. Bolton PF, Murphy M, Macdonald H, Whitlock B, Pickles A, Rutter M. Obstetric complications in autism: consequences or causes of the condition? *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 1997; 36(2): 272-81.
50. Zwaigenbaum L, Szatmari P, Jones MB, Bryson SE, Maclean JE, Mahoney WJ, et al. Pregnancy and birth complications in autism and liability to the broader autism phenotype. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2002; 41(5): 572-9.
51. Croen LA, Grether JK, Selvin S. Descriptive epidemiology of autism in a California population: who is at risk? *Journal of autism and developmental disorders* 2002; 32(3): 217-24.
52. Piven J, Simon J, Chase GA, Wzorek M, Landa R, Gayle J, Folstein S. The etiology of autism: pre-, peri-and neonatal factors. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 1993; 32(6): 1256-63.
53. Lord C, Mulloy C, Wendelboe M, Schopler E. Pre-and perinatal factors in high-functioning females and males with autism. *Journal of autism and developmental disorders* 1991; 21(2): 197-209.
54. Eaton WW, Mortensen PB, Thomsen PH, Frydenberg M. Obstetric complications and risk for severe psychopathology in childhood. *Journal of autism and developmental disorders* 2001; 31(3): 279-85.
55. Buchmayer S, Johansson S, Johansson A, Hultman CM, Sparén P, Cnattingius S. Can association between preterm birth and autism be explained by maternal or neonatal morbidity?. *Pediatrics* 2009; 124(5): e817- e25.
56. Mann JR, McDermott S, Bao H, Hardin J, Gregg A. Pre-eclampsia, birth weight, and autism spectrum disorders. *Journal of autism and developmental disorders* 2010; 40(5): 548-54.
57. MacKinnon DP, Krull JL, Lockwood CM. Equivalence of the mediation, confounding and suppression effect. *Prevention Science* 2000; 1(4): 173-81.
58. Biri A, Onan A, Devrim E, Babacan F, Kavutcu M, Durak I. Oxidant status in maternal and cord plasma and placental tissue in gestational diabetes. *Placenta* 2006; 27(2): 327-32.
59. Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* 2004; 21(2): 103-13.
60. Eidelman AI, Samueloff A. The pathophysiology of the fetus of the diabetic mother. *Semin Perinatol* 2002; 26(3): 232-6.
61. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics* 2011; 128(2): 344-55.
62. Leonard H, de Klerk N, Bourke J, Bower C. Maternal health in pregnancy and intellectual disability in the offspring: a population-based study. *Annals of epidemiology* 2006; 16(6): 448-54.
63. Dodds L, Fell DB, Shea S, Armson BA, Allen AC, Bryson S. The role of prenatal, obstetric and neonatal factors in the development of autism. *Journal of autism and developmental disorders* 2011; 41(7): 891-902.
64. Krakowiak P, Walker CK, Bremer AA, Baker AS, Ozonoff S, Hansen RL, Hertz-Picciotto I. Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders. *Pediatrics* 2012; 129(5): 1121-8.
65. Brown GE, Jones SD, MacKewn AS, Plank EJ. An exploration of possible pre- and postnatal correlates of autism: A pilot survey. *Psychol Rep* 2008; 102: 273-82.
66. Croen LA, Grether JK, Yoshida CK, Odouli R, Van de Water J. Maternal autoimmune diseases, asthma and allergies, and childhood autism spectrum disorders: a case-control study. *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 2005; 159(2): 151-7.
67. Atladóttir H Ó, Pedersen MG, Thorsen P, Mortensen PB, Deleuran B, Eaton WW, Parner ET. Association of family history of autoimmune diseases and autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2009; 124(2): 687-94 .
68. Elovitz MA, Brown AG, Breen K, Anton L, Maubert M, Burd I. Intrauterine inflammation, insufficient to induce parturition, still evokes fetal and neonatal brain injury. *International Journal of Developmental Neuroscience* 2011; 29(6): 663-71.
69. Jyonouchi H, Sun S, Le H. Proinflammatory and regulatory cytokine production associated with innate and adaptive immune responses in children with autism spectrum disorders and developmental regression. *Journal of Neuroimmunology* 2001; 120(1-2): 170-9.
70. Smith SE, Li J, Garbett K, Mirnics K, Patterson PH. Maternal immune activation alters fetal brain development through interleukin-6. *The Journal of Neuroscience* 2007; 27(40): 10695-702.
71. Atladóttir HO, Thorsen P, Østergaard L, Schendel DE, Lemcke S, Abdallah M, Parner ET. Maternal infection requiring hospitalization during pregnancy and autism spectrum disorders. *Journal of autism and developmental disorders* 2010; 40(12): 1423-30.

72. Atladóttir HÓ, Henriksen TB, Schendel DE, Parner ET. Autism after infection, febrile episodes, and antibiotic use during pregnancy: an exploratory study. *Pediatrics* 2012; 130(6): 1447-54.
73. Deykin EY, Macmahon B. Viral exposure and autism. *American Journal of Epidemiology* 1979; 109(6): 628-38.
74. Libbey JE, Sweeten TL, McMahon WM, Fujinami RS. Autistic disorder and viral infections. *Journal of neurovirology* 2005; 11(1): 1-10.
75. Hwang SJ, Chen YS. Congenital rubella syndrome with autistic disorder. *Journal of the Chinese Medical Association* 2010; 73(2): 104-7.
76. London EA. The environment as an etiologic factor in autism: a new direction for research. *Environmental Health Perspectives* 2000; 108(13): 401-4.
77. Yamashita Y, Fujimoto C, Nakajima E, Isagai T, Matsuishi T. Possible association between congenital cytomegalovirus infection and autistic disorder. *Journal of autism and developmental disorders* 2003; 33(4): 455-9.
78. Gillberg C, Coleman M. Infectious diseases. The biology of the autistic syndromes. London, United Kingdom: Mac Keith Press 1992; 218-25.
79. Bölte S, Knecht S, Poustka F. A case-control study of personality style and psychopathology in parents of subjects with autism. *Journal of autism and developmental disorders* 2007; 37(2): 243-50.
80. Daniels JL, Forssen U, Hultman CM, Cnattingius S, Savitz DA, Feychting M, Sparen P. Parental psychiatric disorders associated with autism spectrum disorders in the offspring. *Pediatrics* 2008; 121(5): 1357-62.
81. Wolff S, Narayan S, Moyes B. Personality characteristics of parents of autistic children: A controlled study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 1988; 29(2): 143-53.
82. Fish B, Marcus J, Hans SL, Auerbach JG, Perdue S. Infants at risk for schizophrenia: sequelae of a genetic neurointegrative defect: a review and replication analysis of pandsymaturation in the Jerusalem Infant Development Study. *Archives of general psychiatry* 1992; 49(3): 221-35.
83. Mueller BR, Bale TL. Sex-specific programming of offspring emotionality after stress early in pregnancy. *The Journal of Neuroscience* 2008; 28(36): 9055-65.
84. Baron-Cohen S, Knickmeyer RC, Belmonte MK. Sex differences in the brain: implications for explaining autism. *Science* 2005; 310(5749): 819-23.
85. Auyeung B, Baron-Cohen S, Ashwin E, Knickmeyer R, Taylor K, Hackett G. Fetal testosterone and autistic traits. *British Journal of Psychology* 2009; 100(1): 1-22.
86. 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.
87. O'donnell K, O'connor TG, Glover V. Prenatal stress and neurodevelopment of the child: focus on the HPA axis and role of the placenta. *Developmental neuroscience* 2009; 31(4): 285-92.
88. 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.
89. Sabih F, Sajid WB. There is significant stress among parents having children with autism. *Journal Rawalpindi Medical* 2008; 33(2): 214-6.
90. Gupta A, Singhal N. Psychosocial support for families of children with autism. *Asia Pacific Disability Rehabilitation Journal* 2005; 16(2): 62-83.
91. Ladd CO, Huot RL, Thrivikraman KV, Nemeroff CB, Plotsky PM. Long-term adaptations in glucocorticoid receptor and mineralocorticoid receptor mRNA and negative feedback on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis following neonatal maternal separation. *Biological psychiatry* 2004; 55(4): 367-75.
92. Maccari S, Darnaudery M, Morley-Fletcher S, Zuena AR, Cinque C, Van Reeth O. Prenatal stress and long-term consequences: implications of glucocorticoid hormones. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2003; 27(1): 119-27.
93. Weinstock M. The long-term behavioural consequences of prenatal stress. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2008; 32(6): 1073-86.
94. Gudsnuik K, Champagne FA. Epigenetic Influence of Stress and the Social Environment. *ILAR Journal* 2012; 53(3-4): 279-88.
95. Li J, Vestergaard M, Obel C, Christensen J, Precht DH, Lu M, Olsen J. A nationwide study on the risk of autism after prenatal stress exposure to maternal bereavement. *Pediatrics* 2009; 123(4): 1102-7.
96. Hastings RP, Brown T. Behavior problems of children with autism, parental self-efficacy, and mental health. *Journal Information* 2002; 107(3): 222-32.

97. Ozonoff S, Young GS, Carter A, Messinger D, Yirmiya N, Zwaigenbaum L, et al. Recurrence risk for autism spectrum disorders: a Baby Siblings Research Consortium study. *Pediatrics* 2011; 128(3): 488-95.
98. Constantino JN, Zhang Y, Frazier T, Abbacchi AM, Law P. Sibling recurrence and the genetic epidemiology of autism. *The American journal of psychiatry* 2010; 167(11): 1349-56.
99. Arndt TL, Stodgell CJ, Rodier PM. The teratology of autism. *International Journal of Developmental Neuroscience* 2005; 23(2): 189-99.
100. Ornoy A. Valproic acid in pregnancy: how much are we endangering the embryo and fetus?. *Reproductive Toxicology* 2009; 28(1): 1-10.
101. Narita M, Oyabu A, Imura Y, Kamada N, Yokoyama T, Tano K, et al. Nonexploratory movement and behavioral alterations in a thalidomide or valproic acid-induced autism model rat. *Neuroscience research* 2010; 66(1): 2-6.
102. Rutter M. Incidence of autism spectrum disorders: Changes over time and their meaning*. *Acta Paediatrica* 2005; 94(1): 2-15.
103. Newschaffer CJ, Fallin D, Lee NL. Heritable and nonheritable risk factors for autism spectrum disorders. *Epidemiologic reviews* 2002; 24(2): 137-53.
104. Maimburg RD, Væth M. Perinatal risk factors and infantile autism. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2006; 114(4): 257-64.
105. Kocijan-Hercigonja D, Remeta D, Orehovac M, Brkljacic D. Prenatal, perinatal and neonatal factors in infantile autism. *Acta medica Croatica: casopis Hrvatske akademije medicinskih znanosti* 1990; 45(4-5): 357-62.
106. Dietert RR, Dietert JM, DeWitt JC. Environmental risk factors for autism. *Emerging Health Threats Journal* 2011; 4. doi:10.3402/ehth.v4i0.7111.
107. Witter FR, Zimmerman AW, Reichmann JP, Connors SL. In utero beta 2 adrenergic agonist exposure and adverse neurophysiologic and behavioral outcomes. *American journal of obstetrics and gynecology* 2009; 201(6): 553-9.
108. Zerrate MC, Pletnikov M, Connors SL, Vargas DL, Seidler FJ, Zimmerman A. W, et al. Neuroinflammation and behavioral abnormalities after neonatal terbutaline treatment in rats: implications for autism. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2007; 322(1): 16-22.
109. Becker KG, Schultz ST. Similarities in features of autism and asthma and a possible link to acetaminophen use. *Medical hypotheses* 2010; 74(1): 7-11.
110. Schultz ST, Klonoff-Cohen HS, Wingard DL, Akshoomoff NA, Macera CA, Ji M. Acetaminophen (paracetamol) use, measles-mumps-rubella vaccination, and autistic disorder The results of a parent survey. *Autism* 2008; 12(3): 293-307.
111. Bauer AZ, Kriebel D. Prenatal and perinatal analgesic exposure and autism: an ecological link. *Environmental Health* 2013; 12(1): 41-53.
112. Torres AR. Is fever suppression involved in the etiology of autism and neurodevelopmental disorders?. *BMC pediatrics* 2003; 3(1): 9.
113. Enstrom AM, Onore CE, Van de Water JA, Ashwood P. Differential monocyte responses to TLR ligands in children with autism spectrum disorders. *Brain, behavior, and immunity* 2010; 24(1): 64-71.
114. Ito T, Ando H, Suzuki T, Ogura T, Hotta K, Imamura Y, et al. Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. *science* 2010; 327(5971): 1345-50.
115. Rodier PM. Converging evidence for brain stem injury in autism. *Development and Psychopathology* 2002; 14(03): 537-57.
116. Ingram JL, Peckham SM, Tisdale B, Rodier PM. Prenatal exposure of rats to valproic acid reproduces the cerebellar anomalies associated with autism. *Neurotoxicology and teratology* 2000; 22(3): 319-24.
117. Bandim JM, Ventura LO, Miller MT, Almeida HC, Costa AES. Autism and Möbius sequence: an exploratory study of children in northeastern Brazil. *Arquivos de neuro-psiquiatria* 2003; 61(2A): 181-5.
118. Kern JK, Grannemann BD, Trivedi MH, Adams JB. Sulfhydryl-reactive metals in autism. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A* 2007; 70(8): 715-21.
119. Adams JB, Baral M, Geis E, Mitchell J, Ingram J, Hensley A, et al. The severity of autism is associated with toxic metal body burden and red blood cell glutathione levels. *Journal of Toxicology* 2009; 2009. doi:10.1155/2009/532640.
120. Baccarelli A, Bollati V. Epigenetics and environmental chemicals. *Current opinion in pediatrics* 2009; 21(2): 243-51.

121. Pavanello S, Bollati V, Pesatori AC, Kapka L, Bolognesi C, Bertazzi PA, Baccarelli A. Global and gene-specific promoter methylation changes are related to anti-B [a] PDE-DNA adduct levels and influence micronuclei levels in polycyclic aromatic hydrocarbon-exposed individuals. *International journal of cancer* 2009; 125(7): 1692-7.
122. Windham G, Fenster L. Environmental contaminants and pregnancy outcomes. *Fertility and sterility* 2008; 89(2): 111-6.
123. D'Amelio M, Ricci I, Sacco R, Liu X, D'Agruma L, Muscarella LA, et al. Paraoxonase gene variants are associated with autism in North America, but not in Italy: possible regional specificity in gene-environment interactions. *Molecular psychiatry* 2005; 10(11): 1006-16.
124. Weiss B, Amler S, Amler R. Pesticides. *Pediatrics* 2004; 113: 1030-6.
125. Choi H, Rauh V, Garfinkel R, Tu Y, Perera FP. Prenatal exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons and risk of intrauterine growth restriction. *Environmental health perspectives* 2008; 116(5): 658-65.
126. Liu S, Krewski D, Shi Y, Chen Y, Burnett RT. Association between maternal exposure to ambient air pollutants during pregnancy and fetal growth restriction. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* 2006; 17(5): 426-32.
127. Salam MT, Millstein J, Li YF, Lurmann FW, Margolis HG, Gilliland FD. Birth outcomes and prenatal exposure to ozone, carbon monoxide, and particulate matter: results from the Children's Health Study. *Environmental health perspectives* 2005; 113(11): 1638-44.
128. Dejmek J, Solanský I, Benes I, Leníček J, Srám RJ. The impact of polycyclic aromatic hydrocarbons and fine particles on pregnancy outcome. *Environmental Health Perspectives* 2000; 108(12): 1159-64.
129. Johnson-Restrepo B, Kannan K. An assessment of sources and pathways of human exposure to polybrominated diphenyl ethers in the United States. *Chemosphere* 2009; 76(4): 542-8.
130. Costa LG, Giordano G, Tagliaferri S, Caglieri A, Mutti A. Polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants: environmental contamination, human body burden and potential adverse health effects. *Acta Biomed* 2008; 79(3): 172-83.
131. Lundgren M, Darnerud PO, Blomberg J, Friman G, Ilbäck NG. Polybrominated diphenyl ether exposure suppresses cytokines important in the defence to coxsackievirus B3 infection in mice. *Toxicology letters* 2009; 184(2): 107-13.
132. Lee LC, Harrington RA, Louie BB, Newschaffer CJ. Children with autism: quality of life and parental concerns. *Journal of autism and developmental disorders* 2008; 38(6): 1147-60.
133. Luginaah IN, Lee KS, Abernathy TJ, Sheehan D, Webster G. Trends and variations in perinatal mortality and low birthweight: the contribution of socio-economic factors. *Canadian journal of public health. Revue canadienne de sante publique* 1998; 90(6): 377-81.
134. Finegan JA, Quarrington B. Pre-, Peri-, and neonatal factors and infantile autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 1979; 20(2): 119-28.
135. Durkin MS, Maenner MJ, Meaney FJ, Levy SE, DiGuseppi C, Nicholas JS, et al. Socioeconomic inequality in the prevalence of autism spectrum disorder: evidence from a US cross-sectional study. *PLoS One* 2010; 5(7): e11551.
136. Samadi SA, McConkey R. Autism in developing countries: Lessons from Iran. *Autism Research and Treatment* 2011; 2011. doi :10.1155/2011/145359.
137. Adler NE, Newman K. Socioeconomic disparities in health: pathways and policies. *Health affairs* 2002; 21(2): 60-76.
138. Kaczynski AT, Henderson KA. Parks and recreation settings and active living: a review of associations with physical activity function and intensity. *Journal of physical activity & health* 2008; 5(4): 619-32.
139. Sampson RJ, Morenoff JD, Gannon-Rowley T. Assessing "neighborhood effects": Social processes and new directions in research. *Annual review of sociology* 2002; 28: 443-78.
140. Hvidtjørn D, Grove J, Schendel D, Schieve LA, Sværke C, Ernst E, Thorsen P. Risk of autism spectrum disorders in children born after assisted conception: a population-based follow-up study. *Journal of epidemiology and community health* 2011; 65(6): 497-502.
141. King MD, Bearman PS. Socioeconomic status and the increased prevalence of autism in California. *American Sociological Review* 2011; 76(2): 320-46.
142. Wright RJ. Moving towards making social toxins mainstream in children's environmental health. *Current opinion in pediatrics* 2009; 21(2): 222-9.

143. Hofhuis W, De Jongste JC, Merkus PJFM. Adverse health effects of prenatal and postnatal tobacco smoke exposure on children. *Archives of disease in childhood* 2003; 88(12): 1086-90.
144. Guinchat V, Thorsen P, Laurent C, Cans C, Bodeau N, Cohen D. Pre-, peri-and neonatal risk factors for autism. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2012; 91(3): 287-300.
145. Xiao R, Sorensen TK, Williams WA, Luthy DA. Influence of pre-eclampsia on fetal growth. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2003; 13(3): 157-62.
146. James SJ, Melnyk S, Jernigan S, Pavliv O, Trusty T, Lehman S, et al. A functional polymorphism in the reduced folate carrier gene and DNA hypomethylation in mothers of children with autism. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 2010; 153(6): 1209-20.
147. Ramaekers VT, Blau N, Sequeira JM, Nassogne MC, Quadros EV. Folate receptor autoimmunity and cerebral folate deficiency in low-functioning autism with neurological deficits. *Neuropediatrics* 2007; 38(6): 276-81.
148. Main PA, Angley MT, Thomas P, O'Doherty CE, Fenech M. Folate and methionine metabolism in autism: a systematic review. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2010; 91(6): 1598-1620.
149. Schmidt RJ, Tancredi DJ, Ozonoff S, Hansen RL, Hartiala J, Allayee H, et al. Maternal periconceptional folic acid intake and risk of autism spectrum disorders and developmental delay in the CHARGE (CHildhood Autism Risks from Genetics and Environment) case-control study. *The American journal of clinical nutrition* 2012; 96(1): 80-9.
150. Georgieff MK. The role of iron in neurodevelopment: fetal iron deficiency and the developing hippocampus. *Biochemical Society Transactions* 2008; 36(Pt 6): 1267-71.
151. Georgieff MK. The effect of maternal diabetes during pregnancy on the neurodevelopment of offspring. *Minnesota medicine* 2006; 89(3): 44-7.
152. Lozoff B, Georgieff MK. Iron deficiency and brain development. In *Seminars in pediatric neurology* 2006; 13(3): 158-65.
153. Cannell JJ. Autism and vitamin D. *Medical Hypotheses* 2008; 70(4): 750-9.
154. Currenti SA. Understanding and determining the etiology of autism. *Cellular and molecular neurobiology* 2010; 30(2): 161-71.
155. Grant WB, Soles CM. Epidemiologic evidence for supporting the role of maternal vitamin D deficiency as a risk factor for the development of infantile autism. *Dermato-endocrinology* 2009; 1(4): 223-8.
156. Fernell E, Barnevik-Olsson M, Bågenholm G, Gillberg C, Gustafsson S, Säaf M. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D in mothers of Swedish and of Somali origin who have children with and without autism. *Acta Paediatrica* 2010; 99(5): 743-7.
157. Moore M, Piazza A, Nolan Y, Lynch MA. Treatment with dexamethasone and vitamin D3 attenuates neuroinflammatory age-related changes in rat hippocampus. *Synapse* 2007; 61(10): 851-61.
158. Kinney DK, Barch DH, Chayka B, Napoleon S, Munir KM. Environmental risk factors for autism: do they help cause de novo genetic mutations that contribute to the disorder?. *Medical hypotheses* 2010; 74(1): 102-6.
159. Levenson CW, Figueirôa SM. Gestational vitamin D deficiency: long-term effects on the brain. *Nutrition reviews* 2008; 66(12): 726-9.
160. Kalueff AV, Tuohimaa P. Neurosteroid hormone vitamin D and its utility in clinical nutrition. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care* 2007; 10(1): 12-9.
161. 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.
162. Karahmadi M. Parental interaction patterns in children with attention deficit hyperactive disorder and control group. *Journal of Research in Medical Sciences* 2007; 12(3): 143-6 .
163. Karahmadi M, Esmaili N. Aggression and some of its demographic correlates in nurses of pediatric wards in hospitals affiliated to Isfahan Medical University. *Journal of Research in Behavioural Sciences* 2008; 5(1): 33-7.
164. Maimburg RD, Bech BH, Væth M, Møller-Madsen B, Olsen J. Neonatal jaundice, autism, and other disorders of psychological development. *Pediatrics* 2010; 126(5): 872-8.
165. 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.
166. Previc FH. Prenatal influences on brain dopamine and their relevance to the rising incidence of autism. *Medical hypotheses* 2007; 68(1): 46-60.
167. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Kirmeyer S. Births: final data for 2004. *National vital statistics reports* 2006; 55(1): 1-101.

168. Bilder D, Pinborough-Zimmerman J, Miller J, McMahon W. Prenatal, perinatal, and neonatal factors associated with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2009; 123(5): 1293-300.
169. Sugie Y, Sugie H, Fukuda T, Ito M. Neonatal factors in infants with Autistic Disorder and typically developing infants. *Autism* 2005; 9(5): 487-94.
170. Brimacombe M, Ming X, Lamendola M. Prenatal and birth complications in autism. *Maternal and child health journal* 2007; 11(1): 73-9.
171. Stein D, Weizman A, Ring A, Barak Y. Obstetric complications in individuals diagnosed with autism and in healthy controls. *Comprehensive psychiatry* 2006; 47(1): 69-75.
172. Burstyn I, Sithole F, Zwaigenbaum L. Autism spectrum disorders, maternal characteristics and obstetric complications among singletons born in Alberta, Canada. *Chronic Diseases in Canada* 2010; 30(4): 125-34.
173. Laxer G, Rey M, Ritvo ER. Brief Report: A comparison of potentially pathologic factors in European children with autism, Down's syndrome, and multiple physical handicaps. *Journal of autism and developmental disorders* 1988; 18(2): 309-13.
174. Juul-Dam N, Townsend J, Courchesne E. Prenatal, perinatal, and neonatal factors in autism, pervasive developmental disorder-not otherwise specified, and the general population. *Pediatrics* 2001; 107(4): e63.
175. Schendel D, Bhasin TK. Birth weight and gestational age characteristics of children with autism, including a comparison with other developmental disabilities. *Pediatrics* 2008; 121(6): 1155-64.
176. Schendel DE, Autry A, Wines R, Moore C. The co-occurrence of autism and birth defects: prevalence and risk in a population-based cohort. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2009; 51(10): 779-86.
177. Karmel BZ, Gardner JM, Meade LS, Cohen IL, London E, Flory MJ, et al. Early medical and behavioral characteristics of NICU infants later classified with ASD. *Pediatrics* 2010; 126(3): 457-67.
178. Haglund NG, Källén KB. Risk factors for autism and Asperger syndrome Perinatal factors and migration. *Autism* 2011; 15(2): 163-83.
179. Limperopoulos C, Bassan H, Sullivan NR, Soul JS, Robertson RL, Moore M, et al. Positive screening for autism in ex-preterm infants: prevalence and risk factors. *Pediatrics* 2008; 121(4): 758-65.
180. Williams K, Helmer M, Duncan GW, Peat JK, Mellis CM. Perinatal and maternal risk factors for autism spectrum disorders in New South Wales, Australia. *Child: care, health and development* 2008; 34(2): 249-56.
181. Maimburg RD, Væth M, Schendel DE, Bech BH, Olsen J, Thorsen P. Neonatal jaundice: a risk factor for infantile autism?. *Paediatric and perinatal epidemiology* 2008; 22(6): 562-8.
182. Croen LA, Yoshida CK, Odouli R, Newman TB. Neonatal hyperbilirubinemia and risk of autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2005; 115(2): 135-8.
183. Badawi N, Dixon GS, Felix JF, Keogh JM, Petterson B, Stanley FJ, Kurinczuk JJ. Autism following a history of newborn encephalopathy: more than a coincidence?. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2006; 48(2): 85-9.
184. Lauritsen MB, Mors O, Mortensen PB, Ewald H. Medical disorders among inpatients with autism in Denmark according to ICD-8: a nationwide register-based study. *Journal of autism and developmental disorders* 2002; 32(2): 115-9.
185. Wier ML, Odouli R, Yoshida CK, Grether JK, Croen LA. Congenital anomalies associated with autism spectrum disorders. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2006; 48(6): 500-7.
186. Guillem P, Cans C, Guinchat V, Ratel M, Jouk PS. Trends, perinatal characteristics, and medical conditions in pervasive developmental disorders. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2006; 48(11): 896-900.
187. Tripi G, Roux S, Canziani T, Brilhault FB, Barthélémy C, Canziani F. Minor physical anomalies in children with autism spectrum disorder. *Early human development* 2008; 84(4): 217-23.
188. Dawson S, Glasson EJ, Dixon G, Bower C. Birth defects in children with autism spectrum disorders: a population-based, nested case-control study. *American journal of epidemiology* 2009; 169(11): 1296-303.
189. Mason-Brothers A, Ritvo ER, Pingree C, Petersen PB, Jenson WR, McMahon WM, et al. The UCLA-University of Utah epidemiologic survey of autism: prenatal, perinatal, and postnatal factors. *Pediatrics* 1990; 86(4): 514-9.
190. Rosen NJ, Yoshida CK, Croen LA. Infection in the first 2 years of life and autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2007; 119(1): 61-9.
191. Li Q, Cheung C, Wei R, Hui ES, Feldon J, Meyer U, et al. Prenatal immune challenge is an environmental risk factor for brain and behavior change relevant to schizophrenia: evidence from MRI in a mouse model. *PloS one* 2009; 4(7): e6354.

192. Atladottir HO, Thorsen P, Schendel DE, Ostergaard L, Lemcke S, Parner ET. Association of hospitalization for infection in childhood with diagnosis of autism spectrum disorders: a Danish cohort study. *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 2010; 164(5): 470-7.
193. Gillberg C, Gillberg IC. Infantile autism: a total population study of reduced optimality in the pre-, peri-, and neonatal period. *Journal of autism and developmental disorders* 1983; 13(2): 153-66.
194. Bryson SE, Smith IM, Eastwood D. Obstetrical suboptimality in autistic children. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 1988; 27(4): 418-22.
195. Deykin EY, MacMahon B. Pregnancy, delivery, and neonatal complications among autistic children. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 1980; 134(9): 860-4.
196. Taylor B, Miller E, Lingam R, Andrews N, Simmons A, Stowe J. Measles, mumps, and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: population study. *Bmj* 2002; 324(7334): 393-6.
197. Haggarty P. Effect of placental function on fatty acid requirements during pregnancy. *European journal of clinical nutrition* 2004; 58(12): 1559-70.
198. Casper RC. Nutrients, neurodevelopment, and mood. *Current psychiatry reports* 2004; 6(6): 425-9.
199. Deckelbaum RJ, Worgall TS, Seo T. n-3 fatty acids and gene expression. *The American journal of clinical nutrition* 2006; 83(6): 1520-5.
200. Lyall K, Munger KL, O'Reilly ÉJ, Santangelo SL, Ascherio A. Maternal Dietary Fat Intake in Association With Autism Spectrum Disorders. *American journal of epidemiology* 2013; 178(2): 209-20.
201. Roza SJ, van Batenburg-Eddes T, Steegers EA, Jaddoe VW, Mackenbach JP, Hofman A, et al. Maternal folic acid supplement use in early pregnancy and child behavioural problems: the Generation R Study. *British journal of nutrition*, 103(03) 2010; 445-52.
202. Roth C, Magnus P, Schjølberg S, Stoltenberg C, Surén P, McKeague IW, et al. Folic acid supplements in pregnancy and severe language delay in children. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2011; 306(14): 1566-73.
203. Julvez J, Fortuny J, Mendez M, Torrent M, Ribas Fitó N, Sunyer J. Maternal use of folic acid supplements during pregnancy and four year old neurodevelopment in a population-based birth cohort. *Paediatric and perinatal epidemiology* 2009; 23(3): 199-206.
204. Schlotz W, Jones A, Phillips DI, Gale CR, Robinson SM, Godfrey KM. Lower maternal folate status in early pregnancy is associated with childhood hyperactivity and peer problems in offspring. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2010; 51(5): 594-602.
205. Curley JP, Jensen CL, Mashoodh R, Champagne FA. Social influences on neurobiology and behavior: epigenetic effects during development. *Psychoneuroendocrinology* 2011; 36(3): 352-71.
206. Schlotz W, Jones A, Phillips DI, Gale CR, Robinson SM, Godfrey KM. Lower maternal folate status in early pregnancy is associated with childhood hyperactivity and peer problems in offspring. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2010; 51(5): 594-602.
207. Curley JP, Jensen CL, Mashoodh R, Champagne FA. Social influences on neurobiology and behavior: epigenetic effects during development. *Psychoneuroendocrinology* 2011; 36(3): 352-71.

Autism and the Environment: How to manage environment to minimize the risk of your child's autism?

Padideh Karimi ¹, Seyyed Mohammad Musavi ², Elahe Kamali ³,
Mansoor Salehi ⁴, Mojgan Karahmadi ⁵

Review Article

Abstract

Autism is a developmental disability with age of onset in childhood (under 3 years old), which is characterized by definite impairments in social interactions, abnormalities in speech and stereotyped pattern of behaviors. Due to the progress of autism in recent decades, a wide range of studies have been done to identify the etiological factors of autism. It has been found that genetic and environmental factors are both involved in autism pathogenesis. Hence in this review article, a set of environmental factors involved in the occurrence of autism has been collected and finally some practical recommendations for reduction the risk of this devastating disease in children are represented.

Keywords: Etiological Factors, Autism, Environmental Factors

Citation: Karimi P, Musavi M, Kamali E, Salehi M, Karahmadi M. **The relationship between marital values and religion orientation with family structure in male and female married individuals.** J Res Behave Sci 2014; 12(2): 285-306

Received: 10.01.2014

Accepted: 13.08.2014

1- MSc, Division of genetic, Department of Biology, Faculty of Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran

2- MSc, Division of genetic, Faculty of Medical Science, Shahrekord University of medical sciences, Shahrekord, Iran

3- MSc, Division of genetic, Department of Biology, Faculty of Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran

4- Associate Professor, Division of Genetics, Department of Biomedical Sciences, Medical School, Medical Sciences University of Isfahan, Alzahra Medical Genetics Laboratory, Alzahra Hospital, Medical Genetics Centre of Genome, Isfahan, Iran

5- Psychiatry Department, School of Medicine, Behavioral Sciences Research Center, Noor Hospital, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran (Corresponding Author) Email: karahmadi@med.mui.ac.ir