

بررسی ارتباط سندرم تخمدان پلی کیستیک مادر و اختلال طیف اوتیسم در فرزندان: یک مرور سیستماتیک

دکتر منصوره رفایی^۱، فهیمه عزتی آراسته^{۲*}، دکتر حدیث سوری نژاد^۳، دکتر رویا نجفی وثوق^۴، دکتر سودابه آقابابایی^۱، آرزو شایان^۵

۱. دانشیار گروه بهداشت مادر و کودک، مرکز تحقیقات مادر و کودک، پژوهشکده علوم و فناوری های بهداشت، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.
۲. دانشجوی دکتری مامایی، گروه مامایی و بهداشت باروری، مرکز تحقیقات مادر و کودک، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.
۳. استادیار گروه مامایی و بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران.
۴. دکتری تخصصی آمار زیستی، مرکز تحقیقات علوم بهداشتی، پژوهشکده علوم و فناوری های بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.
۵. مربی گروه مامایی و بهداشت باروری، مرکز تحقیقات مادر و کودک، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۴/۰۹

تاریخ دریافت: ۱۴۰۵/۰۱/۰۵

خلاصه

مقدمه: سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS)، یکی از شایع ترین اختلالات غدد درون ریز در زنان سنین باروری است. شواهد فزاینده نشان می دهد که این سندرم، علاوه بر تأثیر بر سلامت باروری مادر، می تواند با پیامدهای نامطلوب عصبی - رشدی در فرزندان نیز همراه باشد. اختلال طیف اوتیسم (ASD) یک اختلال عصب رشدی پیچیده با شیوع رو به افزایش است که نقش عوامل مادری در دوره های پیش از بارداری و بارداری در بروز آن، به طور فزاینده ای مورد توجه قرار گرفته است. مطالعه حاضر با هدف مرور نظام مند و ارزیابی شواهد موجود در زمینه ارتباط بین PCOS مادری و خطر بروز اختلال طیف اوتیسم در فرزندان انجام شد.

روش کار: این مرور نظام مند بر اساس دستورالعمل PRISMA انجام شد. جست و جو در پایگاه های اطلاعاتی PubMed، Scopus، Web of Science، Google Scholar، SID و Magiran در بازه زمانی سال ۲۰۰۰ تا ژوئیه ۲۰۲۴، با استفاده از کلیدواژه های فارسی و انگلیسی و عملگرهای بولی AND/OR انجام گرفت. مطالعات مشاهده ای اصیل، شامل مطالعات کوهورت و مورد - شاهده ای که به بررسی ارتباط PCOS مادری و ASD در فرزندان پرداخته بودند، وارد مطالعه شدند. مقالات فاقد داده کافی، متون غیراصیل و مطالعات با کیفیت پایین حذف شدند. ارزیابی کیفیت مطالعات با استفاده از مقیاس نیوکاسل - اتاوا انجام شد.

یافته ها: از ۱۲۴۰ مقاله شناسایی شده، در نهایت ۹ مطالعه واجد شرایط، با حجم نمونه کل ۱،۷۶۶،۵۵۳ نفر وارد مرور شدند. این مطالعات شامل ۴ مطالعه کوهورت و ۵ مطالعه مورد - شاهده ای بودند. اغلب مطالعات، ارتباطی مثبت بین PCOS مادری و افزایش خطر ASD در فرزندان گزارش کردند. از نظر کیفیت، ۸ مطالعه در سطح بالا و ۱ مطالعه در سطح متوسط قرار داشت.

نتیجه گیری: شواهد موجود حاکی از آن است که PCOS مادری با افزایش خطر ASD در فرزندان مرتبط است؛ با این حال، ناهمگونی مطالعات، احتمال سوگیری تشخیصی و نقش عوامل مخدوش کننده، استنباط علی را محدود می کند. انجام مطالعات طولی با کنترل دقیق تر عوامل مخدوش کننده و بررسی مسیرهای زیستی زمینه ای ضروری است.

کلمات کلیدی: اختلال طیف اوتیسم، اختلال عصبی - رشدی، سندرم تخمدان پلی کیستیک، مرور سیستماتیک

* نویسنده مسئول مکاتبات: فهیمه عزتی آراسته؛ گروه مامایی و بهداشت باروری، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران. تلفن: ۰۸۱-۳۸۳۸۰۵۲۵؛ پست الکترونیک: fezzati1992@gmail.com

مقدمه

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS)^۱ یکی از شایع‌ترین اختلالات غدد درون‌ریز در زنان در سنین باروری است (۱). شیوع PCOS در زنان در سنین باروری، بین ۵-۲۶٪ تخمین زده می‌شود (۲). مطالعات اخیر نشان می‌دهند که این آمار طی سه دهه گذشته به‌طور پیوسته در حال افزایش بوده است (۳). طیف ویژگی‌های بالینی PCOS شامل اختلالات قاعدگی (الیگومنوره، آمنوره)، هایپراندرونیسم بالینی (هیرسوتیسم، آکنه) یا بیوشیمیایی، مقاومت به انسولین، ناباروری و افزایش خطر بیماری‌های متابولیک (چاقی، دیابت نوع ۲، سندرم متابولیک، فشار خون بالا و اختلالات چربی خون) است (۴). PCOS تنها به ناباروری محدود نمی‌شود، بلکه زنان مبتلا، شانس بیشتری برای مواجهه با پیامدهای بارداری نظیر سقط خودبه‌خودی، دیابت بارداری، پره‌اکلامپسی، زایمان زودرس، سزارین و محدودیت رشد داخل رحمی دارند (۵). علاوه بر این، مطالعات اخیر نشان داده‌اند که فرزندان زنان مبتلا به PCOS در مقایسه با سایرین، خطر بالاتری برای بروز عوارض قلبی - عروقی، وزن کم هنگام تولد، کوتاهی قد، اختلالات نورولوژیک و اختلال طیف اوتیسم دارند (۶، ۷).

اختلال طیف اوتیسم (ASD)^۲ یک اختلال نورولوژیک پیچیده است که با مشکلاتی در تعاملات اجتماعی، ارتباط کلامی و غیرکلامی و الگوهای تکراری رفتار مشخص می‌شود (۸). شیوع جهانی اختلال طیف اوتیسم در کودکان حدود ۰/۰۷۷٪ (معادل ۷۷ مورد در هر ۱۰۰۰ کودک) تخمین زده می‌شود (۹). مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهند که PCOS به‌عنوان یک عامل خطر مادری، احتمال ابتلای فرزند به اختلال طیف اوتیسم را افزایش می‌دهد. برای نمونه، کاسیدو و همکاران (۲۰۱۶) در یک مطالعه کوهورت بزرگ نشان دادند که فرزندان مادران مبتلا به PCOS، ۵۹٪ بیشتر از سایر کودکان در معرض خطر اوتیسم هستند (OR=۱/۵۹)؛ این خطر در مادرانی که هم‌زمان چاقی

نیز دارند، بیش از ۲ برابر گزارش شده است (OR=۲/۱۳) (۱۰). شیوع ASD طی دهه‌های اخیر روندی صعودی داشته و این موضوع نگرانی‌های زیادی را در حوزه سلامت عمومی ایجاد کرده است (۸). عوامل متعددی، از جمله زمینه‌های ژنتیکی، عوامل محیطی و تغییرات اپی‌ژنتیک، در پاتوژنز اوتیسم نقش دارند (۱۱)، اما نقش وضعیت سلامت مادر در دوران پیش از بارداری و بارداری، به‌عنوان یک عامل اثرگذار مهم، مورد توجه ویژه قرار گرفته است (۱۲).

پژوهش‌هایی که به بررسی مکانیسم‌های زمینه‌ای این ارتباط پرداخته‌اند، به نقش هایپراندرونیسم و افزایش هورمون‌های جنسی در زنان مبتلا به PCOS اشاره می‌کنند. این وضعیت می‌تواند بر رشد مغز جنین و خطر بروز ASD اثر بگذارد (۱۳). در مادران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک، افزایش فعالیت استروئیدزایی و سطح بالای آندروژن‌ها در دوران بارداری می‌تواند به افزایش تستوسترون جنینی منجر شود (۱۴). این افزایش هورمون‌های جنسی مردانه بر مسیرهای رشد و سازمان‌دهی ماده خاکستری مغز، که به‌طور طبیعی الگوهای جنسی - دوگانه دارند، اثرگذار است (۱۵). در نهایت، چنین تغییرات هورمونی و عصبی در دوره جنینی به‌عنوان یکی از مکانیسم‌های زیستی افزایش خطر اوتیسم در فرزندان مطرح شده است (۱۶).

اگرچه برخی مطالعات ارتباط معناداری بین PCOS مادر و افزایش احتمال بروز اختلال طیف اوتیسم در فرزندان را نشان داده‌اند (۷، ۱۷، ۱۸)، اما دیگر تحقیقات چنین رابطه‌ای را تأیید نکرده‌اند (۱۰). این ناهمگونی در یافته‌ها می‌تواند ناشی از تفاوت در طراحی مطالعات، حجم نمونه، تعاریف تشخیصی PCOS و ASD و یا سایر عوامل مداخله‌گر باشد.

با وجود افزایش توجه به ارتباط احتمالی بین PCOS مادر و اختلال طیف اوتیسم در فرزندان، شواهد موجود همچنان پراکنده و ناهمگون بوده و به‌دلیل تفاوت در طراحی مطالعات، نتایج مطالعات مختلف نیازمند جمع‌بندی و ارزیابی دقیق‌تر است. ازاین‌رو، این مرور نظام‌مند با هدف گردآوری و ارزیابی کیفیت شواهد

^۱ Polycystic Ovary Syndrome

^۲ Autism Spectrum Disorder

می‌تواند تصویری شفاف‌تر از وضعیت پژوهش‌ها ارائه دهد، خلأهای موجود را شناسایی کند، راهکارهایی برای مطالعات آینده پیشنهاد دهد و در شناسایی گروه‌های پرخطر و تدوین راهکارهای پیشگیری و مداخله زودهنگام نقش مهمی ایفا کند. بنابراین، مطالعه مروری حاضر با هدف مرور نظام‌مند و ارزیابی شواهد موجود در مورد ارتباط بین PCOS در مادران و خطر بروز اختلال طیف اوتیسم در فرزندان انجام شد. بر اساس چارچوب^۱ PECO، سؤال پژوهش حاضر این است که آیا ابتلای مادر به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، در مقایسه با عدم ابتلاء به این سندرم، با افزایش خطر بروز اختلال طیف اوتیسم در فرزندان همراه است؟

روش کار

این مطالعه یک مرور نظام‌مند با هدف بررسی ارتباط سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مادر با بروز اختلال طیف اوتیسم در فرزندان است که مطابق با دستورالعمل^۲ PRISMA (۱۹) طراحی و اجرا شد.

استراتژی جستجو و منابع اطلاعات:

در مطالعه مروری حاضر، به‌منظور یافتن مطالعات مرتبط با پژوهش، در بازه زمانی سال ۲۰۰۰ تا ژوئیه ۲۰۲۴، پایگاه‌های فارسی SID و Magiran با استفاده از کلیدواژه‌های فارسی «اوتیسم»، «اختلال طیف اوتیسم»، «اختلالات عصب‌رشدی» و «سندرم تخمدان پلی‌کیستیک» مورد جستجو قرار گرفتند. همچنین پایگاه‌های PubMed، Scopus، Web of Science و موتور جستجوی Google Scholar با استفاده از کلیدواژه‌های «Autism Spectrum Disorder»، «Mental Disorders»، «Neurodevelopmental Disorders»، «Pervasive Developmental Disorders»، «PCOS»، «Polycystic Disorders»، «Ovarian Syndrome» و «Sclerocystic Ovary Syndrome»

Ovarian Degeneration»، به‌تنهایی و با همه ترکیبات احتمالی این کلمات، با بهره‌گیری از عملگرهای بولی «AND» و «OR»، در عنوان، چکیده و کلیدواژه‌ها مورد جستجو قرار گرفتند. در این مرحله، کلمات کلیدی مناسب که برگرفته از سؤال و عنوان پژوهش و در راستای دستیابی به کلیه مطالعات مرتبط با موضوع پژوهش بودند، انتخاب شدند و همچنین تمام کلمات مترادف با آن‌ها در سیستم نمایه‌سازی MeSH مورد جستجو و بازیابی قرار گرفتند.

برای به حداکثر رساندن جامعیت جستجو، فهرست منابع مورد استفاده در تمامی مقالات مرتبطی که در جستجوی فوق یافت شدند، به‌صورت دستی بررسی شد. نمونه‌ای از راهبرد جستجو در منبع انگلیسی PubMed در جدول ۱ ارائه شده است.

^۱ P: Population؛ E: Exposure؛ C: Comparison؛ O: Outcome

^۲ Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

[Polycystic Ovarian Syndrome OR PCOS OR Ovary Syndrome OR Sclerocystic Ovary Syndrome] AND
[autism OR Autistic Disorder OR Autism Spectrum Disorder OR neurodevelopmental disorder] AND
[offspring OR children] AND [Maternal OR Prenatal]

انتخاب مطالعات:

در ابتدا، بر اساس راهبرد جستجو و کلیدواژه‌های مدنظر، فهرستی از تمام مقالات موجود در پایگاه‌های اطلاعاتی نام‌برده تهیه شد. معیار اصلی ورود مطالعات به مطالعه مروری حاضر، مقالات منتشر شده به زبان انگلیسی یا فارسی از سال ۲۰۰۰ تا ژوئیه ۲۰۲۴ بود که ارتباط بین PCOS در مادران و خطر بروز اختلال طیف اوتیسم در فرزندان را مورد بررسی قرار داده بودند. سایر معیارهای ورود به مطالعه شامل: مشخص بودن اهداف، روش کار، حجم نمونه، تحلیل و نتیجه‌گیری مطالعات و معیارهای خروج مطالعات شامل: داشتن محتوایی خارج از موضوع مطالعه، مقالات ارائه شده در همایش‌ها، نامه به سردبیر، داده‌های ناکافی مقالات، فقدان کیفیت مناسب بر اساس ابزار ارزیابی NOS و عدم امکان دسترسی به متن کامل مقالات مرتبط بود. در جستجوی اولیه، تعداد ۱۲۴۰ مقاله یافت شد که پس از حذف موارد تکراری و مطالعات غیرمرتبط، تعداد ۵۲۰ مقاله مورد بررسی قرار گرفت که پس از بررسی عنوان و چکیده، تعداد ۱۰۵ مقاله از نظر متن کامل مورد بررسی قرار گرفتند که از این تعداد، پس از بررسی معیارهای ورود و خروج و ارزیابی کیفی، ۹۵ مقاله به دلیل عدم تطابق با معیارهای ورود به مطالعه حذف و در انتها، تعداد ۹ مقاله برای این مطالعه مروری انتخاب شدند (نمودار ۱).

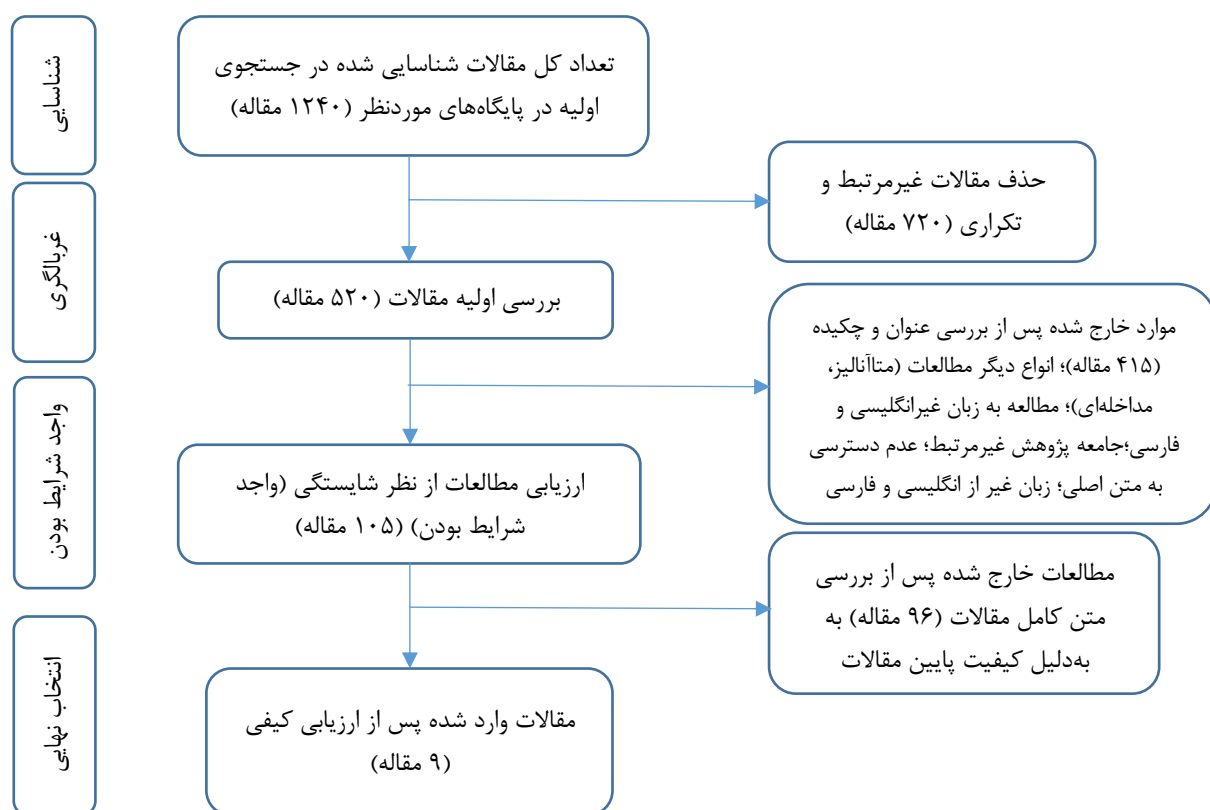
به‌منظور کاهش سوگیری و اطمینان از صحت انتخاب مطالعات واجد شرایط، فرآیند غربالگری عناوین و چکیده‌ها، بررسی متن کامل مقالات و ارزیابی کیفیت مقالات، به‌صورت مستقل توسط دو پژوهشگر انجام شد. در این مراحل، در صورت وجود اختلاف‌نظر بین دو پژوهشگر، موضوع از طریق بحث و اجماع حل‌وفصل شد و در صورت عدم توافق نهایی، نظر نفر سوم ملاک عمل قرار گرفت. برای ارزیابی کیفیت مقالات از مقیاس

نیوکاسل - اتاوا (NOS)^۱ استفاده شد. این مقیاس ابزاری برای ارزیابی کیفیت مطالعات مشاهده‌ای (کوهورت و مورد - شاهدی) است که بر اساس سه حوزه انتخاب، مقایسه‌پذیری و برآیند (در مطالعات کوهورت)/مواجهه (در مطالعات مورد - شاهدی)، حداکثر ۹ امتیاز به مطالعه اختصاص می‌دهد. امتیاز ۹-۷ به‌عنوان کیفیت بالا، ۶-۴ به‌عنوان کیفیت متوسط و ۳-۰ به‌عنوان کیفیت پایین در نظر گرفته شد (۲۰). این ابزار به دلیل طراحی ساده، درک آسان محتوا و سهولت استفاده در ارزیابی کیفی مطالعات مشاهده‌ای، کاربرد وسیعی در مطالعات پزشکی دارد (۱۳). آیتم‌های ابزار به روش ستاره‌ای امتیازدهی می‌شوند. این مقیاس، مقالات را از نظر فرآیند انتخاب (شامل چهار بخش وضوح و شفافیت نمونه، حجم نمونه، عدم پاسخ‌گویی و ابزار اندازه‌گیری)، مقایسه‌پذیری (یک بخش: کنترل عوامل مخدوش‌کننده) و سایر عوامل و نتایج تأثیرگذار (دو جنبه: ارزیابی نتایج و آزمون‌های آماری) ارزیابی می‌کند (۱۴). داده‌های به‌دست‌آمده از مقالات منتخب با استفاده از چک‌لیست طراحی شده برای این مطالعه استخراج شدند. اطلاعات استخراج شده شامل: نام نویسنده اول، کشور، سال انتشار، زبان مقاله (فارسی یا انگلیسی)، نوع مطالعه، حجم نمونه، تعریف ASD، تعریف PCOS، مدت پیگیری، نقاط قوت، حجم نمونه، شاخص اثر، متغیرهای مخدوش‌کننده تعدیل شده، یافته‌های اصلی و کیفیت مقالات بر اساس ابزار ارزیابی NOS بود. تحلیل داده‌ها به‌صورت توصیفی انجام گرفت و یافته‌ها در قالب جداول (مانند جدول ویژگی‌های مقالات) و نمودارها (مانند نمودار دایره‌ای کیفیت مقالات) ارائه شدند. در نتیجه، داده‌ها به‌صورت کیفی ترکیب شدند تا الگوها، شباهت‌ها و تفاوت‌های موجود در بررسی ارتباط سابقه سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مادر با بروز اختلال طیف اوتیسم در فرزندان شناسایی و گزارش شوند.

¹ Newcastle-Ottawa Scale

اگرچه مطالعات وارد شده داده‌های کمی را گزارش کرده بودند، تفاوت قابل‌توجه از نظر ویژگی‌های روش‌شناختی و بالینی، از جمله طراحی مطالعات، معیارهای تشخیص PCOS، روش‌های تشخیص ASD، ویژگی‌های شرکت‌کنندگان، نحوه تعدیل عوامل مخدوش‌کننده و نوع شاخص‌های آماری گزارش‌شده، قابلیت مقایسه مستقیم و تجمیع نتایج را محدود می‌کرد. در ارزیابی اولیه ناهمگونی، میزان ناهمگونی

آماری بالا بود ($I^2 < 75\%$). با توجه به ناهمگونی آماری قابل‌توجه، در کنار ناهمگونی‌های بالینی و روش‌شناختی موجود، از ارائه و تفسیر یک برآورد تجمیعی نهایی خودداری شد؛ زیرا تجمیع نتایج در چنین شرایطی می‌توانست منجر به برآوردی با قابلیت تعمیم و تفسیر بالینی محدود شود. بنابراین، یافته‌ها به صورت توصیفی جمع‌بندی، گزارش و تفسیر شدند.



شکل ۱- نمودار ورود و نحوه انتخاب مقالات بر اساس معیار PRISMA

یافته‌ها

در مطالعه مروری حاضر، در مجموع ۹ مطالعه با هدف بررسی ارتباط بین PCOS در مادران و خطر بروز اختلال طیف اوتیسم در فرزندان مورد بررسی قرار گرفتند (جدول ۱). مجموع حجم نمونه تجمیع شده مطالعات واجد شرایط در این مرور نظام‌مند، شامل ۱،۷۶۶،۵۵۳ شرکت‌کننده بود. مطالعات انجام شده در این زمینه در مناطق مختلف جهان شامل: چین،

انگلستان، فنلاند، ایالات متحده، سوئد و دانمارک انجام شده بودند. تمامی مطالعات مورد بررسی به زبان انگلیسی بودند و مطالعه مرتبطی به زبان فارسی یافت نشد. ۴ مطالعه از نوع کوهورت و ۵ مطالعه به صورت مورد - شاهدهی انجام شده بودند. بر اساس امتیاز NOS، از میان مطالعات مورد بررسی، ۸ مقاله (۸۸/۸۸٪) از مقالات دارای کیفیت بالا و ۱ مقاله (۱۱/۱۱٪) دارای کیفیت متوسط بودند و مقالات دارای کیفیت پایین از مطالعه حذف شدند.

جدول ۲- مشخصات مقالات مورد بررسی در مرور سیستماتیک

نویسنده/ سال / رفرنس	نوع مطالعه	تعریف ASD	تعریف PCOS	مدت پیگیری	شاخص اثر OR/RR/HR (95% CI)	حجم نمونه	متغیر مخدوش کننده تنظیم شده	یافته اصلی	کیفیت مقالات
برنی و همکاران (۲۰۱۸) (۲۱) انگلستان	کوهورت	بر اساس کدهای تشخیصی ICD-10 ^۱ یا کدهای Read در پرونده‌های پزشکی	بر اساس کدهای Read تشخیص داده شده در پرونده‌های پزشکی از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۴	میانگین ۴ سال	OR=۱/۵۴ CI ^۲ : ۱/۱۲-۲/۱۱ (/۰۹۵)	تعداد بیماران PCOS مورد: ۱۶,۹۸۶ نفر؛ کنترل: ۱۶,۹۳۸ نفر؛ تعداد فرزندان: ۸,۹۶۲ کودک	سن، شاخص توده بدنی، وضعیت سیگار کشیدن	افزایش معنی دار خطر بروز ASD و ADHD در کودکان مادرانی که PCOS دارند.	کیفیت بالا (۹)
کستا و همکاران (۲۰۲۰) (۲۲) سوئد	کوهورت	بر اساس کدهای (ICD-9: 299) یا (ICD-10: F84) در پایگاه داده ملی بیماران ^۳ سوئد پس از سن ۱ سالگی	زنان دارای حداقل یک کد تشخیصی PCOS در سوابق پزشکی بر اساس (ICD-9: 256E; ICD-10: E28.2) بعد از سن ۱۳ سال و بین سال‌های ۱۹۹۰-۲۰۱۳	پیگیری تا ۳۱ دسامبر ۲۰۱۳ - یازده تولد فرزندان: ۱۹۷۳ تا ۲۰۱۳ (سن نهایی فرزندان بین ۰ تا ۴۰ سال)	فرزندان متولد شده از مادران PCOS در مقایسه با فرزندان متولد شده از مادران غیر مبتلا aHR=۱/۵۷ CI: ۱/۳۴-۱/۸۴ (/۰۹۵) فرزندان متولد شده از مادران PCOS در مقایسه با فرزندان متولد شده از دخترعمو غیرمبتلا aHR=۱/۴۹ CI: ۱/۰۶-۲/۱۰ (/۰۹۵)	کل فرزندان: ۲۳۸,۸۷۹ نفر؛ فرزندان مادران PCOS: ۲۰,۸۸۸ نفر؛ فرزندان مادران بدون PCOS: ۲۰۰,۸۱۶ نفر؛ فرزندان دخترعموهای بدون PCOS: ۱۷,۲۹۵ نفر	جنسیت فرزند، سن مادر در زمان تولد فرزند، سطح تحصیلات مادر، سابقه بیماری‌های روانی مادری و پدری	فرزندان مادران مبتلا به PCOS در معرض خطر بالاتر ASD هستند. این ارتباط به‌طور قوی‌تری در دختران مشاهده شد.	کیفیت بالا (۹)
چن و همکاران (۲۰۲۰) (۲۳) فنلاند	کوهورت	بر اساس کد-ICD 10: F84	بر اساس کدهای ICD-9(256.4) و ICD-(E28.2) 10	(بین و ۱۹۹۶ ۲۰۱۴) تا حداکثر سن ۲۲ سال تا ۳۱ دسامبر ۲۰۱۸	HR=۱/۴۰ CI: ۱/۲۶-۱/۵۷ (/۰۹۵)	فرزندان مادران فاقد PCOS= ۱,۰۷۳,۰۷۱ نفر؛ فرزندان مادران مبتلا به PCOS= ۲۴,۶۸۲ نفر	سن مادر در زمان زایمان، محل تولد مادر، وضعیت تأهل مادر در هنگام تولد، سیگار کشیدن مادر در بارداری، پاریتی، سابقه اختلالات روان پزشکی مادر، استفاده از داروهای روان پزشکی مرتبط، بیماری‌های سیستمیک التهابی مادر.	ارتباط مثبت بین داشتن PCOS مادر یا ناباروری و افزایش ریسک طیف وسیعی از اختلالات نورولوژی و روانی در کودکان. ریسک‌ها بین دختران و پسران تفاوت معنادار نداشت. تأثیر PCOS مستقل از BMI مادر بوده، ولی چاقی مادر می‌تواند این ریسک‌ها را تشدید کند.	کیفیت بالا (۸)

¹ International Classification of Diseases

² Confidence Interval

³ National Patient Register

چرسکاو و همکاران (۲۰۱۸) (۲۴) انگلستان	مورد-شاهدی	بر اساس کدهای Read در پایگاه داده CPRD ^۱	بر اساس کدهای Read برای PCOS و همچنین معیارهای روتردام ^۲ (شامل حداقل دو مورد از: اختلال تخمک‌گذاری، هیپرآندروژنیسم، یا پلی کیستیک).	سال‌های ۱۹۹۰ تا ۲۰۱۴ جمع‌آوری شدند (۲۴ سال)	OR=۱/۳۵ CI: ۱/۷۳-۱/۰۶ (/۹۵)	فرزند اول زنان با PCOS=۸,۵۸۸ نفر کنترل=۴۱,۱۲۷ نفر	چاقی، دیابت، دیابت بارداری و عوارض زایمان	فرزندان اول زنان با PCOS خطر ۳۵٪ بیشتری برای اوتیسم دارند.	کیفیت بالا (۷)
جیانگ و همکاران (۲۰۲۲) (۱۳) چین	مورد -شاهدی	اختلال طیف اوتیسم با مشخصه اختلال در برقراری ارتباط اجتماعی، علایق محدود و رفتارهای تکراری	سندرم تخمدان پلی کیستیک و هیپرآندروژنیسم بر اساس معیارهای روتردام	حدود ۱ سال از ژوئیه ۲۰۲۰ تا سپتامبر ۲۰۲۱	p=۰/۹۴۵	۲۰۰ بیمار نابارور (۱۰۰ نفر در گروه PCOS و ۱۰۰ نفر کنترل) و ۷۳ فرزند مورد پیگیری قرار گرفتند.	سن، BMI، عوارض دوران بارداری، مصرف داروها، پیامدهای نامطلوب در دوران بارداری	در پیگیری چندساله، نمرات AQ و ABC فرزندان با نمرات RBS-R و سن زایمان مادران به صورت مثبت مرتبط بود، اما با سطوح هورمونی مادران ارتباط معنادار نشان نداد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که علاوه بر عوامل هورمونی، عوامل ژنتیکی، خانوادگی و محیطی مرتبط با سن زایمان و ویژگی‌های رفتاری والدین نیز در بروز ویژگی‌های طیف اوتیسم در فرزندان مؤثرند.	کیفیت متوسط (۶)
کوسیدو و همکاران (۲۰۱۶) (۱۰) سوئد	مورد-شاهدی	تشخیص ASD بر اساس کدهای ICD (ICD-9: 299) یا (ICD-10: F84) در ثبت ملی بیماران سوئد	ICD- (256.90) 8 ICD-9 (256E) ICD- (E28.2) 10	کودکان متولد ۲۰۰۷-۱۹۸۴ تا ۳۱ دسامبر ۲۰۱۱	OR=۲/۱۳ CI: ۱/۴۶-۳/۱۰ (/۹۵)	۲۳,۷۴۸=ASD مورد کنترل=۲۰۸,۷۹۶ شاهد	سن مادر و پدر، سابقه روان پزشکی والدین، درآمد خانوار، تحصیلات والدین، محل تولد مادر، عوارض زایمانی (دیابت بارداری، آپگار، سن بارداری، وزن نوزاد برای سن حاملگی، پره‌اکلامپسی)	تشخیص مادری PCOS با افزایش احتمال تشخیص ASD در فرزند مرتبط بود. خطر در مادران دارای PCOS که چاق نیز بودند بالاتر بود. رابطه در هر دو جنس پسر و دختر مشابه بود.	کیفیت بالا (۹)

¹ (Clinical Practice Research Datalink)

² Rotterdam Criteria

لی و همکاران (۲۰۱۷) (۲۵)		تشخیص ASD بر اساس کدهای ICD (ICD-9: 299) یا (ICD-10: F84) در ثبت ملی بیماران سوئد		تشخیص ASD بر اساس کدهای ICD (ICD-9: 299) یا (ICD-10: F84) در ثبت ملی بیماران سوئد		از تولد (۲۰۰۷-۱۹۸۴) تا ۳۱ دسامبر ۲۰۱۱		هیروسوتیسم پیش از تولد (OR=۱/۶۴ CI: ۰/۹۴-۲/۸۳) و تشخیص هیروسوتیسم در طول زندگی (OR=۱/۲۶ CI: ۱/۰۱-۱/۵۷) (٪۹۵)		فرد مورد کنترل= ۲۰۸،۷۹۶ فرد شاهد		کشور تولد مادر، سابقه روان پزشکی والدین، درآمد خانوار، تحصیلات والدین، سن مادر و پدر، ترتیب تولد		کیفیت بالا (۹)	

¹ Autism Diagnostic Observation Schedule

² Autism Diagnostic Interview-Revised

³ Child Behavior Checklist

حجم نمونه در مطالعات وارد شده دامنه وسیعی داشت. مطالعات ثبت‌محور ملی شامل صدها هزار تا بیش از یک میلیون مادر - فرزند بودند (۱۰، ۲۲، ۲۳)، در حالی که مطالعات دیگر، حجم نمونه‌ای شامل چند صد تا چند هزار جفت مادر - کودک را بررسی کردند (۱۳)، ۲۴، ۲۶، ۲۷). این تفاوت قابل توجه در حجم نمونه، منجر به ناهمگونی در توان آماری مطالعات برای بررسی پیامدهای نسبتاً نادری مانند ASD شده بود؛ به‌گونه‌ای که مطالعات ثبت‌محور ملی توان بالاتری برای شناسایی ارتباطات داشتند.

تعریف سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در مطالعات وارد شده ناهمگون بود و از رویکردهای مبتنی بر ثبت‌های تشخیصی تا ارزیابی‌های بالینی، معیارهای تشخیصی PCOS و ارزیابی‌های هورمونی را دربر می‌گرفت. در مطالعات کوهورت مبتنی بر ثبت‌های ملی، تشخیص PCOS عمدتاً بر اساس کدهای تشخیصی طبقه‌بندی بین‌المللی بیماری‌ها (ICD) انجام شده بود؛ به‌عنوان مثال، مطالعات انجام شده در سوئد و فنلاند از کدهای ICD-8، ICD-9 (256.9 و 256 E) و ICD-10 (E 28.2) ثبت‌شده در پایگاه‌های داده سلامت ملی برای شناسایی زنان مبتلا به PCOS استفاده کرده بودند (۱۰، ۲۲، ۲۳). در مقابل، برخی مطالعات از تعاریف بالینی یا شاخص‌های بیوشیمیایی برای شناسایی PCOS یا شرایط مرتبط با هایپرآندروژنیسم استفاده کرده بودند. به‌طور مثال، مطالعه جیانگ و همکاران (۲۰۲۲)، زنان مبتلا به PCOS را بر اساس تشخیص بالینی ناباروری، معیارهای بالینی PCOS و اندازه‌گیری سطوح هورمون‌های جنسی، از جمله تستوسترون و سایر آندروژن‌ها، شناسایی کرده بود (۱۳).

تعریف اختلال طیف اوتیسم در مطالعات واردشده نیز متفاوت بود. در اغلب مطالعات کوهورت مبتنی بر ثبت‌های ملی، تشخیص ASD بر اساس کدهای تشخیصی ICD-9 گروه ۲۹۹ و کدهای ICD-10 گروه F84، شامل F84.0، F84.1، F84.5 و F84.9، ثبت شده در سیستم‌های سلامت ملی انجام شده بود (۱۰، ۲۲، ۲۳). در مقابل، برخی مطالعات از ابزارهای استاندارد سنجش صفات اوتیستیک استفاده

کرده بودند. به‌عنوان مثال، در مطالعه اسپچیو و همکاران (۲۰۱۷)، تشخیص ASD یا صفات مرتبط با آن از طریق ارزیابی‌های بالینی، پرسشنامه‌های استاندارد یا گزارش والدین به‌دست آمده بود (۲۶). جیانگ و همکاران (۲۰۲۲)، صفات اوتیستیک را با ابزارهای AQ^۱، RBS-R^۲ و ABC^۳ اندازه‌گیری کردند (۱۳) و پالم و همکاران (۲۰۲۳)، صفات مرتبط با ASD را در سن ۳ سالگی با مقیاس ASD Symptom از CBCL سنجیدند (۲۷).

اکثر مطالعات وارد شده به این مرور نظام‌مند گزارش کردند که سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مادری یا شرایط مرتبط با آن با افزایش خطر بروز اختلال طیف اوتیسم در فرزندان همراه است. مطالعات کوهورت مبتنی بر ثبت‌های ملی به‌طور یکنواخت افزایش خطر ASD را در فرزندان مادران مبتلا به PCOS نشان دادند. در این مطالعات، شاخص‌های اثر گزارش شده شامل نسبت خطر (HR)^۴ و خطر نسبی (RR)^۵ بودند (۱۰، ۲۲، ۲۳). در مطالعات با طراحی مورد - شاهده، ارتباط بین PCOS یا شاخص‌های مرتبط با هایپرآندروژنیسم مادری و ASD یا صفات اوتیستیک، عمدتاً با استفاده از نسبت شانس (OR)^۶ گزارش شده بود (۲۱، ۲۴، ۲۷). اندازه اثر در این مطالعات متغیر بود، اما جهت ارتباط در آن‌ها به‌سمت افزایش خطر گزارش شد.

در بسیاری از مطالعات، ارتباط مشاهده شده پس از کنترل مجموعه‌ای از متغیرهای مخدوش‌کننده، از جمله سن مادر، شاخص توده بدنی، وضعیت اجتماعی - اقتصادی، ناباروری و بیماری‌های متابولیک یا روان‌پزشکی همراه، همچنان معنادار باقی مانده بود (۱۰، ۲۲، ۲۳). با این حال، مطالعه چرسکاو و همکاران (۲۰۱۸) گزارش کردند که پس از کنترل متغیرهای مخدوش‌کننده، اندازه اثر کاهش یافته است، اگرچه ارتباط از بین نرفته بود (۲۴).

¹ Autism Spectrum Quotient

² Repetitive Behavior Scale-Revised

³ Autism Behavior Checklist;

⁴ Hazard Ratio

⁵ Risk Ratio

⁶ Odds Ratio

در مطالعه اسپچو و همکاران (۲۰۱۷)، نسبت شانس ($OR=1/11$) و فاصله اطمینان ۹۵٪ ($CI: 0/7-1/6$) و در مطالعه برین و همکاران (۲۰۱۸)، نسبت شانس ($OR=1/64$) و فاصله اطمینان ۹۵٪ ($CI: 0/94-2/83$) گزارش شد که نشان دهنده افزایش شانس ابتلاء به اختلال طیف اوتیسم در فرزندان مادران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک بود؛ با این حال، به دلیل اینکه فاصله اطمینان ۹۵٪ شامل عدد ۱ بود، این ارتباط از نظر آماری معنادار نبود ($p<0/05$). مطالعه جیانگ و همکاران (۲۰۲۲) نیز تفاوت معناداری بین گروه‌های مورد بررسی نشان نداد ($p=0/945$). در مجموع، یافته‌های این مطالعات شواهد کافی برای تأیید افزایش معنادار شانس ابتلاء به اختلال طیف اوتیسم در فرزندان مادران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک ارائه نمی‌کنند (۲۶، ۲۵، ۱۳).

برخی مطالعات، ارتباط مثبت و معناداری بین سندرم تخمدان پلی کیستیک مادر و افزایش شانس ابتلاء یا خطر بروز اختلال طیف اوتیسم در فرزندان گزارش کرده‌اند. در مطالعه برنی و همکاران (۲۰۱۸)، این ارتباط با نسبت شانس ($OR=1/54$) و فاصله اطمینان ۹۵٪ ($CI: 1/12-2/11$) مشاهده شد (۲۱). همچنین، کستا و همکاران (۲۰۲۰)، افزایش شانس بروز اختلال طیف اوتیسم را با نسبت شانس تعدیل شده ($aOR=1/57$) و فاصله اطمینان ۹۵٪ ($CI: 1/34-1/84$) گزارش کردند. در مطالعه چن و همکاران (۲۰۲۰) نیز این ارتباط با نسبت خطر ($HR=1/40$) و فاصله اطمینان ۹۵٪ ($CI: 1/26-1/57$) تأیید شد. علاوه بر این، مطالعات چرسکاو و همکاران (۲۰۱۸) و کاسیدو و همکاران (۲۰۱۶) پس از تعدیل عوامل مخدوش‌کننده، افزایش شانس ابتلاء به اختلال طیف اوتیسم را به ترتیب با ($aOR=1/35$) و فاصله اطمینان ۹۵٪ ($CI: 1/06-1/73$) و ($aOR=1/59$) و فاصله اطمینان ۹۵٪ ($CI: 1/34-1/88$) نشان دادند. از آنجا که فاصله اطمینان ۹۵٪ در تمامی این مطالعات شامل عدد ۱ نبود، یافته‌ها بیانگر وجود ارتباط مثبت و از نظر آماری معنادار بین سندرم تخمدان پلی کیستیک مادر و افزایش شانس ابتلاء یا خطر بروز اختلال طیف اوتیسم در فرزندان هستند.

همچنین در مطالعه پالم و همکاران (۲۰۲۳) PCOS مادر با افزایش ویژگی‌های ASD در فرزندان مرتبط بود ($p=0/046$)، اما پس از حذف مواردی که والدین دارای تشخیص اختلالات روان‌پزشکی بودند، این ارتباط از نظر آماری معنادار نبود ($p>0/05$) (۱۰، ۲۴-۲۱، ۲۷). با این حال، شاخص‌های اثر گزارش شده در مطالعات مختلف یکسان نبودند و شامل OR ، aOR و HR بودند؛ بنابراین، مقادیر این شاخص‌ها مستقیماً با یکدیگر مقایسه نشدند.

مطالعه پالم و همکاران (۲۰۲۳) نشان داد که سطح بالاتر تستوسترون مادر در دوران بارداری با افزایش ویژگی‌های مرتبط با ASD در فرزندان پسر، ارتباط مثبت و معناداری دارد ($p<0/05$). همچنین، نویسندگان این مطالعه بیان کردند که شیوع بیشتر ASD در پسران می‌تواند با حساسیت بیشتر آنان نسبت به مواجهه جنینی با آندروژن‌ها مرتبط باشد (۲۷).

در مطالعه اسپچو و همکاران (۲۰۱۷)، بین مواجهه مورد بررسی و خطر ASD در فرزندان اول ارتباط معناداری مشاهده نشد ($OR=0/7$) و ($CI: 0/4-1/2$) و ۹۵٪؛ در حالی که در فرزندان دوم این ارتباط معنادار بود و شانس ابتلاء به ASD افزایش یافت ($OR=2$) ($OR=$) و ($CI: 1/1-3/8$) ۹۵٪ (۲۶).

مطالعه کستا و همکاران (۲۰۲۰) نشان داد که خطر ابتلاء به ASD در هر دو جنس افزایش یافته است؛ به‌طوری‌که نسبت خطر تعدیل شده در دختران ($aHR=2/02$) و ($CI: 1/45-2/82$) ۹۵٪ و در پسران ($aHR=1/46$) و ($CI: 1/21-1/76$) ۹۵٪ گزارش شد.

در مطالعه چن و همکاران (۲۰۲۰) نیز افزایش خطر بروز ASD در هر دو جنس مشاهده شد. نسبت خطر در دختران ($HR=1/36$) و فاصله اطمینان ۹۵٪ ($CI: 1/28-1/45$) و در پسران ($HR=1/30$) و فاصله اطمینان ۹۵٪ ($CI: 1/24-2/37$) بود (۲۳).

همچنین، در مطالعه چرسکاو و همکاران (۲۰۱۸)، شانس ابتلاء به ASD در دختران برابر با ($OR=1/43$) و فاصله اطمینان ۹۵٪ ($CI: 0/79-2/6$) و در پسران برابر با ($OR=1/63$) و فاصله اطمینان ۹۵٪ ($CI: 0/21-2/08$) گزارش شد؛ به‌طوری‌که افزایش شانس

ابتلاء تنها در فرزندان پسر از نظر آماری معنادار بود و در فرزندان دختر ارتباط معناداری مشاهده نشد (۲۴).

بحث

مرور نظام‌مند حاضر، با بررسی ۹ مطالعه از کشورهای مختلف، به بررسی ارتباط بین سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در مادر و خطر ابتلای فرزند به اختلال طیف اوتیسم پرداخت. به‌طور کلی، اکثر شواهد حاکی از روند مثبت و پایدار افزایش خطر ASD در فرزندان مادران مبتلا به PCOS هستند؛ با این حال، شدت و پایداری این ارتباط در مطالعات مختلف متفاوت گزارش شده است که احتمالاً ناشی از تفاوت در طراحی مطالعات، تعاریف تشخیصی و میزان کنترل عوامل مخدوش‌کننده است. به‌عنوان مثال، مطالعات اخیر نشان داده‌اند که هایپراندرژیسم مادری با افزایش خطر ASD در فرزندان مرتبط است (۲۵)، اختلالات ناباروری و درمان‌های مرتبط با آن ممکن است این خطر را تقویت کنند (۲۶) و افزایش مواجهه جنین با آندروژن‌ها در دوران پیش از تولد با افزایش صفات اوتیستیک در کودکان همراه است (۲۷). با این حال، مطالعه کستا و همکاران (۲۰۲۰) به تحلیل پیشرفته مقایسه خواهر - برادری پرداخت؛ به‌طوری‌که کودکان یک خانواده که از نظر ژنتیکی و محیط خانوادگی مشترک، بسیار مشابه هستند، با یکدیگر مقایسه می‌شوند و تنها تفاوت واقعی، وجود یا عدم وجود PCOS در دوران بارداری مادر است. پس از کنترل عوامل ژنتیکی و خانوادگی مشترک، ارتباط PCOS مادری با اختلال طیف اوتیسم از بین رفت. این یافته‌ها نشان می‌دهد که بخش قابل‌توجهی از ارتباط مشاهده‌شده در تحلیل‌های جمعیت‌محور، احتمالاً ناشی از آسیب‌پذیری ژنتیکی و زمینه‌های خانوادگی مشترک است، نه صرفاً اثر مستقیم مواجهه جنینی با آندروژن‌های افزایش‌یافته در دوران بارداری (۲۲). تفاوت‌های روش‌شناختی مؤثر بر نتایج شامل موارد زیر بودند:

۱- طراحی مطالعه: بیشتر پژوهش‌ها در این زمینه از نوع هم‌گروهی مبتنی بر جمعیت یا مورد - شاهدی

بودند. تفاوت در جهت‌گیری زمانی و نحوه گردآوری داده‌ها می‌تواند بر تفسیر علی تأثیر بگذارد. مطالعات هم‌گروهی، مانند تحقیقات کستا و همکاران (۲۰۲۰) و چن و همکاران (۲۰۲۰)، با پیگیری طولی، خطر سوگیری یادآوری را کاهش داده‌اند، در حالی که مطالعات مورد - شاهدی، مانند مطالعه کاسیدو و همکاران (۲۰۱۶)، ممکن است بیشتر در معرض سوگیری‌های باقی‌مانده به‌دلیل استفاده از داده‌های گذشته‌نگر باشند (۱۰، ۲۲، ۲۳). با این حال، هر دو نوع طراحی، به‌طور کلی افزایش معناداری در خطر ASD در فرزندان مادران مبتلا به PCOS را نشان داده‌اند.

۲- تعریف و تشخیص PCOS: تفاوت در معیارهای تشخیصی PCOS نقش مهمی در ناهمگونی نتایج دارد. برخی مطالعات، مانند برنی و همکاران (۲۰۱۸) و کستا و همکاران (۲۰۲۰)، تشخیص PCOS را بر اساس کدهای تشخیصی ICD در پایگاه‌های ملی سلامت انجام داده‌اند (۲۱، ۲۲). در حالی که برخی دیگر، مانند مطالعه چرسکاو و همکاران (۲۰۱۸)، از تشخیص بالینی یا خوداظهاری بیماران استفاده کرده‌اند (۲۴).

۳- تشخیص ASD: نحوه شناسایی و تشخیص ASD نیز یکی از منابع مهم ناهمگونی است. مطالعات مبتنی بر ثبت ملی، مانند کاسیدو و همکاران (۲۰۱۶) و چن و همکاران (۲۰۲۰)، بر تشخیص‌های بالینی تأیید شده در پایگاه‌های سلامت تکیه دارند که از ویژگی بالایی برخوردارند، اما ممکن است موارد خفیف‌تر یا تشخیص داده نشده را از قلم بیندازند (۱۰، ۲۳). در مقابل، پژوهش‌هایی که از ابزارهای غربالگری یا ارزیابی‌های رفتاری استفاده کرده‌اند، حساسیت بیشتری دارند، اما دقت تشخیصی پایین‌تری دارند که می‌تواند موجب تفاوت در میزان گزارش‌شده بروز ASD شود (۱۳، ۲۶، ۲۷).

۴- توجه به سوگیری‌های بالقوه روش‌شناختی در مطالعات وارد شده، جهت تفسیر دقیق یافته‌ها ضرورت دارد. در این راستا، سوگیری ارجاع و تشخیص^۱ در شناسایی مبتلایان به PCOS یکی از چالش‌های کلیدی به‌شمار می‌رود؛ بدین معنا که زنان دارای

¹ Referral/Diagnostic Bias

سن بالاتر والدین (مادر و پدر) (۱۰، ۱۳، ۲۴-۲۲)، چاقی و اختلالات متابولیک مادر (۱۰، ۱۴، ۲۱، ۲۳) مخدوش‌گرهای کلیدی محسوب می‌شوند؛ چراکه این وضعیت‌ها خود به‌تنهایی عوامل خطر مستقلاً برای اختلالات عصب‌رشدی در فرزندان هستند. وضعیت اجتماعی - اقتصادی و سطح تحصیلات والدین نیز مستقیماً بر میزان دسترسی به مراقبت‌های پزشکی، تشخیص به‌موقع PCOS در مادر و شناسایی اختلالات رشدی مانند ASD در فرزند اثر می‌گذارند (۱۰). سابقه اختلالات روان‌پزشکی و زمینه ژنتیکی مشترک خانوادگی از مخدوش‌گرهای مهم هستند، زیرا در زنان مبتلا به PCOS و خویشاوندان نزدیک آن‌ها شیوع اختلالات روان‌پزشکی بالاتر است (۲۱، ۲۲، ۲۴). با این حال، مطالعات مقایسه خویشاوندان نشان داده‌اند که خطر ASD در فرزندان حتی پس از کنترل اختلالات روان‌پزشکی همچنان باقی می‌ماند؛ بنابراین، احتمال نقش مستقیم مکانیسم‌های زیستی داخل‌رحمی ناشی از PCOS در تکامل عصبی جنین تقویت می‌شود (۱۰، ۱۳، ۲۱، ۲۲، ۲۴). عوارض مامایی مانند دیابت بارداری، پره‌اکلامپسی، زایمان زودرس و سزارین نیز باید در نظر گرفته شوند. این عوارض خود با اختلالات عصب‌رشدی در فرزندان مرتبط‌اند (۲۲، ۲۳). طبق مطالعات بررسی شده، ارتباط مشاهده شده بین PCOS مادر و افزایش خطر ASD در فرزندان ممکن است از چند مسیر زیستی توضیح داده شود:

۱- اختلالات هورمونی و افزایش آندروژن‌ها:

زنان مبتلا به PCOS معمولاً سطح بالاتری از آندروژن‌های جنسی دارند. افزایش آندروژن‌ها ممکن است از طریق تأثیر بر بیان ژن‌های مرتبط با تکامل عصبی، مانند ژن‌های دخیل در تشکیل سیناپس‌ها یا مسیرهای سیگنالینگ عصبی، عمل کند (۱۴، ۱۵). شواهد نشان می‌دهد که افزایش سطح تستوسترون مادری در دوران بارداری می‌تواند بر تکامل مغز جنین تأثیر بگذارد و خطر اختلالات عصبی - رفتاری مانند ASD را افزایش دهد (۲۷). در مطالعه جیانگ و همکاران (۲۰۲۲) مادران مبتلا به PCOS که سطوح بالاتری از آندروژن‌ها داشتند، با احتمال بیشتری

فنوتیپ‌های شدیدتر یا تظاهرات بالینی آشکارتر (نظیر هیرسوتیسم شدید یا اختلالات شدید قاعدگی)، از شانس بیشتری برای مراجعه به مراکز تخصصی بالینی و به‌تبع آن، ثبت در سیستم‌های درمانی و دریافت کدهای تشخیصی قطعی برخوردارند. این پدیده ممکن است به کم‌برآوردی فراوانی فنوتیپ‌های خفیف‌تر و در نتیجه، کاهش تعمیم‌پذیری یافته‌ها به کل جامعه زنان مبتلا به این سندرم منجر شود (۱۰، ۲۱).

افزون بر این، در مطالعاتی که بر پایگاه‌های ثبت ملی یا پرونده‌های الکترونیک سلامت متکی هستند، احتمال بروز سوگیری ناشی از خطای طبقه‌بندی مواجهه یا پیامد همواره مطرح است؛ چرا که حساسیت، دقت و دسترسی به معیارهای غربالگری و ابزارهای تشخیصی اختلال طیف اوتیسم ممکن است در مناطق جغرافیایی گوناگون یا میان گروه‌های مختلف اجتماعی - اقتصادی از یکنواختی کافی برخوردار نباشد (۲۴-۲۲).

در نهایت، محدودیت زمانی در طول دوره پیگیری برخی از مطالعات کوهورت، مانع دیگری در جهت برآورد دقیق این ارتباط است. پایین بودن سن فرزندان در پایان دوره پیگیری در برخی طرح‌های پژوهشی می‌تواند به کم‌تشخیصی موارد خفیف‌تر اختلال طیف اوتیسم بینجامد؛ زیرا تشخیص قطعی و بالینی این اختلال غالباً در سنین بالاتر و هم‌زمان با ورود کودک به تعاملات اجتماعی و محیط‌های آموزشی رسمی محقق می‌شود (۱۰، ۲۷).

۵- تفسیر محتاطانه‌تر ارتباط مشاهده شده بین PCOS مادر و پیامدهای عصب‌روان‌پزشکی فرزند، مستلزم بررسی دقیق عوامل مخدوش‌کننده^۱ است. کنترل متغیرهای مخدوش‌کننده در مطالعات مختلف متفاوت است. متغیرهایی مانند سن مادر، شاخص توده بدنی، سابقه روان‌پزشکی، وضعیت اجتماعی - اقتصادی و درمان‌های ناباروری معمولاً کنترل شده‌اند. برای مثال، کاسیدو و همکاران (۲۰۱۶) متغیرهای متابولیک و ناباروری را تعدیل کرد (۱۰)، در حالی که کستا و همکاران (۲۰۲۰) علاوه بر آن، عوامل ژنتیکی و خانوادگی را نیز در نظر گرفته است (۲۲).

¹ Confounders

فرزندانی داشتند که ویژگی‌های اوتیستیک را نشان می‌دادند (۱۳).

مطالعه چرسکاو و همکاران (۲۰۱۸) نظریه استروئید جنسی پیش از تولد را مورد آزمایش قرار دادند و دریافتند که PCOS مادری می‌تواند از طریق افزایش مواجهه جنین با آندروژن‌ها به افزایش خطر ASD منجر شود (۲۴). روتن و همکاران (۲۰۲۱) در بررسی شرایطی که شامل قرارگیری در معرض غیرطبیعی هورمون‌های جنسی، از جمله PCOS و هیپرپلازی مادرزادی آدرنال بود، افزایش معنادار احتمال ابتلاء به ASD را در فرزندان زنان مبتلا به این شرایط گزارش کردند (۲۹). همچنین، دویی و همکاران (۲۰۲۱) ارتباط قوی میان PCOS مادری و مجموعه‌ای از اختلالات روانی - عصبی، از جمله ASD، را تأیید کردند و این فرضیه را تقویت نمودند که قرارگیری جنین در معرض سطوح بالای آندروژن‌های مادری یا دیس‌فانکشن متابولیکی مادر می‌تواند در برنامه‌ریزی عصبی دوران جنینی نقش داشته باشد (۷).

مطالعه پالم و همکاران (۲۰۲۳) نشان داد که افزایش سطح تستوسترون مادری در دوران بارداری با ویژگی‌های اوتیستیک در پسران مرتبط است ($p < 0.05$)، اما این ارتباط در دختران مشاهده نشد. این یافته از نظریه استروئید جنسی پیش از تولد^۱ حمایت می‌کند که پیشنهاد می‌دهد تستوسترون جنینی می‌تواند بر سازمان‌دهی جنسی مغز اثر بگذارد و پسران را به دلیل قرار گرفتن بیشتر در معرض آندروژن‌ها آسیب‌پذیرتر کند (۱۵، ۲۴). این تفاوت جنسیتی ممکن است به دلیل اثرات متفاوت آندروژن‌ها بر مغز پسران و دختران یا تفاوت در حساسیت گیرنده‌های آندروژنی باشد (۲۷). مطالعه چن و همکاران (۲۰۲۰)، برخلاف مطالعه پالم و همکاران (۲۰۲۳)، در این مطالعه کوهورت مبتنی بر جمعیت در فنلاند، تفاوت جنسیتی مشخصی در ارتباط بین PCOS مادری و خطر ASD در فرزندان گزارش نکرد. این مطالعه نشان داد که PCOS مادری به‌طور کلی با افزایش خطر ASD در فرزندان مرتبط است،

مستقل از جنسیت جنین (۲۳). این ناهمسویی در نتایج می‌تواند ناشی از تفاوت‌های روش‌شناختی، حجم نمونه، معیارهای تشخیصی متفاوت برای اوتیسم در دختران و پسران یا تفاوت در ویژگی‌های جمعیت‌شناختی جمعیت‌های مورد مطالعه باشد.

۲- نقش چاقی و عوامل متابولیکی و التهاب مزمن:

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک نه تنها با اختلالات هورمونی مانند هایپرآندرونیسم، بلکه با ویژگی‌های متابولیکی مانند مقاومت به انسولین، چاقی و التهاب مزمن سیستمیک نیز همراه است (۳، ۶). این تغییرات متابولیک و التهابی ممکن است دستگاه عصبی جنین را تحت تأثیر قرار دهند و منجر به بروز اختلالات طیف اوتیسم شوند (۶، ۱۰، ۲۱، ۲۳). منگ و همکاران (۲۰۲۵) در تحلیل بار جهانی PCOS گزارش کردند که اختلالات متابولیکی مرتبط با PCOS، مانند دیابت نوع ۲ و سندرم متابولیک، در زنان سنین باروری شایع هستند و می‌توانند بر پیامدهای بارداری تأثیر بگذارند (۶). بر اساس نتایج مطالعات، مقاومت به انسولین یکی از ویژگی‌های کلیدی PCOS است که در بیش از ۷۰-۵۰٪ از زنان مبتلا به این سندرم مشاهده می‌شود. در واقع، PCOS با افزایش نشانگرهای التهابی مانند پروتئین واکنش گر C (CRP)، اینترلوکین-۶ (IL-6) و فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF- α) همراه است (۳، ۶). التهاب مزمن همچنین می‌تواند باعث کاهش جریان خون جفتی یا تغییر در عرضه مواد مغذی به جنین شود که هر دو می‌توانند بر تکامل مغز تأثیر بگذارند (۲۱، ۲۳). مطالعات متعددی ارتباط بین التهاب مزمن مرتبط با PCOS و خطر ابتلاء به ASD را مطرح کرده‌اند (۲۳، ۲۶، ۲۸).

به‌عنوان مثال، مطالعه چن و همکاران (۲۰۲۰) نشان داد که التهاب مزمن مرتبط با PCOS ممکن است به‌عنوان یک عامل خطر غیرمستقیم برای ASD عمل کند، زیرا التهاب سیستمیک می‌تواند باعث استرس اکسیداتیو و اختلال در مسیرهای سیگنالینگ عصبی شود. این مطالعه همچنین نشان داد که ارتباط PCOS با ASD مستقل از BMI مادر است، اما چاقی می‌تواند این خطر را تشدید کند و احتمالاً با تغییرات هورمونی مرتبط است

¹ prenatal sex steroid theory

(۲۳). همچنین، کاسیدو و همکاران (۲۰۱۶) نشان دادند که در مادران مبتلا به PCOS که دارای شرایط التهابی یا متابولیکی هستند، فرزندان در معرض خطر بیشتری برای ابتلاء به ASD قرار دارند و التهاب مزمن ممکن است از طریق تأثیر بر محیط داخل رحمی، از قبیل تغییرات در عرضه مواد مغذی یا اکسیژن به جنین، بر تکامل عصبی اثر بگذارد (۱۰).

مطالعات برنی و همکاران (۲۰۱۸)، کستا و همکاران (۲۰۲۰) و دویی و همکاران (۲۰۲۱) نیز ارتباط بین PCOS و پیامدهای نامطلوب عصب‌رشدی را بررسی کردند و نشان دادند که این ارتباط ممکن است تا حدی از طریق التهاب مزمن و عوامل متابولیکی مانند چاقی یا دیابت و تغییرات التهابی تشدید شود (۷، ۲۱، ۲۲). با این حال، تداوم افزایش خطر در زنان مبتلا به PCOS با وزن طبیعی نشان می‌دهد که چاقی تنها عامل تبیین‌کننده نیست؛ بلکه احتمالاً التهاب مزمن، استرس اکسیداتیو و اختلالات سیگنال‌دهی جفتی در بروز اختلال در تکامل عصبی جنین نقش ایفا می‌کنند (۲۳).

۳- عوامل ژنتیکی و خانوادگی و محیطی:

سندرم تخمدان پلی کیستیک و اختلال طیف اوتیسم هر دو شرایط پیچیده‌ای هستند که تحت تأثیر عوامل ژنتیکی و محیطی قرار دارند. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که عوامل ژنتیکی و محیط خانوادگی مشترک ممکن است نقش مهمی در ارتباط بین PCOS مادری و افزایش خطر ASD در فرزندان ایفا کنند. این عوامل می‌توانند به صورت مستقل یا در تعامل با تغییرات هورمونی و متابولیکی مرتبط با PCOS عمل کنند (۲۲). مطالعه کستا و همکاران (۲۰۲۰) با استفاده از طراحی مقایسه‌ای با دخترعموها نشان داد که بخشی از ارتباط بین PCOS مادری و افزایش خطر اختلالات عصب‌رشدی، از جمله ASD، ممکن است به دلیل عوامل ژنتیکی مشترک باشد. این مطالعه با کنترل متغیرهای محیطی مشترک در خانواده‌ها، مانند شرایط اجتماعی - اقتصادی یا سبک زندگی، نشان داد که زمینه ژنتیکی خانوادگی می‌تواند به عنوان یک عامل مخدوش‌کننده در این ارتباط عمل کند. به عبارت

دیگر، ژن‌هایی که خطر PCOS را افزایش می‌دهند ممکن است با ژن‌های مرتبط با ASD همپوشانی داشته باشند (۲۲).

علاوه بر عوامل ژنتیکی، محیط خانوادگی مشترک (مانند رژیم غذایی، استرس یا قرار گرفتن در معرض عوامل محیطی) نیز می‌تواند در ارتباط بین PCOS و ASD نقش داشته باشد (۲۲). مطالعه کستا و همکاران (۲۰۲۰) با استفاده از طراحی مقایسه‌ای خانوادگی نشان داد که برخی از عوامل محیطی مشترک در خانواده‌ها، مانند شرایط اجتماعی - اقتصادی یا سبک زندگی، ممکن است خطر ASD را در فرزندان مادران مبتلا به PCOS افزایش دهند (۲۲).

در نهایت، نقش درمان‌های کمک‌باروری و ناباروری در این زنجیره علی نیازمند بررسی دقیق است. مطالعه روتن و همکاران (۲۰۲۱) نشان داد که ارتباط میان PCOS مادری و ASD در فرزندان، پس از تعدیل عوامل مرتبط با باروری، تضعیف می‌شود. این یافته حاکی از آن است که افزایش احتمالی خطر ASD ممکن است تنها ناشی از هایپرآندروژنیسم مادری نباشد، بلکه عواملی مانند ناباروری و استفاده از روش‌های کمک‌باروری نیز در این ارتباط نقش داشته باشند (۲۹). یافته‌های اسپچو و همکاران (۲۰۱۷) حاکی از آن بود که بین برخی اختلالات ناباروری مادری (مانند PCOS و اندومتریوز) و ASD در فرزندان ارتباط معناداری وجود دارد، در حالی که درمان ناباروری به‌تنهایی فاقد ارتباط واضح با اوتیسم بود؛ این امر نشان می‌دهد که احتمالاً زمینه زیستی خود ناباروری عامل اصلی است و نه صرفاً مداخلات درمانی (۲۶).

یافته‌های مرور نظام‌مند حاضر حاکی از آن است که فرزندان مادران مبتلا به PCOS ممکن است در معرض افزایش خطر ASD قرار داشته باشند. بنابراین، با توجه به پیامدهای بالینی قابل توجه این ارتباط محتمل، موارد زیر قابل توصیه است:

۱- غربالگری و مشاوره پیش از بارداری

زنان مبتلا به PCOS می‌توانند به‌عنوان گروهی با خطر بالقوه بالاتر برای ASD در فرزندان در نظر گرفته شوند. از این‌رو، ارائه مشاوره پیش از بارداری و آموزش در مورد

عوامل خطر احتمالی می‌تواند به تصمیم‌گیری آگاهانه‌تر و آمادگی بهتر خانواده‌ها کمک کند (۱۳، ۲۷).

۲- مراقبت‌های دوران بارداری:

این یافته‌ها بر اهمیت پایش دقیق وضعیت هورمونی و متابولیک مادران با PCOS در دوران بارداری تأکید دارند. به‌نظر می‌رسد مدیریت چاقی، اختلالات متابولیک و کنترل سطح هورمون‌ها ممکن است در کاهش احتمالی خطر ASD نقش داشته باشد (۱۰، ۲۳).

۳- سیاست‌گذاری سلامت زنان و کودکان:

یافته‌ها، ضرورت توسعه راهبردهای بهداشتی و سیاست‌های پیشگیرانه را نشان می‌دهد. طراحی برنامه‌های غربالگری برای شناسایی زنان با PCOS و ارائه خدمات مراقبتی هدفمند، می‌تواند به بهبود سلامت مادر و احتمالاً کاهش خطر اختلالات عصبی-رفتاری در نسل‌های بعدی کمک کند (۲۱، ۲۲).

۴- نیاز به پژوهش‌های طولی و مکانیسمی:

برای درک بهتر مسیرهای زیستی و محیطی این ارتباط، نیاز به مطالعات طولی بزرگ با پایش دقیق هورمون‌ها، عوامل ژنتیکی و محیطی وجود دارد (۲۳، ۲۷). چنین مطالعاتی می‌توانند مشخص کنند که کدام عوامل نقش مستقیم دارند و چه استراتژی‌های پیشگیرانه‌ای احتمالاً بیشترین اثر را دارند.

این شواهد نه تنها اهمیت مراقبت‌های بالینی هدفمند را برای زنان مبتلا به PCOS نشان می‌دهند، بلکه مسیر را برای تحقیقات آینده و سیاست‌گذاری سلامت عمومی هموار می‌کنند.

در مجموع، مطالعات وارد شده از نقاط قوت روش‌شناختی قابل‌توجهی برخوردار بودند که از جمله آن‌ها می‌توان به حجم نمونه بزرگ، طراحی‌های مبتنی بر جمعیت، استفاده از پایگاه‌های داده و ثبت‌های ملی معتبر، کنترل مناسب عوامل مخدوش‌کننده، قدرت آماری بالا و بررسی هم‌زمان مکانیسم‌های هورمونی و ژنتیکی اشاره کرد. این ویژگی‌ها موجب افزایش اعتبار یافته‌ها، کاهش احتمال سوگیری و ارتقای قابلیت تعمیم نتایج شده‌اند و نشان‌دهنده کیفیت روش‌شناختی مطلوب شواهد موجود هستند.

محدودیت‌ها

مطالعات گنجانده شده از نظر روش تشخیص PCOS و ASD، طراحی مطالعه (کوهورت، مورد - شاهدی)، جمعیت مورد بررسی و طول دوره پیگیری متنوع بودند. این ناهمگونی می‌تواند منجر به تفاوت در اندازه اثر و پیچیدگی در مقایسه مستقیم نتایج شود. برخی مطالعات ممکن است در معرض سوگیری انتخاب یا گزارش‌دهی باشند، به‌ویژه مطالعات مورد - شاهدی با نمونه‌های کوچک یا مطالعات مبتنی بر خودگزارش‌دهی مادران (۱۳، ۲۶). این مسئله می‌تواند اعتبار نتایج را محدود کند. بررسی اثرات جنسیت جنین، سطوح هورمونی خاص یا درمان‌های ناباروری تنها در تعداد محدودی از مطالعات انجام شده است و بنابراین نمی‌توان در مورد این زیرگروه‌ها نتیجه‌گیری قاطعی داشت (۱۳، ۲۷).

تعمیم‌پذیری یافته‌های این مطالعه باید با احتیاط تفسیر شود. مطالعات وارد شده در جمعیت‌ها و محیط‌های مختلف مراقبت سلامت انجام شده بودند و تفاوت در قومیت، وضعیت اجتماعی - اقتصادی، دسترسی به خدمات سلامت و شیوه‌های تشخیصی ممکن است بر ارتباط مشاهده شده بین PCOS مادر و ASD در فرزندان تأثیر بگذارد. بنابراین، یافته‌های این مطالعه ممکن است به‌طور کامل قابل تعمیم به همه جمعیت‌ها نباشد.

سوگیری انتشار یکی دیگر از محدودیت‌های احتمالی این مرور است. مطالعاتی که ارتباط معناداری بین PCOS مادر و ASD گزارش کرده‌اند، ممکن است در مقایسه با مطالعاتی که یافته‌های خنثی یا غیرمعنادار داشته‌اند، احتمال بیشتری برای انتشار داشته باشند. اگرچه تلاش شد با انجام جست‌وجوی جامع در منابع علمی، این سوگیری کاهش یابد، احتمال وجود مطالعات منتشر نشده یا غیرقابل دسترسی را نمی‌توان به‌طور کامل رد کرد.

نتیجه‌گیری

مرور نظام‌مند حاضر بر اساس شواهد موجود نشان می‌دهد که PCOS مادر با افزایش احتمال بروز اختلال طیف اوتیسم در فرزندان همراه است. این

تضاد منافع

در این مطالعه هیچ تعارض منافی بین نویسندگان وجود نداشت.

حمایت مالی

معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی همدان منابع مالی این پژوهش را تأمین نموده است.

ملاحظات اخلاقی

در این مطالعه رعایت اصول اخلاقی در استفاده از کلیه منابع و تحقیقات (با اشاره به نام نویسندگان و استناد به نام آنان) انجام گرفت. این مطالعه با تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی همدان و با کد اخلاق IR.UMSHA.REC.1403.902 انجام شده است.

مشارکت نویسندگان

خانم عزتی، خانم دکتر سوری‌نژاد، خانم آرزو شایان و خانم دکتر نجفی در نگارش مقاله، و خانم دکتر رفایی و خانم دکتر سوری‌نژاد در راهنمایی و انجام اصلاحات مقاله مشارکت داشتند.

یافته‌ها با شواهد موجود در مطالعات متعدد همسو هستند و اهمیت پیگیری بالینی، مشاوره پیش از بارداری و مراقبت‌های هدفمند دوران بارداری را برجسته می‌کنند. با این حال، شواهد موجود هنوز قطعی نیستند و نمی‌توان به‌طور قطع رابطه علی بین PCOS مادر و ASD در فرزندان را اثبات کرد. مسیرهای زیستی، ژنتیکی و محیطی ممکن است به‌طور هم‌زمان در این ارتباط نقش داشته باشند و نیازمند بررسی‌های دقیق‌تر هستند. بنابراین، انجام مطالعات طولی با حجم نمونه بزرگ، پایش هورمون‌ها و عوامل ژنتیکی و محیطی و استفاده از طراحی‌های قوی برای کنترل سوگیری ضروری است تا بتوان به درک دقیق‌تری از رابطه علت و معلولی و توسعه راهبردهای مؤثر پیشگیری و مراقبت دست یافت. به‌طور خلاصه، شواهد موجود نشان می‌دهد که PCOS مادر، علاوه بر پیامدهای باروری، ممکن است با برخی پیامدهای عصبی و روانی در فرزندان مرتبط باشد و توجه به آن در مراقبت‌های سلامت زنان و سیاست‌گذاری سلامت عمومی از اهمیت بالایی برخوردار است.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی همدان به‌دلیل حمایت از انجام این پژوهش تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

- Shukla A, Rasquin LI, Anastasopoulou C. Polyendocrine metabolic ovarian syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan– [updated 2025 Jul 7; cited 2026 Sep 16]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459251/>
- Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Human reproduction 2016; 31(12):2841-55.
- World Health Organization. Polycystic ovary syndrome [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2025 Feb 7 [cited 2026 Aug 3]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/polycystic-ovary-syndrome>.
- Lin T, Xie B, Yang J, Xu J, Chen F. Changes in the global burden of polycystic ovary syndrome from 1990 to 2021. Reproductive Health 2025; 22(1):86.
- Wang J, Wang B, Li C, Meng T, Liu C, Chen J, et al. Evolving global trends in PCOS burden: a three-decade analysis (1990–2021) with projections to 2036 among adolescents and young adults. Frontiers in endocrinology 2025; 16:1569694.
- Meng Y, Zhao T, Zhang R, Zhu X, Ma C, Shi Q. Global burden of polycystic ovary syndrome among women of childbearing age, 1990–2021: a systematic analysis using the global burden of disease study 2021. Frontiers in Public Health 2025; 13:1514250.
- Dubey P, Thakur B, Rodriguez S, Cox J, Sanchez S, Fonseca A, et al. A systematic review and meta-analysis of the association between maternal polycystic ovary syndrome and neuropsychiatric disorders in children. Translational psychiatry 2021; 11(1):569.

8. Shaw KA. Prevalence and early identification of autism spectrum disorder among children aged 4 and 8 years—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 16 Sites, United States, 2022. *MMWR. Surveillance Summaries* 2025; 74.
9. Issac A, Halemani K, Shetty A, Thimmappa L, Vijay VR, Koni K, et al. The global prevalence of autism spectrum disorder in children: a systematic review and meta-analysis. *Osong Public Health and Research Perspectives* 2025; 16(1):3.
10. Kosidou K, Dalman C, Widman L, Arver S, Lee BK, Magnusson C, et al. Maternal polycystic ovary syndrome and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: a population-based nationwide study in Sweden. *Molecular psychiatry* 2016; 21(10):1441-8.
11. Mkhitarian M, Avetisyan T, Yeritsyan H, Harutyunyan H, Yenkovyan K. Unraveling the Genetic and Environmental Risk Factors of Autism Spectrum Disorder Through a Case-Control Study in Armenia. *Health Science Reports* 2025; 8(5):e70801.
12. Khachadourian V, Arildskov ES, Grove J, O'Reilly PF, Buxbaum JD, Reichenberg A, et al. Familial confounding in the associations between maternal health and autism. *Nature medicine* 2025; 31(3):996-1007.
13. Jiang L, Tian L, Yuan J, Xu X, Qu F, Zhang R, et al. Associations between sex hormone levels and autistic traits in infertile patients with polycystic ovary syndrome and their offspring. *Frontiers in endocrinology* 2022; 12:789395.
14. Baron-Cohen S, Auyeung B, Nørgaard-Pedersen B, Hougaard DM, Abdallah MW, Melgaard L, et al. Elevated fetal steroidogenic activity in autism. *Molecular psychiatry* 2015; 20(3):369-76.
15. Lombardo MV, Ashwin E, Auyeung B, Chakrabarti B, Taylor K, Hackett G, et al. Fetal testosterone influences sexually dimorphic gray matter in the human brain. *The Journal of neuroscience* 2012; 32(2):674-80.
16. Mamidala MP, Polinedi A, Kumar PP, Rajesh N, Vallamkonda OR, Udani V, et al. Maternal hormonal interventions as a risk factor for autism spectrum disorder: an epidemiological assessment from India. *Journal of biosciences* 2013; 38(5):887-92.
17. Kahn LG, Hipwell AE, Charifson M, Ling R, Cajachagua-Torres KN, Ghassabian A. Maternal polycystic ovarian syndrome and offspring psychopathology and neurodevelopment. *Human Reproduction* 2025; 40(7):1257-65.
18. Abu-Zaid A, Bhagavathula AS, Rahmani J, Alyoubi RA, Alomar O, Baradwan S, et al. Maternal polycystic ovary syndrome and the potential risk of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in the offspring: a systematic review and meta-analysis. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care* 2022; 27(3):253-60.
19. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *bmj* 2021; 372.
20. Margulis AV, Pladevall M, Riera-Guardia N, Varas-Lorenzo C, Hazell L, Berkman ND, et al. Quality assessment of observational studies in a drug-safety systematic review, comparison of two tools: the Newcastle–Ottawa scale and the RTI item bank. *Clinical epidemiology*. 2014 Oct 10;359-68.
21. Berni TR, Morgan CL, Berni ER, Rees DA. Polycystic ovary syndrome is associated with adverse mental health and neurodevelopmental outcomes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2018; 103(6):2116-25.
22. Cesta CE, Öberg AS, Ibrahimson A, Yusuf I, Larsson H, Almqvist C, et al. Maternal polycystic ovary syndrome and risk of neuropsychiatric disorders in offspring: prenatal androgen exposure or genetic confounding?. *Psychological medicine* 2020; 50(4):616-24.
23. Chen X, Kong L, Piltonen TT, Gissler M, Lavebratt C. Association of polycystic ovary syndrome or anovulatory infertility with offspring psychiatric and mild neurodevelopmental disorders: a Finnish population-based cohort study. *Human Reproduction* 2020; 35(10):2336-47.
24. Cherskov A, Pohl A, Allison C, Zhang H, Payne RA, Baron-Cohen S. Polycystic ovary syndrome and autism: a test of the prenatal sex steroid theory. *Translational psychiatry* 2018; 8(1):136.
25. Lee BK, Arver S, Widman L, Gardner RM, Magnusson C, Dalman C, Kosidou K. Maternal hirsutism and autism spectrum disorders in offspring. *Autism Research*. 2017 Sep;10(9):1544-6.
26. Schieve LA, Drews-Botsch C, Harris S, Newschaffer C, Daniels J, DiGuseppi C, et al. Maternal and paternal infertility disorders and treatments and autism spectrum disorder: findings from the study to explore early development. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 2017; 47(12):3994-4005.
27. Palm CV, Glintborg D, Find LG, Larsen PV, Dalgaard CM, Boye H, et al. Prenatal androgen exposure and traits of autism spectrum disorder in the offspring: Odense child cohort. *Journal of autism and developmental disorders* 2023; 53(3):1053-65.
28. Kosidou K, Dalman C, Widman L, Arver S, Lee BK, Magnusson C, et al. Maternal polycystic ovary syndrome and risk for attention-deficit/hyperactivity disorder in the offspring. *Biological psychiatry* 2017; 82(9):651-9.
29. Rotem RS, Nguyen VT, Chodick G, Davidovitch M, Shalev V, Hauser R, et al. Associations of maternal androgen-related conditions with risk of autism spectrum disorder in progeny and mediation by cardiovascular, metabolic, and fertility factors. *American journal of epidemiology* 2021; 190(4):600-10.

The Relationship between Maternal Polycystic Ovary Syndrome and Autism Spectrum Disorder in Offspring: A Systematic Review

Mansoureh Rafaei¹, Fahimeh Ezzati Arasteh², Hadis Sourinejad³, Roya Najafi Vosough⁴, Soodabeh Aghababaei¹, Arezoo Shayan⁵

1. Associate Professor, Department of Maternal and Child Health, Mother and Child Care Research Center, Institute of Health Sciences and Technologies, School of Nursing and Midwifery, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.
2. PhD Candidate in Midwifery, Department of Midwifery and Reproductive Health, Mother and Child Care Research Center, School of Nursing and Midwifery, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.
3. Assistant Professor, Department of Midwifery and Reproductive Health, School of Nursing and Midwifery, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran.
4. PhD in Biostatistics, Health Sciences Research Center, Health Sciences and Technologies Research Institute, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.
5. Lecturer, Department of Midwifery and Reproductive Health, Mother and Child Care Research Center, School of Nursing and Midwifery, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.

Abstract

Received: Mar 25, 2026 Accepted: Jun 30, 2026

Introduction: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine disorders in women of reproductive age. Increasing evidence suggests that this syndrome, in addition to affecting maternal reproductive health, may be associated with adverse neurodevelopmental outcomes in offspring. Autism spectrum disorder (ASD) is a complex neurodevelopmental condition with a rising prevalence, and the role of maternal factors during preconception and pregnancy periods in its development has received growing attention. The present study was conducted with aim to systematically review and evaluate the available evidence on the association between maternal PCOS and the risk of ASD in offspring.

Methods: This systematic review was conducted in accordance with the PRISMA guidelines. PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, SID, and Magiran were searched for studies published between 2000 and July 2024 using Persian and English search terms combined with the Boolean operators AND and OR. Original observational studies, including cohort and case-control designs, which examined the association between maternal PCOS and ASD in offspring, were included. Articles lacking sufficient data, non-original publications, and low-quality studies were excluded. Study quality was assessed using the Newcastle–Ottawa Scale.

Results: Of the 1,240 records identified, 9 eligible studies involving a total of 1,766,553 individuals were included in the review. These included 4 cohort and 5 case-control studies. Most studies reported a positive association between maternal PCOS and an increased risk of ASD in offspring. In terms of quality, 8 studies were rated as high and 1 as moderate quality.

Conclusion: The available evidence indicates that maternal PCOS is associated with an increased risk of ASD in offspring; however, heterogeneity across studies, potential diagnostic bias, and residual confounding limit causal inference. Further longitudinal studies with rigorous control of confounding factors and investigation of the underlying biological pathways are needed.

Keywords: Autism Spectrum Disorder, Neurodevelopmental Disorder, Polycystic Ovary Syndrome, Systematic Review

Please cite this article as:

Rafaei M, Ezzati Arasteh F, Sourinejad H, Najafi Vosough R, Aghababaei S, Shayan A. The Relationship between Maternal Polycystic Ovary Syndrome and Autism Spectrum Disorder in Offspring: A Systematic Review. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2026; 29(4):68-85. DOI: 10.22038/ijogi.2026.94010.6655