

# Poremećaji iz spektra autizma - klinički entitet i njegova obilježja

---

Janjalija, Lucija

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:897685>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-04**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I**  
**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Lucija Janjalija**

**POREMEĆAJI IZ SPEKTRA AUTIZMA -**  
**KLINIČKI ENTITET I NJEGOVA**  
**OBILJEŽJA**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2022.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I**  
**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Lucija Janjalija**

**POREMEĆAJI IZ SPEKTRA AUTIZMA -**  
**KLINIČKI ENTITET I NJEGOVA**  
**OBILJEŽJA**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2022.**

Rad je ostvaren u Kliničkom bolničkom centru Osijek na Klinici za pedijatriju

Mentor rada: prof. dr. sc. Silvija Pušeljić, dr. med.

Rad sadrži: 52 lista i 15 tablica.

## **Zahvale**

*Iskreno zahvaljujem mentorici, prof. dr. sc. Silviji Pušeljić, dr. med., na predloženoj temi i stručnom vodstvu tijekom izrade ovog diplomskog rada.*

*Velika hvala i profesorici Kristini Kralik na pomoći oko statističke obrade podataka.*

*Najveće zahvale upućujem svojoj obitelji i prijateljima, osobito mojoj majci, te svima koji su strpljivo podupirali svaki moj korak tijekom ove nezaboravne etape života.*

## Sadržaj rada

1. UVOD .....	1
1.1 Definicija .....	1
1.2 Prevalencija .....	1
1.3 Etiologija .....	1
1.3.1 Genetika i epigenetika .....	2
1.3.2 Cijepljenje .....	3
1.4 Rizični čimbenici .....	4
1.5 Podjela .....	5
1.5.1 Aspergerov sindrom .....	6
1.6 Klinička slika .....	6
1.6.1 Socijalni razvoj .....	7
1.6.2 Razvoj govora .....	7
1.6.3 Stereotipne i ritualne radnje .....	7
1.7 Dijagnoza .....	8
1.7.1 Povijest dijagnostike .....	8
1.7.2 Moderna dijagnostika i problemi pri dijagnosticiranju .....	8
1.7.3 Diferencijalna dijagnoza .....	9
1.8 Liječenje .....	11
2. CILJEVI RADA .....	12
3. ISPITANICI I METODE .....	13
3.1 Ustroj studije .....	13
3.2 Ispitanici .....	13
3.3 Metode .....	13
3.4 Statističke metode .....	15
4. REZULTATI .....	16
5. RASPRAVA .....	28
6. ZAKLJUČAK .....	35
7. SAŽETAK .....	36
8. SUMMARY .....	37
9. LITERATURA .....	38
10. ŽIVOTOPIS .....	51

## POPIS KRATICA

AD – autistični poremećaj, autizam, prema *engl. autistic disorder*

AS – Aspergerov sindrom

ADHD – poremećaj s nedostatkom pažnje i hiperaktivnošću, prema *engl. attention deficit hyperactivity disorder*

ADI-R – dijagnostički intervju za autizam – revidirano, prema *engl. Autism Diagnostic Interview - Revised*

ADOS -2 – opservacijski protokol za dijagnozu autizma, prema *engl. Autism Diagnostic Observation Schedule*

APGAR – zbroj pokazatelja vitalnosti novorođenčeta, prema *engl. appearance, pulse, grimace, activity, respiration*

ASD – *engl. Autism spectrum disorder*

BIS – bolnički informacijski sustav

CDD – dezintegrativni poremećaj u djetinjstvu, prema *engl. childhood disintegrative disorder*

CMA – kromosomska microarray analiza, prema *engl. chromosome microarray*

CNS – središnji živčani sustav, prema *engl. central nervous system*

DSM – Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje

EEG – elektroencefalogram

FRAXA – molekularno testiranje na sindrom fragilnog X kromosoma

GWAS – cjelogenomska asocijacijska studija, prema *engl. genome-wide association study*

ICSI – intracitoplazmatska injekcija spermija, prema *engl. intracytoplasmic sperm injection*

IVF – izvantjelesna oplodnja, prema *engl. in vitro fertilisation*

MMR – cjepivo protiv zaušnjaka, ospica i rubeole, prema *engl. measles, mumps, rubella*

MR – magnetna rezonancija

NKV – nekvalificirani radnik

NSAID – nesteroidni protuupalni lijekovi, prema *engl. non-steroidal anti-inflammatory drugs*

OŠ – osnovnoškolsko obrazovanje

PDD-NOS – pervazivni razvojni poremećaj – nije drukčije naznačeno, prema *engl. pervasive developmental disorder – not otherwise specified*

PSA – poremećaj iz spektra autizma

SNP – jednonukleotidni polimorfizam, prema *engl. single nucleotide polymorphisms*

SSRI – inhibitori ponovne pohrane serotonina, prema *engl. selective serotonin reuptake inhibitors*

SSS – srednja stručna sprema

SŽS – središnji živčani sustav

VSS – visoka stručna sprema

VŠS – viša stručna sprema

## 1. UVOD

### *1.1 Definicija*

Poremećaji iz spektra autizma (PSA) pojam je koji opisuje razne neurorazvojne poremećaje obilježene kvalitativnim anomalijama u socijalnoj interakciji popraćenima ograničenim, stereotipnim i ponavljajućim obrascima ponašanja, zanimanja i aktivnosti te nejednolikim intelektualnim razvojem. Novija istraživanja pokazuju da su poremećaji autističnog spektra neurobiološki poremećaji na koje utječu i genetski i okolišni čimbenici djelujući na mozak u razvoju uz utjecaj čimbenika rizika (1). U skupinu poremećaja autističnog spektra spadaju tri klinička entiteta: autistični poremećaj (AD), Aspergerov sindrom (AS) i pervazivni razvojni poremećaj – nije drukčije naznačeno (PDD-NOS), još nazivan i dezintegracijski poremećaj dječje dobi (2, 3).

### *1.2 Prevalencija*

Prevalencija je 4 na 10 000 rođenih, no stvarna prevalencija za cijelu skupinu poremećaja nazvanu ‘pervazivni razvojni poremećaji’ u koju spada autizam, procijenjeno iznosi 6 do 7 puta više. Postoje epidemiološki pokazatelji spolnog dimorfizma. Kod dječaka je oko 4,5 puta češća pojava nego kod djevojčica, u rasponu od 2 : 1 do 5 : 1. Prosječna dob dijagnosticiranja PSA viša je kod djevojčica no kod dječaka, a u nekim slučajevima PSA kod djevojčica neće biti ni prepoznat. Poremećaj može biti dijagnosticiran kod osoba različitog stupnja inteligencije, ali u 70 do 80 % slučajeva, pacijenti funkcioniraju na znatno nižoj intelektualnoj razini i lošijeg su adaptivnog razvoja. Godine 2010. prevalencija je procijenjena na 1 od 132 osobe odnosno 7,6 na 1000 što bi značilo da je pogađala 52 milijuna ljudi. Nasuprot tome, 2016. godine u SAD-u procijenjeno je da 1 od 54 djece ima dijagnosticiran PSA. Ovi se brojevi ipak trebaju uzeti s odmakom s obzirom na dijagnostičke kriterije koji mnogostruko variraju (4 – 6). Međutim, prema istraživanjima CDC-a iz 2021. godine, prati se trend porasta pojavnosti PSA te je procijenjeno da čak 1 od 44 djece pati od PSA (7, 8).

### *1.3 Etiologija*

Etiologija ovih poremećaja još nije u potpunosti razjašnjena. Prevladava mišljenje da su poremećaji uzrokovani multifaktorijalnim zajedničkim utjecajem genetskih, kongenitalnih i okolišnih čimbenika. Navodi se niz faktora kao mogući uzroci autizma: biokemijske abnormalnosti i metabolički poremećaji, neurofiziološke i strukturalne abnormalnosti mozga,



genetski i epigenetski uzroci, prenatalni, perinatalni i postnatalni čimbenici rizika te uzroci poznati iz etiologije mentalne retardacije koja uključuje i PSA (9).

### 1.3.1 Genetika i epigenetika

Genetski čimbenici imaju značajnu ulogu u etiologiji poremećaja iz spektra autizma. Nasljednost PSA procjenjuje se čak do 80 % (10, 11). Iako se putem obiteljske anamneze može promatrati nasljeđivanje autizma i autizmu sličnih poremećaja, nije pronađen nikakav ustaljen obrazac nasljeđivanja. Postoje neki monogenetski sindromi čija se pojavnost u određenoj mjeri preklapa s PSA npr. Phelan-McDermidov sindrom, sindrom fragilnog X kromosoma i tuberozna skleroza. Uglavnom se nasljeđivanje PSA smatra poligenetskim i uključuje tzv. SNP-ove (10, 12 – 15). Razvoj metoda sekvencioniranja genoma omogućio je daljnje studije povezanosti gena i pojavnosti PSA. Cjelogenomske asocijacijske studije (GWAS) rađene su kako bi se pronašle točne genske varijante koje se mogu povezati s PSA. Prva je GWAS studija te vrste objavljena 2009. godine te je ukazala da regije na kromosomima 5 i 20 imaju asocijaciju s PSA (16, 17). Također, za nastanak de novo poremećaja bitnim se smatraju mikrodelecije ili mikroduplikacije koje mogu uzrokovati gubitak funkcije jednog gena ili promijeniti broj njegovih kopija. Prijelomne točke, u kasnijim studijama redovito povezane s nastankom PSA, uključuju SHANK3 delecije i regije na kromosomima 1, 2, 3, 5, 7, 11, 15, 16, 17, 18, 22 te na X kromosomu (npr. regije 1q21, 3q29, 7q11.23, 15q11.2-13.1, 15q12, 15q13, 16p11, 17q12, 18q21.1, 18q23, 22q11.2, Xp22.2-p22.3, Xq itd.) (10, 12 – 15, 18).

Epigenetika kao grana znanosti proučava vanjske okolišne utjecaje na genom. Pronađeni su brojni čimbenici koji mogu utjecati na promjene metilacije DNA, vezivanja DNA i histona i slično. Na taj se način utječe na ekspresiju gena, od kojih neki mogu biti ključni za razvoj PSA (15, 19). Iako se epigenetske promjene bitne za PSA obično događaju u prenatalnom razdoblju, tijekom razvoja SŽS-a, određeni okolišni čimbenici mogu utjecati na epigenom tijekom peri- i postnatalnog razdoblja. U prilog teoriji epigenetskog utjecaja na razvoj PSA govori upravo široki spekter autističnih poremećaja s vrlo raznolikim fenotipskim značajkama, čak i kod blizanačkih studija (11, 13, 20, 21). Epigenetski mehanizmi modifikacije genoma su acetilacija, fosforilacija i metilacija. Posttranslacijska modifikacija histona povezana je s mnogim funkcijama uključujući mišljenje, učenje i pamćenje. Stoga su poremećaji u modifikaciji histona povezivani s neurorazvojnim poremećajima i kognitivnim propadanjem te psihijatrijskim poremećajima. Preko 30 gena

kodira proteine koji sudjeluju u DNK metilaciji, kromatinskom remodeliranju i posttranslacijskoj modifikaciji histona (13, 15, 22, 23). Također, promjene u metilaciji gena utječu na razvoj frontalnog korteksa i amigdale, što za posljedicu može imati veću vjerojatnost pojave PSA (19).

### 1.3.2 Cijepljenje

Posljednjih godina postoje brojne kontroverze vezane za povezanost cijepljenja i autizma. Prednjače tri hipoteze: 1) cjepivo MMR (prije MoPaRu Imunološkog zavoda u Zagrebu) protiv ospica, rubeole i zaušnjaka oštećuje sluznicu crijeva omogućujući prodiranje encefalopatskih proteina u krv i posljedično oštećuje mozak, 2) thimerosal, konzervans koji sadrži spoj etil-živu, toksično djeluje na središnji živčani sustav i 3) istovremena primjena više cjepiva preoptereći i oštetiti imunološki sustav djeteta (24).

28. veljače 1998. Andrew Wakefield, britanski gastroenterolog, s kolegama objavljuje članak u časopisu Lancet u kojemu opisuje osmero djece kod kojih su primijećeni prvi simptomi autizma unutar mjesec dana od cijepljenja MMR cjepivom. Svih je osam ispitanika imalo gastrointestinalne simptome uz nodularnu limfoidnu hiperplaziju crijeva potvrđenu endoskopijom. Iz ovih je opažanja Wakefield zaključio da MMR cjepivo uzrokuje upalu crijevne sluznice koja facilitira prijenos inače nepermeabilnih peptida u krvotok. Navedeni peptidi prolaze krvno-moždanu barijeru i ulaze u moždano tkivo gdje utječu na razvoj, uzrokuju bihevioralnu regresiju te konačno pervazivne razvojne poremećaje kod djece. Wakefieldovo istraživanje imalo je mnoge nedostatke. Primarno, podatci nisu skupljeni sistematično i kohorta ispitanika sastojala se samo od dvanaestero djece te nije uključivala kontrolnu skupinu. Nadalje, gastrointestinalni simptomi kod nekolicine djece nisu se pojavljivali prije autističnih odlika što nije u skladu primarnog postulata Wakefieldove studije. Uz to, navedeni encefalopatični proteini nikada nisu pronađeni. U veljači 2010. godine, The Lancet službeno je povukao članak te je pokrenuta istraga protiv Wakefielda i suradnika. Nažalost, utjecaj Wakefieldovog rada u 12 se godina široko rasprostranio u općoj populaciji te se posljedice osjećaju do danas (24 – 27). Danska studija iz 2019. godine provedena na preko 657 tisuća djece iznosi dodatne zaključke kako nema povezanosti između MMR cjepiva i PSA (28).

Thimerosal je spoj etil-žive koji se koristi kao antibakterijski dodatak u pripravi cjepiva preko pola stoljeća. Ne sadrže ga živa cjepiva poput MMR. Široko je rasprostanjena informacija da primjena cjepiva s thimerosalom uzrokuje trovanje živom. No, osim što je

trovanje živom uzrokovano spojem metil-živa, sami simptomi trovanja živom imaju drukčije simptome no što ih ima autizam (24, 29, 30).

Teorija o preopterećivanju imunološkog sustava djeteta primjenjivanjem više cjepiva simultano također počiva na neznanstvenim dokazima. Naime, imunološki sustav djeteta, iako u razvoju, ima potencijal za aktivaciju mnogih protektivnih mehanizama i borbu protiv tisuća cjepiva odjednom. Navodi o preopterećivanju i slabljenju imunološkog sustava višestruko su pobijeni čak i od strane CDC-a (24, 27, 31).

#### ***1.4 Rizični čimbenici***

Mnoge su vjerodostojne neurorazvojne teorije nastanka autizma uglavnom usredotočene na genske čimbenike. Međutim, studije na monozigotnim blizancima ukazuju da je manje od 70 % parova blizanaca sukladno za autizam, a približno 90 % za širi spektar povezanih kognitivnih i socijalnih abnormalnosti. Ova tvrdnja ukazuje na prisutnost nenasljednih, prenatalnih, perinatalnih i postnatalnih čimbenika rizika za autizam te epigenetskih čimbenika, a potkrijepljeno je brojnim studijama koje ukazuju na povezanost autizma i opstetričkih komplikacija, prenatalne ili intraportalne uporabe lijekova i izloženosti roditelja raznim kemikalijama prije začeća. Navedeni čimbenici rizika povezani su s nastankom nekoliko drugih neuroloških i psihijatrijskih poremećaja, uključujući Downov sindrom, disleksiju, mentalnu retardaciju i shizofreniju, kao i s razvojnim poremećajima primjerice poremećajima govora i jezika ili poremećajem s nedostatkom pažnje i hiperaktivnošću (ADHD) (15, 32).

Prenatalni čimbenici rizika predmet su brojnih istraživanja. Kao možda i najbitniji navodi se uznapredovala dob roditelja, pogotovo očeva. Proučava se povezanost pojačane metilacije DNK koja uzrokuje mozaicizam očevog genetskog materijala s porastom dobi. Često se spominje i korištenje raznih lijekova tijekom trudnoće, pogotovo lijekova s učinkom na SŽS kao neosporan prenatalni čimbenik rizika. Prenatalne infekcije majke, pogotovo urogenitalne, i perinatalne infekcije djeteta također se navode kao rizični čimbenici. Osim navedenog, fetalni distress, uključujući i asfiksiju, te porođajna trauma spominju se kao perinatalni čimbenici rizika. Među postnatalnim čimbenicima rizika ističu se postpartalno moždano krvarenje te anomalije mozga općenito. Najčešće spominjani prenatalni, perinatalni i postnatalni čimbenici rizika prikazani su u Tablici 1, dok je kao protektivni čimbenik naveden paritet  $\geq 4$  (32 – 41).

Tablica 1. *Prenatalni, perinatalni i postnatalni čimbenici rizika*

Prenatalni čimbenici	Perinatalni čimbenici	Postnatalni čimbenici
Maternalna dob $\geq 35$ godina	Carski rez	Otežano hranjenje
Paternalna dob $\geq 35$ godina	Gestacijska dob $\leq 36$ tjedana	Postpartalno krvarenje
Maternalna rasa (bijelci i azijati)	Apgar zbroj $\leq 7$	Muški spol
Paternalna rasa (bijelci i azijati)	Niska porođajna težina	Anomalije mozga
Maternalna razina obrazovanja (fakultet)	Inducirani trudovi	Boravak u inkubatoru
Paternalna razina obrazovanja (fakultet)	Bez trudova	Mehanička ventilacija
Prijeteći pobačaj	Položaj fetusa zatkom	
Antepartalno krvarenje	Fetalna asfiksija	
Pušenje u trudnoći	Fetalni distres	
Pasivno pušenje u trudnoći	Perinatalne infekcije	
Uzimanje lijekova u trudnoći		
Bolesti u trudnoći		

### ***1.5 Podjela***

Autizam (AD) pripada u skupinu neurorazvojnih poremećaja nazvanih pervazivni razvojni poremećaji. Navedena skupina osim autističnog poremećaja uključivala je i Aspergerov sindrom (AS), pervazivni razvojni poremećaj - nije drukčije naznačeno (PDD-NOS), dezintegrativni poremećaj u djetinjstvu (CDD) i Rettov sindrom. Svi su karakterizirani početkom u dječjoj dobi i skupinom simptoma koja obuhvaća poremećaje u socijalnoj interakciji i komunikaciji te atipične obrasca ponašanja i govora. Prva tri poremećaja (AD, AS i PDD-NOS) skupno su nazivani poremećaji iz spektra autizma (PSA) te ih obilježavaju različite fenotipske i etiološke karakteristike u usporedbi s Rettovim sindromom i CDD-om (2, 4). Prema DSM-5 iz 2013. godine, gore navedena podjela postaje opsolentna te se podtipovi autizma ukidaju i skupno nazivaju poremećajima iz spektra autizma (42). Nova je klasifikacija mnogostruko kritizirana. Neki autori ističu da se na ovaj način zapravo sužavaju kriteriji za dijagnosticiranje PSA. To može rezultirati time da neki pojedinci, pogotovo visoko funkcionirajući s dosadašnjom dijagnozom AS i PDD-NOS, više ne ispunjavaju kriterije za PSA. Također, ističe se da ukidanje specifičnih dijagnoza s pozitivnim stereotipima u društvu,

poput Aspergerova sindroma, može utjecati na društveno stigmatiziranje pojedinaca inače povezano s autizmom (43). U nastavku ovog rada AS bit će opisan kao zasebni klinički entitet s obzirom da se u određenoj količini dostupne literature, osobito izdanoj prije 2013. godine, još uvijek smatra zasebnim podtipom unutar dijagnoze PSA (2, 4, 43, 44).

### 1.5.1 Aspergerov sindrom

Aspergerov sindrom spada u neurorazvojne poremećaje iz skupine poremećaja autističnog spektra. Pacijenti s Aspergerovim sindromom pate od poteškoća pri verbalnoj i neverbalnoj interakciji, a samim time i socijalnom razvoju. Često mogu pokazivati i tipične neobičnosti u ponašanju, ograničeni spektar interesa te stereotipne i ponavljajuće radnje. Obično ne pokazuju kašnjenje u razvoju jezika i govora. Kognitivni razvoj obično je uredan, ali se odlikuje zaostajanjem u vidu izvršavanja društvenih obrazaca ponašanja (45). Prema DSM-5 klasifikaciji Američke psihijatrijske udruge objavljenoj u svibnju 2013. godine, Aspergerov se poremećaj dijagnosticira u sklopu PSA, a ne kao zasebni poremećaj (42). Međutim, 9 % pacijenata kojima je prema prijašnjim klasifikacijama bio dijagnosticiran AS, po kriterijima DSM-5 ne spada u PSA (2, 46). Aspergerov je sindrom zapravo znatno češći od klasičnog autizma, no dijagnosticira se kasnije u djetinjstvu. Dijagnoza se postavlja u školskoj dobi, u prosjeku s 11 godina, a pacijenti su često visoko funkcionalni i sposobni za samostalni život u odrasloj dobi. Prevalencija među školskom populacijom iznosi oko 0,3 %, a omjer dječaka naprema djevojčicama je 8 : 1. Klinička prezentacija vrlo je heterogena, ali većinom uključuje opsesivni interes za jednu temu ili predmet u kojoj postaju eksperti isključujući sve ostale interese (45, 47).

### ***1.6 Klinička slika***

Osnovna su obilježja svih poremećaja iz spektra autizma vrlo usporen razvoj socijalne interakcije, usporen razvoj govora, stereotipne (ponavljajuće) i ritualne radnje te usko ograničen često opsesivan raspon interesa (48, 49). Kod dijela djece s autizmom dijagnosticirana je i epilepsija, a kod određenog broja djece izraženi su simptomi hiperaktivnosti te je stoga moguća istovremena dijagnoza poremećaja pozornosti s hiperaktivnošću (ADHD). Mogući su također simptomi agresije i autoagresije, raznih alergija i atopije te kompulzivno ponašanje (3, 50 – 52).

### 1.6.1 Socijalni razvoj

Zaostajanje u socijalnom razvoju počinje se uočavati još u najranijem djetinjstvu. Već se u dojenačkom dobu primjećuje smanjena zainteresiranost za okolinu. Primjerice, slabije je reagiranje na mimiku i geste, kao i osmijeh, mrštenje, kontakt očima ili usmjereni pogled no što bi se očekivalo za određenu dob. Na primjer, ne održavaju kontakt očima, ne odgovaraju na ime, koriste malo ili nimalo gesta i mimike do 9 mjeseci starosti itd. Djeca općenito pokazuju manju upućenost na ljude i predmete u okolini, izostaje spontano prilaženje drugima i neverbalna komunikacija. Iako je privrženost moguća prema primarnim njegovateljima, razina privrženosti općenito je smanjena. Određeni postotak djece može biti sklon agresiji i autoagresiji (48, 49, 53 – 55).

### 1.6.2 Razvoj govora

Usporen razvoj govora može biti prisutan još od prve godine života, no najčešće je spominjan anamnestički podatak regresije u govoru. Roditelji često primjećuju da je njihovo dijete do otprilike druge godine života pratilo uobičajen razvoj govora. Navode da je dijete raspolagalo jednostavnim riječima, zatim je uslijedila jezična regresija koju je pratio gubitak jezičnih obrazaca. Određeni je broj djece s težom kliničkom slikom neverbalan te ne koristi nikakve verbalne ni neverbalne načine komunikacije. U Aspergerovom je sindromu moguć gotovo normalan razvoj govora, no zbog teškoća u socijalnoj prilagodbi komunikacija može biti otežana (45, 49, 56, 57).

### 1.6.3 Stereotipne i ritualne radnje

Osobe s PSA u velikom broju iskazuju ponašanja ili interese koji se mogu nazvati neobičnima. Djeca često vole rutine i ustaljeni raspored te svako odstupanje može dovesti do epizode nemira, anksioznosti pa čak i agresije ili autoagresije. Ritualne radnje posebno su evidentne kod igre. Igračke ili druge predmete često slažu u nizove i igra se svaki put odvija na isti gotovo ritualni način. Eholalija, odnosno ponavljanje riječi ili fraza, također predstavlja čest simptom. Djeca uz to vrlo često imaju izražene stereotipne pokrete tijela kao na primjer mahanje rukama, ljuljanje tijela ili kružno gibanje (1, 48, 49).

## ***1.7 Dijagnoza***

### **1.7.1 Povijest dijagnostike**

Naziv autizam počinje se koristiti 1908. godine kada je Eugen Bleuler, švicarski psihijatar, skovao izraz koristeći starogrčku riječ "autós" koja znači sam, bez drugih. Tim je pojmom prvotno opisivano povlačenje u sebe kod shizofrenih bolesnika (2).

Godine 1943. Leo Kanner prvi opisuje 'infantilni autizam' na primjeru jedanaestero djece s nemogućnošću povezivanja s drugima od ranog djetinjstva. Mnogi od njih nisu nikad progovorili, a oni koji jesu koristili su neobične jezične obrasce kao eholalija, idiosinkratičan jezik, preokret rasporeda riječi u rečenici i slično. Kanner je također primijetio i atipična ponašanja kao što su ponavljajući motorički pokreti poput mahanja rukama ili njihanja tijela. Sve do ranih 1970-ih, autizam je smatran početnim stadijem shizofrenije, kada različita istraživanja ukazuju da je autizam zapravo moždani poremećaj koji se temelji na genetskoj podlozi.

Godinu nakon Kannerova izvješća, Hans Asperger objavljuje rad o skupini djece s razvijenim verbalnim vještinama, ali s problemima u motoričkim funkcijama i društvenoj interakciji. Njegovi su ispitanici pokazivali visoko razvijene, ali ograničene interese koji su ometali stjecanje i razvoj drugih vještina. Asperger je primijetio kako su očevi ispitanika često imali slične probleme. Zanimljivo, Asperger također koristi riječ autizam za opažene smetnje nesvjestan Kannerova rada (4). Aspergerova istraživanja 2003. godine koriste Hippler i Klicpera pri opisivanju nove vrste poremećaja sličnog autizmu kojeg nazivaju Aspergerov poremećaj (58).

### **1.7.2 Moderna dijagnostika i problemi pri dijagnosticiranju**

Prosječna dob postavljanja dijagnoze je 3,1 godina života (59 – 61). Kako bi se uspješno postavila dijagnoza PSA, potreban je multidisciplinarni pristup. Također, bitna je i što ranija dijagnoza kako bi se osigurala primjerena skrb i potpora djetetu. Tijekom godina razvijen je niz dijagnostičkih pomagala u vidu skala i algoritama kako bi se maksimalno objektiviziralo postavljanje dijagnoze (62).

Prva odstupanja obično primijete roditelji kao ponašanja koja u određenoj mjeri ne prate dob djeteta. Ukoliko njihovo prvo dijete nije autistično, a neko od kasnije djece jest, roditelji znaju uspoređivati razvoj djeteta s razvojem svoje druge djece. Dijete se ponekad dovodi zbog sumnje na gluhoću ili naglušost jer ne reagira prikladno na zvučne podražaje iz

okoline. Osim otežanog socijaliziranja, roditelji često navode i poremećaje govora, bio to potpuno ili djelomično usporeni razvoj govornih obrazaca ili razvoj posebnih fraza i jezika. Roditelji u anamnezi često znaju spomenuti i komplikacije u samoj trudnoći, pri porodu ili slabiju prilagodbu u novorođenačkom razdoblju. Dijagnosticiranje PSA može predstavljati određeni problem jer ne postoji jedan objektivni medicinski test koji bi potvrdio poremećaj. Pri dijagnostici važno je uzimanje potpune i detaljne anamneze iz razgovoru s roditeljima ili drugim bliskim osobama. Uzimaju se i podatci o obiteljskoj anamnezi s naglaskom na neurološke, razvojne i psihijatrijske bolesti (62, 63).

Potpuna dijagnostika uključuje već spomenuti multidisciplinarni pristup. Ukoliko je indicirano, provodi se detaljan neurološki pregled koji može uključivati neuroimaging (MR mozga) i EEG. Komorbiditet koji u određenom postotku prati autizam je i epilepsija, stoga nalazi električne aktivnosti mogu ukazivati u tom smjeru. Ponekad su prisutni i oslabljeni signali iz lijeve hemisfere mozga, pogotovo lijevo temporalno, uz pojačane signale desno temporo-parijetalno i frontalno (64, 65). Nalazi magnetne rezonance mozga kod mlađe djece mogu ukazivati na smanjenje ukupne moždane mase, dok se kod starije djece i adolescenata može pronaći smanjen obujam corpus callosum. Također, čest je nalaz povećane amigdale te zadebljale moždane kore u područjima frontalnog i temporalnog režnja. Unatoč tome, postoje mnoge proturječne studije vezane za vrijednost korištenja nalaza MR mozga pri dijagnostici autizma (66, 67).

Dijagnostički instrumenti koji se najčešće koriste pri dijagnostici su: ADI-R (dijagnostički intervju za autizam – revidiran) i ADOS-2 (opservacijski protokol za dijagnozu autizma). Temelje se na promatranju i interakciji s djetetom te se široko koriste za određivanje težine kliničke slike (68, 69).

Gensko je testiranje indicirano ukoliko je neki PSA već dijagnosticiran i ostali simptomi govore o možebitnom genetskom uzroku. Prije je u praksi najčešća bila kariotipizacija, zatim molekularno testiranje na sindrom fragilnog X kromosoma. U novije se vrijeme u praksu uvodi i kromosomska microarray analiza odnosno CMA (70 – 72).

Za potpunu dijagnostičku obradu potrebno je svakako napraviti audiološko testiranje da bi se isključilo oštećenje sluha kao možebitni uzrok kašnjenja govora (73).

### 1.7.3 Diferencijalna dijagnoza

Autistični poremećaj i srodna stanja moraju se razlikovati, kako međusobno, tako i od drugih sličnih razvojnih poremećaja npr. ne-autističnih pervazivnih razvojnih poremećaja



(Rettov sindrom i CDD). Različite značajke bitne za diferencijalnu dijagnozu prikazane su u Tablici 2. Razlikovanje prati DSM-IV-TR klasifikaciju (74).

Kod intelektualnih nedostataka odnosno mentalnih nedostataka nepovezanih s autizmom, zaostajanje socijalnih i komunikacijskih vještina obično je u skladu sa sveukupnom kognitivnom razinom djeteta. Za razliku od toga, kod djece s PSA socijalne vještine više zaostaju u odnosu na ostali sveukupni razvoj djeteta. Djeca s poremećajima govora i jezika obično imaju očuvane socijalne vještine te pokušavaju komunicirati koristeći kompenzacijske mehanizme, za razliku od djece s autizmom koji imaju drastično smanjenu razinu komunikacije. Djeca koja su slijepa i gluha mogu pokazivati neka ponašanja koja se smatraju karakterističnima za autizam (npr. stereotipne kretnje), ali bez ostalih osobina povezanih s autizmom (4).

Tablica 2. Diferencijalno dijagnostičke značajke poremećaja iz spektra autizma i ne-autističnih pervazivnih razvojnih poremećaja

	Autistični poremećaj	Aspergerov sindrom	PDD-NOS	Rettov sindrom	CDD
Dob prepoznavanja (u mjesecima)	0 - 36	> 36	Varijabilno	5 – 30	> 24
Spol	M > Ž	M > Ž	M > Ž	Ž	M > Ž
Komunikacijske vještine	Slabe	Prosječne	Prosječne do dobre	Nepostojeće	Nepostojeće
Socijalne vještine	Vrlo slabe	Slabe	Varijabilne	Ovisno o dobi	Vrlo slabe
Gubitak vještina	Varijabilno	Obično nema	Obično nema	Zabilježeno	Zabilježeno
Obiteljska anamneza	Ponekad pozitivna	Često pozitivna	Ponekad pozitivna	Obično negativna	Negativna
IQ raspon	Teška MR do normalno	Bлага MR do normalno	Teška MR do normalno	Teška MR	Teška MR
Neurološki ispadi	Uobičajeno	Rijetko	Rijetko	Često	Uobičajeno
Usporen kranijalni rast	Ne	Ne	Ne	Da	Ne
Ishod	Loš do dobar	Prosječan do dobar	Prosječan do dobar	Vrlo loš	Vrlo loš

### *1.8 Liječenje*

Mogućnost liječenja autizma ograničena je te zasad ne postoji određeni lijek odnosno terapijski postupak koji bi izliječio ili prevenirao bolest. Trenutni se trendovi u terapiji stoga temelje na ublažavanju simptoma i teškoća koje prate autizam kako bi se osigurala što bolja prilagođenost djeteta okolini. Za uspjeh u terapiji potrebna je prije svega što ranija dijagnostika. Plan terapije obično uključuje stručnjake iz više polja i prilagođava se svakom pojedincu. Vrste tretmana između ostalih uključuju bihevioralni, razvojni, edukacijski, farmakološki i psihološki pristup, a obično je u liječenju uključeno više od jednog terapijskog pristupa. Liječenje se može provoditi u odgojno-obrazovnim odnosno obrazovnim ustanovama te zdravstvenom ili kućnom okruženju (3, 75).

Farmakoterapijski se pristup koristi samo u određenim slučajevima kao suportivna terapija jer lijeka za autizam nema. Općenito se primjena psihofarmaka kod djece ne preporuča, no u određenim je slučajevima nužna. Osim antiepileptika koji se koriste u liječenju epilepsije, daju se anksiolitici za ublažavanje simptoma stresa, SSRI kod simptoma agresivnog ili opsesivnog ponašanja te antipsihotici u krajnjem liječenju agresije, autoagresije ili hiperaktivnosti. Svi ovi psihofarmaci dolaze uz brojne nuspojave te se trebaju prepisivati s oprezom (12, 75, 76).

## 2. CILJEVI RADA

Ciljevi rada su sljedeći:

1. Ispitati pojavnost obolijevanja od autističnog spektra poremećaja u dječjoj dobi u razdoblju od deset godina (od siječnja 2011. do prosinca 2021. godine)
2. Izdvojiti prenatalne, perinatalne i postnatalne čimbenike rizika za razvoj autističnog spektra poremećaja (dob roditelja, uzimanje farmakoterapije za liječenje pridruženih bolesti, komplikacije kod porođaja ili neposredno nakon porođaja, porođajna težina djeteta...)
3. Ispitati klinička i fenotipska obilježja djece sa autističnim spektrom poremećaja
4. Ispitati genetičke poremećaje kod autističnog spektra poremećaja

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1 Ustroj studije

Provedeno je presječno istraživanje s povijesnim podacima na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra u Osijeku (77).

#### 3.2 Ispitanici

Istraživanje je provedeno na 172 djece pregledane i liječene u Ambulanti za genetiku i metabolizam Klinike za pedijatriju KBC-a Osijek s radnom dijagnozom autističnog ili pervazivnog spektra poremećaja te usporenog razvoja govora. Korišteni su podaci iz bolničkog informacijskog sustava (BIS) i medicinske dokumentacije djeteta u Klinici za pedijatriju. U istraživanje su uključena djeca čiji je prvi pregled u Ambulanti za genetiku i metabolizam bio od 1. siječnja 2011. do 31. prosinca 2021. godine, obaju spolova i bez obzira na godinu rođenja.

#### 3.3 Metode

Prikupljanje podataka izvršeno je pregledom medicinske dokumentacije i bolničkog informacijskog sustava (BIS) za svakog pojedinog ispitanika.

Prikupljali su se:

- Opći podaci o pacijentu (spol, godina rođenja, dob pri prvom pregledu), roditeljima (konsangvinitet, dob pri začeću, stručna sprema), trudnoći (broj poroda i abortusa, potpomognuta oplodnja) i porodu (način i vrsta poroda, gestacijska dob djeteta, težina pri porodu, Apgar zbroj), podaci o broju braće odnosno sestara i cjelovita obiteljska anamneza s naglaskom na razvojne, neurološke i psihičke poremećaje
- Prenatalni čimbenici rizika (dob majke 35 godina i više, dob oca 35 godina i više, bolesti majke tijekom trudnoće, lijekovi korišteni u trudnoći, intrauterine infekcije i krvarenja, prijeteći pobačaj...)
  - o Kod bolesti majke u trudnoći analizirale su se sve kronične i akutne bolesti relevantne za trudnoću (dijabetes/gestacijski dijabetes, hipertenzija, preeklampsija, eklampsija, HELLP sindrom, infekcije, hematološke bolesti

itd.) s posebnim naglaskom na urogenitalne infekcije, epilepsije i psihijatrijske bolesti koje su zahtijevale korištenje farmakoterapije.

- Kod lijekova korištenih u trudnoći ponovno je naglasak stavljen na antibiotike, antiepileptike, antidepresive, antipsihotike, anksiolitike, stabilizatore raspoloženja uz razmatranje lijekova poput tokolitika, homonske nadomjesne terapije, antihipertenziva, antidijabetika i drugih.
- Perinatalni čimbenici rizika (gestacijska dob 37 tjedana i manje, rodna masa 2500 grama i manje, Apgar zbroj 7 i manje, pupkovina oko vrata, tijela ili čvor pupkovine, patologija posteljice, odstupanja u kvaliteti i kvantiteti amnijske tekućine, intrauterini zastoj u rastu, prijeteca asfiksija ploda, nenapredovanje poroda, traume koje su izazvale porod, perinatalna infekcija)
- Postnatalni čimbenici rizika (postpartalno intrakranijsko krvarenje, razvoj sepse, pridružene razvojne anomalije, respiratorni distress odnosno zatajenje disanja u prvih 72 sata života s ili bez mehaničke ventilacije)
- Podaci iz osobne anamneze pacijenta (motorički razvoj, kontrola sfinktera, socijalni razvoj, razvoj govora, stereotipije, već dijagnosticirane srodne bolesti, sumnja na srodne bolesti i komorbiditeti npr. ADHD, epilepsija, alergije i atopije...)
- Podaci iz statusa pacijenta (kontakt očima, odazivanje na ime, stereotipije i hiperaktivnost pri pregledu)
- Podaci o drugim učinjenim pretragama
  - Otorinolaringološki pregled (timpanometrija)
  - Genetska testiranja (kariogram, FRAXA i CMA)
  - Neurološke pretrage (MR mozga, EEG)
  - Oftalmološki pregled

### ***3.4 Statističke metode***

Kategorički podaci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike u kategoričkim podacima testirane su  $\chi^2$  testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom, a zbog razdiobe koja ne slijedi normalnu, podaci su opisani medijanom i granicama interkvartilnog raspona (78). Za testiranje razlika kontinuiranih varijabli između tri i više skupina koristio se Kruskal Wallis test (post hoc Conover). Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na  $\alpha = 0,05$ . Za analizu podataka korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 20.100 (*MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2022*) i SPSS ver. 23 (*IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS, Ver. 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.*).

#### 4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 172 djeteta (ispitanika) s radnim dijagnozama poremećajima iz autističnog ili pervazivnog spektra poremećaja i usporenog razvoja govora. S obzirom na spol, 135 (78 %) djece muškog je spola, dok je 37 (22 %) djece ženskog spola.

Dob pri prvom pregledu je u rasponu od 5 mjeseci do 17 godina (medijan 4 godine), s graničnom značajnošću razlike u dobi s obzirom na spol djeteta (Tablica 3).

Tablica 3. Raspodjela djece prema dobi i spolu

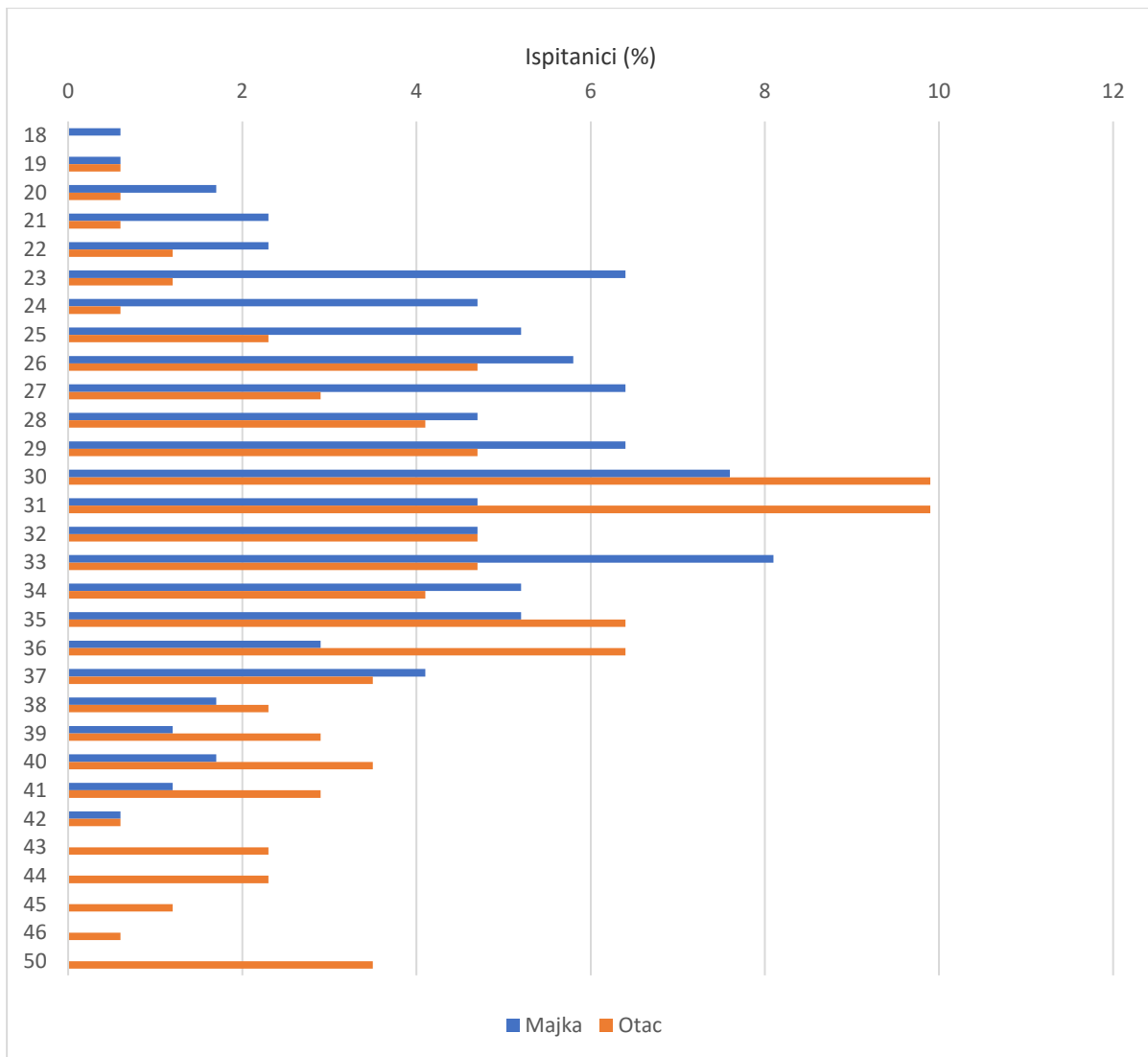
	Medijan (interkvartilni raspon) u odnosu na spol		Razlika (95% raspon pouzdanosti)	P*
	M (n =135)	Ž (n = 37)		
Dob pri prvom pregledu (godine)	4 (3 – 6)	3,5 (2,9 – 5,0)	-0,5 (-1 do 0)	0,05

\*Mann Whitney U test

Podatak dobi pri začeću imamo za 165 majki i 162 oca. Dob majke pri začeću bila je od najmanje 18 do najviše 42 godine (medijan 30 godina). Dob oca pri začeću je u rasponu od najmanje 19 do najviše 50 godina (medijan 32 godine) (Tablica 4 i Slika 1).

Tablica 4. Mjere sredine dobi majke i oca kod začeća

	n	Medijan (interkvartilni raspon) dobi kod začeća (godine)	Raspon (najmanja – najveća vrijednost)
Majka	165	30 (26 – 34)	18 – 42
Otac	163	32 (30 – 37)	19 – 50



Slika 1. Raspodjela majki i očeva (%) prema dobi prilikom začeća

Majčina dob od 35 godina i veća prisutna je kao rizični čimbenik u 32 (19 %), a očeva dob od 35 godina i veća u 66 (40 %) djece (Tablica 5).

Tablica 5. Ispitanici prema kliničkoj slici i rizičnim čimbenicima dobi majke i oca

	Broj (%) ispitanika prema kliničkoj slici			Ukupno	P*
	Izolirani autizam	Autizam s minor stigmama	Autizam s komorbiditetima		
Majčina dob +35	15 (24)	8 (22)	9 (13)	32 (19)	0,27
Očeva dob +35	30 (49)	16 (44)	20 (30)	66 (40)	0,08

\* $\chi^2$  test



Majke su većinom, odnosno njih 63 (64 %), srednje stručne spreme, a zatim visoke stručne spreme, i to njih 26 (26 %), kao i očevi, od kojih 67 (74 %) ima srednju stručnu spremu, a 14 (15,6 %) visoku stručnu spremu (Tablica 6).

Tablica 6. Raspodjela ispitanika prema razini obrazovanja oca i majke u odnosu na kliničku sliku

	Broj (%) ispitanika prema kliničkoj slici			Ukupno	P*
	Izolirani autizam	Autizam s minor stigmama	Autizam s komorbiditetima		
<b>Razina obrazovanja majke</b>					
Osnovna škola	0	3 (15)	2 (5)	5 (5)	0,40
Srednja škola	23 (64)	11 (55)	29 (67)	63 (64)	
Viša škola	2 (6)	1 (5)	2 (5)	5 (5)	
Visoka sprema	11 (31)	5 (25)	10 (23)	26 (26)	
<b>Razina obrazovanja oca</b>					
NKV	0	0	1 (3)	1 (1)	0,68
Osnovna škola	1 (3)	2 (10)	2 (5)	5 (6)	
Srednja škola	24 (77)	14 (67)	29 (76)	67 (74)	
Viša škola	0	2 (10)	1 (3)	3 (3)	
Visoka sprema	6 (19,4)	3 (14,3)	5 (13,2)	14 (15,6)	

\*Fisherov egzaktni test

Pozitivnu obiteljsku anamnezu neurorazvojnih bolesti i mentalnih zaostajanja ima 78 (45 %) ispitanika. Od toga na različita mentalna zaostajanja otpada čak 62 (79,5 %) pacijenata.

Pet ispitanika (3 %) začeto je potpomognutom oplodnjom.

Broj braće i sestara protezao se od 0 do 7.

Broj dosadašnjih trudnoća protezao se od 0 do 9. Broj abortusa također se protezao od 0 do 9. Gestacijska dob je u rasponu od 25 do 42 tjedna. Rodna masa bila je u rasponu od najmanje 660 grama do najviše 5300 grama. Apgar zbroj protezao se od najmanje 1 do najviše 10 (Tablica 7).

Tablica 7. Mjere sredine broja trudnoća, abortusa, tjedana gestacije, rodne mase i Apgara

	Medijan (interkvartilni raspon)	Raspon (najmanja do najveća vrijednost)
Broj trudnoće po redu	2 (1 - 3)	1 – 10
Broj abortusa	0 (0 - 0)	0 – 9
Gestacija (tjedni)	40 (39 - 40)	25 – 42
Rodna masa (g)	3390 (2897,5 - 3800)	660 – 5300
Apgar zbroj	10 (10 - 10)	1 – 10

Spontane abortuse imalo je 39 (23 %) majki. Prirodni porod je bio u 118 (70 %) slučajeva, po 18 (11 %) ispitanika rođeno je carskim rezom ili hitnim carskim rezom. Prijevremeni je porod bio u 12 (7,6 %) slučajeva, vakuum se primijenio u 3 (1,8 %) slučaja. U jednom je slučaju prijevremeni porod posljedica fizičke traume. Značajna je razlika u raspodjeli prema načinu poroda i kliničkoj slici ( $\chi^2$  test,  $P = 0,003$ ).

Ispitanici koji imaju autizam s minor stigmama značajno su više rođeni u gestacijskoj dobi od 37 tjedana i manje ( $\chi^2$  test,  $P = 0,001$ ), rodna im je masa bila do 2500 grama ( $\chi^2$  test,  $P = 0,03$ ), a Apgar zbroj bio je 7 ili manje (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,005$ ) (Tablica 8).

Tablica 8. Način poroda, gestacija, rodna masa i Apgar zbroj kao rizični čimbenici u odnosu na kliničku sliku

	Broj (%) ispitanika prema kliničkoj slici			Ukupno	P*
	Izolirani autizam	Autizam s minor stigmama	Autizam s komorbiditetima		
Spontani abortusi	11 (18)	11 (31)	17 (24)	39 (23)	0,34
Porod					
Prirodni	45 (74)	21 (58)	52 (72)	118 (69,8)	<b>0,01</b>
Carski rez	11 (18)	3 (8)	4 (6)	18 (10,7)	
Hitni carski rez	1 (2)	5 (14)	12 (17)	18 (10,7)	
Prijevremeni	3 (5)	6 (17)	3 (4)	12 (7,6)	
Vakuum	1 (1)	1 (3)	1 (1)	3 (1,8)	
Gestacija ≤ 37 tjedana	4 (6,5)	13 (36,1)	14 (19,7)	31 (18,3)	<b>0,001</b>
Rodna masa ≤ 2500g	6 (10,2)	11 (30,6)	10 (15,4)	27 (16,9)	<b>0,03</b>
Apgar zbroj ≤ 7	0	5 (15,2)	7 (11,1)	12 (7,8)	<b>0,005<sup>†</sup></b>

\* $\chi^2$  test; <sup>†</sup> Fisherov egzaktni test

Pozitivne prenatalne čimbenike imalo je 63 (38,4 %) ispitanika, perinatalne njih 56 (33,7 %), a postnatalne čimbenike 42 (25,8 %) ispitanika, značajno najmanje ispitanici s izoliranim autizmom ( $\chi^2$  test, P = 0,01).

Bolesti u trudnoći imalo je 48 majki (32,9 %). Od toga je urogenitalne infekcije imalo 10 (20,8 %), hipotireozu 8 (16,67 %), hipertenziju 8 (16,67 %), krvarenje odnosno prijeteći pobačaj 7 (14,58 %), preeklampsiju / eklampsiju / HELLP sindrom 7 (14,58 %), gestacijski dijabetes 6 (12,5 %), epilepsiju 5 (10,41 %), psihijatrijske bolesti (depresija, anksioznost, shizofrenija) 5 (10,41 %), trombofiliju 4 (8,33 %) majke, dok je ostale bolesti imalo također 4 (8,33 %) majke.

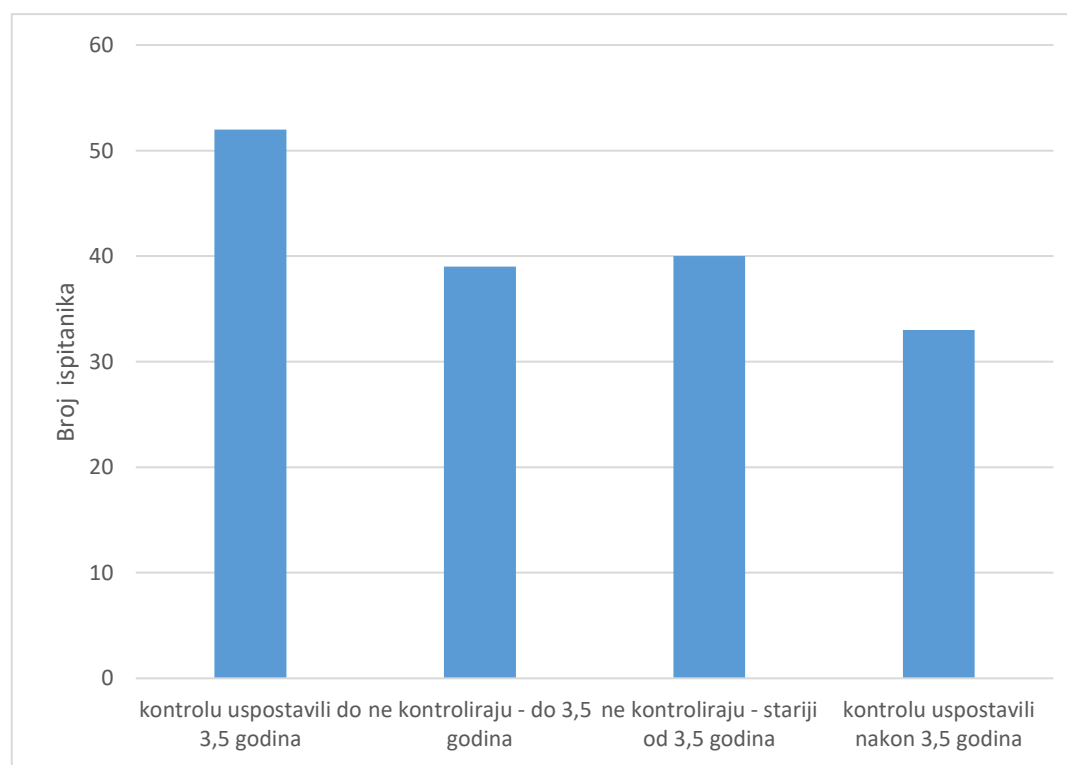
Lijekove u trudnoći je uzimalo 45 (31,3 %) majki. Od toga je lijekove s djelovanjem na SŽS (antiepileptici, antidepresivi, anksiolitici, antipsihotici, ostale psihoaktivne supstance) uzimalo 11 (24,44 %), antibiotike 10 (22,22 %), antihipertenzive 9 (20%), tokolitike 7 (15,56 %), hormonsku nadomjesnu terapiju (Levotiroksin) 7 (15,56 %), antidijabetike 6 (13,33 %), antiepileptike 5 (11,11 %), niskomolekularni heparin 4 (8,89 %) majke (Tablica 9).

Tablica 9. Raspodjela ispitanika prema rizičnim čimbenicima i kliničkoj slici

	Broj (%) ispitanika prema kliničkoj slici			Ukupno	P*
	Izolirani autizam	Autizam s minor stigmama	Autizam s komorbiditetima		
Pozitivni prenatalni čimbenici	24 (39,3)	16 (44,4)	23 (34,3)	63 (38,4)	0,59
Bolesti majke u trudnoći	18 (33,3)	10 (32,3)	20 (32,8)	48 (32,9)	>0,99
Lijekovi u trudnoći	16 (30,2)	10 (32,3)	19 (31,7)	45 (31,3)	0,98
Pozitivni perinatalni čimbenici	17 (27,4)	16 (45,7)	23 (33,3)	56 (33,7)	0,19
Pozitivni postnatalni čimbenici	8 (13,1)	13 (37,1)	21 (31,3)	42 (25,8)	<b>0,01</b>

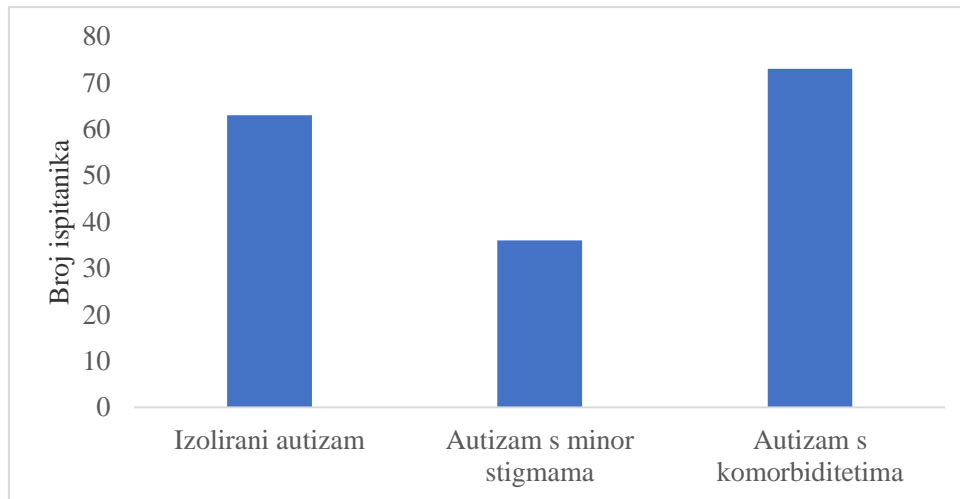
\* $\chi^2$  test

Sfinktere ne kontrolira ukupno 79 (48 %) ispitanika, ali ukoliko se dob kontrole sfinktera uzme kao 3,5 godina, korigirana vrijednost iznosi 40 (24,39 %) ispitanika. 33 ispitanika (20,12 %) kontrolu sfinktera uspostavilo je nakon 3,5 godina pa do vremena prvog pregleda. (Slika 2)



Slika 2. Raspodjela ispitanika prema dobi uspostave kontrole sfinktera

S obzirom na kliničku sliku pacijenti su podijeljeni u već spomenute tri skupine. 63 (36,6 %) ispitanika svrstani su u izolirani autizam, 36 (20,9 %) u autizam s minor stigmama, a 73 (42,4 %) ispitanika su s autizmom s komorbiditetima (Slika 3).



Slika 3. Raspodjela ispitanika prema kliničkoj slici

U skupinu autizma s minor stigmama uključeni su ispitanici sa sljedećim fenotipskim karakteristikama: atipičan oblik glave, niži rast kose na vratu, otapostaza, nisko položene uške, hipertelorizam, epikantus, sedlast/širok korijen nosa, gomoljast nosni vršak, dulji filtrum, gotsko nepce, mikrognatija, nepravilan rast zubi, široko postavljene mamile, nisko postavljen pupak, klinodaktilija, brazda 4 prsta itd.

U skupinu autizma s komorbiditetima svrstavani su ispitanici koji uz autizam imaju neko srodno neurorazvojno stanje.

Motorički razvoj usporen je kod 38 (22 %), a uredan kod 131 (78 %) ispitanika.

Socijalni razvoj usporen je kod 115 (71 %), a vrlo usporen socijalni razvoj bilježi se kod 49 (30 %) ispitanika.

Ne govori 44 (26 %) ispitanika, dok je razvoj govora usporen kod 128 (74 %) ispitanika. Usporeni razvoj govora uključuje i 48 (28 % od ukupnog broja) ispitanika koji samo vokaliziraju ili pričaju nerazumljivim jezikom.

S obzirom na kontakt očima, 71 (42 %) ispitanik uspostavlja kontakt, ponekad uspostavlja 70 (42 %), a 27 (16 %) ih ne uspostavlja kontakt očima, od kojih je jedan ispitanik slijep (Tablica 10).

Tablica 10. Raspodjela ispitanika prema motoričkom i socijalnom razvoju, razvoju govora i kontakt očima

	Broj (%) ispitanika prema kliničkoj slici			Ukupno	<i>P</i> *
	Izolirani autizam	Autizam s minor stigmama	Autizam s komorbiditetima		
<b>Motorički razvoj</b>					
Uredan	53 (85)	29 (81)	49 (69)	131 (78)	0,07
Usporen	9 (15)	7 (19)	22 (31)	38 (22)	
<b>Socijalni razvoj</b>					
Usporen	47 (79)	24 (68)	44 (64)	115 (71)	0,19
Vrlo usporen	13 (22)	11 (31)	25 (36)	49 (30)	
<b>Razvoj govora</b>					
Ne govori	22 (35)	6 (17)	16 (22)	44 (26)	0,09
Usporen	41 (75)	30 (83)	57 (78)	128 (74)	
<b>Kontakt očima</b>					
Uspostavljen	49 (82)	19 (80)	63 (87)	141 (84)	0,23
Ne uspostavlja	11 (18)	7 (19)	9 (13)	27 (16)	

\* $\chi^2$  test

Na ime se sustavno odaziva 66 (40 %) ispitanika, dok se samo ponekad na ime odaziva 53 (32 %) ispitanika.

Stereotipije su primjećuju ponekad kod 47 (28 %) ispitanika, a uvijek kod njih 74 (44 %).

Uredan sluh ima 165 (96 %) ispitanika, kod 7 (4 %) ispitanika bilježi se naglušost (Tablica 11).

Tablica 11. Ispitanici prema odazivanju na ime, stereotipijama i sluhu u odnosu na kliničku sliku

	Broj (%) ispitanika prema kliničkoj slici			Ukupno	P*
	Izolirani autizam	Autizam s minor stigmama	Autizam s komorbiditetima		
<b>Odazivanje na ime</b>					
Ne	19 (31)	10 (28)	19 (27)	48 (29)	0,87
Da	42 (69)	26 (72)	51 (73)	119 (71)	
<b>Stereotipije</b>					
Ne	17 (27)	10 (28)	21 (30)	48 (28)	0,96
Da	45 (73)	26 (72)	50 (70)	121 (72)	
<b>Sluh</b>					
Uredan	61 (97)	33 (92)	71 (97)	165 (96)	0,34
Naglušost	2 (3)	3 (8)	2 (3)	7 (4)	

\* $\chi^2$  test

Kod svih 172 ispitanika promatrane su fenotipske odlike. 102 (59 %) ispitanika ima uredan fenotip. Blago odstupanje (u vidu facijalnih fenotipskih odlika npr. otopostaza, sedlast korijen nosa, gomoljast vršak nosa, gotsko nepce...) i veće odstupanje (u vidu cijelotjelesnih odstupanja fenotipskih obilježja koja uključuju i facijalne i malformacije srednje linije) češće je kod ispitanika s autizmom s minor stigmama, nego kod ispitanika s autizmom s komorbiditetima. Kod ispitanika s izoliranim autizmom gotovi svi ispitanici imaju uredan fenotip, jedino kod jednog ispitanika imamo blaže fenotipsko odstupanje koje je vjerojatno različite etiologije ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ).

Analiza kariotipa bila je indicirana kod ukupno 79 (45,9 %) ispitanika. Uredan kariogram imalo je 74 (94 %) ispitanika.

Molekularna dijagnostika sindroma fragilnog X kromosoma (FRAXA) bila indicirana je kod 118 (68,6 %) pacijenata. Od toga je 110 (93 %) ispitanika imalo uredan nalaz, bez značajne razlike u odnosu na kliničku sliku.

CMA odnosno microarray analiza tek je nedavno uvedena u praksu te je stoga učinjena tek kod 18 (10,4 %) ispitanika. Uredan je nalaz bio kod 15 (83,33 %) ispitanika bez značajne razlike u odnosu na kliničku sliku. (Tablica 12).

Tablica 12. Ispitanici prema kliničkoj slici, fenotipu, kariogramu i nalazu Fraxa i CMA

	Broj (%) ispitanika prema kliničkoj slici			Ukupno	P*
	Izolirani autizam	Autizam s minor stigmama	Autizam s komorbiditetima		
<b>Fenotip</b>					
Uredan	62 (98)	2 (6)	37 (51)	101 (59)	<b>&lt;0,001</b>
Blago odstupanje	1 (2)	21 (58)	20 (28)	42 (25)	
Odstupanje	0	13 (36)	15 (21)	28 (16)	
<b>Kariogram (n = 79)</b>					
Uredan	18 (95)	22 (100)	34 (89)	74 (94)	0,91
Del 10(q25,1 q25,3)	0	0	1 (3)	1 (1)	
Pericentrična inverzija k9	0	0	1 (3)	1 (1)	
16qh+	0	0	1 (3)	1 (1)	
Heteromorfizam k9 (9qh)	1 (5,3)	0	0	1 (1,3)	
Delecija 22q13 (ring 22)	0	0	1 (2,6)	1 (1,3)	
<b>Fraxa (n = 118)</b>					
Uredan nalaz	39 (95)	27 (90)	44 (94)	110 (93)	0,64†
Intermedijarni alel u genu FMR1	1 (2)	0	1 (2)	2 (2)	
Alel s punom mutacijom FMR1	1 (2)	3 (10)	2 (4)	6 (5)	
<b>CMA (n = 18)</b>					
Uredan nalaz	5 / 5	4 / 4	6 / 9	15 / 18	0,74†
1 kopija genoma u regiji 16p11.2	0	0	1 / 9	1 / 18	
Trisomija 7p11.2	0	0	2 / 9	2 / 18	

\* $\chi^2$  test; † Fisherov egzakttni test



Kao autizmu pridružene bolesti prvenstveno prednjače ADHD odnosno hiperaktivnost koja je primijećena kod 41 pacijenta. Epilepsija je opisana u 8 slučajeva te je od toga samo u jednom izoliranom slučaju (12,5 %) opisana istodobna pojava simptoma epilepsije i alergije. (Tablica 13)

Tablica 13. Raspodjela ispitanika prema najčešćim komorbiditetima

	Broj (%) ispitanika
ADHD	41 (24,4)
Epilepsija	8 (4,7)
Alergije i atopije	13 (7,6)
Imaju ostale komorbiditete	30 (17,4)

Od ostalih komorbiditeta najučestalije su bolesti respiratornog sustava, psihijatrijske bolesti i oftalmološke bolesti. Ostale komorbiditete ima tek manji broj ispitanika (Tablica 14).

Tablica 14. Raspodjela ispitanika prema vrsti komorbiditeta

Ostali komorbiditeti	Broj / ukupno ispitanika s komorbiditetima (%)
bolesti respiratornog sustava	10 / 30 (33)
deficit kobalamina, makrocefalija	1 / 30 (3)
oftalmološke bolesti	3 / 30 (10)
neurološke bolesti	1 / 30 (3)
nefrološke bolesti	2 / 30 (7)
dermatološke bolesti	1 / 30 (3)
psihijatrijske bolesti	4 / 30 (13)
kardiološke bolesti	2 / 30 (7)
endokrinološke bolesti	1 / 30 (3)
gastroenterološke bolesti	2 / 30 (7)
Russell - Silverov sy.	1 / 30 (3)
Phelan McDermid sy.	1 / 30 (3)
Vaskularne bolesti	1 / 30 (3)

Indikaciju za neuroimaging (MR mozga) imalo je 79 (45,9 %) ispitanika, a kod 27 (34,2 %) ispitanika pokazano je odstupanje. EEG bio je indiciran kod 94 (54,65 %) djece. Ispitanici s autizmom s komorbiditetima imaju značajnije češće odstupanje prema EEG nalazu ( $\chi^2$  test,  $P = 0,001$ ) (Tablica 15).

Tablica 15. Neuroimaging i EEG nalaz u odnosu na kliničku sliku

	Broj (%) ispitanika prema kliničkoj slici			Ukupno	<i>P</i> *
	Izolirani autizam	Autizam s minor stigmama	Autizam s komorbiditetima		
<b>Neuroimaging</b>					
Uredan	12 (71)	15 (71)	25 (61)	52 (6)	0,64
Odstupanje	5 (29)	6 (29)	16 (39)	27 (34)	
<b>EEG</b>					
Uredan	20 (67)	20 (91)	18 (43)	58 (62)	<b>0,001</b>
Odstupanje	10 (33)	2 (9)	24 (57)	36 (38)	

\* $\chi^2$  test

## 5. RASPRAVA

Provedena je presječna studija s povijesnim podacima na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra u Osijeku. U studiju je uključeno 172 djece čiji je prvi pregled u Ambulanti za genetiku i metabolizam Klinike za pedijatriju KBC-a Osijek s radnom dijagnozom autističnog ili pervazivnog spektra poremećaja te usporenog razvoja govora, bio u periodu od 1. siječnja 2011. do 31. prosinca 2021. godine.

U ovom istraživanju potvrđen je spolni dimorfizam te je statistički značajna većina ispitanika bila muškog spola u odnosu na ženski spol. U istraživanju iz 2018. godine, odnos prevalencije među muškom naprema ženskom djecom iznosi 4,5 : 1 (6), no u ovom istraživanju dobiveni podatci ukazuju na omjer 3,5 : 1. Takav je omjer u skladu sa studijama iz 2015., 2017. i 2021. godine koje prevalenciju opisuju u rasponu od 2 : 1 do 5 : 1 (5, 79, 80). Postoje brojne teorije koje objašnjavaju navedenu distribuciju po spolu. Prednjače studije o povezanosti X kromosoma i razvoja autizma (81 – 83). Istraživanje iz 2009. godine povezuje autizam s intrauterinom izloženosti muške djece višim razinama fetalnog testosterona i androgena (84), no novija istraživanja zaključuju da ne postoji uzročno posljedična veza između razvoja autizma i rane prenatalne izloženosti androgenima (85).

Gledajući dob pri prvom pregledu s obzirom na spol, uočena je granična statistička značajnost. Medijan dobi pri prvom pregledu bio je 4 godine za mušku, a 3,5 za žensku djecu. Kao prosječna dob postavljanja dijagnoze u literaturi se uzima dob od oko 3 godine (61), a brojna istraživanja ukazuju da je dob postavljanja dijagnoze u prosjeku viša kod ženskih nego kod muških ispitanika (5, 86) što ni ne potvrđuje ni ne pobija nalaze ovog istraživanja jer su ovdje praćena djeca po dobi prvog pregleda u Ambulanti za genetiku i metabolizam, a ne po dobi postavljanja definitivne dijagnoze PSA. Naime, neka su djeca u Ambulantu upućena s već postojećom dijagnozom te je stoga raspon godina pri prvom pregledu vrlo širok (0,5 - 17 godina).

Analiza dobi obaju roditelja pri začeću pokazala je da su roditelji prosječno stariji od 30 godina, s time da je medijan majčine dobi bio točno 30 godina, odnosno 2 godine manje od medijana očeva dobi. Kao ozbiljan prenatalni čimbenik rizika uzima se majčina, a pogotovo očeva dob od 35 godina i starija. Ukoliko se pogleda raspodjela majki i očeva prema dobi pri začeću, vidljivo je da je postotak očeva preko 35 godina veći nego postotak majki iste dobi. Također dob očeva pri začeću ima veći raspon i proteže se čak do 50. godina života. Stoga i

ne čudi činjenica da se u brojnoj literaturi podmakla očinska dob spominje kao jedan od glavnih rizičnih čimbenika za razvoj PSA (33 – 36, 41).

Usporedba stupnja obrazovanja roditelja u odnosu na kliničku sliku pokazala je da prednjači srednjoškolsko obrazovanje bez statističke značajnosti. Sljedeći je visoki stupanj obrazovanja, dok je samo manji broj ispitanika bio osnovnoškolskog i nižeg stupnja obrazovanja. Nekolicina studija pokazuje povezanost pojavnosti autizma s višim i visokim stupnjem obrazovanja roditelja (32, 41), no ta se povezanost može objasniti činjenicom da je veliki broj roditelja koji su kasnije imali djecu, mlađe dane proveo stječući više i visoko obrazovanje. Stoga je izveden zaključak da stupanj obrazovanja roditelja nema evidentnu uzročno-posljedičnu vezu s pojavnosti autizma (87).

Gotovo polovina ispitanika (45 %) ima pozitivnu obiteljsku anamnezu u smjeru poliletaliteta, neurorazvojnih bolesti i mentalnih zaostajanja. Od toga je skoro 80 % pacijenata (62 ispitanika) u obitelji imalo neku vrstu mentalnog oboljenja što upućuje na visoki potencijal nasljednosti navedenih poremećaja. U literaturi se navodi da se djeca s PSA češće rađaju u obiteljima s pozitivnom anamnezom u smjeru neurorazvojnih i mentalnih bolesti (88) što se donekle slaže sa zaključcima ovog istraživanja.

Neznatan broj ispitanika (3 %) začet je putem umjetne i potpomognute oplodnje. Godine 2013. provedene su nezavisne studije u Švedskoj i Finskoj koje također dolaze do zaključka kako djeca začeta putem IVF-a nemaju povećan rizik za pojavu autizma, nego napominju da postoji iznimno mali rizik od mentalne retardacije (89, 90). Studija provedena 2019. godine u SAD-u također dolazi do istog zaključka napominjući da su majke koje su začele putem potpomognute odnosno umjetne oplodnje prosječno starije od majki koje su začele prirodnim putem te stoga može doći do prividne povezanosti (91). Nasuprot tome, opsežna studija također provedena u SAD-u na 42 383 djece rođene između 1997. i 2006. godine, pronašla je povezanost pojavnosti autizma i ICSI u odnosu na tradicionalnu IVF potpomognutu oplodnju (92).

Iako se broj braće i sestara djeteta protezao od 0 do 7, broj trudnoće, koji se protezao od 1 pa do 10 s medijanom 2, ukazuje da je najviše djece rođeno iz 2. trudnoće. U literaturi se pak navodi da je rizik za autizam kod prvorođene djece najveći te da se kod svake iduće trudnoće taj rizik smanjuje (41). Navedeno se ne slaže u potpunosti s nalazima ovog istraživanja.

Nadalje, iako najveći broj majki nije u anamnezi imao spontanih pobačaja prije ispitivane trudnoće, skoro četvrtina majki (23 %) imala je barem jedan ili više pa sve do devet spontanih pobačaja. Poznata je činjenica da su najznačajniji uzroci učestalih ranih spontanih abortusa razne kromosomopatije, bilo anomalije broja bilo građe kromosoma (17). Novija su istraživanja pokazala da ipak postoji statistički značajna povezanost prijašnjih pobačaja, pogotovo muške djece, i rizika pojave PSA (93, 94). To je moguće objasniti pomoću X - vezanog nasljeđivanja i važnosti X kromosoma vezano za poremećaje iz spektra autizma (95).

U najvećem broju slučajeva ovog istraživanja radi se o uredno donešenoj, terminskoj djeci (s rasponom gestacijske dobi od 25. do 42. tjedna i medijanom 40), što se slaže s podacima iz literature (41). No, manji dio ispitanika rođen je iznimno rano, već od 25. tjedna gestacije. Brojne su studije pokazale povezanost nedonešenosti i autizma (36, 93, 96 – 99). Rezultati su također pokazali da je većina djece bila uredne vitalnosti odnosno da je Apgar zbroj kod većine ispitanika bio 10 (s rasponom od 1 do 10), a rodna masa preko 3000 grama (s rasponom od 660 do 5300 grama i medijanom 3390). Nasuprot tome, ukoliko gledamo pacijente koji uz autizam imaju i minor stigme, statistički značajno su u većem broju rođeni u gestacijskoj dobi od 37 tjedana i manje (36,1 %), s masom od 2500 grama i manje (30,6 %) te s Apgar zbrojem od 7 ili manje (15,2 %). Svi su ti parametri u brojnim studijama navedeni kao poznati prenatalni rizični čimbenici za razvoj PSA (32, 35 – 39).

Većina poroda promatranih u ovom istraživanju bila je prirodnim putem (70 %). Međutim, skoro četvrtina poroda (22 %) bilo je ili carskim rezom ili hitnim carskim rezom. Nedavna su istraživanja pokazala da se rizik od pojave PSA povećava prilikom poroda carskim rezom, pogotovo uz opću anesteziju, jednako kod muške i ženske djece. S druge strane, prilikom poroda hitnim carskim rezom, istraživanja su pokazala da je rizik višestruko veći kod muške djece. Zasad postoje tek malobrojne studije na ovu temu te stoga mehanizam ovog fenomena nije u potpunosti poznat (93).

Prikupljeni su podatci i o čimbenicima rizika koji se mogu podijeliti u prenatalne, perinatalne i postnatalne. U prenatalne čimbenike svrstani su, između ostalog, uznapredovala dob roditelja, bolesti u trudnoći i korištenje farmakoterapije. Perinatalni čimbenici rizika uključuju komplikacije pri porodu i perinatalne infekcije, a postnatalni moždane anomalije i krvarenja te postporođajne komplikacije (32 – 35). Gledajući rizične čimbenike općenito, može se primijetiti kako u ovom istraživanju prednjače prenatalni čimbenici koje je imalo 38,4 % ispitanika, zatim slijede perinatalni čimbenici sa 33,7 % te postnatalni čimbenici s

25,8 %. Slična je raspodjela opisana i u literaturi (32, 100). Statistički značajna razlika prisutna je ukoliko gledamo ispitanike s izoliranim autizmom, kod kojih su čimbenici rizika općenito najmanje prisutni, naprema ostalim ispitanicima.

Parametar bolesti majke u trudnoći promatran je, uz uzimanje farmakoterapije, kao jedan od bitnijih čimbenika rizika za razvoj poremećaja iz spektra autizma. U ovom je istraživanju 32,9 % majki dalo podatak raznih oboljenja tijekom trudnoće i također 31,3 % je uzimalo razne lijekove tijekom trudnoće. U literaturi se navodi da razvoju raznih oštećenja mentalnih funkcija mogu pogodovati mnoge bolesti majke u trudnoći te lijekovi koji su uzimani tijekom same trudnoće (36, 101).

U ovom su istraživanju među bolestima majke svakako prednjačile razne infekcije koje je imalo 20,8 % majki. Ostale su bolesti između ostalih uključivale endokrinološke, kardiovaskularne te bolesti SŽS-a u koje spadaju epilepsija te psihijatrijske bolesti. Brojne studije navode upravo psihijatrijske poremećaje majke kao jedan od najvećih neovisnih rizičnih čimbenika za razvoj PSA (100). Ostale bolesti spominjane u literaturi, kao na primjer dijabetes, hipertenzija, preeklampsija odnosno eklampsija itd., također prate rezultate ovog istraživanja (36, 100, 102).

S druge strane, među lijekovima koje su majke uzimale u trudnoći prednjače lijekovi s djelovanjem na SŽS koje je uzimalo skoro četvrtina majki (24,4 %). U tu skupinu ubrajamo antiepileptike, antidepresive, anksiolitike, stabilizatore raspoloženja, antipsihotike i druge psihoaktivne supstance uključujući opojne droge. Brojne studije povezuju uzimanje takvih lijekova, pogotovo antidepresiva, tijekom trudnoće s visokim rizikom od nastanka nekog neurorazvojnog poremećaja u koje ubrajamo i poremećaje iz spektra autizma (103 – 107). Stoga se smatra da je to jedno od polja proučavanja na kojem se uvelike može utjecati na smanjenje incidencije PSA. Također, u ovom je istraživanju antibiotike u trudnoći uzimalo 22,22 % majki. Podatke za uzimanje analgetika (NSAID, paracetamol i slični lijekovi) nemamo. Bilo bi znanstveno korisno pratiti korištenje bezreceptnih lijekova tijekom trudnoće s obzirom da postoje studije koje povezuju upravo uzimanje analgetika, pogotovo paracetamola, s učestalijom pojavom PSA (108). Bitno je napomenuti da je određeni broj majki tijekom trudnoće imao više bolesti i uzimao više različitih lijekova.

Ispitanici u ovom istraživanju prema kliničkoj slici podijeljeni su u tri skupine. Kategorija autizma s minor stigmama obuhvaća sve ispitanike koji uz autizam imaju neke od

fenotipskih karakteristika koje redovito prate PSA (109). Takvih je ispitanika bilo 36 odnosno 20,9 %. U sljedeću kategoriju, autizam s komorbiditetima, svrstani su svi ispitanici koji uz PSA i možebitne minor stigme boluju od neke druge srodne bolesti koja se može povezati s PSA (npr. epilepsija, ADHD, alergije...) (110, 111). Takvi su ispitanici bili najbrojniji s 42,4 %. Preostali su ispitanici svrstani u kategoriju izoliranog autizma. Nadalje, promatrajući isključivo fenotipske odlike, 59 % svih ispitanika ima uredne fenotipske odlike. Kod preostalih 41 % primijećena su ili blaga odstupanja, u vidu facijalnih fenotipskih dizmorfija i minor stigmati (kod 42 ispitanika odnosno 25 %), ili veća odstupanja, u vidu cjelotjelesnih dizmorfija (kod 28 ispitanika odnosno 16 %). Brojne su studije povezale fenotipska odstupanja s različitim stupnjevima kliničke slike PSA (109, 112 – 114).

Zatim, analizirana je osobna anamneza i status ispitanika. Rezultati pokazuju da je velika većina djece (131 ispitanik odnosno 78 %) bila urednog motoričkog razvoja. Uspostavu kontrole sfinktera do 3,5 godina postiglo je 52 % djece, dok je od preostalih bitno spomenuti gotovo četvrtinu djece (40 ispitanika odnosno 24,39 %) koji nisu postigli kontrolu sfinktera do dana pregleda, a stariji su od 3,5 godine, dobi koja se uzima kao gornja granica normalne uspostave kontrole sfinktera (3). U literaturi nisu pronađene studije koje izravno povezuju dob uspostave kontrole nad sfinkterima i poremećaje iz spektra autizma.

Nadalje, praćen je socijalni razvoj kao glavna odlika PSA, koji je kod svih ispitanika bio usporen. Dapače, kod 49 ispitanika (30 %) socijalni razvoj bio je vrlo usporen. O socijalnom razvoju pacijenata s PSA mnogo se govori u literaturi te je bitno spomenuti programe za poboljšanje socijalnog razvoja i prilagođavanja u društvu koji, iako još ograničeni, predstavljaju jedan od glavnih ciljeva terapijskog pristupa poremećajima iz spektra autizma (53, 54).

Razvoj govora kod svih promatranih ispitanika bio je usporen ili je potpuno izostao. Uopće ne govori čak 44 ispitanika (26 %), dok je kod 28 % preostalih (48 ispitanika) primijećeno samo vokaliziranje i korištenje vrlo jednostavnih dvosložnih riječi. Navedeno je zanimljivo iz razloga što studije pokazuju kako govorni razvoj prati gotovo normalan tijek kod pacijenata s Aspergerovim sindromom (45, 113), no u ovom istraživanju nije pronađen niti jedan takav ispitanik. Kontakt očima uredno uspostavlja manje od polovine ispitanika u ovom istraživanju (71 ispitanik odnosno 42 %), a na ime se uopće ne odaziva 48 odnosno 29 % ispitanika. Stereotipne i ritualne radnje, za koje se može reći da su zapravo patognomonični znakovi za PSA (48, 49), imalo je 121 odnosno 72 % ispitanika što je u skladu s navedenim

spoznajama iz literature. Sluh je ispitan kod svih pacijenata, te je velika većina (165 odnosno 96 %) imala uredan nalaz sluha, dok je samo kod nekolicine (4 %) primijećeno određeno odstupanje koje se moglo klasificirati kao naglušost. U literaturi se pronalaze studije koje povezuju autizam s gluhoćom, pogotovo u smislu senzoričke deprivacije koja pogoduje autističnim tendencijama djeteta (73, 115).

Među najznačajnijim pretragama svakako je gensko testiranje. Dugo je godina standard bila kariotipizacija, prvenstveno zbog slabije dostupnosti drugih skupljih i složenijih testova, no u posljednje se vrijeme u praksi sve manje koristi. Kao što je vidljivo iz ovog istraživanja, kariotipizacija je bila indicirana kod 78 ispitanika, a od toga je nalaz bio uredan za 74 ispitanika odnosno 94 %. Posljednjih se godina kariotipizacija sve češće izostavlja, osim kod jasnih sindromskih obrazaca u sklopu kojih dijete ima i PSA te prva linija testiranja postaje kromosomski microarray (CMA). No, CMA je u standardnu kliničku praksu, bez participiranja plaćanja pacijenata, uvedena tek nedavno te je stoga testiranje provedeno samo kod relativno malog broja ispitanika u ovom istraživanju (72). Testiranje je provedeno kod 18 ispitanika (10,4 %) od kojih je uredan nalaz imalo 15 ispitanika (83,33 %). Molekularna dijagnostika sindroma fragilnog X kromosoma (FRAXA) jedna je od temeljnih pretraga pri dijagnostici PSA. Naime, kod oko 50 % djece sa sindromom fragilnog X kromosoma dijagnosticiran je i neki poremećaj iz spektra autizma (71). U ovom istraživanju indicaciju za FRAXA imalo je nešto 68,6 % ispitanika i od toga uredan nalaz bio je kod 110 odnosno 93 % ispitanika. Ukoliko usporedimo podatak iz literature gdje se spominje prosječna incidencija sindroma fragilnog X kromosoma od oko 1 : 5000 u općoj populaciji (71), s pojavnosću dobivenom u ovom istraživanju od oko 7 : 100, možemo zaključiti da je sindrom fragilnog X kromosoma mnogostruko zastupljeniji u populaciji pacijenata s PSA te je stoga opravdana uporaba molekularne dijagnostike tog sindroma ukoliko je indicirano.

Slikovne pretrage SŽS-a (MR mozga) također nisu bile indicirane kod svih ispitanika, nego kod 79 ispitanika (45,9 %). Od njih je 52 ispitanika odnosno 65,8 % imalo uredan nalaz. Kod preostalih pronađene su određene morfološke abnormalnosti. Zanimljivo, nije pronađena statistički značajna razlika s obzirom na kliničku sliku. Dok nekolicina studija povezuje atipični nalaz morfologije mozga s PSA (116), određeni broj studija zaključuje da se još nedovoljno zna o morfološkim abnormalnostima i njihovom utjecaju na razvoj PSA te samom potencijalu korištenja magnetne rezonance mozga u dijagnostici autizma uopće (67, 74). EEG je bio indiciran kod 94 ispitanika (54,65 %). Kod pacijenata koji imaju autizam s



komorbiditetima pronađeno je značajnije odstupanje u EEG nalazu. Od 42 ispitanika 24, odnosno 57 %, imalo je navedeno odstupanje. Ta je činjenica jasna ukoliko se razmotri epilepsija kao jedan od vodećih komorbiditeta kod ispitanika u ovom istraživanju, a i u svjetskim studijama općenito (117, 118).

Analizom vrste pridruženih srodnih komorbiditeta utvrđeno je da skoro četvrtina (24,4 %) od svih ispitanika uz autizam ima izraženu hiperaktivnost. Taj je fenomen opisan u studijama koje govore o ADHD i PSA kao preklapajućim fenomenima koji se u velikoj mjeri mogu dijagnosticirati zajedno, vjerojatno zbog zajedničkog neurorazvojnog puta (50, 119, 120). Epilepsija je bila prisutna kod 8 ispitanika (4,7 %), a alergije i atopije kod 13 (7,6 %). Zanimljiva je činjenica da se kod ispitanika, osim u jednom anegdotalnom slučaju, simptomi epilepsije i alergija nisu pronalazili zajedno. Pretraživanjem literature, pronađen je iznimno mali broj istraživanja koja povezuju epilepsiju i alergije kod pacijenata s PSA. Studija Theoharidesa i suradnika iz 2011. godine govori o mogućoj povezanosti alergija i epilepsije putem imunološke reakcije. Mastociti aktivirani raznim alergenima ili stresorima prolaze krvno-moždanu barijeru te pogoduju nastanku epileptičnih napadaja (121). Radovi koji podupiru činjenicu da se alergije i epilepsija kao komorbiditeti uz PSA rijetko nađu istovremeno nisu pronađeni te postoji veliki potencijal daljnjeg istraživanja na ovu temu. Od ostalih komorbiditeta bitno je spomenuti razne nealergijske bolesti respiratornog sustava, psihijatrijske, kardiovaskularne i gastrointestinalne bolesti što prati i podatke iz literature (61, 122 – 124). Važno je napomenuti da je određeni broj ispitanika istovremeno imao više komorbiditeta.

Tijekom zadnjeg desetljeća bilježi se znatan porast incidencije poremećaja iz spektra autizma. Stoga ni ne čudi činjenica da je, uz karcinogenezu, upravo ovo područje najviše istraživano posljednjih godina. U tijeku je značajan broj genetičkih i epigenetičkih studija koje u cilju imaju dokučiti uzroke i pronaći mjere prevencije razvoja poremećaja iz spektra autizma.

## 6. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i prikupljenih podataka donijeli su se sljedeći zaključci:

1. Autizam se značajno češće javlja kod muške u odnosu na žensku djecu s omjerom 3,5 : 1.
2. Značajan prenatalni čimbenik rizika je roditeljska dob iznad 35 godina, a pogotovo očinska dob od 35 godina i više.
3. Uporaba lijekova, pogotovo lijekova s učinkom na središnji živčani sustav rizični je čimbenik za razvoj PSA.
4. Motorički razvoj kod većine djece sa autizmom urednog je tijeka.
5. Većina ispitanika urednog je fenotipa, socijalni i govorni razvoj kod svih ispitanika usporenog je tijeka, a kod većine djece prisutne su i stereotipne te ritualne radnje.
6. Najčešći komorbiditeti su hiperaktivnost, epilepsija i alergije.
7. Incidencija sindroma fragilnog X kromosoma višestruko je veća kod ispitanika s autizmom nego u općoj populaciji.

## 7. SAŽETAK

**CILJEVI ISTRAŽIVANJA:** Ispitati pojavnost PSA te prenatalne, perinatalne i postnatalne rizične čimbenike. Analizirati kliničku sliku, fenotip, komorbiditete i genetsku podlogu PSA.

**NACRT STUDIJE:** Presječno istraživanje s povijesnim podacima

**ISPITANICI I METODE:** Istraživanje je provedeno u Ambulanti za genetiku i metabolizam Klinike za pedijatriju KBC-a Osijek na 172 djece koji su prvi pregled imali od 1. siječnja 2011. do 31. prosinca 2021. Prikupljeni su podatci iz bolničke dokumentacije: osobna i obiteljska anamneza djeteta, opći podatci o roditeljima te braći i sestrama, podatci o trudnoći i porodu te pre-, peri- i postnatalnim čimbenicima rizika, status i nalazi drugih indiciranih pretraga.

**REZULTATI:** Značajno je veći postotak muških ispitanika (78 %). Od prenatalnih čimbenika rizika izdvaja se roditeljska dob od 35 godina i više te bolesti i uzimanje lijekova, pogotovo s učinkom na SŽS, u trudnoći. Bitnim perinatalnim čimbenicima smatra se Apgar od 7 i manje, rodna masa od 2500 grama i manje te fetalni distress pri porodu. Dok je motorički razvoj urednog tijeka, razvoj govora i socijalni razvoj pokazuju znatna odstupanja. Stereotipne i ritualne radnje prisutne su kod 72 % ispitanika. Drugi indicirani nalazi (audiološko testiranje, neurološke pretrage) bili su većinom uredni. Genotip i fenotip također je u najvećem postotku uredan. Najčešći komorbiditeti su hiperaktivnost, alergije i epilepsija.

**ZAKLJUČAK:** PSA se značajno češće javlja u muške djece i djece s pozitivnim prenatalnim, perinatalnim i postnatalnim čimbenicima rizika s velikim utjecajem genetskih i epigenetskih činitelja.

**KLJUČNE RIJEČI:** autizam; poremećaji iz spektra autizma; rizični čimbenici

## 8. SUMMARY

### **AUTISM SPECTRUM DISORDERS – CLINICAL ENTITY AND ITS FEATURES**

**OBJECTIVES:** The goal was to examine the incidence of ASD as well as prenatal, perinatal and postnatal risk factors, to analyze the clinical characteristics, phenotype, comorbidities and genetic background of ASD.

**STUDY DESIGN:** A cross-sectional study with historical data.

**PARTICIPANTS AND METHODS:** The research was conducted in the Outpatient Clinic for Genetics and Metabolism of the Clinic of Pediatrics, University Hospital Center Osijek. The examinees were 172 children who first visited the Outpatient Clinic between January 1st, 2011 and December 31st, 2021. Data were collected from medical documentation: personal and family history of the child, general data on parents and siblings, pregnancy, childbirth and pre-, peri- and postnatal risk factors, clinical characteristics and findings of other necessary medical examinations.

**RESULTS:** There is a significantly higher percentage of male examinees (78 %). Dominant prenatal risk factors include parental age of  $\geq 35$  years, illnesses and medication taken during the pregnancy, with special emphasis on drugs that affect the CNS. Important perinatal risk factors cover the Apgar score of  $\leq 7$ , birth weight of  $\leq 2500$  grams and signs of fetal distress at birth. While motor development was mostly in order, social and speech development show significant divergence. Stereotypical and ritual behavior was present in most children (72 %). Other examinations, including audiological, neurological and genetic testing, were in most cases normal. Genotype and phenotype were also normal in a high percentage. The most common comorbidities are hyperactivity, allergies and epilepsy.

**CONCLUSION:** ASD is significantly more common in male children and children with positive prenatal, perinatal and postnatal risk factors with a sizeable influence of genetic and epigenetic factors

**KEYWORDS:** autism; autism spectrum disorders; risk factors

**9. LITERATURA**

1. Levy SE, Mandell DS, Schultz RT. Autism. *The Lancet* [Internet]. 2009 Nov;374(9701):1627–38. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673609613763>
2. Sharma SR, Gonda X, Tarazi FI. Autism Spectrum Disorder: Classification, diagnosis and therapy. *Pharmacology & Therapeutics*. 2018 Oct;190:91–104.
3. Mardešić D, et al. *Pedijatrija*. 8. Mardešić D, Barić I, editors. Zagreb: Školska knjiga; 2016.
4. McPartland J, Volkmar FR. Autism and related disorders. In 2012. p. 407–18.
5. Lordan R, Storni C, de Benedictis CA. Autism Spectrum Disorders: Diagnosis and Treatment. In: *Autism Spectrum Disorders*. Exon Publications; 2021. p. 17–32.
6. Ferri SL, Abel T, Brodtkin ES. Sex Differences in Autism Spectrum Disorder: a Review. *Current Psychiatry Reports*. 2018 Feb 5;20(2):9.
7. Maenner MJ, Shaw KA, Bakian A v., Bilder DA, Durkin MS, Esler A, et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2018. *MMWR Surveillance Summaries*. 2021 Dec 3;70(11):1–16.
8. CDC. Data & statistics on autism spectrum disorder [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 [cited 2022 May 19]. Available from: <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html>
9. Taylor MJ, Rosenqvist MA, Larsson H, Gillberg C, D’Onofrio BM, Lichtenstein P, et al. Etiology of autism spectrum disorders and autistic traits over time. *JAMA Psychiatry*. 2020 Sep 1;77(9):936–43.
10. Lichtenstein P, Carlström E, Råstam M, Gillberg C, Anckarsäter H. The Genetics of Autism Spectrum Disorders and Related Neuropsychiatric Disorders in Childhood. *American Journal of Psychiatry*. 2010 Nov;167(11):1357–63.

11. Ronald A, Hoekstra RA. Autism spectrum disorders and autistic traits: A decade of new twin studies. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2011 Apr;156(3):255–74.
12. Howes OD, Rogdaki M, Findon JL, Wichers RH, Charman T, King BH, et al. Autism spectrum disorder: Consensus guidelines on assessment, treatment and research from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*. 2018 Jan 14;32(1):3–29.
13. Wiśniowiecka-Kowalnik B, Nowakowska BA. Genetics and epigenetics of autism spectrum disorder—current evidence in the field. Vol. 60, *Journal of Applied Genetics*. Springer Verlag; 2019. p. 37–47.
14. Thapar A, Rutter M. Genetic Advances in Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2021 Dec 17;51(12):4321–32.
15. Wayne MMY, Cheng HY. Genetics and epigenetics of autism: A Review. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2018 Apr;72(4):228–44.
16. Plasschaert RN, Bartolomei MS. Autism: A long genetic explanation. *Nature*. 2013 Sep 28;501(7465):36–7.
17. Ellard S, Turnpenny P. Emeryjeve osnove medicinske genetike. Medicinska naklada; 2011.
18. Vorstman JAS, Staal WG, Hochstenbach PFR, Franke L, van Daalen E, van Engeland H. Overview of cytogenetic regions of interest (CROIs) associated with the autism phenotype across the human genome. *Molecular Psychiatry*. 2006 Jan 1;11(1):1–1.
19. Mbadiwe T, Millis RM. Epigenetics and Autism. *Autism Research and Treatment*. 2013;2013:1–9.
20. Herbert MR. Contributions of the environment and environmentally vulnerable physiology to autism spectrum disorders. *Current Opinion in Neurology*. 2010 Apr;23(2):103–10.
21. Siu MT, Weksberg R. Epigenetics of Autism Spectrum Disorder. In 2017. p. 63–90.

22. Danese A, McEwen BS. Adverse childhood experiences, allostasis, allostatic load, and age-related disease. *Physiology & Behavior*. 2012 Apr;106(1):29–39.
23. Tseng CEJ, McDougle CJ, Hooker JM, Zürcher NR. Epigenetics of Autism Spectrum Disorder: Histone Deacetylases. *Biological Psychiatry*. 2022 Jun;91(11):922–33.
24. Gerber JS, Offit PA. Vaccines and Autism: A Tale of Shifting Hypotheses. *Clinical Infectious Diseases*. 2009 Feb 15;48(4):456–61.
25. Wakefield A, Murch S, Anthony A, Linnell J, Casson D, Malik M, et al. **RETRACTED:** Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *The Lancet*. 1998 Feb;351(9103):637–41.
26. Motta M, Stecula D. Quantifying the effect of Wakefield et al. (1998) on skepticism about MMR vaccine safety in the U.S. *PLOS ONE*. 2021 Aug 19;16(8):e0256395.
27. Shelby A, Ernst K. Story and science: how providers and parents can utilize storytelling to combat anti-vaccine misinformation. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2013 Aug 8;9(8):1795–801.
28. Hviid A, Hansen JV, Frisch M, Melbye M. Measles, Mumps, Rubella Vaccination and Autism. *Annals of Internal Medicine*. 2019 Apr 16;170(8):513.
29. Hviid A. Association Between Thimerosal-Containing Vaccine and Autism. *JAMA*. 2003 Oct 1;290(13):1763.
30. Blaxill MF, Redwood L, Bernard S. Thimerosal and autism? A plausible hypothesis that should not be dismissed. *Medical Hypotheses*. 2004 May;62(5):788–94.
31. CDC. Multiple Vaccinations at Once [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 [cited 2022 May 25]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/multiple-vaccines-immunity.html#>
32. Kolevzon A, Gross R, Reichenberg A. Prenatal and Perinatal Risk Factors for Autism. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2007 Apr 1;161(4):326.

33. Breuss MW, Antaki D, George RD, Kleiber M, James KN, Ball LL, et al. Autism risk in offspring can be assessed through quantification of male sperm mosaicism. *Nature Medicine*. 2020 Jan 23;26(1):143–50.
34. Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z. Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2017 Jan;135(1):29–41.
35. 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 Mar;91(3):287–300.
36. Wang C, Geng H, Liu W, Zhang G. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism. *Medicine*. 2017 May;96(18):e6696.
37. Zhang X, Lv CC, Tian J, Miao RJ, Xi W, Hertz-Picciotto I, et al. Prenatal and Perinatal Risk Factors for Autism in China. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2010 Nov 1;40(11):1311–21.
38. Yong Z, Dou Y, Gao Y, Xu X, Xiao Y, Zhu H, et al. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism spectrum disorder cases in Xuzhou, China. *Translational Pediatrics*. 2021 Mar;10(3):635–46.
39. Chien YL, Chou MC, Chou WJ, Wu YY, Tsai WC, Chiu YN, et al. Prenatal and perinatal risk factors and the clinical implications on autism spectrum disorder. *Autism*. 2019 Apr 28;23(3):783–91.
40. Cheng J, Eskenazi B, Widjaja F, Cordero JF, Hendren RL. Improving autism perinatal risk factors: A systematic review. *Medical Hypotheses*. 2019 Jun 1;127:26–33.
41. 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 Oct 15;168(11):1268–76.
42. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association; 2013.
43. Hosseini SA, Molla M. *Asperger Syndrome*. 2022.



44. Rosen NE, Lord C, Volkmar FR. The Diagnosis of Autism: From Kanner to DSM-III to DSM-5 and Beyond. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2021 Dec 1;51(12):4253–70.
45. Mirkovic B, Gérardin P. Asperger's syndrome: What to consider? *L'Encéphale*. 2019 Apr;45(2):169–74.
46. Kulage KM, Smaldone AM, Cohn EG. How Will DSM-5 Affect Autism Diagnosis? A Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2014 Aug 16;44(8):1918–32.
47. Scully C. Impairment and disability. In: *Scully's Medical Problems in Dentistry*. Elsevier; 2014. p. 676–86.
48. CDC. Signs and symptoms of autism Spectrum Disorder [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 [cited 2022 May 19]. Available from: <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/signs.html>
49. Anderson MP. Autism Spectrum Disorders. In: *Developmental Neuropathology*. Oxford, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2018. p. 477–95.
50. Antshel KM, Russo N. Autism Spectrum Disorders and ADHD: Overlapping Phenomenology, Diagnostic Issues, and Treatment Considerations. *Current Psychiatry Reports*. 2019 May 22;21(5):34.
51. Meltzer A, van de Water J. The Role of the Immune System in Autism Spectrum Disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2017 Jan 18;42(1):284–98.
52. Keller R, Basta R, Salerno L, Elia M. Autism, epilepsy, and synaptopathies: a not rare association. *Neurol Sci*. 2017 Aug;38(8):1353–61.
53. Choque Olsson N, Flygare O, Coco C, Görling A, Råde A, Chen Q, et al. Social Skills Training for Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder: A Randomized Controlled Trial. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2017 Jul;56(7):585–92.

54. Moody CT, Laugeson EA. Social Skills Training in Autism Spectrum Disorder Across the Lifespan. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*. 2020 Apr;29(2):359–71.
55. Rodda A, Estes A. Beyond Social Skills: Supporting Peer Relationships and Friendships for School-Aged Children with Autism Spectrum Disorder. *Seminars in Speech and Language*. 2018 Apr 20;39(02):178–94.
56. Broome K, McCabe P, Docking K, Doble M, Carrigg B. Speech Abilities in a Heterogeneous Group of Children With Autism. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*. 2021 Dec 13;64(12):4599–613.
57. Key AP, D'Ambrose Slaboch K. Speech Processing in Autism Spectrum Disorder: An Integrative Review of Auditory Neurophysiology Findings. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*. 2021 Nov 8;64(11):4192–212.
58. Hippler K, Klicpera C. A retrospective analysis of the clinical case records of 'autistic psychopaths' diagnosed by Hans Asperger and his team at the University Children's Hospital, Vienna. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B: Biological Sciences*. 2003 Feb 28;358(1430):291–301.
59. Young H, Oreve MJ, Speranza M. Clinical characteristics and problems diagnosing autism spectrum disorder in girls. *Archives de Pédiatrie*. 2018 Aug;25(6):399–403.
60. Mandell DS, Novak MM, Zubritsky CD. Factors Associated With Age of Diagnosis Among Children With Autism Spectrum Disorders. *Pediatrics*. 2005 Dec 1;116(6):1480–6.
61. National Academies of Sciences E and M. *Mental Disorders and Disabilities Among Low-Income Children*. Washington, D.C.: National Academies Press; 2015.
62. Helmut Remschmidt. *Autizam - pojavni oblici, uzroci, pomoć*. Naklada Slap; 2008.
63. Capanec M, Šimleša S, Stošić J. RANA DIJAGNOSTIKA POREMEĆAJA IZ AUTISTIČNOG SPEKTRA-TEORIJA, ISTRAŽIVANJA I PRAKSA. In *Naklada Slap*; 2015.

64. Swatzyna RJ, Boutros NN, Genovese AC, MacInerney EK, Roark AJ, Kozlowski GP. Electroencephalogram (EEG) for children with autism spectrum disorder: evidential considerations for routine screening. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2019 May 14;28(5):615–24.
65. Bosl WJ, Tager-Flusberg H, Nelson CA. EEG Analytics for Early Detection of Autism Spectrum Disorder: A data-driven approach. *Scientific Reports*. 2018 Dec 1;8(1):6828.
66. Brix MK, Ersland L, Hugdahl K, Grüner R, Posserud MB, Hammar Å, et al. “Brain MR spectroscopy in autism spectrum disorder—the GABA excitatory/inhibitory imbalance theory revisited.” *Frontiers in Human Neuroscience*. 2015 Jun 22;9.
67. CHEN R, JIAO Y, HERSKOVITS EH. Structural MRI in Autism Spectrum Disorder. *Pediatric Research*. 2011 May;69(5 Part 2):63R–68R.
68. Filipek PA, Accardo PJ, Ashwal S, Baranek GT, Cook EH, Dawson G, et al. Practice parameter: Screening and diagnosis of autism: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology*. 2000 Aug 22;55(4):468–79.
69. Greene RK, Vasile I, Bradbury KR, Olsen A, Duvall SW. Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS-2) elevations in a clinical sample of children and adolescents who do not have autism: Phenotypic profiles of false positives. *The Clinical Neuropsychologist*. 2021 Jul 22;1–17.
70. Vorstman JAS, Parr JR, Moreno-De-Luca D, Anney RJL, Nurnberger Jr JI, Hallmayer JF. Autism genetics: opportunities and challenges for clinical translation. *Nature Reviews Genetics*. 2017 Jun 6;18(6):362–76.
71. Salcedo-Arellano MaJ, Hagerman RJ, Martínez-Cerdeño V. Fragile X syndrome: clinical presentation, pathology and treatment. *Gaceta de Mexico*. 2020 Feb 6;156(1).
72. Sansović I, Ivankov AM, Bobinec A, Barišić I. KROMOSOMSKI MICROARRAY U KLINIČKOJ DIJAGNOSTICI OSOBA S RAZVOJNIM POREMEĆAJIMA. *Paediatrica Croatica*. 2016;

73. Dammeyer J. Symptoms of Autism Among Children with Congenital Deafblindness. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2014 May 15;44(5):1095–102.
74. Mattila ML, Kielinen M, Linna SL, Jussila K, Ebeling H, Bloigu R, et al. Autism Spectrum Disorders According to DSM-IV-TR and Comparison With DSM-5 Draft Criteria: An Epidemiological Study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2011 Jun;50(6):583-592.e11.
75. CDC. Treatment and Intervention Services for Autism Spectrum Disorder [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 [cited 2022 May 20]. Available from: <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/treatment.html>
76. Famitafreshi H, Karimian M. Overview of the Recent Advances in Pathophysiology and Treatment for Autism. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*. 2018 Oct 2;17(8):590–4.
77. Marušić M, et al. Uvod u znanstveni rad u medicini. 6. izdanje. Marušić M, editor. Medicinska naklada; 2019.
78. Ivanković D, Božikov J, Kern J, Kopjar B, Luković G, Vuletić S. Osnove statističke analize za medicinare. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
79. Lai MC, Lombardo M v., Auyeung B, Chakrabarti B, Baron-Cohen S. Sex/Gender Differences and Autism: Setting the Scene for Future Research. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2015 Jan;54(1):11–24.
80. Loomes R, Hull L, Mandy WPL. What Is the Male-to-Female Ratio in Autism Spectrum Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2017 Jun;56(6):466–74.
81. Turner TN, Wilfert AB, Bakken TE, Bernier RA, Pepper MR, Zhang Z, et al. Sex-Based Analysis of De Novo Variants in Neurodevelopmental Disorders. *The American Journal of Human Genetics*. 2019 Dec;105(6):1274–85.
82. Brand BA, Blesson AE, Smith-Hicks CL. The Impact of X-Chromosome Inactivation on Phenotypic Expression of X-Linked Neurodevelopmental Disorders. *Brain Sciences*. 2021 Jul 9;11(7):904.

83. Stone WL, Basit H, Los E. Fragile X Syndrome. 2022.
84. Auyeung B, Baron-Cohen S, Ashwin E, Knickmeyer R, Taylor K, Hackett G. Fetal testosterone and autistic traits. *British Journal of Psychology*. 2009 Feb 31;100(1):1–22.
85. Kung KTF, Spencer D, Pasterski V, Neufeld S, Glover V, O'Connor TG, et al. No relationship between prenatal androgen exposure and autistic traits: convergent evidence from studies of children with congenital adrenal hyperplasia and of amniotic testosterone concentrations in typically developing children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2016 Dec;57(12):1455–62.
86. Rynkiewicz A, Janas-Kozik M, Słopeń A. Girls and women with autism. *Psychiatria Polska*. 2019 Aug 31;53(4):737–52.
87. Rai D, Lewis G, Lundberg M, Araya R, Svensson A, Dalman C, et al. Parental Socioeconomic Status and Risk of Offspring Autism Spectrum Disorders in a Swedish Population-Based Study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2012 May;51(5):467-476.e6.
88. Xie S, Karlsson H, Dalman C, Widman L, Rai D, Gardner RM, et al. Family History of Mental and Neurological Disorders and Risk of Autism. *JAMA Netw Open*. 2019;2(3):e190154.
89. Sandin S, Nygren KG, Iliadou A, Hultman CM, Reichenberg A. Autism and Mental Retardation Among Offspring Born After In Vitro Fertilization. *JAMA*. 2013 Jul 3;310(1):75.
90. Lehti V, Brown AS, Gissler M, Rihko M, Suominen A, Sourander A. Autism spectrum disorders in IVF children: a national case-control study in Finland. *Human Reproduction*. 2013 Mar 1;28(3):812–8.
91. Diop H, Cabral H, Gopal D, Cui X, Stern JE, Kotelchuck M. Early Autism Spectrum Disorders in Children Born to Fertile, Subfertile, and ART-Treated Women. *Maternal and Child Health Journal*. 2019 Nov 20;23(11):1489–99.

92. Kissin DM, Zhang Y, Boulet SL, Fountain C, Bearman P, Schieve L, et al. Association of assisted reproductive technology (ART) treatment and parental infertility diagnosis with autism in ART-conceived children. *Human Reproduction*. 2015 Feb 1;30(2):454–65.
93. Yang Y, Lin J, Lu X, Xun G, Wu R, Li Y, et al. Anesthesia, sex and miscarriage history may influence the association between cesarean delivery and autism spectrum disorder. *BMC Pediatrics*. 2021 Dec 1;21(1):62.
94. Schmitz JC, Cholemkery H, Medda J, Freitag CM. Prä- und perinatale Risikofaktoren bei Autismus-Spektrum-Störung und Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*. 2017 May 1;45(3):209–17.
95. Nguyen TA, Wu K, Pandey S, Lehr AW, Li Y, Bembem MA, et al. A Cluster of Autism-Associated Variants on X-Linked NLGN4X Functionally Resemble NLGN4Y. *Neuron*. 2020 Jun;106(5):759-768.e7.
96. Ouss-Ryngaert L, Alvarez L, Boissel A. Autisme et prématurité : état des lieux. *Archives de Pédiatrie*. 2012 Sep;19(9):970–5.
97. Allen L, Leon-Attia O, Shaham M, Shefer S, Gabis L v. Autism risk linked to prematurity is more accentuated in girls. *PLOS ONE*. 2020 Aug 27;15(8):e0236994.
98. Sajdel-Sulkowska EM, Makowska-Zubrycka M, Czarzasta K, Kasarello K, Aggarwal V, Bialy M, et al. Common Genetic Variants Link the Abnormalities in the Gut-Brain Axis in Prematurity and Autism. *The Cerebellum*. 2019 Apr 14;18(2):255–65.
99. Hernandez-Fabian A, Canal-Bedia R, Magan-Maganto M, de la Fuente G, Ruiz-Ayucar de la Vega I, Bejarano-Martin A, et al. [Autism spectrum disorder and prematurity: towards a prospective screening program]. *Rev Neurol*. 2018 Mar 1;66(S01):S25–9.
100. 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 May 15;161(10):916–25.

101. Nadeem MS, Al-Abbasi FA, Kazmi I, Murtaza BN, Zamzami MA, Kamal MA, et al. Multiple Risk Factors: A Challenge in the Management of Autism. *Current Pharmaceutical Design*. 2020 Mar 25;26(7):743–54.
102. Lopaczynski W. Translational research and behavioral sciences in developmental medicine: metabolic conditions of pregnancy versus autism spectrum disorders. *Med Wieku Rozwoj*. 2012;16(3):171–4.
103. Becker M, Weinberger T, Chandy A, Schmukler S. Depression During Pregnancy and Postpartum. *Current Psychiatry Reports*. 2016 Mar 15;18(3):32.
104. Rai D, Lee BK, Dalman C, Newschaffer C, Lewis G, Magnusson C. Antidepressants during pregnancy and autism in offspring: population based cohort study. *BMJ*. 2017 Jul 19;j2811.
105. Taking antidepressants during pregnancy linked to autism. *Nursing Standard*. 2017 Aug 16;31(51):17–17.
106. Wang Z, Chan AYL, Coghill D, Ip P, Lau WCY, Simonoff E, et al. Association Between Prenatal Exposure to Antipsychotics and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Autism Spectrum Disorder, Preterm Birth, and Small for Gestational Age. *JAMA Intern Med*. 2021;181(10):1332–40.
107. Schendel DE. Prenatal antidepressant use and risk of autism. *BMJ*. 2017 Jul 19;j3388.
108. Bauer AZ, Kriebel D. Prenatal and perinatal analgesic exposure and autism: an ecological link. *Environmental Health*. 2013 Dec 9;12(1):41.
109. Tan DW, Maybery MT, Gilani SZ, Alvares GA, Mian A, Suter D, et al. A broad autism phenotype expressed in facial morphology. *Translational Psychiatry*. 2020 Dec 16;10(1):7.
110. First MB. Mutually Exclusive versus Co-Occurring Diagnostic Categories: The Challenge of Diagnostic Comorbidity. *Psychopathology*. 2005;38(4):206–10.
111. Shaltout E, Al-Dewik N, Samara M, Morsi H, Khattab A. Psychological Comorbidities in Autism Spectrum Disorder. In 2020. p. 163–91.

112. Li S, Guo Z, Ioffe JB, Hu Y, Zhen Y, Zhou X. Text mining of gene–phenotype associations reveals new phenotypic profiles of autism-associated genes. *Scientific Reports*. 2021 Dec 27;11(1):15269.
113. Mottron L, Bzdok D. Autism spectrum heterogeneity: fact or artifact? *Molecular Psychiatry*. 2020 Dec 30;25(12):3178–85.
114. Binder EB. Genotype-Phenotype Predictions in Autism: Are We There Yet? *American Journal of Psychiatry*. 2021 Jan 1;178(1):11–2.
115. Young A, Ferguson-Coleman E, Wright B, le Couteur A. Parental Conceptualizations of Autism and Deafness in British Deaf Children. *The Journal of Deaf Studies and Deaf Education*. 2019 Jul 1;24(3):280–8.
116. Sato W, Uono S. The atypical social brain network in autism: advances in structural and functional MRI studies. *Current Opinion in Neurology*. 2019 Aug;32(4):617–21.
117. Keller R, Basta R, Salerno L, Elia M. Autism, epilepsy, and synaptopathies: a not rare association. *Neurological Sciences*. 2017 Aug 28;38(8):1353–61.
118. Lukmanji S, Manji SA, Kadhim S, Sauro KM, Wirrell EC, Kwon CS, et al. The co-occurrence of epilepsy and autism: A systematic review. *Epilepsy & Behavior*. 2019 Sep;98:238–48.
119. Bădescu GM, Filfan M, Sandu RE, Surugiu R, Ciobanu O, Popa-Wagner A. Molecular mechanisms underlying neurodevelopmental disorders, ADHD and autism. *Rom J Morphol Embryol*. 2016;57(2):361–6.
120. Taurines R, Schwenck C, Westerwald E, Sachse M, Siniatchkin M, Freitag C. ADHD and autism: differential diagnosis or overlapping traits? A selective review. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*. 2012 Sep 1;4(3):115–39.
121. Theoharides TC, Zhang B. Neuro-Inflammation, Blood-Brain Barrier, Seizures and Autism. *Journal of Neuroinflammation*. 2011;8(1):168.
122. Matson JL, Goldin RL. Comorbidity and autism: Trends, topics and future directions. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2013 Oct;7(10):1228–33.



123. Mannion A, Leader G. Comorbidity in autism spectrum disorder: A literature review. *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2013 Dec;7(12):1595–616.
124. Bauman ML. Medical comorbidities in autism: Challenges to diagnosis and treatment. *Neurotherapeutics*. 2010 Jul;7(3):320–7.

## 10. ŽIVOTOPIS

Lucija Janjalija

Datum i mjesto rođenja:

Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

11. srpnja 1994., Dubrovnik

Medicinski fakultet

Boškovićeva 8, 20 000 Dubrovnik

Studij medicine

Tel. 098 / 962 53 52

Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek

e-mail: [lucijajanjalija@live.com](mailto:lucijajanjalija@live.com)

Tel. 031/512-800

### Obrazovanje:

2017. - 2022. – studij medicine, Medicinski fakultet, Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku

2015 - - studij farmacije, Farmaceutsko - biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

2009. - 2013. – Biskupijska klasična gimnazija Ruđera Boškovića s pravom javnosti  
Dubrovnik, Dubrovnik

2001. – 2009. – Osnovna škola Marina Getaldića, Dubrovnik

### Članstva u udrugama:

2017. - 2022. - članica studentske udruge CroMSIC

2018. - 2022. - članica studentskog pjevačkog zbora MEloDICOS

### Dodatne aktivnosti:

2017. - 2021. - volontiranje u pedijatrijskoj ordinaciji pri Domu zdravlja Dubrovnik

2018. - 2019. - aktivno sudjelovanje na Humanitarnom koncertu studenata medicine

2019. - 2020. - aktivno sudjelovanje u nacionalnom projektu promicanja mentalnog zdravlja  
'Pogled u sebe'

2019. - volontiranje pri udruzi Alegra

2019. - sudjelovanje na 6. međunarodnoj konferenciji o hepatitisu C (IMC – HCV - 2019), u  
Osijeku 3. - 5. listopada 2019.

2019. - 2021. - zdravstvena podrška pri festivalu Dubrovačke ljetne igre

2021. - volontiranje pri Zavodu za hitnu medicinu Dubrovačko - neretvanske županije

2021. - volontiranje na Drive-in testiranju na SARS-CoV-2

2021. - 2022. - sudjelovanje na seminarima 'Ciklus hitnih stanja u medicini'