

# POJAVNOST KROMOSOMSKIH PROMJENA U DJECE S POREMEĆAJEM IZ SPEKTRA AUTIZMA: rad s istraživanjem

---

Čukić, Rea

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Health Studies / Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija u Rijeci**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:919829>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**

Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Health Studies - FHSRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
FAKULTET ZDRAVSTVENIH STUDIJA  
PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ  
SESTRINSTVO

**Rea Čukić**

**POJAVNOST KROMOSOMSKIH PROMJENA U DJECE S POREMEĆAJEM IZ  
SPEKTRA AUTIZMA: rad s istraživanjem**

**Završni rad**

Rijeka, 05.09.2023.

UNIVERSITY OF RIJEKA  
FACULTY OF HEALTH STUDIES  
UNDERGRADUATE UNIVERSITY STUDY  
SISTERHOOD

**Rea Čukić**

**APPEARANCE OF CHROMOSOMAL CHANGES IN CHILDREN WITH AUTISM  
SPECTRUM DISORDER: research**

**Final thesis**

Rijeka, 05.09.2023.

## **Zahvala**

Najveća zahvala mom mentoru, ujedno i šefu odjela na kojem radim, prof.dr.sc.Igoru Prpić.

Hvala na svim pruženim prilikama i savjetima u posljedne 2+3 godine. Hvala na uvijek pozitivnom stavu i što ste mi pokazali da se može. Hvala na velikom povjerenju zbog kojeg sam neizmjereno puno naučila i napredovala.

Hvala članovima komisije na trudu i usmjeravanju ka cilju.

Hvala svim članovima moje obitelji koji su me podržavali i puštali da radim ono što želim pa čak i onda kada mi nije bilo jasno što radim i zašto to želim raditi. Posebno hvala Majci i Ocu što su mi dali sve, a moje je bilo samo da učim i pratim primjer kako biti čovjek.

Hvala i njemu, onome koji me uvijek nesebično podržavao. Hvala ti što nisi dopustio da odustanem.

Hvala svim prijateljima, kolegama i slučajnim prolaznicima koji su bili dio mojih studentskih dana i zbog kojih su ove tri godine prošle upravo tako kako su i prošle. Jer da je bilo drugačije, ne bi valjalo.

Hvala tebi, koja si se izborila sa svim nedaćama i dogurala do cilja.

## Prijava završnog rada

FAKULTET ZDRAVSTVENIH STUDIJA  
SVEUČILIŠTA U RIJEKI  
PREDDIPLOMSKI STRUČNI STUDIJ

Rijeka, 16.08.2023 g.

### Prijava završnog rada

Ime i prezime studenta Lea Čukić

Studij 2. vanredni stručni studij - sestrištvo

Ime i prezime mentora, katedra (nastavno zvanje, znanstveno-nastavno zvanje, suradnik u suradničkom zvanju, magistar struke) prof. dr. sc. Igor Prpić, dr. med.

Ime i prezime komentora, katedra (nastavno zvanje, znanstveno-nastavno zvanje, suradnik u suradničkom zvanju, magistar struke) ∅

Naziv rada na hrvatskom jeziku Pojavnost kromosomskih promjena u djece s poremećajem iz spektra autizma

Naziv rada na engleskom jeziku Appearance of chromosomal changes in children with autism spectrum disorder

Rad je (zaokružiti): a) pregledni  b)  istraživački

### Popunjava mentor

Datum obrane završnog rada (okvirni datum) 05.09.2023 g.

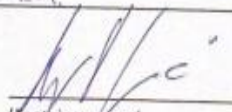
Kao mentorica/mentor u izradi navedenog završnog rada, suglasna/suglasan sam da se isti preda te da se nastavi postupak njegove ocjene i obrane.

U Povjerenstvu za ocjenu i obranu ZAVRŠNOG RADA predlažem:

Predsjednik povjerenstva naslovni. ru. prof. prim. dr. sc. Radenka Kurumović Šumpić, dr. med.

Član povjerenstva doc. dr. sc. Inge Klarić-Cicvarić

Član povjerenstva prof. dr. sc. Igor Prpić, dr. med.

  
(potpis mentora)

Prijava se predaje mjesec dan prije obrane završnog rada.  
Obrazac ispuniti čitko.

\*Prijava bez original potpisa mentora neće se uvažiti

# Odobrenje etičkog povjerenstva KBC Rijeka

**KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR RIJEKA**  
**ETIČKO POVJERENSTVO**

Krešimirovu 42, 51000 Rijeka,  
Tel: +385 (0)51 658-808, Fax: +385 (0)51 658-502



## ODOBRENJE ETIČKOG POVJERENSTVA

**Predmet:** istraživanje u svrhu izrade završnog rada

**Pojavnost kromosomskih promjena u djece s poremećajem iz spektra autizma**

**Glavni istraživač:** Rea Čukić  
**Mentor:** prof.dr.sc. Igor Prpić, dr.med.

**Mjesto istraživanja:** KBC Rijeka, Klinika za pedijatriju

**Pregledani dokumenti:**

- Zamolba
- Opis istraživanja
- Suglasnost predstojnice Klinike za pedijatriju
- Suglasnost mentora

**PROVOĐENJE ISTRAŽIVANJA: ODOBRENO**

**NA SJEDNICI SUDJELOVALI:**  
izv.prof.dr.sc. Ivan Bubić, dr.med.  
izv.prof.prim.dr.sc. Dean Markić, dr.med.  
izv.prof.dr.sc. Goran Poropat, dr.med.  
Ivana Arapović Iskra, mag.iur.

Klasa: 003-05/23-1/83  
Ur.broj: 2170-29-02/1-23-2

Rijeka, 7. srpnja 2023.g.

**Etičko povjerenstvo KBC-a Rijeka:**  
Zamjenik predsjednice Povjerenstva  
izv.prof.dr.sc. Ivan Bubić, dr.med.

## Izvješće o provedenoj provjeri izvornosti studentskog rada

# FZSR

# UNIRI

### Izvješće o provedenoj provjeri izvornosti studentskog rada

#### Opći podatci o studentu:

Sastavnica	Fakultet zdravstvenih studija
Studij	Prijediplomski studij sestrinstva
Vrsta studentskog rada	Završni rad
Ime i prezime studenta	Rea Čukić
JMBAG	351011918

#### Podatci o radu studenta:

Naslov rada	Pojavnost kromosomskih promjena u dlakavoparamedijem iz spektra autizma
Ime i prezime mentora	Prof. dr. sc. Igor Prpić, dr. med.
Datum predaje rada	30.06.23
Identifikacijski br. podneska	2150020182
Datum provjere rada	23. kolovoza 2023.
Ime datoteke	ReaCukic_sestrinstvo-zavr_nirad.docx
Velčina datoteke	1.96M
Broj znakova	35 117
Broj riječi	5835
Broj stranica	33

#### Podudarnost studentskog rada:

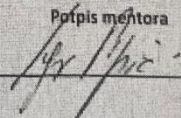
Podudarnost (%)	11,00%
-----------------	--------

#### Izjava mentora o izvornosti studentskog rada

Mišljenje mentora	
Datum izdavanja mišljenja	24. kolovoza 2023.
Rad zadovoljava uvjete izvornosti	<input checked="" type="checkbox"/>
Rad ne zadovoljava uvjete izvornosti	<input type="checkbox"/>
Obrazloženje mentora (po potrebi dodati zasebno)	

Datum  
24. kolovoza 2023.

Potpis mentora



## Izjava mentora o etičnosti istraživanja

KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR RIJEKA  
KLINIKA ZA PEDIJATRIJU

Rea Čukić

KBC Rijeka, Klinika za pedijatriju

Zavod za dječju neurologiju i dječju psihijatriju

Istarska 43, 51000 Rijeka

cukicrea70@gmail.com

### Izjava mentora o etičnosti istraživanja

Izjavljujem i potpisom potvrđujem, kao mentor predloženog istraživanja [Pojavnost kromosomskih promjena u djece s poremećajem iz spektra autizma] kojeg u izradi svog [završnog rada] provodi [Rea Čukić] [Izvanredni stručni studij sestrinstva], kako je predloženo istraživanje u potpunosti u skladu s etičkim standardima propisanim za istraživanja u medicini i zdravstvu, uključujući osnove dobre kliničke prakse, Helsinšku deklaraciju, Zakon o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske (NN 150/08, 71/10, 139/10, 22/11, 84/11, 154/11, 12/12, 35/12, 70/12, 144/12, 82/13, 159/13, 22/14, 154/14), Zakon o zaštiti prava pacijenata Republike Hrvatske (NN 169/04, 37/08) i Zakon o zaštiti osobnih podataka (GDPR).

Kao mentor predloženog istraživanja obvezujem se nadzirati provođenje samog istraživanja, kao i izradu [završnog rada] pristupnika.

Mentor:

prof. dr sc. Igor Prpić, dr. med.

KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR RIJEKA  
KLINIKA ZA PEDIJATRIJU  
ZAVOD ZA DJEČJU NEUROLOGIJU I DJEČJU PSIHIJATRIJU  
Istarska 43, 51000 Rijeka  
T: +385 (0)51 231 111  
F: +385 (0)51 231 112  
E: kbc@kbc-rijeka.hr



**Mentor rada: prof.dr.sc. Igor Prpić, dr.med.**

**Završni rad obranjen je dana 05.09.2023.g. na Fakultetu zdravstvenih studija**

**Sveučilišta u Rijeci pred povjerenstvom u sastavu:**

**1. Naslovni.izv.prof.prim.dr.sc.Radenka Kuzmanić Šamija, dr.med.**

**2. Doc.sc.Inge Vlašić-Cicvarić**

**3. Prof.dr.sc.Igor Prpić, dr.med**

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Terminologija poremećaja iz spektra autizma .....	1
1.2. Epidemiologija poremećaja iz spektra autizma .....	2
1.3. Patogeneza poremećaja iz spektra autizma.....	3
1.4. Dijagnostika poremećaja iz spektra autizma.....	4
2. CILJEVI I HIPOTEZE .....	6
2.1. Ciljevi istraživanja: .....	6
2.2. Hipoteze istraživanja:.....	6
3. ISPITANICI I METODE.....	7
3.1. Ispitanici.....	7
3.2. Postupak.....	7
3.3. Statistička obrada podataka.....	7
3.4. Etički aspekti istraživanja .....	8
4. REZULTATI.....	9
5. RASPRAVA .....	14
6. ZAKLJUČAK.....	17
7. LITERATURA .....	18
8. PRIVITAK.....	21
PRIVITAK A : Popis ilustracija .....	21
9. KRATAK ŽIVOTOPIS PRISTUPNIKA .....	22

## SAŽETAK

Poremećaj iz spektra autizma (PSA) klinički je i etiološki heterogen neurorazvojni poremećaj karakteriziran ranim nedostatkom socijalne komunikacije i interakcije te neobično ograničenim i ponavljajućim repertoarom ponašanja i interesa. PSA je povezan sa značajnim teretom gubitka zdravlja tijekom životnog vijeka. Unatoč široko rasprostranjenoj pažnji na izrazitom povećanju prijavljene prevalencije PSA tijekom posljednja 3 desetljeća, identifikacija i kvantifikacija slučajeva i dalje je složena.

**Cilj istraživanja:** Ciljevi istraživanja u ovom završnom radu bili su istražiti vjerojatnost kromosomskih promjena u djece s PSA, te analizirati spolnu raspodjelu u djece s autizmom i istražiti utjecaj termina poroda na razvoj autizma

**Ispitanici i metode:** Istraživanje je provedeno retrospektivno u razdoblju od 2019. do 2022. godine. Podatci korišteni u istraživanju dobiveni su iz bolničkog informacijskog sustava KBC Rijeka, Klinike za pedijatriju. U istraživanju je uključeno 114 ispitanika.

**Rezultati:** U istraživanju su korišteni podaci od ukupno 114 djece s poremećajem iz spektra autizma u dobi od 2.5 godine do 15 godina, s prosječnom dobi od 5.5 godina. Kod postavljanja dijagnoze, promjene u kariotipu su zabilježene kod 2.44% (2 od 82 ispitanika) djece s poremećajem iz spektra autizma. Komparativnom hibridizacijom genoma na mikropostroju (aCGH), dokazane su promjene u u jednom od 7 ispitanika (14.29%) djece. Pozitivan nalaz na fragilni X sindrom imalo je 5,56% djece (5 od 90 ispitanika). Prosječna dob postavljanja dijagnoze bila je 3 godine. U istraživanju su prevladali ispitanici muškog spola (76,32%). U proučavanju utjecaja termina poroda na autizam, korišteni su podaci od ukupno 110 djece, pri čemu je veći broj djece (92,73%) rođen u terminu.

**Zaključak:** Ukupan prosječni postotak kromosomskih promjena, uzimajući u obzir različiti broj obrađenih nalaza po svakom parametru, iznosio je 4.47%. što je sukladno rasponu između 2% do 15%, na što upućuju i druga istraživanja. Dobivena spolna raspodjela, ne razlikuje se od drugih istraživanja istoimene tematike. U našem uzorku velikim udjelom prevladavaju terminski rođena djeca.

**Ključne riječi:** autizam, poremećaj iz spektra autizma, genetika, epigenetika, heterogenost

## **ABSTRACT**

Autism spectrum disorder (ASD) is a clinically and etiologically heterogeneous neurodevelopmental disorder characterized by an early lack of social communication and interaction and an unusually limited and repetitive repertoire of behaviors and interests. ASD is associated with a significant lifetime burden of health loss. Despite widespread attention to the marked increase in the reported prevalence of ASD over the past 3 decades, identification and quantification of cases remains complex.

**Research objective:** The research objectives in this final paper were to investigate the probability of chromosomal changes in children with ASD, and to analyze the gender distribution in children with autism and to investigate the influence of the date of birth on the development of autism

**Respondents and methods:** The research was conducted retrospectively in the period from 2019 to 2022. The data used in the research were obtained from the hospital information system of KBC Rijeka, Clinic for Pediatrics. 114 subjects were included in the research.

**Results:** The research used data from a total of 114 children with autism spectrum disorders aged 2.5 to 15 years, with an average age of 5.5 years. At diagnosis, karyotype changes were recorded in 2.44% (2 out of 82 subjects) of children with autism spectrum disorder. By comparative hybridization of the genome on the microarray (aCGH), changes in one of the 7 subjects (14.29%) of the children were proven. 5.56% of children (5 out of 90 subjects) had a positive diagnosis of fragile X syndrome. The average age of diagnosis was 3 years. In the research, male respondents predominated (76.32%). In the study of the influence of the date of birth on autism, data from a total of 110 children were used, whereby the majority of children (92.73%) were born on time.

**Conclusion:** The total average percentage of chromosomal changes, taking into account the different number of processed findings for each parameter, was 4.47%. which is in line with the range between 2% and 15%, as indicated by other studies. The obtained gender distribution does not differ from other research on the same topic. In our sample, a large proportion of children born at term predominate.

**Key words:** autism, autism spectrum disorder, genetics, epigenetics, heterogeneity

## 1. UVOD

Poremećaji iz spektra autizma (PSA) poznati i pod nazivom pervazivni razvojni poremećaj, posljednjih godina iziskuju sve veći interes znanstvenika zbog sve veće prevalencije, vrlo različitih fenotipskih karakteristika i neuropsihijatrijskih simptoma (1). PSA obuhvaća heterogenu skupinu djece s nedostatkom verbalnog i neverbalnog jezika, socijalne komunikacije te s ograničenim repertoarom aktivnosti ili ponavljajućih ponašanja (1). Pojam autizam prvi u psihijatriju uvodi E. Bleuler 1911., dok autistični poremećaj prvi puta opisuje američki psihijatar L. Kanner 1943. i naziva ga infantilnim autizmom, sukladno simptomima i dobi u kojoj se pojavljuje (2). PSA su biološki zasnovani poremećaji koji se očituju u tri domene (3):

- 1) poremećaj razvoja verbalne i neverbalne komunikacije
- 2) poremećaj društvene komunikacije i društvene interakcije
- 3) ograničeno ponavljanje istih obrazaca ponašanja, interesa i aktivnosti poznato kao tzv. repetitivno ponašanje

PSA jedan je od najraširenijih neurorazvojnih poremećaja, koji pogađa otprilike 1 od 59 djece (3). PSA je genetski heterogen i može biti uzrokovan i nasljednim i de novo varijacijama gena. U proteklom desetljeću identificirane su stotine gena koji doprinose ozbiljnim nedostacima u komunikaciji, društvenoj kogniciji i ponašanju koje pacijenti često doživljavaju. Međutim, oni čine samo 10-20% slučajeva autizma, a pacijenti sa sličnim patogenim varijantama mogu se dijagnosticirati na vrlo različitim razinama spektra (3). Autizam se javlja tijekom prvih godina života, iako simptomi možda neće biti u potpunosti vidljivi ili prepoznati sve do kasnije dobi. Izraz „spektar poremećaja“ proizlazi iz toga što se određeni simptomi kod djece mogu pojaviti ranije ili kasnije s težom ili lakšom ekspresijom kliničke slike u svim aspektima od socijalne komunikacije i interakcije do ponavljajućih aktivnosti i obrazaca ponašanja i razvoja interesa prema okolini (3). Približno jedna četvrtina djece pokazuje prve simptome i znakove poremećaja iz područja komunikacijskih i socijalnih vještina između 15 i 24 mjeseca starosti (3). Regresija samih vještina može biti postepena ili nagla, ili pak se može pojaviti u sklopu razvojnog kašnjenja djeteta.

### *1.1. Terminologija poremećaja iz spektra autizma*

PSA je bihevioralno definiran kompleksni neurorazvojni poremećaj (9). Dijagnoza PSA temelji se na opažanjima i procjenama ponašanja korištenjem kriterija dijagnostičkog i

statističkog priručnika za mentalne poremećaje, peto izdanje (DSM-5) (1) ili Međunarodne klasifikacije bolesti, 11. izdanje (ICD-11) (9). Iako su DSM i ICD vrlo korisni u određivanju je li ponašanje određene osobe u skladu s danom dijagnozom, oni ne govore o etiologiji ili utjecaju istodobnih stanja na bihevioralni fenotip ili prezentaciju (9). Prijavljeno je da genetski sindromi, definirane mutacije i varijacije broja de novo kopija čine gotovo 10% do 20% slučajeva unutar PSA (9). Iako su revizije dijagnostičkih kriterija uvedenih prije nekoliko godina u DSM-5 (1) ažurirale PSA iz konceptualne i praktične perspektive, ostaju nedoumice u pogledu terminologije i dijagnoze stanja kod osoba s intelektualnim teškoćama. Pojednostavljena dijagnoza PSA, koja je spojila prethodne dijagnoze u jedan poremećaj, dovela je do njegove upotrebe u množini (poremećaji iz spektra autizma) za različite svrhe (9). Prema najnovijoj klasifikaciji (DSM-V, 2013) dotadašnja kategorija Pervazivni razvojni poremećaji, određuje se jednim poremećajem – poremećajem iz spektra autizma. Danas se ova klasifikacija standardno koristi u dijagnostici poremećaja autističnog spektra.

## ***1.2. Epidemiologija poremećaja iz spektra autizma***

Epidemiološka istraživanja pokazuju trend povećanja godišnje prevalencije PSA. Osim stvarnog porasta prevalencije PSA, niz drugih razloga, kao što je šira definicija samog poremećaja, promjene u dijagnostičkim kriterijima i alatima za probir, pomaci u istraživačkim metodama i povećana svijest o autizmu, sugerirano doprinose tome fenomenu. Procjene prevalencije autizma bile su 0,4% u 1970-ima te su došle na 1-2% tijekom 2020 (5). Povećanje se uvelike objašnjava proširenjem dijagnostičkih kriterija na osobe bez intelektualnih oštećenja i s blažim oštećenjima te povećanom sviješću i prepoznavanjem autističnih osobina (4). Postoje izražene razlike u autizmu. Omjer muškaraca i žena je približno 4:1 u kliničkim i zdravstvenim registrima, ali bliži 3:1 u studijama opće populacije s aktivnim pronalaženjem slučajeva i 1–2:1 u studijama osobe s umjerenim do teškim intelektualnim oštećenjem (5). Pridruženi poremećaji su pravilo, a ne iznimka, procjenjuje se da pogađaju najmanje 70% osoba s autizmom od djetinjstva (6). PSA pogađa sve etničke i socioekonomske skupine.

Epidemiološke studije pokazale su brzi porast prevalencije PSA posljednjih godina, s prevalencijom četiri do pet puta većom u dječaka nego u djevojčica (7). Prosječna prevalencija PSA u Aziji, Europi i Sjevernoj Americi procjenjuje se na 1% (8). Prema izvješću Centra za kontrolu i prevenciju bolesti (CDC) u Sjedinjenim Državama, prevalencija PSA među 8-godišnjom djecom bila je 1 od 59 u 2014. i 1 od 54 u 2016. (7). Prijavljena je prevalencija PSA u

djece i adolescenata u Sjedinjenim Državama u razdoblju 2014. – 2016. bila je 2,5% (8). CDC je tijekom 2023. godine izvijestio je da otprilike 1 od 36 djece u SAD-u ima dijagnostičan poremećaj iz spektra autizma (PSA), prema podacima iz 2020. godine (7). U Aziji je prijavljeno da je prevalencija PSA 3,9%, s prevalencijom od 0,14 do 2,9% u arapskim zemljama oko Perzijskog zaljeva (7). Važno je dobiti točnu procjenu prevalencije autizma kako bi se ranije mogle identificirati ranjive skupine te geografski i ekološki čimbenici rizika koji mogu dovesti do razvoja samog poremećaja.

### ***1.3. Patogeneza poremećaja iz spektra autizma***

Autizam nije pojedinačni poremećaj, već spektar povezanih poremećaja sa zajedničkom jezgrom simptoma definiranih nedostatkom u komunikaciji, socijalnom reciprocitetu i ponavljajućim, stereotipnim ponašanjima (10). PSA je karakteriziran ranim povećanjem volumena mozga i kortikalne debljine tijekom djetinjstva i ranih godina (2-4 godine) u mladim autističnim muškaraca i žena, nakon čega slijedi ubrzana stopa smanjenja veličine, a možda i degeneracija, od adolescencije do kasne srednje dobi (10). U većini slučajeva, ovaj nenormalni rast mozga ne događa se pri rođenju, već se razvija tijekom prve 2 godine života nakon rođenja. Nakon ranog postnatalnog prekomjernog rasta mozga slijedi zaustavljanje rasta. Budući da nema poznatog neurobiološkog mehanizma kod ljudi koji bi tijekom postnatalnog života mogao generirati veliki višak frontalnih kortikalnih neurona, velika veličina ovog viška najvjerojatnije je posljedica disregulacije formiranja slojeva i diferencijacije neurona specifične za sloj u prenatalnim razvojnim fazama (10). Stoga je vrhunac razdoblja za otkrivanje i proučavanje rane biološke osnove autizma od prenatalnog života do prve tri godine nakon rođenja. Čini se da je neka sezonska cikličnost povezana s postotkom djece pogođene poremećajem autističnog spektra, intelektualnim teškoćama i ograničenjima učenja, pri čemu su stope najveće za djecu začetu u zimskim mjesecima, a najniže za onu začetu tijekom ljeta (11). Začeće u zimskoj sezoni povezano je sa 6% povećanim rizikom od pojave PSA u usporedbi s ljetom (12).

Studije obitelji i blizanaca pokazale su da približno 10% djece ima dijagnozu PSA kao dio drugih genetskih ili neuroloških poremećaja, kao što je fragilni X sindrom (13). Štoviše, ako obitelj već ima autistično dijete, mogućnost rođenja drugog djeteta s autizmom povećava se 25 puta u usporedbi s općom populacijom (13). Studije s blizancima sugerirale su da jednojajčani (identični) blizanci imaju 60-90% podudarnosti da imaju autizam, dok dizigotni (neidentični) blizanci imaju 0-24% manji rizik (14). Nadalje, rizik od PSA može biti povećan strukturnim

varijacijama ili mutacijama (14). Budući da je poremećaj heterogen, teško je precizno identificirati temeljnu genetiku.

#### **1.4. Dijagnostika poremećaja iz spektra autizma**

Dijagnostika samog poremećaja autističnog spektra vrlo je složena. Temelji se na kliničkim karakteristikama, detaljnoj anamnezi, točnije heteroanamnezi od roditelja ili skrbnika, fizikalnom pregledu te na temelju vještine zapažanja liječnika koji uočava promijene u ponašanju djeteta (16). Kod djece koja imaju promijene ponašanja u vidu nedostatka društvene ili socijalne interakcije i komunikacije, ograničene, ponavljajuće obrasce ponašanja, interesa i aktivnosti treba posumnjati na poremećaj iz spektra autizma. Sama dijagnostika se temelji na klinički-opservacijskim kriterijima uz korištenje i pomoć dijagnostičkih kriterija u cilju isključivanja mogućih progresivnih neurodegenerativnih bolesti. (17).

Otkako je autizam identificiran kao dijagnoza, medicinska i znanstvena zajednica uložile su ogromne napore u utvrđivanje čimbenika rizika i etiologije same bolesti. Velik broj istraživanja ima za cilj istražiti kromosomske promjena kod djece s PSA, te određene okolišne čimbenike koji mogu ukazati na sam razvoj poremećaja.

Najčešće metode koje se koriste uključuju analizu kariotipa, komparativna hibridizacija genoma na mikropostroju (aCGH- eng. (eng. *microarray-based comparative genomic hybridisation*) te molekularno testiranje na sindrom fragilnog X kromosoma – FRAXA (17). Kariotip opisuje sveukupni broj kromosoma u stanici i kako izgledaju pod mikroskopom te predstavlja kromosomski komplet jedne osobe (18). Kariotip analizira stanice u diobi, kada su kromosomi vidljivi pod mikroskopom, te dobivamo kromosomsku sliku organizma – parove kromosoma raspoređene prema veličini i izgledu (18).

aCGH (eng. *microarray-based comparative genomic hybridisation*)- komparativna hibridizacija genoma na mikropostroju nova je tehnologija iz genetike koja se koristi kod dijagnostike genomskih i kromosomskih abnormalnosti kod autizma (17). Danas se aCGH koristi kao standardna pretraga u evaluaciji djece sa kongenitalnim anomalijama, dizmorfizmom, globalnim kašnjenjem u psihomotornome razvoju, autizmu i drugim poremećajima iz autističnog spektra, epilepsijom i drugim genetičkim sindromima (17). Molekularni kariotip ili kariotip visoke rezolucije može prepoznati male delecije i duplikacije kromosoma, a radi se kod indikacija poput zaostatka u razvoju, teškoća u učenju, poremećaja iz spektra autizma ili dismorfije (18).



FRAXA označava molekularno testiranje na sindrom fragilnog X kromosoma (18).

S obzirom na to da se procjenjuje da se znatan udio genetske sklonosti autizmu može objasniti kumulativnim učinkom velikog broja uobičajenih simptoma ponašanja, poligenski rezultati postali su sve popularniji kao potencijalni biomarkeri.

Provođenje ovog istraživanje može biti značajno na razini Republike Hrvatske jer je usmjereno na problematiku neurorazvojnog poremećaja kao kroničnog cjeloživotnog stanja, a koji je u porastu. Nadamo se da će ovo istraživanje pridonijeti boljem razumijevanju etiologije nastanka ovog stanja jer doprinosi upoznavanju čimbenika rizika koji sudjeluju u razvoju autizma.

## **2. CILJEVI I HIPOTEZE**

### ***2.1. Ciljevi istraživanja:***

- C1. Istražiti vjerojatnost kromosomskih promjena u djece s PSA
- C2. Analizirati spolnu raspodjelu u djece s autizmom
- C3. Istražiti utjecaj termina poroda na razvoj autizma

### ***2.2. Hipoteze istraživanja:***

- H1. Kromosomske promjene u djece s PSA su relativno rijetke i iznose 5%-10%
- H2. Autizam se češće javlja u djece muškog spola
- H3. Pojavnost autizma češća je u prijevremeno rođene djece

### **3. ISPITANICI I METODE**

#### ***3.1. Ispitanici***

Istraživanje je provedeno retrospektivnom analizom medicinske dokumentacije iz bolničkog informacijskog sustava KBC Rijeka, Klinike za pedijatriju. Metoda koja je korištena u ovom istraživanju je prigodni uzorak, odnosno namjerni uzorak koji je uključivao 114 ispitanika s potvrđenom dijagnozom poremećaj iz spektra autizma prema DSM-V kriterijima (9). Provedeni uzorak ispitanika promatran je u razdoblju od 2019. do 2022. godine i uključivao je 114 ispitanika.

#### ***3.2. Postupak***

Podaci u ovom istraživanju prikupljeni su retrospektivno iz bolničkog informacijskog sustava KBC Rijeka, Klinika za pedijatriju unutar 3 godine. Podaci su individualno obrađivani za svakog ispitanika. Korišteni podaci u ovom istraživanju bili su specijalistički (neuropedijatar) i laboratorijski nalazi. Iz medicinske dokumentacije analizirani su podaci o terminu poroda ispitanika, njihovoj dobi kada su se javili na testiranje, te spol ispitanika. Također su analizirane učinjene genske i kromosomske pretrage u djece s dokazanim PSA koje su uključivale kariotip, aCGH i FRAXA. Na temelju medicinske dokumentacije dobiveni su podaci kada je postavljena dijagnoza te koliko je vremena prošlo od pojave prvih simptoma do postavljanja dijagnoze.

Podaci su analizirani retrospektivno iz bolničkog informacijskog sustava, pa tako ispitanici nisu izravno sudjelovali u istraživanju i nije bila potreba dozvala autora za njihovo sudjelovanje. Kriterij uključenosti uključivao je specijalistički pregled, te daljnju laboratorijsku obradu.

#### ***3.3. Statistička obrada podataka***

Podaci dobiveni statističkom analizom prikazat će se grafički i tablično, a za obradu rezultata korištene su deskriptivne i analitičke statističke metode. Kako bi se ispitala učestalost kromosomskih promjena u djece s poremećajem iz spektra autizma, u postotcima će biti izračunati dijagnostički doprinos laboratorijskih parametara koji ukazuju na prisutnost kromosomskih promjena. Nadalje, razlike u učestalosti autizma ovisno o spolu odrediti će se  $\chi^2$  (hi-kvadrat) testom. Utjecaj termina poroda na razvoj autizma također će se ispitati pomoću  $\chi^2$  (hi-kvadrat) testa. Podaci će se testirati na razini statističke značajnosti od 5%, odnosno rezultati na razini vjerojatnosti koja je manja od 5% ( $p < 0,05$ ) smatrat će se statistički značajnim.

Cjelokupna statistička analiza podataka biti će provedena pomoću statističkog programa IBM SPSS Statistics 20.

### ***3.4. Etički aspekti istraživanja***

Istraživanje je u skladu s etičkim standardima propisanim za istraživanja u medicini i zdravstvu, uključujući osnove dobre kliničke prakse, Helsinšku deklaraciju, Zakon o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske (NN 150/08, 71/10, 139/10, 22/11, 84/11, 154/11, 12/12, 35/12, 70/12, 144/12, 82/13, 159/13, 22/14, 154/14), Zakon o zaštiti prava pacijenata Republike Hrvatske (NN 169/04, 37/08) i Zakon o zaštiti osobnih podataka (GDPR). Za ovo retrospektivno istraživanje niskog rizika dobivena je suglasnost i dozvola ustanove (KBC Rijeka). Pristup podacima imat će istraživačica i mentor završnog rada.

#### 4. REZULTATI

##### Vjerojatnost kromosomskih promjena u djece s poremećajem iz spektra autizma

Kako bi se odredila vjerojatnost kromosomskih promjena kod djece s PSA, u postotcima je izračunat dijagnostički doprinos s obzirom na tri laboratorijska parametra (kariotip, aCGH, FRAXA), rezultati su prikazani u tablici 1.

Tablica 1. Rezultati dijagnostičkog doprinosa kariotip, aCGH i FRAXA u ispitivane skupine

	N (analizirani nalazi)	<b>Pozitivan nalaz</b>	Negativan nalaz	Nalaz nije pristigao	Nepoznato/nije rađeno	<b>Dijagnostički doprinos (%)</b>
<b><i>Kariotip</i></b>	82	2	80	21	11	<b>2.44%</b>
<b><i>aCGH</i></b>	7	1	6	97	10	<b>14.29%</b>
<b><i>FRAXA</i></b>	90	5	85	13	11	<b>5.56%</b>

Iz tablice 1 možemo iščitati kako su kod utvrđivanja kariotipa kromosomske promjene zabilježene kod 2.44% djece s poremećajem iz spektra autizma. Što se tiče komparativne hibridizacije genoma na mikropostorju (aCGH), pozitivan nalaz dobiven je za 14.29% obrađene djece. FRAXA molekularno testiranje sindroma fragilnog X kromosoma u ovom je slučaju dokazano kod 5.56% djece.

Ukupan prosječni postotak kromosomskih promjena, uzimajući u obzir različiti broj obrađenih nalaza po svakom parametru, iznosi 4.47%.

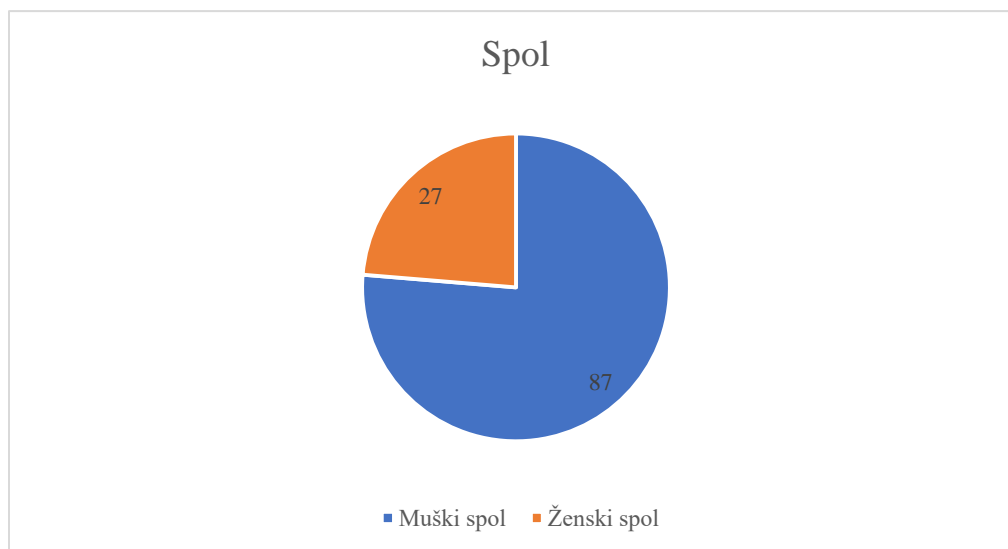
U istraživanju su korišteni podaci od ukupno 114 djece s PSA u dobi od 2.5 godine do 15 godina, s prosječnom dobi od 5.5 godina ( $M=5.57$ ,  $SD=1.853$ ). Razdoblje postavljanja dijagnoze bilo je u rasponu od 2 godine do 8 godina, a prosječna dob postavljanja dijagnoze bila je 3 godine ( $M=3.07$ ,  $SD=1.320$ ), što nam prikazuje tablica 2. Od ukupnog broja djece, za 10 djece zabilježeno je odustajanje od obrade.

Tablica 2. Prikaz dobne i spolne raspodjele ispitanika

	Dobni raspon	M	SD
<i>Dob sudionika</i>	2.5 god. – 15 god.	5.57 god.	1.853
<i>Dob postavljanja dijagnoze</i>	2 god. – 8 god.	<b>3.07 god.</b>	1.320

Spolna raspodjela djece s poremećajem iz spektra autizma, iz slike 1, pokazuje nam kako je od ukupnog uzorka djece (N=114), njih 27 bilo je ženskog spola (23.68%), dok je 87 bilo muškog spola (76.32%)

Slika 1. Prikaz raspodjele djece s autizmom po spolu



Slika 1 pokazuje nam kako u korištenom uzorku djece s poremećajem iz spektra autizma značajno više prevladava muški spol. Pomoću  $\chi^2$  testa provjereno je odstupa li dobivena spolna raspodjela od jednolike spolne raspodjele.

Tablica 3. Rezultati  $\chi^2$  testa za spolnu raspodjelu

	$f_0$	$f_t$	$\chi^2 = \sum (f_0 - f_t)^2 / f_t$
<b>Ženski spol</b>	27	57	<b><math>\chi^2=31.58</math></b> <b><math>df=1</math></b> <b><math>p&lt;.05</math></b>
<b>Muški spol</b>	87	57	

Napomena:  $f_0$  – opažena frekvencija;  $f_t$  – očekivana frekvencija;  $\chi^2$  - hi-kvadrat;  $df$  – stupnjevi slobode;  $p$  – razina značajnosti

Ako se testira značajnost na razini 5%, vrijednost  $\chi^2$  koju smo dobili ( $\chi^2=31.58$ ,  $df=1$ ,  $p<.05$ ) veća je od granične vrijednosti od 3.84 te se može zaključiti kako se opažene frekvencije muške i ženske djece razlikuju statistički značajno od jednolikih frekvencija za oba spola, tablica 3.

Također, pomoću  $\chi^2$  testa korisno je provjeriti odstupa li naša dobivena spolna raspodjela djece s poremećajem iz spektra autizma od one koja bi se prema prethodnim studijama očekivala u populaciji. Tako se, primjerice, može odrediti odstupa li dobivena spolna raspodjela od zabilježenog omjera muškaraca i žena s autizmom u kliničkim i zdravstvenim registrima, a koji je približno 4:1.

Tablica 4. Rezultati  $\chi^2$  testa s obzirom na očekivanu spolnu raspodjelu (4:1)

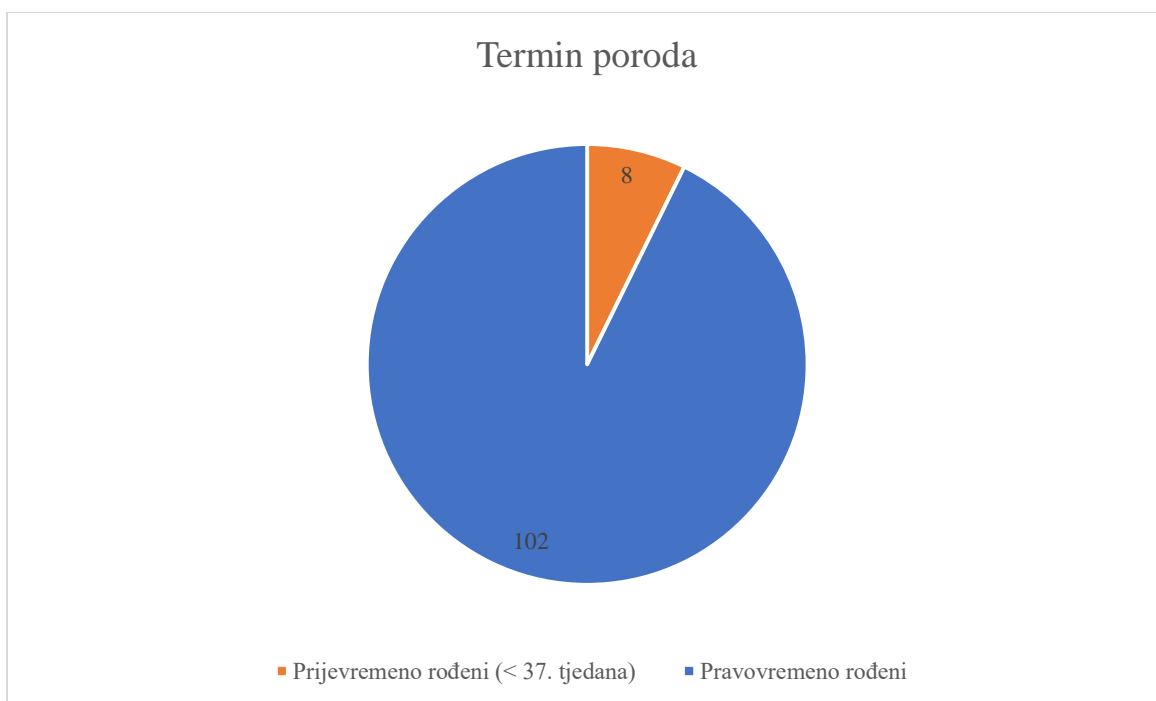
	$f_0$	$f_t$	$\chi^2 = \sum (f_0 - f_t)^2 / f_t$
<b>Ženski spol</b>	27	22.8	<b><math>\chi^2=0.97</math></b> <b><math>df=1</math></b> <b><math>p&gt;.05</math></b>
<b>Muški spol</b>	87	91.2	

Napomena:  $f_0$  – opažena frekvencija;  $f_t$  – očekivana frekvencija;  $\chi^2$  - hi-kvadrat;  $df$  – stupnjevi slobode;  $p$  – razina značajnosti

Dobivena vrijednosti  $\chi^2$  testa ( $\chi^2=0.97$ ,  $df=1$ ,  $p>.05$ ) nije statistički značajna, što znači da naš dobiveni uzorak (koji čini 76,32% muške djece te 23,68% ženske djece) ne odstupa od proporcije koja bi se očekivala prema standardnim kliničkim i zdravstvenim registrima (muško/ženski omjer - 4:1) koji uključuju značajno veći broj ispitanika, tablica 4.

## Termin poroda u skupini djece s PSA

U proučavanju utjecaja termina poroda na autizam, korišteni su podaci od ukupno 110 djece (N=110). Za 3 djeteta ne postoje podaci o terminu poroda, a za 1 dijete majka nije sigurna u termin, stoga su oni izuzeti iz obrade. Dakle, od uzetog uzorka, 8 djece (7.27%) bilo je prijevremeno rođeno, odnosno s manje od 37 tjedana gestacije. S druge strane, ostala 102 djeteta (92.73%) rođena su na vrijeme, slika 2.



Slika 2. Raspodjela djece s autizmom prema terminu poroda

Iz provedene statističke obrade pomoću  $\chi^2$  testa ( $\chi^2=80.33$ ,  $df=1$ ,  $p<.05$ ), točnije rečeno, dobiveni omjer termina poroda, gdje je zabilježen znatno manji broj prijevremeno rođene djece, se statistički značajno razlikuje od omjera koji bismo očekivali kad bi i prijevremeno i pravovremeno rođena djeca imala jednaku vjerojatnost za dijagnozu autizma.



Tablica 5. Rezultati  $\chi^2$  testa za termin poroda

	$f_0$	$f_t$	$\chi^2 = \sum (f_0 - f_t)^2 / f_t$
<i>Prijevremeno rođeni</i>	8	55	$\chi^2 = 80.33$
<i>Pravovremeno rođeni</i>	102	55	$df = 1$ $p < .05$

*Napomena:*  $f_0$  – opažena frekvencija;  $f_t$  – očekivana frekvencija;  $\chi^2$  - hi-kvadrat;  $df$  – stupnjevi slobode;  $p$  – razina značajnosti

Utjecaj prijevremenog poroda na razvoj autizma u korištenom uzorku nije bilo moguće ispitati pomoću izračuna korelacije s obzirom na mali uzorak i vrstu korištenih podataka o ispitanicama u ovom istraživanju. Dakle, iako prethodne studije pokazuju kako prijevremeni porod češće dovodi do poremećaja iz spektra autizma, u ovom istraživanju nije bilo moguće točno definirati utječe li prijevremeni porod značajno na razvoj autizma te u kojoj mjeri.

## 5. RASPRAVA

U procesu dijagnostičke obrade PSA bile su korištene dijagnostičke metode. Najčešća dijagnostička metoda koja je bila korištena je aCGH, preko koje je prikazan najveći dobiveni postotak kromosomskih promjena, no treba napomenuti kako je obrađeno samo 7 nalaza, tj. velik broj nalaza aCGH nije pristigao. Na temelju testiranja na sindrom fragilnog X kromosoma (FRAXA), utvrđeno je 5.56% kromosomskih promjena. Dakle, može se zaključiti kako je vjerojatnost kromosomskih promjena kod djece s poremećajem iz spektra autizma, s obzirom na korištene laboratorijske parametre, relativno niska te je u rasponu između 2 i 15%. Iz navedenih podataka možemo vidjeti kako je aCGH dao najveći statistički doprinos u postavljanju dijagnoze kod ispitivane djece. Istraživanja iz svijeta pokazuju slične rezultate. Array-CGH (aCGH) nudi visoku dijagnostičku učinkovitost, u rasponu od 14-20 %, za osobe s neobjašnjivim poremećajima iz spektra autizma ili višestrukim kongenitalnim anomalijama (20). Dostupni dokazi upućuju na promjenu dijagnostičkog pristupa djeci s neuropsihijatrijskim poremećajima i/ili kongenitalnim anomalijama, ukazujući na aCGH kao citogenetski dijagnostički test prve razine (20). Iako PSA ima nasljednu komponentu u približno 90% slučajeva, genetski čimbenici koji su uključeni u patogenezu još uvijek su uglavnom nepoznati. Posljednjih je godina upotreba Array Comparative Genomic Hybridization (a-CGH) i sekvenciranja cijelog egzoma/genoma (WES/WGS) omogućila identificiranje uobičajenih i rijetkih varijacija broja kopija (CNV) ili varijanti jednog nukleotida (SNV) u gene koji kodiraju proteine uključene u razvoj mozga, koji igraju važnu ulogu u formiranju i funkcioniranju neurona i sinapsi, te se prepoznaju u otprilike 25-35% bolesnika s PSA-om (21).

U istraživanju koje je provedeno sudjelovalo je 114 ispitanika. Prema pokazanim rezultatima vidimo kako dobivena spolna raspodjela, u kojoj je zabilježen mnogo veći broj muške djece s poremećajem iz spektra autizma, statistički se značajno razlikuje od one koju bismo očekivali kad bi oba spola imala jednaku vjerojatnost za dijagnozu autizma. Studija koju su proveli Loomes i suradnici analizirala je 54 studije s 13.784.284 sudionika, od kojih je 53.712 imalo PSA (43.972 dječaka i 9.740 djevojčica) (5). Od djece koja ispunjavaju kriterije za PSA, pravi omjer muškaraca i žena nije 4:1, kao što se često pretpostavlja, nego je bliže 3:1 (5). Drugo istraživanje iz SAD-a pokazuje kako je ukupna prevalencija PSA bila je 27,6 na 1000 (jedno od 36) djece u dobi od 8 godina i bila je 3,8 puta veća među dječacima nego među djevojčicama (43,0 naspram 11,4) (20). Za 2020. u SAD-u je procijenjeno da jedno od 36 djece u dobi od 8

godina (otprilike 4% dječaka i 1% djevojčica) ima PSA (21). Istraživanje iz Japana u kojoj je sudjelovalo 559 djece, dijagnoza PSA postavljena je kod njih 87 (22). Prilagođena prevalencija PSA bila je 3,22% (95% interval pouzdanosti (CI) 2,66–3,76%) (22). Omjer muškaraca i žena u gruboj prevalenciji bio je 2,2:1 (22). Kumulativna incidencija PSA kod djece do 5 godina za sveukupne godine ispitivanja bila je 1,31% (95% CI 1,00–1,62%) (22). Čini se da postoji dijagnostička rodna pristranost, što znači da su djevojke koje ispunjavaju kriterije za PSA u nerazmjernom riziku da im klinička dijagnoza ne bude postavljena. Drugim riječima, mnogo veći broj muške djece u odnosu na žensku djecu dobiven ovim istraživanjem očekivan je i u skladu s prethodnim nalazima o spolnoj raspodjeli autizma.

U našem ispitivanju se pokazuje da je značajno veći broj terminsko rođene djece. Na temelju vidljivih podataka može se zaključiti kako se opažene frekvencije prijevremeno i na vrijeme rođene djece statistički značajno razlikuju od frekvencija koje bismo očekivali da postoji jednolika raspodjela. Istraživanja su većinom usmjerena prema čimbenicima rizika koji pokazuju kako prijevremeni porod češće dovodi do razvoja poremećaja iz spektra autizma nego porod na termin. Studija koju su 2020. godine proveli Allen i suradnici na kohorti od 871 djece rođene prije vremena i praćene od rođenja pokazala je kako je 43 djece (10,3%) dobilo je sigurnu dijagnozu PSA (23). Postojala je značajna korelacija između tjedna rođenja i rizika od PSA, s 22,6% djece s dijagnozom PSA kad su rođena u 25. tjednu, naspram 6% dijagnoza PSA u 31. tjednu prijevremenog rođenja (23). Za djecu rođenu nakon 32 tjedna, incidencija se smanjila na 8-12,5% (23). Utvrđena je jaka veza između ranijeg tjedna rođenja i povećanog rizika od autizma; rizik je ostao povišen tijekom prijevremenog rođenja dječaka (23). Korelacija između ranog tjedna rođenja i povećanog rizika za PSA primijećena je kod sve djece, ali naglašena kod žena, postupno se smanjujući kako tjedan rođenja napreduje; kod muškaraca rizik od PSA ostaje povišen tijekom bilo kojeg tjedna rođenja (23). Možemo reći kako je statistički značajno povećanje stope autizma sa svakim dodatnim tjednom prijevremenog rođenja. Prerano rođenje, definirano kao djeca rođena prije 37. tjedna gestacije, identificirano je kao jedan od okolišnih čimbenika rizika za PSA, bilo kao primarni čimbenik rizika ili dodatni rizik u obiteljima s bratom ili sestrom s PSA-om (24). U studiji koja je ispitivala korelaciju između autizma i nedonoščadi u Izraelu, autori su pronašli mnogo veću prevalenciju—10,3% PSA u nedonoščadi u usporedbi s poznatom općom incidencijom od 1,2-2% (25). To pokazuje da je nedonoščad jasan faktor rizika za razvoj poremećaja autističnog spektra. Opsežna studija provedena u Švedskoj

2011. godine otkrila je značajnu povezanost između autizma i nedonoščadi, no usredotočila se na cijelu kategoriju nedonoščadi (tj. rođenih prije 37. tjedna gestacije) (26). Možemo reći kako nam istraživanja pokazuju da su djevojčice uglavnom izložene riziku jer su rođene prerano, a dječaci imaju veću predispoziciju prema svom spolu, te su u znatno povećanom riziku čak i u kratkom roku gestacije. Većina istraživanja pokazuje kako je prijevremeni porod povezan je s povećanom stopom autizma u usporedbi s porodom koji se dogodi u terminu.

## 6. ZAKLJUČAK

Temeljem provedenoga istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Promjena kariotipa dokazana je 2,44% ispitanika
- Promjena aCGH dokazana je u 14,29% ispitanika
- Promjene u FRAXA parametru dokazane su kod 5,56% ispitanika
- Ukupan prosječni postotak kromosomskih promjena iznosi 4,47%
- Prema spolu prevladao je muški spol ispitanika (76.32%)
- Prosječna dob ispitanika bila 5,5 godina
- Prosječna dob postavljanja dijagnoze bio je 3 godine
- Utjecaj prijevremenog poroda na razvoj autizma u korištenom uzorku nije bilo moguće ispitati s obzirom na mali uzorak ispitanika
- Naši rezultati sukladni su sa istraživanjima iz Europe i svijeta koji pokazuju kako se autizma najčešće dijagnosticira kod djece muškog spola u dobi do 3 godine, te su najčešće promjene zabilježene na aCGH parametru
- Istraživanjem se dolazi do zaključka da je razvidan prostor za napredovanje kako bi se i na dalje unaprijeđivala kompletna obrada i analiza

## 7. LITERATURA

1. Ruggieri V, Arberas C. Trastornos generalizados del desarrollo. Aspectos clínicos y genéticos [Pervasive developmental disorders. Clinical and genetics aspects]. *Medicina (B Aires)*. 2007;67(6 Pt 1):569-85.
2. Carbone A, Dell'Aquila A. The Diagnosis of Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified: A Systematic Literature Review. *Children* [Internet] 2023;10(5):844.
3. KampiĆ K. ELEKTROENCEFALOGRAFIJA U DIJAGNOSTICI I PRAĆENJU DJECE AUTISTIČNOG SPEKTRA [Diplomski rad]. Rijeka: Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet; 2018 [pristupljeno 18.06.2023.]
4. Havdahl A, Niarchou M, Starnawska A, Uddin M, van der Merwe C, Warriier V. Genetic contributions to autism spectrum disorder. *Psychol Med*. 2021;51(13):2260-2273
5. Loomes R, Hull L, Mandy WPL. What Is the Male-to-Female Ratio in Autism Spectrum Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017;56(6):466-474.
6. Warriier V, Greenberg DM, Weir E, Buckingham C, Smith P, Lai MC, et al. Elevated rates of autism, other neurodevelopmental and psychiatric diagnoses, and autistic traits in transgender and gender-diverse individuals. *Nat Commun*. 2020;11(1):3959.
7. Salari N, Rasoulpoor S, Rasoulpoor S, Shohaimi S, Jafarpour S, Abdoli N, Khaledi-Paveh B, Mohammadi M. The global prevalence of autism spectrum disorder: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Ital J Pediatr*. 2022;48(1):112.
8. Pickles A, McCauley JB, Pepa LA, Huerta M, Lord C. The adult outcome of children referred for autism: typology and prediction from childhood. *J Child Psychol Psychiatry*. 2020;61(7):760-767.
9. Oberman LM, Kaufmann WE. Autism Spectrum Disorder Versus Autism Spectrum Disorders: Terminology, Concepts, and Clinical Practice. *Front Psychiatry*. 2020;11:484.
10. Beopoulos A, Géa M, Fasano A, Iris F. Autism spectrum disorders pathogenesis: Toward a comprehensive model based on neuroanatomic and neurodevelopment considerations. *Front Neurosci*. 2022;16:988735.

11. Mackay DF, Smith GC, Cooper SA, Wood R, King A, Clark DN, Pell JP. Month of Conception and Learning Disabilities: A Record-Linkage Study of 801,592 Children. *Am J Epidemiol.* 2016;184(7):485-493.
12. Zerbo O, Iosif AM, Delwiche L, Walker C, Hertz-Picciotto I. Month of conception and risk of autism. *Epidemiology.* 2011;22(4):469-75.
13. Almandil NB, Alkuroud DN, AbdulAzeez S, AlSulaiman A, Elaissari A, Borgio JF. Environmental and Genetic Factors in Autism Spectrum Disorders: Special Emphasis on Data from Arabian Studies. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(4):658.
14. Abrahams B.S, Geschwind D.H. Advances in autism genetics: On the threshold of a new neurobiology. *Nat. Rev. Genet.* 2008;9:341.
15. Engelhard MM, Henao R, Berchuck SI, Chen J, Eichner B, Herkert D, et al. Predictive Value of Early Autism Detection Models Based on Electronic Health Record Data Collected Before Age 1 Year. *JAMA Netw Open.* 2023;6(2):e2254303.
16. UpToDate Augustyn M, Autism spectrum disorder: Diagnosis [Internet] 21.studenii 2016. [pristup: 15.lipanj 2023.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/autism-spectrum-disorder-diagnosis>
17. Shaw-Smith C, Redon R, Rickman L et. Microarray based comparative genomic hybridisation (array-CGH) detects submicroscopic chromosomal deletions and duplications in patients with learning disability/mental retardation and dysmorphic features. *PubMed [Internet]* 2004 41(4):241-8.
18. O'Connor C. Karyotyping for chromosomal abnormalities. *Nature Education* 2008;1(1):27
19. Maenner MJ, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2016. *MMWR Surveill Summ.* 2020;69(4):1-12.
20. Cappuccio G, Vitiello F, Casertano A, Fontana P, et al. New insights in the interpretation of array-CGH: autism spectrum disorder and positive family history for intellectual disability predict the detection of pathogenic variants. *Ital J Pediatr.* 2016;42:39.

21. Mozzillo E, Cozzolino C, Genesisio R, et al. Mulibrey nanism: Two novel mutations in a child identified by Array CGH and DNA sequencing. *Am J Med Genet A*. 2016;170(8):2196-
22. Maenner MJ, et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2020. *MMWR Surveill Summ*. 2023;72(2):1-14.
23. Saito M, Hirota T, Sakamoto Y, et al. Prevalence and cumulative incidence of autism spectrum disorders and the patterns of co-occurring neurodevelopmental disorders in a total population sample of 5-year-old children. *Mol Autism*. 2020;11(1):35.
24. Allen L, Leon-Attia O, Shaham M, Shefer S, Gabis LV. Autism risk linked to prematurity is more accentuated in girls. *PLoS One*. 2020;15(8):e0236994.
25. Leavey A, Zwaigenbaum L, Heavner K, Burstyn I. Gestational age at birth and risk of autism spectrum disorders in Alberta, Canada. *J Pediatr*. 2013;162(2):361-8.
26. Haglund NGS, Källén KBM. Risk factors for autism and Asperger syndrome: Perinatal factors and migration. *Autism*. 2011;15(2):163–83.



## **8. PRIVITAK**

### **PRIVITAK A : Popis ilustracija**

#### **Tablice**

Tablica 1. Rezultati dijagnostičkog doprinosa kariotip, aCGH i FRAXA u ispitivane skupine .....	9
Tablica 2. Tablica 2. Prikaz dobne i spolne raspodjele ispitanika .....	10
Tablica 3. Rezultati $\chi^2$ testa za spolnu raspodjelu .....	11
Tablica 4. Rezultati $\chi^2$ testa s obzirom na očekivanu spolnu raspodjelu (4:1).....	12
Tablica 5. Rezultati $\chi^2$ testa za termin poroda .....	13

#### **Slika**

Slika 1. Raspodjela djece s autizmom po spolu .....	11
Slika 2. Raspodjela djece s autizmom prema terminu poroda .....	13

## **9. KRATAK ŽIVOTOPIS PRISTUPNIKA**

### ***OSOBNI PODATCI:***

Ime i prezime: Rea Čukić

Datum i mjesto rođenja: 30.12.1997.g.

E-mail: cukicrea70@gmail.com

### ***RADNO ISKUSTVO:***

2018. – danas: stalni radni odnos u KBC Rijeka, Dječja bolnica Kantrida

2016. -2017: stručno osposobljavanje u OB Zabok

2012. – 2016: stručna praksa u KBC Sestre milosrdnice, KB „Sveti duh“, Klinici za ženske bolesti i porode (Petrova)

### ***OBRAZOVANJE:***

2020 – danas : Fakultet zdravstvenih studija Sveučilište u Rijeci, Stručni studij Sestrinstva (izvanredni)

2012. – 2016: Srednja škola za primalje, Zagreb

### ***VJEŠTINE:***

Strani jezici: engleski jezik govor i pisanje

Rad na računalu: vrlo dobro poznavanje programa MS Office (Word, PowerPoint, Excel), poznavanje rada na društvenim mrežama, Internet

Komunikacijske vještine: dobre komunikacijske vještine, komunikativna, snalaženje u timskom radu