



УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“  
ФИЛОЗОФСКИ ФАКУЛТЕТ – СКОПЈЕ  
ИНСТИТУТ ЗА СПЕЦИЈАЛНА ЕДУКАЦИЈА  
И РЕХАБИЛИТАЦИЈА



**ЗДРАВСТВЕНАТА СОСТОЈБА И НЕЈЗИНАТА  
ПОВРЗАНОСТ СО ПОЈАВАТА НА ПРЕДИЗВИКУВАЧКО  
ОДНЕСУВАЊЕ КАЈ ЛИЦАТА СО АУТИСТИЧЕН СПЕКТАР  
НА НАРУШУВАЊА**

–МАГИСТЕРСКИ ТРУД–

Кандидат:  
Антонио Коцески

Ментор:  
проф. д-р Владимир Трајковски

Јуни 2020  
Скопје

## ОДБРАНА НА МАГИСТЕРСКИ ТРУД

### ЗДРАВСТВЕНАТА СОСТОЈБА И НЕЈЗИНАТА ПОВРЗАНОСТ СО ПОЈАВАТА НА ПРЕДИЗВИКУВАЧКО ОДНЕСУВАЊЕ КАЈ ЛИЦАТА СО АУТИСТИЧЕН СПЕКТАР НА НАРУШУВАЊА

Комисија за оцена на  
магистерскиот труд:

Кандидат:  
Антонио Коцески

1. Проф. д-р Владимир Трајковски
2. Проф. д-р Марија Ралева
3. Проф. д-р Оливера Рашиќ Цаневска

Датум:

---

## СОДРЖИНА

<b>КРАТЕНКИ</b> .....	<b>5</b>
<b>РЕЗИМЕ</b> .....	<b>6</b>
<b>АВСТРАСТ</b> .....	<b>7</b>
<b>ВОВЕД</b> .....	<b>8</b>
<b>I. ТЕОРЕТСКИ ОСНОВИ НА ПРОБЛЕМОТ</b> .....	<b>10</b>
1. АУТИСТИЧЕН СПЕКТАР НА НАРУШУВАЊА (АСН) .....	10
2. ЗДРАВСТВЕНА СОСТОЈБА КАЈ ЛИЦАТА СО АСН .....	13
2.1. Најчести промени во здравствената состојба кај лицата со АСН .....	14
2.1.1. Епилепсија кај АСН.....	14
2.1.1.1. Туберозна склероза комплекс .....	16
2.1.1.2. Инфантилни спазми (Вест синдром) .....	16
2.1.1.3. Ландау–Клефнер синдром.....	17
2.1.1.4. Бениген синдром на епилепсија во детството .....	18
2.1.2. Дизбиоза и гастроинтестинални проблеми кај АСН.....	18
2.1.2.1. Дизбиоза на цревната микробиота.....	19
2.1.2.2. Гастроинтестинални абнормалности.....	21
2.1.3. Проблеми во спиењето кај АСН .....	23
2.1.4. Психијатриски проблеми кај АСН .....	26
2.1.4.1. Агресија и самоповредување .....	27
2.1.4.2. Опсесивно-компулсивно нарушување.....	28
2.1.4.3. Нарушување со дефицит на внимание/хиперактивност .....	28
2.1.4.4. Шизофренија .....	29
2.1.4.5. Тикови и Турет синдром .....	30
2.1.4.6. Депресија .....	30
2.1.4.7. Анксиозност.....	31
2.1.4.8. Биполарно растројство .....	32
2.1.4.9. Нарушувања во исхраната .....	33
2.1.5. Невроинфламација и нарушување на регулацијата на имунолошкиот систем.....	35
2.1.5.1. Појава на алергиски реакции кај АСН.....	37
2.1.5.2. Автоимуноста и АСН .....	40
2.1.6. Оксидативен стрес, здобиена митохондријална дисфункција и абнормалности во метаболизмот кај АСН .....	42
2.1.7. Дисавтономија кај АСН.....	45

3. ПРЕДИЗВИКУВАЧКО ОДНЕСУВАЊЕ .....	48
3.1. Различни видови предизвикувачко однесување предизвикани од промени во здравствената состојба.....	50
<b>II. МЕТОДОЛОГИЈА НА ИСТРАЖУВАЊЕТО .....</b>	<b>57</b>
1. ПРЕДМЕТ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО.....	57
2. ЦЕЛ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО .....	57
3. ЗАДАЧИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО .....	57
4. ХИПОТЕЗИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО .....	58
5. ВАРИЈАБЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО.....	59
6. МЕТОДИ, ТЕХНИКИ И ИНСТРУМЕНТИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО .....	59
7. ПОПУЛАЦИЈА И ПРИМЕРОК .....	61
8. СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА НА ПОДАТОЦИТЕ .....	61
9. ОРГАНИЗИРАЊЕ И ТЕК НА ИСТРАЖУВАЊЕТО.....	62
<b>III. АНАЛИЗА НА РЕЗУЛТАТИТЕ .....</b>	<b>64</b>
1. КОМПАРАЦИЈА НА ГРУПАТА ИСПИТАНИЦИ СО АСН И КОНТРОЛНАТА ГРУПА .....	64
1.1. Демографска анализа .....	64
1.2. Анализа на здравствената состојбата .....	68
1.3. Анализа на функционален статус .....	91
1.4. Анализа на предизвикувачко однесување .....	95
<b>IV. ДИСКУСИЈА .....</b>	<b>110</b>
4.1. ЛИМИТАЦИИ И ПРИДОНЕСИ ЗА ИДНИ ИСТРАЖУВАЊА .....	122
<b>V. ЗАКЛУЧОЦИ.....</b>	<b>123</b>
<b>VI. ПРЕПОРАКИ.....</b>	<b>127</b>
<b>VII. ЛИТЕРАТУРА.....</b>	<b>130</b>
<b>VIII. ПРИЛОЗИ .....</b>	<b>145</b>
1. ROCHESTER IV-ФОРМУЛАР ЗА ОПРЕДЕЛУВАЊЕ НА ЗДРАВСТВЕН СТАТУС .....	145
2. ПРАШАЛНИК ЗА ПРЕДИЗВИКУВАЧКО ОДНЕСУВАЊЕ .....	159

## КРАТЕНКИ

<b>DSM-5</b>	= Дијагностички и статистички прирачник на ментални нарушувања, петта едиција (анг. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)
<b>DSM -4</b>	= Дијагностички и статистички прирачник на ментални нарушувања, четврта едиција
<b>GABA</b>	= Гама-аминобутерна киселина
<b>ICD-10</b>	= Меѓународна статистичка класификација на заболувања, десетта ревизија (анг. International Classification of Diseases)
<b>IQ</b>	= Коефициент на интелигенција
<b>АДД/АДХД</b>	= Нарушување со дефицит на внимание/хиперактивност
<b>АПА</b>	= Американската психијатриска асоцијација
<b>АСН</b>	= Аутистичен спектар на нарушувања
<b>БР</b>	= Биполарно растројство
<b>ГИ</b>	= Гастроинтестинални
<b>ГИТ</b>	= Гастроинтестинален тракт
<b>ЕЕГ</b>	= Електроенцефалографија
<b>ЕСЕС</b>	= Електричен статус епилептикус на спиење
<b>Иг</b>	= Имуноглобулин
<b>ИЛ</b>	= Интерлеукин
<b>ИП</b>	= Интелектуална попреченост
<b>ИТ</b>	= Интестинален тракт
<b>КПУ</b>	= Клетки природни убијци
<b>ЛКС</b>	= Ландау-Клефнер синдром
<b>МД</b>	= Митохондријална дисфункција
<b>НИ</b>	= Нарушување во исхраната
<b>ОКН</b>	= Опсесивно-компулсивно нарушување
<b>ПО</b>	= Предизвикувачко однесување
<b>РВД</b>	= Рецептор на витамин Д
<b>ТНФ</b>	= Тумор некротизирачки фактор
<b>ТС</b>	= Турет синдром
<b>ТСК</b>	= Туберозна склероза комплекс
<b>ТФР</b>	= Трансформирачки фактор за раст $\alpha$ , $\beta$
<b>ЦНС</b>	= Централен нервен систем
<b>ЦСТ</b>	= Цереброспинална течност
<b>ХОББ</b>	= Хронична опструктивна белодробна болест

## РЕЗИМЕ

**Коцески А. Здравствената состојба и нејзината поврзаност со појавата на предизвикувачко однесување кај лицата со аутистичен спектар на нарушувања. Магистерски труд. Филозофски факултет: Скопје, 2020; 1–160.**

**Вовед:** Децата со аутистичен спектар на нарушувања (АСН) имаат добро познати промени во здравствената состојба, но поврзаноста со предизвикувачко однесување (ПО) останува слабо проучена.

**Цел:** Да се утврди кои промени настануваат во здравствената состојба кај децата со АСН и да се идентификува нејзината поврзаност со појавата на ПО.

**Методи:** Во истражувањето е опфатен примерок од 147 испитаници составен од една група испитаници со АСН (N=72) и друга група испитаници со невротипичен развој (N=75). Податоците беа обработени во SPSS и за анализа на собраните податоци беа користени *t*-тестот за компарација на независни примероци и Пирсоновиот коефициент за корелација помеѓу две варијабли. За статистички значајна разлика беше земена  $p < 0,05$ .

**Резултати:** Во споредба со децата со невротипичен развој, децата со АСН имаат поголема застапеност на: епилепсија (19,4% наспроти 2,7%;  $p=0,001$ ), АДД/АДХД (само деца со АСН-19,4%;  $p=0,000$ ), ангина (30,5% наспроти 8%;  $p=0,000$ ), синуситис или инфекција на средно уво (40,3% наспроти 17,3%;  $p=0,02$ ), орални улцерации (31,9% наспроти 17,3%;  $p=0,039$ ), цревно воспаление (19,4% наспроти 8%;  $p=0,043$ ), егзема (36,1% наспроти 18,7%;  $p=0,05$ ), пропусливи црева (само деца со АСН - 13,9%;  $p=0,000$ ), констипација (31,9% наспроти 10,7%;  $p=0,02$ ). Децата со невротипичен развој имаат многу подобар функционален статус во изведувањето на секојдневните активности - јадење, облекување, туширање и употреба на тоалет ( $p=0,000$ ). Кај децата со АСН има веројатност дека овие промени во здравствената состојба придонесуваат да се појават следните ПО: губење на претходно стекнати вештини ( $\mu=3.95$ ); зголемена иритабилност и слабо расположение ( $\mu=4.02$ ); промени во апетитот или пребирливост во исхраната ( $\mu=4.08$ ); зачестена вокална експресија ( $\mu=3.79$ ); зачестено трепкање, ненадејно врескање, вртење во круг и фиксиран поглед ( $\mu=3.79$ ); зголемена потреба од тактиленост по делови на телото ( $\mu=3.79$ ); зголемена анксиозност и однесување со избегнување активности ( $\mu=3.70$ ).

**Заклучок:** Голем дел од децата со АСН имаат епилепсија, АДД/АДХД, ангина, синуситис или инфекции на средното уво, орални улцерации, цревно воспаление, егзема, пропусливи црева и констипација. Овие промени во здравствената состојба можат да имаат негативно влијание врз однесувањето кај децата со АСН со појава на ПО што може да перзистира и да премине во хроничка форма и откако здравствената состојба е подобrena. Тоа негативно се одразува врз функционалниот статус. Точното и навремено идентификување и третирање на медицинските коморбидитети ќе помогне во намалувањето на ПО и подобрувањето на функционалниот статус.

**Клучни зборови:** Аутистичен спектар на нарушувања, здравствена состојба, функционален статус, предизвикувачко однесување.

**ABSTRACT**

Koceski A. Health status and its association with the occurrence of challenging behavior in people with autistic spectrum disorders. Master thesis. Faculty of Philosophy: Skopje, 2020; 1-160.

**Introduction:** Children with autistic spectrum disorders (ASD) have many well-known changes in their health status, yet the connection with the challenging behaviour remains poorly defined.

**Objective:** To define which changes occur to ASD children's health status and to recognize its connection with the occurrence of challenging behaviour.

**Methods:** The study includes a sample of 147 subjects consisting of one group of subjects with ASD (N=72) and another group of subjects with neurotic development (N=75). The data were processed in SPSS and the *t*-test for comparing independent samples and Pearson's correlation coefficient between two variables were used to analyze the collected data. For a statistically significant difference,  $p < 0.05$  was taken.

**Results:** Compared to children with neurotic development, children with ASD have a higher prevalence of: epilepsy (19,4% versus 2,7%;  $p=0,001$ ), ADD / ADHD (only children with ASD - 19,4%;  $p=0,000$ ), angina (30,5% vs. 8%;  $p=0,000$ ), sinusitis or middle ear infection (40,3% vs. 17,3%;  $p=0,02$ ), oral ulceration (31,9% vs. 17,3%;  $p=0,039$ ), intestinal inflammation (19,4% vs. 8%;  $p=0,043$ ), eczema (36,1% vs. 18,7%;  $p=0,05$ ), permeable intestines (children only with ASD - 13,9%;  $p=0,000$ ), constipation (31,9% versus 10,7%;  $p=0,02$ ). Children with neurotic development have a much better functional status in performing daily activities - eating, dressing, showering and using the toilet ( $p=0,000$ ). In children with ASD, it is likely that these changes in health contribute to the following challenging behaviours: loss of previously acquired skills ( $\mu=3,95$ ); increased irritability and low mood ( $\mu=4,02$ ); changes in appetite or dietary selectivity ( $\mu=4,08$ ); frequent vocal expression ( $\mu=3,79$ ); frequent blinking, sudden screaming, turning in a circle and a fixed look ( $\mu=3,79$ ); increased need for tactility in body parts ( $\mu=3,79$ ); increased anxiety and behaviour by avoiding activities ( $\mu=3,70$ ).

**Conclusion:** Many children with ASD have epilepsy, ADD / ADHD, angina, sinusitis, or middle ear infections, oral ulceration, intestinal inflammation, eczema, permeable bowel, and constipation. These health changes can have a negative impact on the behaviour of children with ASD with the appearance of challenging behaviours that can persist and turn into a chronic form once the health condition has improved. This negatively affects the functional status. Accurate and timely identification and treatment of medical comorbidities will help reduce the challenging behaviour and improve functional status.

**Key words:** autistic spectrum disorders, health status, functional status, challenging behavior.

## I. ВОВЕД

Аутистичниот спектар на нарушувања (АСН), како и другите пречки во развојот, не го исклучуваат здравјето кое претставува состојба на целосна физичка, психичка и социјална благосостојба, а не само отсуство на болест или на телесни недостатоци (1).

**Здравствената состојба** го опфаќа целокупниот биолошки и психолошки статус кај личноста што станува важна мерка за исходот на лицата со АСН. Покрај генетиката (за што немаме индикатор), нашето здравје е директна последица на егзогени фактори како што се исхраната, вежбањето, консумацијата на алкохол, пушењето, изложување на токсини итн. Тие влијаат врз нашето здравје и тоа се одразува врз здравствената состојба.

Когнитивните и комуникациските разлики кај лицата со АСН може да ги комплицираат идентификацијата и управувањето со болестите. Поради ограничената способност за комуникација, овие лица не секогаш се во можност да им соопштат на своите негуватели, родители, па и специјални едукатори и рехабилитатори кои работат со нив доколку чувствуваат промени во својата здравствена состојба. АСН е поврзан со зголемена преваленција на неколку медицински состојби и кај поголем дел од лицата се идентификуваат потенцијални причински фактори (2).

Лицата со АСН кои имаат потешка симптоматологија имаат во поголем обем и зачестеност промени во здравствената состојба што се рефлектира на нејзиниот функционален статус. Според тоа, фреквенцијата на појава на промени во здравствената состојба е обратно пропорционална со функционалниот статус. Тие лица се повеќе зависни и им треба асистенција.

Со самата ограниченост во областа на комуникацијата, влошувањето или промените кои настануваат во здравствената состојба на овие лица ги искажуваат преку т.н **предизвикувачко однесување (ПО)**. Здравствената состојба е огледало на однесувањето на овие лица. Но, не секогаш предизвикувачкото однесување може да биде предизвикано од промени во здравствената состојба, тоа може да биде, на пример, поради дефицит на внимание, наследење на даден налог или извршување на налог кој лицето со АСН не сака да го прави, односно е последица на некој егзоген фактор. Специјалните едукатори и рехабилитатори, родителите, како и медицинскиот персонал многу тешко можат да



утврдат дали станува збор за промени во здравствената состојба или причината за појавата на ПО има друга основа.

Поради оваа причина, од голема важност е да се утврди состојбата за правилно и навремено дијагностицирање и препознавање на промените во здравствената состојба кај лицата со АСН во Македонија. Бидејќи голем процент од лицата афектирани со АСН имаат и придружна ИП покрај останатата симптоматологија, доста тешко може да се утврди дали ПО кое лицето со АСН го манифестира е како директна последица на настанати промени во здравствената состојба. Важно е да се утврди дали стручните лица, родителите и специјалните едукатори и рехабилитатори можат правилно и навремено да ги забележат и да ги препознаат овие промени што настануваат кај лицата со АСН.

Ова однесување може да се подложи на психофармаколошки интервенции или на третман на основните медицински состојби што влијаат позитивно врз прогресот во образованието, врз социјализацијата, врз здравјето или врз безбедноста и квалитетот на живот. Оптимизацијата на медицинската нега може да има позитивно влијание врз рехабилитацискиот напредок и врз квалитетот на животот.

## I. ТЕОРЕТСКИ ОСНОВИ НА ПРОБЛЕМОТ

### 1. АУТИСТИЧЕН СПЕКТАР НА НАРУШУВАЊА (АСН)

Покрај тоа што аутизмот е создаден во XX век, тој не е нов феномен. Првиот опис на нарушувањето потекнува од Лео Канер (Leo Kanner) во 1943 год. кој опишува 11 случаи на аутистични деца кои го прекинале афективниот контакт со својата околина. Во почетокот, тој го нарекува нарушувањето „аутистично растројство во афективниот контакт“, а подоцна „ран инфантилен аутизам“. Терминот **аутизам** што значи „битисување во себе“ е воспоставен од швајцарскиот психијатар Еуген Блојлер (**Eugen Bleuler**) во 1911 година, кој го опишува лошиот социјален контакт кај шизофренијата (3).

**Аутистичен спектар на нарушувања (АСН)** претставува група сложени и хетерогени состојби во развојот кои се карактеризираат со намалена социјална интеракција и комуникација, како и ограничен опсег на интереси и/или стереотипно однесување. Дијагностичниот и статистички прирачник за ментални нарушувања, петто издание (DSM–5), се однесува на АСН како единствена состојба со различни нивоа на сериозност, што вклучува четири поттипови кои претходно биле дефинирани со DSM–4 (аутизам, Аспергеров синдром, дезинтегративно нарушување во детството и неспецифизирани первазивни развојни растројства) (4).

**Преваленцијата** на АСН драматично се зголеми во последните 50 години. Во 1966 година, проценките на распространетоста на аутизмот се 1 на 2000 училишни деца (5); сегашната проценка за преваленцијата на АСН во САД е приближно **1 на 59 деца** (6). Постојат цврсти докази кои ги поврзуваат повеќето невродегенеративни нарушувања како и АСН со преминација на машкиот пол во сооднос **4–5:1** (7).

Се смета дека многу од основните когнитивни и бихевиористички симптоми поврзани со АСН произлегуваат од дисфункцијата на ЦНС (8). Сепак, акумулираните и конвергентни докази во повеќе области на медицината силно ги потенцираат коморбидните медицински состојби и придружните периферни/централни физиолошки абнормалности кај деца со АСН како потенцијални индиции за дополнителни етиолошки фактори. Епидемиолошките докази покажуваат дека медицинските нарушувања се застапени многу повеќе кај лицата со АСН во споредба со невротипичните лица (9). Точната етиологија на АСН е непозната. Се смета дека има силна и сложена генетска

основа со модулација на фенотипско изразување од страна на фактори на животната средина. Редовните вакцини можеби не се вмешани во етиологијата на АСН, а едно обемно истражување докажа дека нема поврзаност помеѓу вакцинацијата и АСН (10;292). Факторите поврзани со зголемен ризик од АСН вклучуваат: (11) машки пол (четири пати повеќе спрема женски пол); семејна историја на сестра или на родител со АСН; напредната возраст кај родителите; прематурност (гестациска возраст <35 недели) или пренатални инфекции; пренатална изложеност на лекови и генетски синдроми како што се фрагилен X-синдром, туберозна склероза, Рет синдром, Даунов синдром, мускулна дистрофија и неврофиброматоза.

Истражувања покажаа дека лицата со АСН почесто посетуваат примарна и секундарна здравствена заштита, поради зачестеноста на медицински заболувања (12-14).

Според новиот **DSM-5**, лицата со АСН имаат присуство на **два вида симптоми** (4):

**А. Дефицити во социјалната комуникација и социјалната интеракција во повеќе контексти, што се манифестираат во моментот или се манифестирале во минатото:**

1. Дефицити во социјално-емоционална реципрочност, кои се движат, на пример, од абнормален социјален пристап и нарушена меѓусебна комуникација, намалено изразување на интереси, емоции или афекти до неуспех да се иницира или да се одговори на социјални интеракции.

2. Дефицити во невербалното комуникациско однесување кое се користи за социјална интеракција, кои се движат, на пример, од лошо интегрирана вербална и невербална комуникација до абнормалности во контактот со очи и говор на телото или дефицити во разбирањето и употребата на гестови до целосен недостаток на изрази на лицето и невербална комуникација.

3. Дефицити во развивањето, одржувањето и разбирањето на односите, на пример, од тешкотии во приспособувањето на однесувањето кон барањата на различните социјални контексти, тешкотии во споделување на имагинативната игра или во дружењето до целосно отсуство на интересот со врсниците.

**Б. Најмалку две од следните ограничени, повторувачки обрасци на однесување, интереси или активности се манифестираат во сегашноста или се манифестирале во минатото:**

1. Стереотипни или повторувачки моторни движења, употреба на предмети или на говор (на пример, едноставни моторни стереотипи, редување и поставување предмети, ехолалија, идиосинкратни фрази).
2. Инсистирање на еднаквост, нефлексибилно придржување кон рутини или ритуализирани модели на вербално или невербално однесување (на пример, екстремна вознемиреност при мали промени, тешкотии во транзициите, цврсти модели на размислување, повторувачки ритуали, потреба да тргнат по истиот пат или да јадат од истата храна секој ден).
3. Високо ограничени, фиксирани интереси кои се абнормални по интензитет или по фокус (на пример, силна приврзаност или преокупација со необични предмети, вртење во круг или персеверативен интерес).
4. Хипер- или хипосензитивност на сензорниот влез или невообичаен интерес за сензорни аспекти на околината (на пример, очигледна индиферентност кон болка/температура, несоодветна реакција на специфични звуци или текстури, прекумерно мирисање или допирање предмети, визуелна фасцинација од светлина или движење).

Симптомите мора да бидат присутни во почетокот на развојниот период (но можеби нема да се манифестираат целосно се додека социјалните барања не ги надминат ограничените капацитети, или може да бидат маскирани во текот на животот од научени стратегии). Средната возраст од најрано познатата дијагноза на АСН изнесува 53 месеци и не се разликува значајно по пол или раса / етничка припадност. Симптомите предизвикуваат клинички значајно оштетување во социјалните, во професионалните или во другите важни области на тековното функционирање (4, 6).

Во однос на интелектуалните способности, 31% од децата со АСН се класифицирани со ИП ( $IQ \leq 70$ ), 23% се гранични случаи ( $IQ = 71-85$ ) и 46% со просечни или натпросечни интелектуални способности ( $IQ > 85$ ). Процентот на деца класифицирани во опсегот на ИП се разликува по раса / етничка припадност (6).

## 2. ЗДРАВСТВЕНА СОСТОЈБА КАЈ ЛИЦАТА СО АСН

Голем број лица кои се дијагностицирани со АСН покажуваат **коморбидни здравствени проблеми**. Коморбидитетот претставува присуство на една или на повеќе дополнителни состојби што се јавуваат заедно со примарната состојба, односно АСН. Во студија со голем примерок на испитаници, овие искази се потврдени - лицата со АСН покажуваат поголема преваленција за одредени медицински заболувања/состојби за разлика од невротипичната популација (16). Детална проценка направена од центрите за контрола на заболувања во САД покажува дека кај децата со АСН има многу поголема појава на: епилепсија, ГИ проблеми, егзем, алергии, астма, ушни и респираторни инфекции, шизофренија, ЦНС/кранијални аномалии, дијабетес мелитус тип I, мускулна дистрофија, нарушувања на спиењето, тешки главоболки, мигрени итн. (9).

Други студии укажаа поголема преваленција на абнормални невролошки наоди и клиничка невропатологија кај деца со АСН (15).

Во истражувањето на Трајквски В. каде што се опфатени лица од 3 до 20 години, најраспространети медицински состојби беа акутните инфективни заболувања - сипаници (41%) од кои варичела кај 34,5% и морбили кај 6,5%, неонатална жолтица кај 39% и ангина кај 33%, потоа конвулзии и некој вид алергии на храна, лекови и инхаланти. Малку застапени биле инфекциите на долниот респираторен тракт, како што се бронхитис и бронхопневмонија и ГИ нарушувања. Не биле откриени генетски нарушувања (17).

Дополнителните нарушувања се рефлектираат на здравствениот статус. Затоа, многу е важно да се следи здравствената состојба кај овие лица со што би се намалил негативниот исход. Изненадувачки е што извештаите покажуваат предвремена смртност кај лицата со АСН која е двојно поголема од стапката на онаа што ја доживува невротипичната популација, за кои се смета дека главно се должи на компликации кои произлегуваат од коморбидните медицински состојби. Идното обучување на кадарот треба да се фокусира на подобро управување со комплексните односи помеѓу АСН и физичките болести за да се избегнат можните смртни случаи (18). Иако проценките за преваленција за некои состојби се поголеми во студиите со помали примероци, севкупните докази покажуваат дека кај најмалку 10% од лицата со АСН се присутни коморбидни медицински симптоми кои бараат формална медицинска евалуација (9).

## 2.1. Најчести промени во здравствената состојба кај лицата со АСН

### 2.1.1. Епилепсија кај АСН

Епилепсијата претставува една од почестите коморбидитети на лицата со АСН. Преваленцијата на епилепсија кај општата популација е помеѓу 1–2%, додека општата проценка на преваленција кај адолесцентите со АСН изнесува ~ **25–30%** (19;20). Според Пачева (Pacheva), во 2019 година преваленцијата на епилепсија кај деца со АСН изнесува 44% (23). Во однос на машки и женски пол, соодносот изнесува **2:1** (34,5% наспроти 18,5%) (21). Друга студија која укажува на преваленција на епилепсија кај лица со АСН по старосна граница од 2 до 17 години изнесува 12,5%, додека на возраст над 13 години изнесува 26%. Тоа покажува дека епилепсијата е повеќе застапена и поврзана со постарата возраст, со пониските когнитивни способности, со посиромашното адаптивно и јазично функционирање, со историјата на развојна регресија и со потешката симптоматологија на АСН (22). Во една нова студија,  $\frac{1}{4}$  од лицата со АСН од кои 90% имале ИП имаат симптоматска епилепсија. Таа може да се управува со специфични третмани засновани на патофизиологија на генскиот дефект (23).

Одамнешни студии го поврзуваат нарушувањето на серотонинот со АСН и со епилепсијата. Ова здружување може да обезбеди увид во основните механизми на овие нарушувања бидејќи серотонинот игра значајна невротрофична улога за време на развојот на мозокот и постојат докази за абнормален развој на кортексот кај АСН и во некои форми на епилепсија. Раното нарушување во серотонинскиот систем влијае на развојот на кората и развојот на таламокортикалната инервација и е потенцијален заеднички механизам за АСН и за епилепсии поврзани со кортикална дисплазија. Се прави аргумент дека кортикалните малформации доведуваат до абнормалности на таламокортикалната поврзаност, и дека серотонинот игра клучна улога во овој процес. Со тоа се истакнува и улогата на изменетиот метаболизам на серотонинскиот претходник, триптофан, кај епилепсијата и кај АСН (24, 25).

Присуството на ИП ја поттикнува асоцијацијата помеѓу епилепсијата и АСН. Висок процент на деца со АСН имаат коморбидна ИП, која е независен ризик фактор за развој на епилепсија. Овој општ модел се среќава во повеќе студии и беше фокус и заклучок за обемна мета-анализа (21). Друга неодамнешна мета-анализа покажа дека преваленцијата на епилепсија е 21,5% кај АСН со ИП наспроти 8% кај лицата со АСН без ИП (26). Во

однос на епилепсијата и IQ, 34% од децата со АСН имаат тешка ИП (IQ <50), 27% имаат умерена ИП (IQ<50) и 9% имаат IQ >= 70 (27).

Постојат повеќе видови епилептични напади во зависност од зафатеноста на мозокот, меѓутоа кај лицата со АСН најчесто се пријавени генерализирано тонично-клоничните напади (grand mal) (28). Постојат случаи кога постои можност од отсуство на дијагностицирана епилепсија, но појава на абнормални наоди на електроенцефалографија (ЕЕГ) кои се забележани кај лица со АСН, кои не се асоцирани со активност на клиничка конвулзија (20). Понова студија ја нагласува поврзаноста на ЕЕГ абнормалностите со АСН и нејзината заедничка основна патофизиологија со епилепсија (29). Ретроспективните студии укажуваат на слични стапки на когнитивно оштетување и церебрални лезии кај лица со АСН со абнормална ЕЕГ што имаат или немаат епилепсија (30). Важно е да се забележи дека овие абнормалности може да се појават кај лица без напади, а нивното присуство не треба да се смета за доказ на епилепсија. Меѓутоа, овие ЕЕГ промени се сметаат за знаци на церебрална дисфункција. И двете неспецифични промени, како што се забавување или асиметрија и епилептиформните празнења, се состојат од шилци или остри бранови. Епилептиформните празнења се чести кај лицата со активна епилепсија, но, наводно, се ретки (1–4%) кај деца со невротипичен развој (31).

Постои мала подгрупа луѓе со АСН со познати коморбидни медицински состојби за кои се смета дека се поврзани со каузалноста и тие често имаат високи стапки на епилепсија. Во тие добро познати генетски нарушувања спаѓаат: туберозна склероза комплекс (ТСК); фраглен X синдром; 15q дупликација; мутации на неколку гени вклучени во невроразвојот, вклучувајќи ги ARX, DCX, невролигини (NLGN) и неуропилин 2 (NRP2). Зголеменото разбирање на вообичаените генетски, молекуларни и клеточни механизми кај АСН и епилепсијата може да обезбеди увид во нивната основна патофизиологија и да ги објасни новите терапевтски пристапи на двете состојби (32).

Стапките на АСН се повисоки кај одредени генетски нарушувања. Речиси 1 од 4 лица (24,3%) со Дравет синдромот имаат АСН (33). Потоа, АСН е застапен кај ТСК, кај Вест синдромот, кај Ландау–Клефнер синдром и кај роландичната епилепсија кои ќе бидат опишани во продолжение.

### 2.1.1.1. Туберозна склероза комплекс

Туберозна склероза комплекс (ТСК) е ретко генетско автосомно доминантно заболување, со преваленција 1 на 6.000–10.000 раѓања, со мултисистемско зафаќање на мозокот, срцето, кожата, бубрезите, црниот дроб, белите дробови и склоност кон формирање бенигни тумори. Тој е предизвикан од мутација и загуба на функцијата во еден од двата гени, TSC1 (9q34) што го кодира протеинот хамартин или TSC2 (16p13,3) што го кодира протеинот туберин. Хамартиноот и туберинот го инхибираат рапамицин комплекс 1 (mTORC1)– протеинкиназа, кој ја регулира синтезата на протеини, растот на клетките и пролиферацијата, а дефицитот предизвикува дисрегулација и намалена активност на mTORC1 и раст на тумори. Заедно, овие наоди силно сугерираат дека дефектите во регулација на транслацијата може да претставуваат еден заеднички механизам што води до фенотипови на АСН (34). Стапките на АСН со ТСК се приближуваат до 60%. Оштетувањата на ЦНС вклучуваат структурни мозочни лезии со асоцијација на некои невропсихијатриски и/или когнитивни нарушувања, АСН, честа ИП и висока преваленција на епилепсија (35).

### 2.1.1.2. Инфантилни спазми (Вест синдром)

Инфантилните спазми претставуваат епилептичен синдром кој се јавува кај деца помлади од 1 година (ретко постари од 2 години), со клинички (епилептични т.е поврзани со епилептиформни ЕЕГ) спазми што обично се појавуваат во кластери, меѓу кои со една од најкарактеристичните епилепти форми на ЕЕГ шема - **хипсаритмија** (грчевите се асоцирани со развојна регресија). Терминот Вест синдром се однесува на формата на инфантилни спазми, која се карактеризира со комбинација на кластерирани спазми и хипсаритмија на ЕЕГ и одложен развој на мозокот или регресија (одложениот развој се јавува пред почетокот на нападите) (36). Понова студија укажува дека 90% од доенчињата имаат оштетени когнитивни, комуникациски и моторни вештини, додека визуелните, аудитивните и социјалните нарушувања се значително поврзани со појавата на неонатални напади (37). Децата што имале инфантилни спазми имаат висок ризик (46%) од појава на АСН (38). Заедничката патофизиолошка врска помеѓу инфантилните спазми и АСН ја нагласуваат улогата на синаптичката дисфункција (39–41).



Податоците за ефикасноста на третманите на Вест синдромот сè уште остануваат ограничени. Некои третмани вклучуваат топирамат и кетогена исхрана, додека други може да ги вклучат адренекортикотропниот хормон, стероиди и вигабатрин. Добро дизајнирани испитувања се оправдани за да се потврдат наодите (42).

### 2.1.1.3. Ландау–Клефнер синдром

Ландау–Клефнер синдромот (ЛКС) во литературата е познат и како инфантилна стекната афазија, стекната епилептична афазија или афазија со конвулзивно нарушување. Овој релативно редок синдром се карактеризира со ненадеен или постепен развој на **афазија** (неспособноста да се разбере или изрази јазикот) и **абнормален електроенцефалограм (ЕЕГ)** (43). ЛКС влијае на делови од мозокот кои го контролираат разбирањето - Верникеова регија и говорната продукција - Брокина област. Ова нарушување обично се јавува кај деца на возраст од **3 до 7 години**. Се смета дека постои машка доминација во дијагностиката на синдромот (во сооднос 1,7:1) (44). Во литературата постои голем интерес за можната заедничка патофизиологија на АСН и ЛКС, меѓутоа сè уште не е потврдена. Откриен е ЕЕГ модел на ЕСЕС поврзан со ЛКС кај лица со АСН (46). Но, во литературата постои дебата за тоа дали јазичната регресија и придружните ЕЕГ абнормалности во ЛКС може да се споредат со оние во подгрупата на деца со аутистична регресија и епилепсија. Според тоа, постојат и спротиставени студии што укажуваат на разликите помеѓу овие два синдроми. Поради тоа, постојат неколку клучни разлики помеѓу децата со аутистичка регресија и оние со епилептична енцефалопатија, како што е ЛКС. Прво, просечната возраст на регресија кај АСН се појавува многу порано во однос на ЛКС (47). Потоа, постојат разлики во профилот на однесување. Кај ЛКС, регресијата првентивно влијае на јазикот, додека кај АСН влијае во вештините на социјална комуникација и повторувачки однесувања, кои се помалку застапени кај ЛКС. Потоа се откриени разликите во ЕЕГ наодите, кај АСН преовладуваат ретки и наизменични центротемпорални шилци (48), додека кај ЛКС со чести темпоралните шилци, кои се впечатливи при спиење и ЕСЕС (47). Покрај тоа, се покажа дека децата со изолирана јазична регресија, како што се гледа во ЛКС, имаат значително поголема фреквенција на епилептички нарушувања (60%) наспроти оние со јазична регресија во контекст на аутистичната регресија (31%) (48).

#### 2.1.1.4. Бениген синдром на епилепсија во детството

Бенигната епилепсија со центротемпорални шилци (Роландична епилепсија) претставува една од почестите синдроми во детската возраст која се јавува од 3 до 13 години (со најголема инциденција помеѓу 7–9 години и многу често покажува ремисија околу 14-тата година) (49), се одликува со суптилни **бихејвиорални и когнитивни нарушувања и епилептични напади**. Таа вклучува: проблеми во однесувањето, учењето, АДХД, нарушена координација, па дури и специфични јазични нарушувања (50). Во отсуство на епилепсија, вклучува суптилни когнитивни и јазични дефицити и висока стапка на психијатриски дијагнози (51).

Се поставува прашањето дали асоцијацијата на бенигниот синдром на епилепсија во детска возраст и АСН играат било каква каузална улога во развојот на однесувањето кај АСН. Се претпоставува дека епилепсијата може да го измени развојот на мозокот со фенотип на АСН. Алтернативно, абнормалностите во мозокот може да предизвикаат епилепсија и АСН. Но, за жал, во моментот нема релевантни податоци за да се одговори на ова прашање.

Загрижувачки е тоа што стапката на морталитет е зголемената двапати кај лицата со АСН и коморбидна епилепсија во споредба со невротипичната популација, што е уште поголемо кај жените со овие коморбидитети (18, 56, 57). Овие студии опишуваат ненадејна смрт поради епилепсија со повисока фреквенција отколку што се очекувало, што укажува на тоа дека овие лица, најверојатно, ќе бараат зголемен медицински надзор за да се спречи избегнувањето смрт во текот на нивниот животен век.

#### 2.1.2. Дизбиоза и гастроинтестинални проблеми кај АСН

Телото се состои од повеќе бактерии отколку клетки, а тие трилиони бактерии го сочинуваат т.н. микробиом. Најголем дел од овие бактерии се во цревата и имаат повеќесложни улоги во оддржувањето на здравјето. Составот на цревната микробиота варира од раѓањето до возрасниот период. Терминот дизбиоза се однесува на микробна нерамнотежа или нарушена микробиота. Цревната микробиота овозможува бариера против пролиферацијата на патогени организми и има синергистичка улога во метаболизирање на токсините, лековите и диететските соединенија и обезбедување неопходни хранливи материи

(58). Функциите на цревниот микробиом вклучуваат производство на метаболити како што се бутират или млечна киселина кои можат да имаат корисни ефекти врз домаќинот поради нивните антиинфламаторни, антитуморигенски и антимикробни својства (59). Неодамнешните докази покажаа дека микробиомот е вклучен во созревањето и во функционалноста на адаптивниот имунолошки систем на домаќинот (60). Исто така, развојот и функцијата на ЦНС се под влијание на производството на микробни метаболити (61).

### 2.1.2.1. Дизбиоза на цревната микробиота

Зголемениот внес на масти во текот на бременоста го менува микробиотот кај новороденчињата, кој може да биде поврзани со АСН (62). Третманите со антибиотици, дури и ако се користат за краток временски период, може да предизвикаат долготрајни промени во микробиотот на цревата кај луѓето и кај животинските модели (63, 64). Јасур (Yassour) и соработниците покажаа дека децата третираните со антибиотици во текот на првите 3 години од животот имаат поинакви цревни микробиомерни композиции (65), додека Корпела (Korpela) и соработниците покажаа дека долготрајната промена во цревната микробиота кај децата во текот на примањето макролидни антибиотици може да биде поврзано со дебелина и астма (63). Дизбиозата на стомакот е забележана во неколку состојби, како што се имунолошките дефекти, Кронова болест, дебелина, воспалителна болест на цревата и абнормални однесувања кај деца, вклучувајќи ги и лицата со АСН (66–68).

**Зголемената микрофлора и намалената микробна разновидност** го карактеризираат микробиотот кај АСН. Оваа комбинација на фактори може да доведе до прекумерно зголемување на штетните бактерии што придонесуваат за сериозноста на симптомите кај АСН (69, 70). Пријавени се и намалени нивоа на родот *Bifidobacterium*, кои може да имаат заштитна улога кај АСН преку неговите антиинфламаторни својства, како и намалени нивоа на *Prevotella*, *Coprococcus* и *Veillonellaceae*, кои се одговорни за варењето на јаглехидратите и ферментацијата (70, 71). Се покажа дека *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Desulfovibrio*, *Caloramator*, *Alistipes*, *Sarcina*, *Akkermansia*, *Sutterellaceae* и *Enterobacteriaceae* ги има многу, во изобилие кај деца со АСН и кај нивните браќа и сестри отколку кај невротипичните деца (71–73). *Desulfovibrio*, анаеробен бацил што е отпорен на општите антибиотици како цефалоспорини, е почест кај лицата со АСН (64, 71). Тие имале

значително повеќе инфекции на ушите и им биле дадени поголеми количини антибиотици отколку на невротипичните деца, а ова може да доведе до прекумерно зголемување на видовите *Desulfovibrio* кои произведуваат важни вирулентни фактори (т.е. липополисахариди) кои се вклучени во патогенезата на социјалното однесување кај АСН (74). Се смета дека поради спорите на *Clostridium* кои биле отпорни на ванкомицин и подоцна можеле да се претворат во инфективни форми, рецидивирачките ГИ и невробихејвиорални симптоми се појавиле постепено по прекилот на третманот (75, 76). Неодамнешна студија ја претставила улогата на глифосатот, еколошки пестицид, во патогенезата на АСН, преку зголемување на растот на *Clostridia* (77) за производство на токсини. Високоотпорни на глифосат се *Clostridium perfringens* и *Clostridium botulinum*, за разлика од другите корисни бактерии како што се *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*. Според тоа, нивоата на животната средина на глифосат може штетно да влијаат во оската на стомакот и на мозокот и придонесуваат во патогенезата на АСН преку промена на микробиомот и преку производство на токсини на *Clostridium* (77). Бидејќи постојат докази дека лицата со АСН имаат проблеми со малдигестија и малапсорпција, една неодамнешна студија го анализира микробиомот на дуоденалната мукоза на субјектите со АСН и не откри никакви разлики во микробиомската орална бактериска разновидност и во активноста на дисахаридазата во споредба со невротипичната група (78).

Оралната микробиота неодамна беше испитана, но не се откриени разлики во богатството и во разновидноста на микробиотот кај плунковните примероци на лицата со Аспергеров синдром и кај невротипичните деца. Сепак, статистички пониска бактериска разновидност била забележана кај мали деца со аутизам во споредба со контролите (79). Постои особено ниска преваленција на *Prevotella*. Дисбиозата кај лицата со АСН вклучува не само бактериски видови, туку и габи. Гастроинтестиналната ***Candida albicans*** е двапати почеста кај мали деца со АСН отколку кај невротипичните лица која ослободува амонијак и други токсини, што се поврзани со однесувањето кај АСН (80, 81). Сепак, улогата на габи во АСН не е јасно разјаснета и потребни се повеќе студии со големи примероци. Иако се објавени многу студии за дисбиоза во цревната микробиота кај поединци со АСН, сè уште постои мал консензус за точниот состав на цревниот микробиом што е специфичен за лицата со АСН, а некои студии ги опишале спротивните резултати. Можна причина за овие спротивставени резултати може да биде недостатокот на хомогеност во однос на возраста, исхраната, фармаколошкиот третман, географската област, коморбидитетите и

сериозноста на ГИ симптоми кај индивидуите. На пример, фекалната микробиота на помладите луѓе содржи пропорционално помалку Bacteroidetes во споредба со онаа на постарите луѓе (82), а профилот на микробиом може да варира во зависност од делот на ГИТ од кој се зема примерокот (83). Затоа, за правилно споредување и евалуација на наодите во цревните микробиоти кај АСН, потребни се испитувања на хомогени групи. Поврзаноста помеѓу микробиотичните нарушувања и АСН потекнува од доказот дека децата со АСН може да имаат ГИ нарушувања или абнормалности.

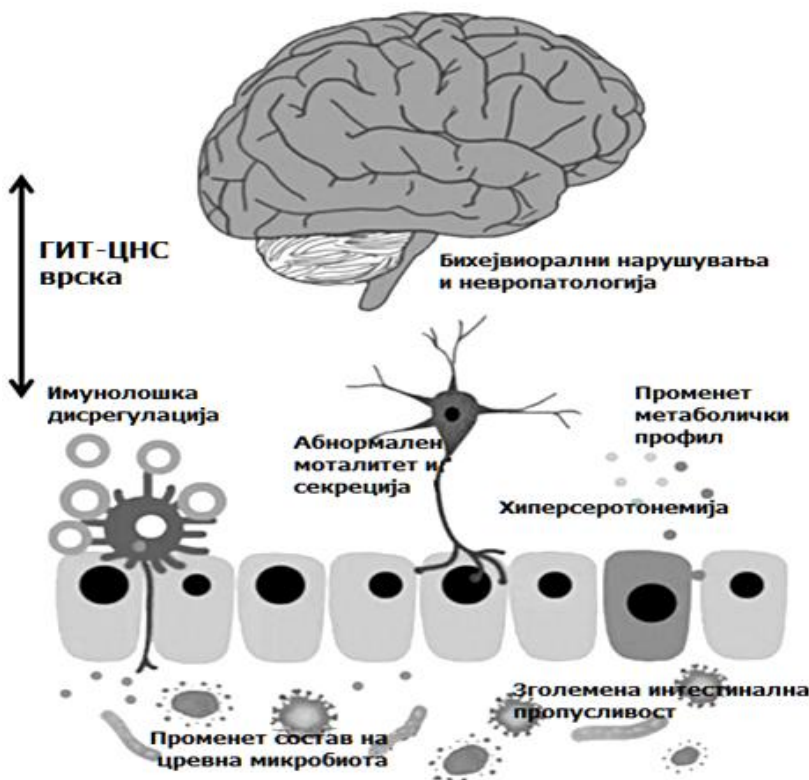
### 2.1.2.2. Гастроинтестинални абнормалности

Застапени се широк спектар на абнормалности на ГИТ, како што се дијареа, констипација, повраќање, проблеми со хранење, гастроезофагеален рефлукс и абдоминална болка (84). Според две неодамнешни студии, приближно **40%** од лицата со АСН се жалат на гастроинтестинални симптоми (85), а според клиничката мета-анализа, почесто се јавуваат функционални ГИ нарушувања кај деца со АСН отколку кај невротипични деца (86).

Постои зголемен доказ дека ГИ нарушувањата кај децата со АСН може да бидат поврзани со дисбиозата поради воспалителна состојба (88, 89). На оваа поврзаност укажува абнормалната фекална микробиота кај децата со воспалителни болести на дебелото црево и кај децата со АСН и ГИ нарушувања. Нарушувањето на бариерата на цревниот епител, која е физиолошки вклучена во контролирањето на транзитот на молекулите од ГИТ, може да доведе до променета цревна пропустливост (90). Микробиотот и неговите метаболити се клучни во одржувањето на интегритетот на епителните бариери. Затоа, дисбиозата кај лицата со АСН може да ја смени цревната пермеабилност (91). Оваа состојба, наречена **зголемена цревна пропустливост** (92), може да дозволи премин на бактерии и токсини како што се ЛПС и метаболити кои го активираат имунолошкиот одговор и предизвикуваат воспалителна состојба во крвотокот (90). Активираниот имунолошки систем ослободува воспалителни цитокини и хемокини, кои можат да го модулираат ЦНС и да придонесат за патогенезата на АСН со влијание врз раните фази на развојот на мозокот (93).

Децата со АСН исто така имаат повисоки нивоа на протеинот зонулин во плазмата, што ја модулира пропустливоста на цревата, а зголеменото ниво на зонулин е поврзано со

сериозноста на симптомите кај АСН (89). Спротивно на тоа, во други извештаи не се пронајдени разлики во цревната пропустливост кај децата со АСН (95, 96), што сугерира дека нарушувањето на цревната бариера може да не претставува маркер на АСН во сите случаи, но само кај децата со проблеми со АСД и ГИ абнормалности. На сликата 1 (94) се



Слика 1. Гастроинтестинални влијанија врз симптомите на АСН

дува до хиперсеронемија кај АСН. Исто така, зголемената интестинална пропустливост може да доведе до поминување на бактериски модулирани метаболити преку цревниот епител и во крвотокот, што може да придонесе за покачените нивоа на бактериски метаболити и промени во уринарниот и во серумскиот метаболом забележани кај луѓе со АСН.

Општо земено, промените во ГИТ може да влијаат на повисокото однесување и на функцијата на мозокот преку ГИТ-ЦНС врската, управувана од цревниот епител и мозочното стебло и секундарно проектирана преку *p.vagus* и со индиректни врски на цревата и мозокот, преку менување на имунитетот и на метаболизмот.

Зголемените докази сугерираат дека компликациите со ГИТ може да произлезат како резултат на генетски и на еколошки ризик фактори кај АСН. На пример, варијантите

претставени ГИ абнормалности, како што се зголемена интестинална пропустливост, изменета композиција на цревната микробиота и дисрегулиран ГИ моталитет и секреција. Таквите фенотипови може да влијаат врз развојот на други фенотипови поврзани со АСН. На пример, ГИ нарушувања може да влијаат на производството или метаболизмот на серотонин од цревните ентерохромафински клетки што доведува

во генот с-Met што ја кодира MET рецепторната тирозинкиназа се поврзани со АСН кај луѓе со дисфункција на ГИТ (97).

Експресијата на најчестата варијанта на SERT (Ala56) кај глувците е поврзана со однесувања слични на АСН (повторувачки однесувања, намалени вокализации и социјален контакт) (24), како и намалување на бројот на неврони во цревата, одржување на нормалната микрофлора и забавена перисталтика на цревата (98).

### 2.1.3. Проблеми во спиењето кај АСН

Проблемите со спиењето се честа појава кај лицата со АСН. Тие се јавуваат **трипати почесто** во однос на невротипичната популација. Проценките на преваленција кај лицата со АСН се движат помеѓу 40–80%. Проблемите со спиењето кај АСН може да се јават како резултат на сложени интеракции меѓу биолошките, психолошките, социјалните/еколошките и фамилијарните фактори, вклучувајќи ги и практиките за одгледување деца кои придонесуваат за нарушен сон. Интересно е што децата со историја на развојна регресија имаат повеќе абнормален модел на спиење отколку децата без регресија (99, 100).

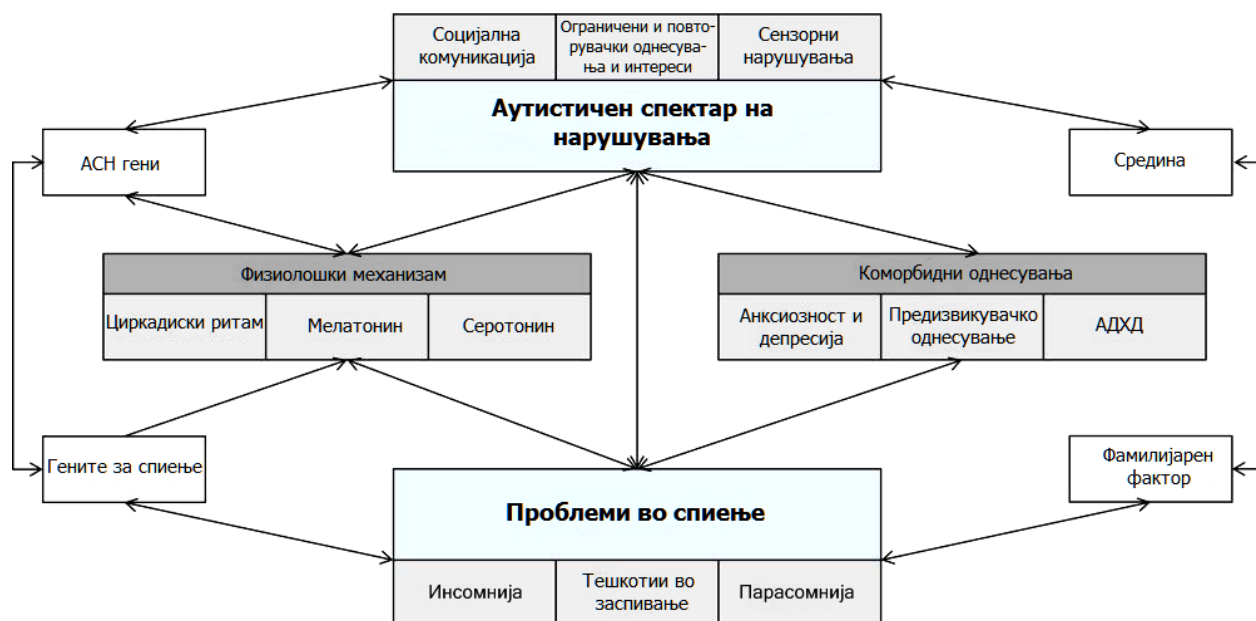
Кај децата со АСН може да се појават низа нарушувања со спиењето, вклучувајќи несоница (тешкотии во иницијацијата, траењето, консолидацијата или квалитетот на спиењето, респираторен отпор, ноќно будење или неможност за спиење) нарушувања поврзани со опструкција на дишните патишта (вклучувајќи опструктивна ноќна апнеа), парасомнија (вклучувајќи ноќни мори, врисок, сложени движења и соништа) и нарушувања поврзани со спиењето (на пример, нарушување на ритмичното движење и синдром на „немирни нозе“) (101–103).

Етиологијата на проблемите со спиењето кај оваа популација е предизвикана од повеќе фактори. Постојат повеќе теории за настанувањето на проблемите во спиењето. Истражувањата сугерираат дека основната неврофизиологија и неврохемија може да predisponира поединци со АСН да имаат хронични нарушувања во спиењето. Со тоа е нарушен физиолошкиот механизам на спиењето (види слика 2). Развојот на **циркадијалниот ритам** (биолошки часовник) кој е воспоставен од 12 до 16 недела од раѓањето има ендогено својство кое подлежи на адаптација на временските сигнали во периодот од едно



деноноќие. Најмоќниот временски сигнал е 24-часовниот циклус на светлина/темнина, но може да имаат влијание и други сигнали како времето на оброците и социјалните контакти. Кај лицата со АСН, овие патишта на влез на сигналите и адаптивност може да бидат оштетени. Нарушениот циркадијален ритам може да влијае на физичката и психичката состојба. Дobar пример за ова е промената на часовникот секоја пролет и есен, со што се покажа дека луѓето се повеќе уморни и депресивни. При оваа појава на зачуван циркадијален ритам, на нашето тело му е потребно време за да се навикне на новото време (102, 106). Децата со слаби функционални способности се предмет на многу варијабли кои може да влијаат на циркадијалната зафатеност, вклучително и намалената чувствителност на социјалните знаци и можната неусогласеност помеѓу циркадијалната фаза и наметнатите циклуси на светлина/темнина поради варијации во јачината на светлината (107).

На слика 2 е претставена двонасочната меѓузависна асоцијација на АСН и на проблемите во спиењето (2).



Слика 2. Меѓузависни двонасочни асоцијации помеѓу АСН и проблемите во спиењето

Исто така, постојат докази за биолошки абнормалности во времето на секреција на невротрансмитерите како што се **серотонин**, гама-аминобутерна киселина (GABA) и **мелатонин**, кои се потребни за воспоставување нормален циклус на спиење. Секое оштетување во производството на овие невротрансмитери може да го наруши спиењето.



Истражувањата покажаа покачен дневен мелатонин и значително помалку ноќен мелатонин кај лица со АСН во споредба со контролите (108). Други студии покажаа варијабилност во производството на мелатонин кај некои поединци кои имаат нормални мелатонински профили, сугерирајќи дека постои подгрупа на лица со АСН кои може да имаат дисрегулација во нивните деноноќни ритмови (108, 109). Сепак, раните шпекулации укажуваат дека влијанието врз мелатонинот и врз изменетите ритми во подгрупата на деца со АСН може да доведе до разлики во распоредот на спиењето и да резултира со проблеми во однесувањето, најчесто во утринските рутини. Големата област за промовирање на спиењето, односно преоптичната област во хипоталамусот го користи GABA како невротрансмитер кој може да влијае врз миграцијата и врз созревањето на GABA интерневронот (110).

Други теории сугерираат дека нарушувањето на спиењето може да биде **секундарна состојба** под влијание на други дополнителни медицински и психијатриски состојби кои се присутни со АСН (104). Проблемите поврзани со спиењето се значително зголемени кај децата со епилепсија (105). Потоа, ГИ нарушувања се чести кај децата со АСН со повеќе од 50% од децата кои имаат констипација или дијареа, што често резултира со индуцирано будење во текот на ноќта (111). Децата со АСН, исто така, имаат 25–70% поголема веројатност да имаат коморбидни психијатриски состојби, како што се анксиозност, АДД/АДХД и појава на тантруми (112).

Лековите кои се познати за лекување на медицински и бихејвиорални состојби, како што се антипсихотиците и инхибиторите за повторно враќање на серотонин (SSRIs), исто така, може да го нарушат циклусот на спиење и будење кај лицата со АСН (113). Разбирањето на природата на нарушувањата во спиењето кај АСН е комплексен динамичен процес при што има повеќенасочна врска помеѓу спиењето и одредени фактори.

Иако регулирањето на спиењето кај децата со АСН сè уште е слабо разбрано, циркадијалните абнормалности кај лицата со АСН може да бидат резултат на генетски абнормалности поврзани со синтезата на мелатонин и нејзината улога во модулирачкиот синаптички пренос. Генетските студии покажаа полиморфизми во циркадијалните гени и во гените вклучени во мелатонинските патишта кај субјекти со АСН (102, 106).

Нарушувањата во спиењето кај луѓе со АСН често остануваат нелекувани и игнорирани бидејќи другите тешкотии во однесувањето имаат тенденција да имаат предност. Често поддржани позитивни ефекти се докажани со користењето на мелатонин

(115, 116). По исклучувањето на биолошките фактори, образовните интервенции се првични во третманот на нарушувања во спиењето кај лица со АСН. Тие се баризаат на принципот на соодветен сон и адаптирање на рутините преку минимизирање на гледањето телевизорија и намалување на вечерната емоционалната и бихејвиорална стимулација (117).

#### 2.1.4. Психијатриски проблеми кај АСН

Истражувањата покажуваат дека лицата со АСН страдаат од психијатриски нарушувања и тоа често повеќекратно. Особено се изразени кај лицата со сочувани интелектуални способности. Психијатрискиот коморбидитет е забележан кај млади лица со **високофункционален АСН (70%)** на најмалку една епизода на голема депресија, а половина страдаат од рекурентна депресивна епизода и од анксиозност (118). Оние со подобри функционални способности имаат повеќе коморбидни психијатриски нарушувања и тоа со нарушувања во однесувањето, анксиозност и појава на тикови. Овие нарушувања доведуваат до значително пониско ниво на функционирање (119). Доаѓа до промени во психолошкото функционирање и тоа во вниманието, егзекутивните функции, академското функционирање, меморијата, емоциите и сензорната обработка на информациите (301).

Бројот на психијатриски проблеми е релативно висок и не е во корелација со раните симптоми кај АСН, но во помала мера играат улога раните достигнати вербални способности. Седумдесет проценти од лицата со АСН имаат најмалку едно коморбидно растројство, а 41% имале две или повеќе. Покрај горенаведените психијатриски нарушувања, се појавуваат АДХД (кај оние кои најчесто имаат и втора коморбидна дијагноза) и специфични фобии (120).

Идентификувањето на психијатрискиот коморбидитет останува значаен предизвик за лекарите поради тоа што природата на АСН го отежнува проценувањето на мислите и на емоциите од причини кои вклучуваат оштетен реципроцитет во разговорот, тешкотии во идентификувањето на емоциите, нарушена теорија на умот и недостаток на емпатија. Исто така, различни генетски синдроми може да придонесат во хетерогеноста на оваа состојба. Покрај тоа, симптомите на основните карактеристики и коморбидитетот може да се преклопуваат, што го замаглува коморбидитетот. Фенотипот на коморбидитетот може

да се разликува од нарушувањето надвор од контекстот на АСН. Коморбидитетот може дополнително да се модифицира поради сериозноста на симптомите и степенот на ИП. Факторите на животната средина и стресот може да ги сменат основните симптоми кај АСН и фенотипот на коморбидитетот. На тоа може да се посомневаме кога постојат забележителни промени од почетната состојба или кога детето не реагира на терапевтските интервенции како што се очекува (121).

Во нова студија, половина од примерокот имале повеќе од еден вид психијатриска болест. Најчеста психијатриска дијагноза во текот на животот била опсесивно–компулсивното нарушување и биполарното растројство (122), потоа вознемиреност, НИ, хетеро- или автоагресија, самоповредување и АДХД (16;123).

Лицата кои се повеќе свесни за својата попреченост, имаат почеста застапеност на психијатриски состојби. Доколку имаат проблем во толкувањето на социјалните знаци се претпоставува дека се поранливи да развијат анксиозност (103).

Во продолжение ќе бидат наведени некои од почестите и значајни психијатриски нарушувања.

#### **2.1.4.1. Агресија и самоповредување**

Агресијата и самоповредувањето претставуваат несакано однесување и спаѓаат во подвидовите на ПО што ќе бидат обработени во вториот дел на овој труд. Како причински фактор за агресијата и самоповредувањето се сметаат основните медицински проблеми, на пример: епилептични напади, апнеја при спиење, ГИ проблеми, менструација, болка и дефицит на железо или цинк. Исто така, важно е да се процени присуството на еколошки стрес што може да предизвика такво однесување. За оние пациенти со тешка здравствена состојба и ниска функционалност, кои го имаат овој вид ПО, имаат проблем во безбедноста и најчесто немаат резултат од интервенциите кај специјален едукатор и рехабилитатор, потребно е да подлежат на фармаколошки третман (124). Фармаколошките агенсии треба да се користат при најниска ефективна доза и треба да се избегнува поли-терапија поради потенцијално влошување на самоповредувањето и агресијата (125).

### 2.1.4.2. Опсесивно–компулсивно нарушување

Опсесивно–компулсивното нарушување (ОКН) се карактеризира со повторливи интрузивни мисли или слики и повторувачки однесувања. Ова нарушување често започнува во детството и во адолесценцијата, но често дијагнозата се одложува за многу подоцна. Студиите покажаа зголемена инциденција на ОКН кај популацијата со АСН, како и зголемување на АСН кај оние дијагностицирани со ОКР (126). Истовремената дијагноза понекогаш е контроверзна, со оглед на ритуалите; повторливото однесување и ригидното придржување кон рутини се суштински критериуми кај АСН. Комплицираните компулси кај ОКН се вознемирувачки и несакани (егодистонија) и им претходат мисли на нервоза и служат за ублажување на анксиозноста, додека ритуалите што се заеднички за АСН се сметаат за наградни и пријатни за детето, доброволно ангажирани, егосинтонични и не се тесно поврзани со претходната анксиозност или со субјективното страдање (119, 127).

Мак (Mack) и соработниците, (127) испитувајќи ги карактеристиките и сериозноста на симптомите кај ОКН и АСН со дополнително присуство или отсуство на Турет синдромот (ТС), утврдиле дека лицата со ОКН и ТС имаат повеќе присилени и опсесивни мисли со сексуална содржина во споредба со лицата кои имаат АСН. Анхолт (Anholt) и соработниците ја истакнале зачестеноста на АДХД и АСН кај лицата со ОКН, која се должи најверојатно на поврзаните етиолошки фактори (128).

Добро е да се настојува да се разликува присуството на ОКН кај децата со АСН бидејќи коморбидитетот може да биде предмет на специфични третмани, како што е когнитивната и бихевиорална терапија. Сепак, потребна е понатамошна работа за да се потврдат постоечките терапии во контекст на развојните карактеристики на децата со АСН.

### 2.1.4.3. Нарушување со дефицит на внимание / хиперактивност

Нарушувањето со дефицит на внимание / хиперактивност (АДД/АДХД) се карактеризира со симптоми на невнимание, хиперактивност и импулсивност. Студиите сугерираат дека преваленцијата на АСН и АДХД е помеѓу 30–61% (123). Махаџан (Mahajan) и соработниците (129) покажаа коморбидитет на АДХД кај 41-78% од децата со АСН. Во DSM-5, за разлика од четвртото издание, АСН и АДХД не се веќе ексклузивни дијагнози, туку состојби кои можат да коегзистираат во иста личност (4).

Се смета дека постои невробилошка основа за присуство на коморбидни симптоми кај АСН и АДХД, но потребно е понатамошно истражување со користење на поголеми примероци (130). Во едно истражување проучувале три предложени групи: доминантен АСН со АДХД, доминантен АДХД со АСН и АДХД изолирано. Во двете групи се пронајдени следните симптоми: лоши социјални вештини, емоционалната дисрегулација и ПО кои можат квалитативно да се разликуваат. Постојат описи за сличности и разлики во когнитивната перспектива. Авторите опишале значително побавна идентификација на емоциите кај лицето со АСН и АДХД, како и АДХД со АСН, во споредба со АДХД самостојно. Не се забележани значајни разлики во инхибицијата и когнитивната флексибилност. Мали, но значајни разлики се пронајдени во визуелното и просторно внимание, вербалното внимание и работната меморија. Групите со АДХД и АСН, како и самостојно АДХД извршија значително полоши резултати во обработката фокусирана на детали (131).

#### 2.1.4.4. Шизофренија

Клиничките врски помеѓу шизофренијата и АСН веќе долго време се препознаваат. Пред повеќе од еден век, Еуген Блојлер (Eugen Bleuler) опишува 4 примарни симптоми во групата нарушувања што тој ги нарекува „шизофренија“: аутизам (затвореност во себе), амбивалентност, афективно нарушување и лоши социјални контакти (132). Негативните симптоми на шизофренија имаат многу заеднички карактеристики со социјалните дефицити кај лицата со АСН. Речиси 30% од лицата дијагностицирани со шизофренија во детството во Научниот институт за здравје во САД имале дополнително АСН (133, 134). Забележани се оштетувања на слични области во когнитивната сфера. Тука спаѓаат нарушените обрасци на препознавање на емоциите кај шизофренија и АСН (135). Потоа, обете групи се покажале дека имаат дефицити во социјалната сфера, поврзани со погледот на очите, како и нарушување во теорија на умот (136). АСН и шизофренијата делат заеднички биолошки механизми кои може да започнат многу рано за време на развојот на невроните. Откриени се некои генетски дефекти кои се поврзани со висока стапка на АСН и шизофренија, вклучувјќи 22q11.2 синдром, SHANK3 мутација и дупликација на локусот на Вилијамс синдромот (7q11.23) (137, 138). Во студија објавена во 2020 година се вовеле нов компаративен пристап за проучување на генетската архитектура на генетски поврзани

болести со комплексно наследство. Таа истакнува на генетски сличности и разлики помеѓу АСН и шизофренија (286).

#### **2.1.4.5. Тикови и Турет синдром**

Турет синдромот (ТС) е наследно невропсихијатриско нарушување кое се карактеризира со моторни и вокални тикови. Стапката на АСН и ТС е асиметрична во зависност од тоа кое се смета за „примарно нарушување“. Кај луѓето со примарна дијагноза на АСН, стапката на ТС е 10–25%, споредено кај луѓето со невротипичен развој кога примарната дијагноза е ТС преваленцијата и изнесува 0,3–2,9% (120, 139, 140).

Широк спектар на фреквенција е пронајден за поврзаноста на АСН, тиковите и ТС. Постојат тешкотии поради хетерогеноста во разликување на тиковите од стереотипите кај лицата со АСН. Во клиничкиот примерок биле вклучени 105 деца и адолесценти со АСН и 24 подгрупи со коморбидитет АСН и тикови. Според резултатите, 22% од лицата со АСН имале тикови и 11% имале ТС и хронични моторни тикови. Сите имале различен степен на когнитивно оштетување (139). Во однос на третманот, постојат неколку лекови кои се проучувани за третирање на ТС кај лицата со АСН. Некои студии ја поддржуваат употребата на топирамат (142).

#### **2.1.4.6. Депресија**

Преваленцијата на коморбидната депресија се смета дека е во корелација со повисоките функционални форми на АСН и зголемувањето на возраста. Адолесценцијата е време кога младите се борат со идентитетот и со меѓучовечките односи, а дијагнозата на АСН дополнително го комплицира овој процес. Адолесцентите со АСН може да бидат повеќе свесни за дефицитите на социјалната комуникација што доаѓаат со дијагнозата отколку лицата без АСН, и теоретизираат дека адолесцентите со повисока функционалност може да го доживеат ова почесто (143). Една студија утврдила дека депресијата повеќе се јавува кај лицата со АСН во однос на невротипичната популација и тоа со поголема конкордантност кон лицата со АСН кои немаат ИП (144). Постојат тешкотии во мерењето на депресијата по стандардизирани скали поради тешкотиите во вербализирањето. Некои истражувања се фокусираат на преваленцијата на коморбидната депресија кај деца и

адолесценти со АСН и врз поврзаните фактори на ризик, но постојат многу малку докази за третманот вклучувајќи емпириски студии за психофармакологија на депресијата кај оваа популација (143). Виктимизацијата во образовниот систем и семејниот конфликт се во корелација со депресијата (145).

Дијагнозата на депресијата кај АСН останува предизвик поради карактеристичните симптоми како што се депресивно расположение, раздразливост, анхедонија, нарушувања на спиењето или апетитот, когнитивни проблеми како нарушување во концентрацијата, неодлучност, чувство на безнадежност, морбидни мисли и соматски манифестации, но треба да се земат предвид и следните: агресија, хиперактивност, намалена самозаштита, намалено ниво на функционирање, регресија, промени во основните симптоми, зголемени принудувања, самоповредување, кататонија и целокупни промени во адаптивното функционирање (146).

#### **2.1.4.7. Анксиозност**

Неодамнешна мета-анализа покажа дека децата со АСН имале повисоки нивоа на анксиозност во споредба со невротипичните деца. Оваа разлика се зголемува со поголемиот IQ и со зголемување на возраста. Затоа е многу важно внимателно да ги следите и да ги надгледувате децата со АСН кои стануваат адолесценти (147).

Прегледот на литературата открива широка варијабилност во преваленцијата која може да биде загрошена од многу фактори меѓу кои нивото на функционирање, специфичната медицинска дијагноза, интелектуалните способности и возраста. Недостасува стандардна алатка за прецизно откривање на симптомите на анксиозност кај АСН.

Повеќе од половина од лицата со АСН имаат алкзитимија, која има селективна когнитивна корелација и можна појава на анксиозност (148). Се проценува дека анксиозноста е распространета кај околу 40% од младите со АСН (149).

Треба да се има предвид развојната прогресија на симптомите на анксиозност која е слична на невротипичните деца, но и други особености, како на пример недостатокот на вербална способност која експресира појава на ПО (148).

Има ограничени информации за природата на анксиозноста кај младите со АСН. Студијата испитува разлики во клиничките карактеристики на анксиозноста кај младите кои имаат АСН и невротипични лица кои најдобро ги разликуваат овие групи. Резултатите

покажуваат дека младите со анксиозност и нискофункционален АСН има значително повеќе дијагнози (на пример, специфични фобии) и поголема е веројатноста да ги исполнат дијагностичките критериуми за социјална фобија (висината на социјалниот проблем да произлегува од највисоките стравови), страв од медицински посети (лекар/стоматолог) за разлика од младите со високофункционален АСН (150).

Третманот на анксиозност кај деца со АСН и невротипични деца е сличен. Се препорачува мултимодален пристап, вклучувајќи ја и модифицираната когнитивна бихејвиорална терапија, со некои докази кои ја поддржуваат неговата ефикасност во високофункционалниот АСН. Фармаколошките интервенции кај оваа популација се ограничени (151).

#### **2.1.4.8. Биполарно растројство**

Преваленцијата на биполарно растројство (БР) кај лицата со АСН е проценета на 7% (152). Недостасуваат големи систематски студии кои ја испитуваат клиничката презентација на БР кај возрасни со АСН, а само мал број студии го истражуваат БР кај младите со АСН. Серијата случаи и експертските мислења укажуваат на тоа дека возрасните со БР и АСН често покажуваат мешани или атипични карактеристики (на пример, истакната раздрзливост, лабилност на расположението, дистимија и агресија; наспроти еуфорија и моторна активација) кои се често неправилно дијагностицирани како психотични нарушувања и нарушувања на личноста (153). Младите со АСН и БР покажуваат потипични манични симптоми. Тоа го докажува студијата во која младите со АСН и БР имаат зголемена преваленција на грандиозност во споредба со контролната група која има само БР (154). Манифестирањето на БР кај деца со АСН може да се занемари поради маскирањето на симптомите со основните манифестации на АСН, како што се опсесивност, стереотипи, самоповредување, хиперактивност, нарушување во спиењето; како и вознемиреност, наметливост, прекумерно смеење и говорење и агитација што може да укажуваат на симптоми на манија.

Како и за кој било друг коморбидитет, раното препознавање и лекување може да имаат значително влијание врз функционирањето на личноста. Емпириски се користат повеќе агенси, како што се атипични антипсихотици, литиум и ламотригин. Дивалпроект на-



триум е докажан како ефикасен во намалувањето на раздразливоста, агесијата, социјалната поврзаност и лабилноста на расположението (155).

#### 2.1.4.9. Нарушувања во исхраната

Нарушувањето во исхраната (НИ) кај деца со АСН е релативно добро проучено, со висока преваленција - 90% (156), додека кај возрасните лица преваленција изнесува 6–17% (157). Според DSM–5, ако НИ се придружени со ментална состојба како што е АСН, тогаш секундарната дијагноза не е дозволена, освен во одредени околности (на пр. присуство на пика) каде што има значителни здравствени ризици и тежок исход. Тоа за возврат ја спречува дискусијата за тоа како треба да се проценат НИ, да се дијагностицираат и да се третираат за оваа и за друга група нарушувања. Во продолжение ќе бидат прикажани четири експанзивни видови НИ кај лицата со АСН.

**Нарушување на внесувањето храна / рестриктивна храна (ARFID)** е нова дијагноза воведена во DSM-5 од 2013 година (4). Многу деца изразуваат преференции на храна и многумина ќе имаат силни аверзии кон одредени видови храна, меѓутоа ова нарушување (ARFID) се одликува и со одбивање да се проба нешто ново и затоа е многу поекстремна. Поединците со ARFID не јадат доволно за да ги исполнат своите енергетски и нутритивни потреби. Сепак, за разлика од лицата со анорексија, луѓето со ARFID не се грижат за својата тежина или за својот облик или стануваат дебели и не ја ограничуваат својата исхрана поради оваа причина. Најчесто, нивната ограничена „диета“ може да вклучи рафинирани јаглехидрати или други специфични класи на храна. Се јавува уште од најрана возраст, кога родителите наидуваат на голем проблем да го сменат тој тесен обем на исхрана (158, 159).

**Сензорно нарушување во исхраната.** Втората категорија на НИ и АСН вклучува сетилни абнормалности кои влијаат на слухот, видот, допирот и мирисот. За сите овие системи, атипичното сензорно функционирање значително ќе придонесе за НИ (295). Тоа резултира со тешкотии за време на оброкот и со одржување здрава и разновидна исхрана. Аверзии на храна може да бидат присутни како резултат на селективност на храна и/или чувствителност на храна. Селективноста на храна е често резултат на минати трауматски искуства со хранењето и/или јадењето што резултира со одбивање на тој вид храна. Чувствителноста на храна е често предизвикана од сензорна чувствителност што резултира

со аверзии кон одредени текстури, вкусови и сл. Како и кај повеќето студии поврзани со АСН, кај овие лица може да се појават тешкотии во јадењето или голтањето на храната врз основа на мирис, текстура или боја (160, 161). Ова придонесува за подобро разбирање за тоа како храната може да влијае на моделите на јадење за оваа популација.

**Нарушувања во исхраната со здравствени ризици.** Третата категорија на НИ кај АСН вклучува спектар на однесување коешто поради значителни ризици поврзани со здравјето бара значителни ресурси и поддршка на персоналот за управување. Оваа група вклучува пика, руминација и нарушувања во однесувањето на оброците со прејадување (162). И покрај сериозноста, не постојат клинички упатства за проценка или третман.

– **Пика** или јадењето ненутритивни материи е НИ кое може да се јави кај лицата со АСН. Тука спаѓа јадењето креда, пластика, гума, хартија, текстил, трева, метал, инсекти итн. Во мета-анализата направена од 2008 до 2016 година се утврдува дека пика најчесто се јавува кај лица со АСН со распространетост од 23,2%, кај деца со други видови пречки кои имаат секундарна дијагноза на АСН е 16,3%, а околу 3,5% кај лица со пречки во развојот што немаат АСН. Доколку личноста има ИП или потекнува од сиромашни земји, процентот може да се помести кон благо зголемување (163). Според DSM–5, ова нарушување треба да постои најмалку еден месец и се смета за абнормално во развојниот период, но не е поврзано со некои културни практики кои се сметаат за нормални во тој предел и доколку има некоја медицинска состојба или ментално нарушување вклучувајќи го АСН. Тоа може да доведе до интоксикација кај децата, што може да резултира со нарушување во физичкиот и психичкиот развој (164).

– **Руминација.** Руминација претставува лесна, повторувачка и безболна регургитација на делумно сварената храна во устата непосредно по оброкот, која последователно повторно се цвака и се проголтува или поретко се плука. Иако нејзината распространетост не е целосно разбрана поради тешкотијата во клиничката идентификација на оваа состојба кај невербалните лица, тоа може да доведе до други здравствени промени. Стапките на преваленција кај лицата со АСН се проценува во опсег од 6% до 10%. Обично, децата не добиваат чувство на гадење или повраќање и таа не се појавува за време на спиење. Често може да се помеша и дијагностицира како гастроезофагеален рефлукс, пролонгирани повраќања и гастропареза (165, 166).

**Повторливи и чести епизоди на јадење (прејадување).** Ова претставува последна група на НИ со чести и повторливи епизоди на јадење со придружни негативни пси-

холошки и социјални проблеми, но без последователни епизоди на регургитација. Тоа може да има здравствени ризици и се јавува кај лицата со АСН. Ова нарушување за првпат е внесено во DSM-5 и се смета за релативно често во САД. Преваленцијата кај возрасните лица изнесува од 1% до 19%, но според некои студии и повеќе. Постојат релативно силни анегдотски докази (во некои истражувања) дека прејадувањето е многу распространето кај АСН (161, 167, 168). Доминантните ризици од прејадување се аспирација, гушење и зголемена телесна тежина. Кај лицата со АСН дополнително може да предизвика тешкотии во дигестијата и појава на инсулинска резистенција (169).

### **2.1.5. Невроинфламација и нарушување на регулацијата на имунолошкиот систем**

Невроинфламација претставува воспалителна состојба на мозочното ткиво, која е поврзана со дисфункцијата на имунолошкиот систем. Подобрената воспалителна активност кај децата со АСН е демонстрирана преку проинфламаторна анализа на биомаркери. Интерлеуконите (ИЛ) се сигнални протеини, кои припаѓаат во групата на цитокини, одговорни за имуномодулација и воспалителни реакции. Овие протеини се оптимални биомаркери за проучување на воспалителните состојби. Зголемените нивоа на цитокини, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-12p40, меѓу другите, се поврзани со оштетувања во стереотипното однесување и со регресија во развојот, што укажува на тоа дека дисфункционалните имунолошки одговори може да влијаат врз основните обрасци на однесувања кај АСН (170). Најново, пронајдени се покачени нивоа на ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-12p40 и ИЛ-12p70 цитокини во плазмата кај седумнаесет деца (3–9 години) со АСН во споредба со петнаесет невротипични деца (171). Исто така, нивото на алфа-тумор некротизирачки фактор (ТНФ- $\alpha$ ) позитивно корелира со сериозноста на АСН. Децата со АСН покажаа намалена експресија на имунорегулаторниот THRIL-ген поврзан со ТНФ- $\alpha$  и hnRNPL, што е вклучен во регулирањето на ТНФ- $\alpha$  (172). Се покажа дека нивоата на цитокините во плазмата се менуваат кај 87 кинески деца (2–6 години). Во оваа студија, отаксин (хемокин), ТФР- $\beta$  и ТНФ- $\alpha$  имаат зголемена регулација кај лицата со ниско функционален АСН, додека не се забележани разлики во нивоата на ИЛ-8 помеѓу АСН и 41 невротипично дете (173). Би било интересно да се анализираат нивоата на цитокин кај деца со викофункционален АСН. Иранската студија неодамна ја анализираше целата крвна

експресија на mRNA на нивоа на цитокини кај 30 лица со АСН и 41 невротипичен субјект според возраста и полот со полимеразна верижна реакција (PCR). Кај децата со АСН, има зголемена регулација на ТНФ- $\alpha$ , ИЛ-6 и ИЛ-17, додека намалена на ИЛ-2. Испитувањето на цитокините покажа специфичен профил според полот: ТНФ- $\alpha$ , mRNA експресијата во корелација со mRNA експресијата на ТФР- $\beta$ , гама интерферон (IFN- $\gamma$ ), ИЛ-17 и ИЛ-6 кај машки субјекти, но ниту една од овие корелирани со ТНФ- $\alpha$  кај женски субјекти (174).

Дисрегулацијата на имунолошкиот систем кај мајката за време на бременоста е поврзана со развојот на АСН. Трансферот на фетални мозочно-реактивни антитела од мајката е поврзан со зголемениот ризик од појава на АСН (175). Предложено е дека автоантителата кај мајката може да се користат како маркери за дијагноза на АСН (176).

Неколку области на мозокот кај лица со АСН покажуваат знаци на активен невро-воспалителен процес: церебралниот кортекс, белата маса и малиот мозок (177). ТНФ- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-17 се проинфламаторни молекули најмногу инволвирани кај овие лица. ТНФ- $\alpha$ , главно произведен од мастоцити и активирани моноцити/макрофаги, е во состојба да ги регулира имуните клетки преку продукција на ИЛ-6, кој е под контрола на ИЛ-1 $\beta$  (178). Кај лицата со АСН моноцитите се оштетени, што резултира со промени во имунолошкиот одговор. Нерамнотежата е докажана во производството на провоспалителни цитокини на ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 и антиинфламаторни ИЛ-10 цитокини од моноцити, што се одразува врз промени во симптоматологијата кај лицата со АСН (179).

Мастоцитите се индуцирани за ослободување на ИЛ-6 и ТНФ, предизвикувајќи фокално воспаление на мозокот (180), додека микроглијата е стимулирана за активација и пролиферација, што доведува до нарушување на невронската пластичност (181) и на тој начин предизвикуваат нарушени социјални интеракции, комуникација и нарушувања во однесувањето (182). Меѓу дисфункциите на имунолошкиот систем кои се поврзани со АСН, се покажала намалена активност на клетки природни убијци (КПУ). ЦД57-позитивната и дисфункцијата на КПУ, неодамна беше демонстрирана во група од 104 лица со АСН во споредба со невротипичен развој (183). Лицата со АСН кои имаат дерегулација на имунолошка хомеостаза се повеќе подложни на разни инфекции, вклучувајќи и активни/агресивни форми на *Candida species* и *Clostridium species* (80).

Во ЦНС на лица со АСН, астроцитите се, исто така, вклучени во развојот на мозокот (184). Овие клетки се способни да модулизираат неколку клучни настани во синаптичките процеси: хомеостаза на невротрансмитери, рециклирање супстрати,

синаптогенеза и синаптичко ремоделирање, активност и пластичност. Астроглијата може да биде вклучена во АСН преку сигнализација на поттип на метаботропен глутамат рецептор–5 (mGluR5). Рецепторите поврзани со Г-протеинот се класа рецептори вклучени во АСН и модулација на mGluR5 која е ефикасна кај животинските модели на невродегенерација, воспаление и АСН (185).

Користејќи транскранијална ултрасонографија, се забележува дека децата со АСН покажуваат абнормално зголемена екстра аксијална течност (185). Тоа може да биде поврзано со инфламаторните промени поради стагнација на протококот на церебро-спиналната течност (ЦСТ) и на продолжената воспалителна реакција. Зголемената експресија на невро-воспалителни маркери во ЦСТ имаат улога во развојот на АСН (186).

Други важни подгрупи на имунолошките клетки покажуваат абнормалности во АСН. Со помош на проточна цитометрија, бројот на ЦД8 (+), Б и Т лимфоцитите беше зголемен кај 59 возрасни лица со АСН во споредба со 26 невротипични лица (187). Бројот на ЦД3 (+), ЦД4 (+) и ЦД8 (+) Т-клетки кои изразуваат активациски маркери ЦД134 и ЦД25, но не ЦД69, човечки леукоцитни противтела (HLA-DR) или ЦД137, биле значително намалени кај популацијата со АСН, што укажува на промена на профилот на активација за Т-клетките. ДЦ19 (+) Б-лимфоцитите се зголемуваат, а ЦД4 (+) Т хелперните клетки се намалени кај 45 деца и адолесценти со АСН (3–15 години) (170). Како модел на АСН, имуноактивацијата кај мајката покажува измена на имуните функции со системски дефицити во ЦД4 (+) Т-клеточни рецептори– $\beta$  (+), Foxp3 (+), ЦД25 (+) Т регулаторните клетки и зголемениот ИЛ-6 и ИЛ-17 цитокин производство од ЦД4 (+) Т-клетки (188). Покажани се централни невровоспаленија и изменети воспалителни реакции, заедно со синаптични промени, во добро обележаните модели со валпроична киселина (189).

Исто така, постои поврзаност со витаминот Д и АСН. Преку својот рецептор на витамин Д (РВД), го регулира изразувањето на провоспалителни гени и игра имунорегулаторна улога. Докажано е дека генетските полиморфизми на РВД, кои влијаат на метаболизмот на витамин Д3 (холекалциферол), би можеле да корелираат со развојот на АСН (190).

### 2.1.5.1. Појава на алергиски реакции кај АСН

Алергијата претставува сложен имунолошки процес во човековото тело која настанува како резултат на влијанието на различни видови супстанции (алергени) со кои

организмот веќе еднаш бил во контакт. Кога алергенот ќе стапи во контакт со организмот, се формираат антитела познати како ИгЕ. Откако повторно ќе се внесат, се развива имунолошка реакција посредувана од ИгЕ антитела и тие веднаш почнуваат да испуштаат хемиски состојки, меѓу кои и хистамин, што резултира со симптоми како осип, пруритус (чешање) и кивање, до ГИ нарушувања и во екстремни случаи, анафилактичен шок (191, 192). Причина за алергиска реакција на некоја храна обично се протеините во неа. Во развиените земји, алергиите земаат сè поголем замав (193). Тие се често застапени и кај лицата со АСН и можат да развијат атопични заболувања, меѓу кои егзема, астма, алергиски ринитис и конјуктивитис (193, 194). Децата на возраст под 3 години кои имаат атопичен дерматит имаат зголемен ризик од развој на АСН, особено кога имаат и дополнителни атопични заболувања како алергиски ринитис, алергиски конјуктивитис и астма (195). Нарушениот имунолошки одговор кој се јавува при овие заболувања може да влијае врз невроразвојот и врз однесувањето кај овие лица (196), додека со третирањето на алергиите се подобруваат обрасците на однесување како анксиозност, хиперактивност и раздразливост (194, 197). Мета-анализа утврдила зголемена преваленција на астма и атипичен дерматит кај лица со АСН, додека не е пронајдена статистички значајна разлика на алергии на храна во споредба со невротипичните лица (198). Во студија од Македонија се испитани ИгА, ИгГ и ИгЕ противтела на противгени од храна кај лица со АСН. Пронајдена е повисока плазма-концентрација на ИгА, ИгГ и ИгЕ противтелата против алфа-лакталбумин, бета-лактоглобулин и казеин (199). Додека, пак, во новите студии е докажана статистички значајна разлика на алергиите на храна кај оваа популација. Нова студија со репрезентативен примерок од 199 520 деца во САД на возраст од 3 до 17 години ги користи податоците собрани од анкета во период од 1997 до 2016 година. Информациите се базирани на одговори од родители или старатели. Истражувачите откриле дека децата со АСН во споредба со невротипичните деца имаат поголема веројатност да имаат: алергија на храна (11,25% наспроти 4,31%), респираторна алергија (18,73% наспроти 12,15%) и алергија на кожа (16,81% наспроти 9,91%). Откако истражувачите ги средиле податоците имајќи ги предвид образованието, приходите и местото на живеење што можат да имаат придонес во преваленцијата на алергиски реакции, веројатноста дека лице со АСН би имало алергија на храна е повеќе од двапати во однос на невротипичните лица. За респираторна алергија, веројатноста за појава е 28% повисока кај лицата со АСН, додека за алергија на кожа веројатноста е повисока за околу

половина (200). Кога алергенот ќе биде внесен во организмот, лицата се жалат на „нервозни“ и едематозни усни и грло и/или тешкотии во голтањето. Децата со АСН кои не се вербални, начинот на експресија на овие манифестации го искажуваат преку појава на ПО. Затоа, возрасните мора да бидат свесни за физиолошките симптоми и за однесувањето кои можат да укажат на алергиска реакција. Чести алергиски реакции може да вклучуваат: триење или пруритус во устата; црвенило, егзема; отекување на усните, лицето, јазикот и грлото или други делови од телото; отежнато дишење; абдоминална болка, дијареа, гадење или повраќање; вртоглавица, зашеметеност или несвестица. Едни од почестите алергени на храна кај лица со АСН се: кикиритките, оревите, кравјото млеко, јајцата, рибите и школките, сојата и житото (193).

Алергиската реакција посредувана со ИгЕ противтела или алергиска реакција која не е посредувана од ИгЕ противтелата се смета за предизвикувачки фактор на анксиозност и нарушување на расположението. Исто така, овие алергиски реакции придонесуваат за тешкотии во фокусирањето, иритабилност, тикови, дневен замор и проблеми со спиењето кај деца и возрасни. Кај децата кои имаат алергија и тешкотии во учењето, хиперактивност, зголемен замор, некоординираност и раздразливост, кога ќе ги третираат алергиите, доаѓа до значително подобрување во способноста за учење, намалување на хиперактивноста и несоодветното однесување и подобрување на интелектуалните перформанси (193, 201). Едни од почесто застапените алергиски манифестации претставуваат бронхијална астма, алергиски ринитис и atopичен дерматит, кои може да предизвикаат проблеми при заспивање, ноќно будење поради тешко дишење, пруритус и гребаници по телото. Недоволниот сон и проблемите со кожата водат до појава на намален тенацитет на внимание, раздразливост и хиперактивно однесување (202). Во контекст на ова, една голема студија покажа дека присуството на анксиозност, несоодветно расположение и однесување е значително намалено кај возрасните кои примаат алергиски третмани во споредба со останатите што не се третирани (203). Познато е дека алергиските болести како atopичен дерматитис и алергиски ринитис се карактеризираат со дисбаланс на врската што ја формираат хипоталамусот, хипофизата и надбубрежната жлезда и симпатичката оска, што влијаат врз однесувањето. Овие ефекти се последица од ослободувањето на хистамин, адреналин или преку директно активирање на врската што ја формираат хипоталамусот, хипофизата и надбубрежната жлезда преку провоспалителните молекули, што се одговорни за стрес-индуцирани имуни одговори (204).



**Мастоцитоза** или синдром на активација на туморни клетки е спектар на ретки болести кои се карактеризираат со зголемување на бројот на активирани мастоцити во многу органи на организмот. Децата што ја имаат оваа ретка болест се изложени на ризик од десетпати почеста појава на АСН (205). Прекумерното активирање на мастоцити може да биде централен патоген механизам за настанување на АСН (206, 207). Со оглед на високата преваленција на алергиски болести и хиперсензитивност што не е посредувана од ИгЕ противтелата и прекумерната клеточна симпатичка актиност и активноста на врската што ја формираат хипоталамусот, хипофизата и надбубрежната жлезда, може да биде во сооднос со нарушувањата во однесувањето кај лицата со АСН и дополнителните здравствени тешкотии. Здравствените работници треба да бидат свесни дека кога детето или возрасното лице со АСН е раздражливо, анксиозно, има тешкотии да засpie или се буди во текот на ноќта, со релативно намален тенацитет на внимание и концентрација, хиперактивност и дневен замор, може да биде аларм за некоја алергиска состојба или заболување (203, 207).

#### 2.1.5.2. Автоимуноста и АСН

Врската помеѓу АСН и автоимуните нарушувањата добива сè поголемо влијание во голем број студии кои покажуваат висока инциденција на автоимуни состојби кај лицата со АСН и поврзаност помеѓу нивото на серумот во различни автоантитела со сериозноста на симптомите кај АСН (208, 209). Автоантителата на фолатните рецептори се смета дека играат некои патолошки улоги во некои форми на идиопатскиот аутизам поради нивните негативни ефекти врз церебралниот фолатен метаболизам и добро познатата инволвираност кај други невrorазвојни синдроми (210, 211).

Во нуклеарните семејства, различни автоимуни болести сугерираат на фамилијарна автоимуност. Историски гледано, се покажува дека **46% од семејствата** кои имаат деца со АСН имале **автоимуни нарушувања** кај двајца или повеќе членови, а со оглед на тоа бројот на автоимуни нарушувања во семејствата се зголемил за трипати и соодветниот коефициент за ризик од појава на АСН е зголемен. Постојат повеќе студии кои укажуваат на автоимуни заболувања. Во оваа студија е потенциран улцеративен колитис на мајката и дијабетес мелитус тип 1 кај таткото, со голема веројатност за појава на инфантилен аути-



зам. Покрај тоа, мајките со автоимунитетот имаат поголема веројатност да имаат дете со ИП, со IQ помал од 50 (212).

Мајчината историја на егзема, псоријаза и астма беше поврзана со 20–40% зголемени шанси за АСН и други нарушувања во развојот. Ниту една асоцијација не е забележана за татковската историја или за семејната историја на овие имуни состојби кај АСН или други нарушувања во развојот (213). Студија базирана на регистер, сугерира дека деца со АСН до 10 години имаат речиси 50% поголема конкордантност кај мајки кои имаат дијабетес мелитус тип 1, идиопатска тромбоцитопенична пурпура, мијастенија гравис и ревматска треска (214). Мета-анализата во 2016 година која главно е спроведена врз контролирани студии, покажала значајни позитивни асоцијации на АСН со автоимунитетот на мајката за време на бременоста и автоимуност на тироидната жлезда (209). Во друга студија е нагласена асоцијацијата и зголемениот ризик од АСН за 59% кај псоријаза, 49% кај дијабетес мелитус тип 1 и 64% кај хипотироидизам (215).

Резултатите од овие фамилијарни студии не издвојуваат една автоимуна болест како ризик фактор за АСН, туку постојат низа фамилијарни автоимуни комплексни заболувања. Значителното преклопување на автоимунитетот кај членовите од семејството со АСН може да укажи на вклучување на **наследните имунолошки фактори**.

Плацентарниот трансфер на мајчините ИгГ антитела кон фетусот е важен механизам кој обезбедува заштита на новороденчето, додека неговиот/нејзиниот хуморален одговор е неефикасен. ИгГ е единствената класа антитела што значително ја преминува човечката плацента која се стреми кон феталните мозочни антигени и би можела да има етиолошка улога кај АСН со блокирање или активација на протеините во мозокот на фетусот или иницирање на невроинфламација. Откриено е дека кај една подгрупа мајки на деца со АСН (10–12%) се пронајдени автоантигени со реактивност на компонентите во мозокот кај фетусот, а овие антитела предизвикуваат патологија слична на АСН во животинските модели. Истражувањата во оваа област може да доведат до дијагностички алатки кои го проценуваат ризикот за мајката, како и можните третмани и рани интервенции за деца со АСН поврзани со автоантитела поврзани со мајката (216, 217).

Активацијата на имунолошки одговор кај мајката при изложеност на вирусни и бактериски инфекции во текот на гравидитетот резултира со покачување на цитокините и хемокините. Покрај нивната улога како имунолошки медијатори, овие сигнални протеини играат важна улога во развојот на ЦНС и се вклучени во миграцијата на невронските

прекурзори, невронското одржување, синаптичкото формирање и пластичноста и тие треба да бидат строго регулирани. Покачување на цитокините и хемокините во мајчиниот серум за време на гравидитетот во амнионската течност се поврзани со зголемиот ризик од АСН кај потомството (170).

### **2.1.6. Оксидативен стрес, здобиена митохондријална дисфункција и абнормалности во метаболизмот кај АСН**

Сè поголем број истражувања укажуваат на митохондријална дисфункција (МД), пертурбација во сулфурно и аминокиселинскиот метаболизам, како и високо ниво на оксидативен стрес кои се честа појава кај лицата афектирани од АСН.

Оксидативен стрес е состојба на нарушено здравје која настанува тогаш кога про-оксидантите (слободните радикали) ги совладуваат механизмите на антиоксидативна заштита на организмот. Всушност, се работи за состојба на организмот во која е нарушена редокс-рамнотежата така што доаѓа до зголемена продукција и намалена способност на неутрализација и елиминација на слободните радикали. Слободните радикали се одговорни за настанување на акутни и хронични нарушувања кои се манифестираат како воспалителни процеси, невролошки нарушувања, кардиоваскуларни нарушувања и малигни заболувања, кои често се појавуваат кај лицата со АСН. Зголемувањето на метаболните маркери за оксидативен стрес, како и намалените нивоа на глутатион и други клеточни антиоксиданти се пронајдени во повеќе делови од телото кај лица со АСН, вклучувајќи ги мозокот и примарните имунолошки клетки (218–220).

Постои корелација помеѓу оксидативниот стрес и МД. Намалената продукција на митохондријална енергија резултира со клеточен оксидативен стрес и хронично воспаление кај АСН. Малку внимание се посветува на етиологијата на МД и како митохондријалните абнормалности можат да комуницираат со други физиолошки нарушувања како оксидативниот стрес. Значајна подгрупа на лица со МД би можело да ги направи повеќе вулнерабилни на прооксидантна микросредина, како и внатрешни и надворешни активирачки фактори на кислород, вклучувајќи активација на имунолошки систем и токсини од надворешната средина (221).

Митохондриите играат особено витална улога во ЦНС. Тие се вклучени во пролиферацијата, диференцијацијата и созревање на нервните клетки, во формирањето на дендритите, во развојната и синаптичката пластичност, како и во опстанокот и смртта на клетките. Според тоа, повеќекратни докази во моделите на човечкиот и животинскиот модел ја поддржуваат улогата на митохондријалната дисфункција во етиологијата на АСН (222).

Во однос на биолошка основа на МД кај АСН ги поткрепуваат патогените мутации на mtDNA како потенцијална причина за АСН, како и синергистичката функција, посветувајќи внимание на нивните уникатни метаболни фенотипови кои служат за дијагностицирање и лекување на децата со АСН (223). Зголемениот број копии на mtDNA во периферната крв е поврзан со АСН, што укажува на тоа дека може да има МД кај деца со АСН (224). Децата со АСН имаат спектар на МД со различна тежина. Идентификувани се осумнаесет публикации кои опфаќаат вкупно 112 деца со АСН и МД. Споредено со невротипичната популација, многу повисока е преваленцијата на АСН / МД кај развојната регресија (52%), епилептични напади (41%), моторно задоцнување (51%), ГИН (74%), женскиот пол (39%), покачени лактати (78%) и пирувати (45%). Преваленцијата на многу од овие абнормалности е слична со невротипичната популација на деца со МД, што укажува дека АСН / МД претставува посебна подгрупа кај деца со МД.

Повеќето случаи на АСН/МД (79%) не биле поврзани со генетски абнормалности, зголемувајќи ја можноста за секундарна МД. Студиите за третман за АСН/МД беа ограничени, иако во некои студии беа забележани подобрувања со карнитин, коензим Q10 и витамини Б. Многу студии имаат ограничувања, вклучувајќи ги и големите примероци, како и променливоста во протоколите за избор на деца со МД, собирање митохондријални биомаркери и дефинирање на МД. Генерално, овие докази ја поддржуваат идејата дека митохондријалната дисфункција е поврзана со АСН. Потребни се дополнителни студии за понатамошна дефиниција на улогата на митохондријалната дисфункција кај АСН (225).

МД ја нарушува рамнотежата во ентеричниот микробиом што е поврзан со АСН и може потенцијално да предизвика ГИ дисфункција, бидејќи микробиомните метаболити ја модулираат митохондријалната функција и МД е високо поврзана со ГИ симптоми. Преку бипсија на ентеричната мукоза на ректумот и цекумот кај деца со АСН и невротипични лица кои манифестирале ГИ симптоми е потврдена различна митохондријална функција. Абнормалностите локализирани на цекумот кај деца со АСН сугерираат на нерамнотежа

во микробиомот, потенцијално во производството на бутират (226). Кај значителен процент на лица со АСН се прикажуваат маркери на абнормален митохондријален енергетски метаболизам, како што се покачени лактати, пирувати и аланин во крвта, урината и/или ЦСТ, како и серумскиот карнитин (227). Во повеќето случаи овој абнормален енергетски метаболизам не може да се поврзе со специфична болест на митохондријалниот систем или со друга примарна вродена грешка на метаболизмот. Затоа, се сугерира дека МД кај АСН е последователно поврзана со дисфункција на имунолошкиот систем (227, 228).

Бутиратот која е сеприсутна масна киселина со краток синцир, но главно присутна во ентеричниот микробиом, претставува невропротектант. Тој може да ја подобри митохондријалната функција во контекст на физиолошки стрес и/или МД и може да биде важен метаболит кој може да помогне во спасувањето на енергетскиот метаболизам за време на болест. Увид во овој метаболен модулатор може да има широко влијание врз здравјето и врз болеста бидејќи бутиратот е поврзан со широк спектар на состојби, вклучувајќи го и АСН (229). Канабиноидите како регулатори на митохондријалната активност, анти-оксиданти и модулатори на процесите на чистење ги штитат невроните на молекуларно ниво. Ендоканабиноидниот систем е главен регулатор на синаптичката пластичност и невромодулација. Промените на ендоканабиноидниот систем се покажани во неколку животински модели што покажуваат АСН. Во некои од овие модели, активирањето на ендоканабиноидниот систем ги спаси социјалните дефицити. Докази за дисрегулации на ендоканабиноидниот систем се појавуваат и кај луѓе со АСН, но сè уште не се пријавени сеопфатни проценки и корелации со карактеристиките на болеста. Најдени се пониски серумски нивоа на АЕА, РЕА и ОЕА кај деца со АСН, но потребни се понатамошни истражувања (230).

Абнормалностите во функцијата и/или ултраструктурата на митохондриите се пријавени кај неколку други патологии. Тие опфаќаат стареење, малформации и многубројни генетски или стекнати заболувања, како дијабетес и кардиолошки, хематолошки, органски специфични заболувања (на пример, на очи или на црн дроб), невролошки и психијатриски, автоимунни и дерматолошки заболувања. Механистичката основа за МД заедно со појавата на оксидативен стрес се испитувани во рамките на патогенезата на изолирани нарушувања или во групи на меѓусебно поврзани нарушувања (231).

Експресијата на гените поврзана со заштитата од зголемена изложеност на кислород беше покачена и кај лица со АСН и МД, како и кај лица со АСН кои немаат МД, но митохондријалната фисија/фузија и генетскиот израз на митопластичност се зголемени само кај АСН што нема МД. Начинот на регулација на рапамицин комплексот mTORC1 може да има различен динамичен опсег на регулација на митохондријаната функција кај лица со АСН кои имаат и/или немаат МД, потенцијално поврзана со регулацијата на протеинот S6 киназа бета-1 во рибозомите (S6K1) (233).

Како начин на третман за одржување на нормална митохондријална функција се предлага подигање на нивоата на антиоксиданти и/или метаболички прекурсори. Мали клинички испитувања покажаа добри резултати кај АСН во однос на антиоксидантите; карнозин и N-ацетил-1-цистеин; митохондријалниот агенс карнозин и метаболните прекурсори, метилкобаламин и фолиинска киселина (220, 225, 232).

Оштетеното митохондријално функционирање влијае на многу биолошки процеси кои во голема мера зависат од енергијата и од метаболизмот и може да доведат до широк спектар на невноразвојните нарушувања, вклучувајќи го и АСН.

### **2.1.7. Дисавтономија кај АСН**

Во последните години, вниманието на поголем број истражувачи и лекари е фокусирано на автономниот нервен систем кај популацијата со АСН. Автономниот (вегетативен) нервен систем е дел од нервниот систем кој управува со механизмите, без учество на свеста, што ги одржуваат најважните органи и системи (срце, мазни мускули и жлезди). Тој е поделен на симпатичен и парасимпатичен систем што имаат антагонистичко дејство. Дисавтономија или нарушена функција на автономниот нервен систем се однесува на абнормалните адаптивни реакции на контролните механизми во мозокот и/или во периферната дистрибуција на симпатичкиот и парасимпатичкиот систем. Физиолошките одговори дадени од периферниот автономен нервен систем се клучни за одржување хомеостаза, физиолошка флексибилност, како и акутни приспособувања на стресни ситуации, кои се посредувани преку повеќе системи за хемиско кодирање, со што се одржува телесната хомеостаза (234). Областите на централната автономна мрежа како мозочното стебло, префронталниот кортекс, амигдалата, лимбичкиот систем и хипоталамусот се

поврзани со автономна контрола која ја интегрира автономната функција (235). Автономниот нервен систем, исто така, е одговорен за когницијата, афектот и однесувањето, а неговата дерегулација (дисавтономија) се среќава во повеќе невропсихолошки нарушувања. Голем број истражувања сугерираат дека симптомите на АСН се поврзани со широко распространети атипичности во ЦНС, вклучувајќи структури и мрежи вклучени во регулирањето на автономниот нервен систем (236). Карактеристичните обрасци на однесување кај АСН, вклучувајќи променливо расположение, хиперактивност, намален тенацитет на внимание, отпорноста на промена, сензорни нарушувања и симптоми што се резултат на други органски системи, како и нарушувања на спиењето, ретенција на урина и гастроинтестинална дисфункција, исто така, може да резултираат со симптоми на автономна дисфункција изложени во повеќе органски системи (237). Зголемената активност на симпатикус и намалената активност на парасимпатикус се со голема зачестеност кај деца и возрасни со АСН, без разлика дали тие имаат повеќе видливи експресивни симптоми или знаци на автономни абнормалности (238). Додека, пак, друга студија за проценка на ортостатскиот стрес кај децата со АСН покажа повисоки парасимпатички реакции со иста симпатична модулација, што сугерира парасимпатична доминација кај оваа популација (239).

Повеќе студии се фокусираат на промените во кардиоваскуларниот систем. Генерално, литературата дава некои докази за зголемување на почетната срцева фреквенција и намалување на варијабилноста на срцевиот ритам, карактеристични кај респираторната синусна аритмија со висока фреквенција. Сепак, прегледот ја илустрира големата варијабилност на резултатите. Ова делумно се должи на разликите во методологијата, но исто така, се должи и на хетерогеноста на АСН бидејќи се јавува во многу рана возраст, а разликите во возраста играат голема улога, како и генетските и еколошките фактори (240).

Симпатичната и парасимпатичната активност за време на одмор се откриени во студиите, што укажува на автономна активација кај деца од АСН и тоа може да доведе до потенцијални кардиоваскуларни компликации (241).

Се смета дека невротрансмитерите играат клучна улога во нормалниот развој на мозокот, меморијата, моторната активност и регулацијата на однесувањето. Според тоа, како причина кај АСН е предложена дисфункцијата на невротрансмитерниот систем што влијае на миграцијата на невронските клетки, диференцијацијата, синаптогенезата и на крајните развојни процеси на мозокот (242). Зголемената концентрација на уринарна

хомованилна киселина која е производ на деградација на допамин е забележана кај лица со АСН (243). Потоа, зголемената симпатичка активност кај АСН се проценува преку ванилилманделна киселина во урината (238).

Се потврдило дека кај лицата со АСН може да се појави хронична екситација на автономниот нервен систем (на пр. пониска респираторна синусна аритмија и повисока срцева фреквенција) во споредба со невротипичните лица, како одговор на некоја биолошка закана. Оваа студија ја поддржува врската помеѓу хроничната екситација на автономниот нервен систем со емоционалните тешкотии и проблеми во однесувањето (246). Во друга студија се испитува влијанието на бучавата врз когнитивните перформанси кај лицата со АСН во однос на контролите, истовремено мерејќи симпатични одговори. При давање на полесни когнитивни задачи кај двете групи при помало изложување на бучава, се појавила зголемена срцева фреквенција и кај двете групи, но при зголемување на бучавата и на когнитивните задачи, автономната екситација кај лицата со АСН се зголемила многу повеќе. Тоа укажува дека потребата да се управува со бучавата во позадина претставува значаен дополнителен стрес, над барањата на когнитивните задачи само во групата кај лица со АСН. Овие резултати, исто така, може да укажуваат на тоа дека учесниците со АСН биле способни да го компензираат зголемувањето на симпатичката екситација за време на контролирани и релативно правилни задачи за изведба. Можно е овие лица кои имале просечни или натпросечни когнитивни способности, до адолесценција да развијат компензаторни стратегии за управување со вознемирувачки сензорни стимули (247). Врз база на овие студии се потврдува нарушената активност на автономниот нервен систем (дисавтономија). Се претпоставува дека со манипулирање на автономната функција можно е да се создаде третман за агресивноста, анксиозноста и иритабилноста, како и за најзначајните симптоми на АСН и нивната когнитивна функција. Се претпоставува дека манипулирањето на автономната функција може да биде можна алатка за третман на агесијата, анксиозноста и раздразливоста, како и мноштвото симптоми кај АСН и кај когнитивното функционирање (245).

### 3. ПРЕДИЗВИКУВАЧКО ОДНЕСУВАЊЕ

Предизвикувачкото однесување (ПО), понекогаш познато и како аберантно, несакано или проблематично однесување, се јавува во високи стапки кај луѓе со АСН. Тоа може да се дефинира како форма на однесување што не е социјално прифатлива, може физички да наштети и да влијае врз образованието или врз местото на живеење. Во литературата не постои единствена дефиниција за ПО. Недостатокот на воспоставена дефиниција се должи делумно на хетерогената природа на ПО, што го отежнува воспоставувањето на единствена, сеопфатна дефиниција. И покрај тоа што ПО не е основна карактеристика на АСН, истражувањето покажува дека до **94,3%** од децата и адолесцентите со АСН покажуваат **најмалку едно ПО** (248). Тоа не е одлика само кај лицата со АСН и преваленцијата на ПО варира во зависност од популацијата, при што кај лицата со АСН е многу повисока од онаа кај лица кои немаат АСН (249). Ова се однесува не само на невротипичните лица (250), туку и на лицата кои атипично се развиваат, имаат ИП или имаат други пречки во развојот (251). Се шпекулира дека присуството на ПО кај АСН ја елиминира родовата разлика (254).

АСН самиот по себе не го создава ПО. Овие однесувања не се однапред планирани или предодредени, но големи се шансите некои од биолошките процеси кои доведуваат до АСН да доведат до ПО. Најчесто, поради симптоматологијата на АСН, може да доведе до чувство на фрустрација, збунетост, анксиозност и недостаток на контрола кои водат кон ПО. Бидејќи самото однесување е еден начин на комуникација, кај многу лица со АСН нивните барања или начинот на кој комуницираат е преку експресија на одреден вид однесување кое може да е и ПО (257). Дополнителни фактори кои играат голема улога во зачестеноста на ПО, претставуваат IQ и функционалниот статус на личноста со АСН. Истражувањата покажуваат дека сериозноста на симптомите кај АСН е поврзана со фреквенцијата, со интензитетот и со бројот на ПО со повисоки стапки на преваленција забележани во случаи со потешка симптоматологија (250, 252) и коморбидни психијатриски нарушувања (253). Други студии укажуваат на други здравствени проблеми што дополнително ја зголемуваат појавата и се клучен фактор за развој на ПО. Тоа подетално ќе биде објаснето во следното поглавје.

ПО не мора да има некоја биолошка основа. Тоа може да биде одговор на претходни искуства. На пример, ако детето научило дека врескањето ќе го ослободи од



тешките задачи, тоа може во иднина да вреска за да ја избегне тешката задача. Откривањето на проблемот и приспособувањето на ситуацијата може да го променат ПО. Но, понекогаш тоа е неуспешно и во тој случај пролонгираните ПО можат да бидат знак дека постои некоја биолошка манифестација што влијае на неговото здравје. Таквото однесување претставува начин на поединецот да се справи со одредени тешкотии и тегоби. Без соодветна интервенција, овие однесувања имаат тенденција да продолжат и може да се влошат создавајќи сè повеќе предизвикувачки циклуси кај лицето со АСН, но и зголемени тешкотии кај родителите.

Во последната категорија спаѓаат ПО со неколку други **надворешни фактори, покрај внатрешниот (биолошки) фактор**, правејќи ги потешки за разбирање од другите луѓе. На пример, кај возрасно лице ПО е резултат на физичка болка, но во исто време појавата е резултат и на реакции на другите луѓе околу нив затоа што научиле дека така ги постигнуваат резултатот и вниманието. Сите други проблеми, како што се родителскиот стрес, вознемиреноста, недостатокот на сон, недостатокот на пари или грижа за домот, може да го влошат ПО кај нивните деца со АСН (227).

Од друга гледна точка, ПО доста тешко се променуваат. Тие имаат тенденција да перзистираат и да преминат во хроничен проблем во однесувањето (16, 248). Тие многу често се штетни за лицата кои ги експресираат, како и кон другите околу нив. Постојат повеќе видови ПО, како на пример: самоповредување, агресија, стереотипи, несоодветна вокализација и др.

Исто така, важно е да се земат предвид факторите на животната средина кои можат да иницираат ПО. Родителите, наставниците или другите воспитувачи може ненамерно да го засилат ПО. Тоа честопати ги става лицата со АСН и старателите во ризик од физичка повреда и претставува голем проблем во ефикасното извршување на секојдневните активности, социјализација, едукација и други стручни интервенции кај овие лица (245, 256).

Малку е познато за ПО во транзицијата од адолесценција во млади возрасни години кај субјекти со АСД. Некои студии сугерираат дека распространетоста на ПО се зголемува со возраста за време на детството, врвот го достигнува во текот на адолесценцијата и младата зрелост и потоа се намалува во подоцнежните години на зрелоста (114). Друга, лонгитудинална студија потврдува дека ПО со текот на времето се намалува, меѓутоа кога тоа е проследено со соодветни ефективни интервенции (141).

Понекогаш карактеристиките на депресија, вознемиреност, АДХД, ОКН, ТС, БР или шизофренијата се доволно значајни што самите на себе стојат достоини за специфична дијагноза и третман. ПО е вообичаено кај лица со АСН и други здравствени проблеми.

### **3.1. Различни видови предизвикувачко однесување предизвикани од промени во здравствената состојба**

Терминот ПО е глобален опис што опфаќа неколку различни видови однесувања. Тие по својот карактер можат да бидат дел од основните симптоми на АСН, но честопати се јавуваат заедно со нив, како што се хиперактивност или самоповредување (123, 244), кое е поврзано со когнитивното ниво и со сериозноста на симптомите кај АСН и претставува посебен предизвик кај субјекти со АСН и ИП (255).

Од друга страна, во другите видови ПО кои се дел од основните симптоми на АСН спаѓаат: повторување, стереотипи и социјално повлекување. Шатук (Shattuck) и соработниците (114) покажаа дека едни од најраспространетите ПО кај АСН се всушност невообичаени или повторливи навики, како и повлекување. Дали овие однесувања, кои се дел од симптомите на АСН, мора да се карактеризираат како ПО, останува нејасно. Меѓутоа, на феноменолошко ниво, овие однесувања можат да бидат стратифицирани како **поврзани или неповрзани со доменот на симптомите на АСН.**

Според тоа дека биолошката основа е каузален фактор за појава на ПО кај децата со АСН, некои од овие однесувања може да бидат очигледни. На пример, очекувани се болката и појавата на ПО ако детето има видлива скршеница на раката. Но, повеќето ПО кои имаат биолошка основа не се очигледни, на пример: ендокринолошки и метаболни абнормалности, некои ГИ нарушувања и сл. Со тоа се нагласуваат медицинските коморбидитети кои се споменати во првото поглавје како честа причина за појава на ПО кај лицата со АСН. Лицата со нискофункционален АСН, најчесто имаат потешка здравствена состојба, а со тоа почести и посериозни манифестации на ПО, како што е бесот, агресијата, уништувањето на животната средина, несоодветното социјално однесување и самоповредување (148). Во некои случаи, постоечките ПО кои се по карактер дел од симптоматологијата на АСН, може да ги влошат медицинските фактори и да формираат ланец од дополнителни ПО кај овие лица, а препознавањето и лекувањето на

медицинските состојби може да ја елиминира потребата од психофармаколошки агенци наменети за однесувањето. Според Буи (Buie) и соработниците, долунаведените ПО (табела 1) кои се проследени со различна експресија можат да бидат предизвикани од промени во здравствената состојба.

**Табела 1. Предизвикувачки однесувања предизвикани од промени во здравствената состојба (263)**

<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Нагла промена во однесувањето.</li> <li>▶ Губење на претходно стекнати вештини.</li> <li>▶ Зголемена иритабилност и слабо расположение.</li> <li>▶ Тантруми.</li> <li>▶ Фреквентно будење и проблеми со спиењето.</li> <li>▶ Промени во апетитот или пребирливост во исхраната.</li> <li>▶ Зголемена анксиозност и однесување за избегнување активности.</li> <li>▶ Репетитивно нишање или различни репетитивни движења.</li> <li>▶ Сетилна хиперреактивност, сензитивност на светлина.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Покривање на ушите со рацете.</li> <li>▶ Чкрипење со забите.</li> <li>▶ Барање тактилен притисок на одредени делови од телото.</li> <li>▶ Показува одбегнувачко однесување.</li> <li>▶ Агресија која се зголемува или се намалува периодично.</li> <li>▶ Самоповредување: касање, удирање на главата, необјаснето зголемување на самоповредување.</li> <li>▶ Одење на прсти</li> <li>▶ Константно јадење, пиење, голтање.</li> <li>▶ Фацијални гримаси, тикови.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Фреквентно голтање плунка.</li> <li>▶ Ставање работи во уста: гризање, јадење играчки, храна.</li> <li>▶ Однесување на тапкање: тапкање со прстите на грлото.</li> <li>▶ Плачење без никаква видлива причина.</li> <li>▶ Зачестена вокална експресија на плачење, викање.</li> <li>▶ Агитираност: брзо чекорење напред-назад, скокање горе-долу.</li> <li>▶ Зачестено трепкање, ненадејно врескање, вртење во круг и фиксиран поглед.</li> </ul>
---	---	---

Изворите на непријатност се познати уште многу одамна и тие можат да вклучуваат отитис медиа, отитис екстерна, фарингитис, синуситис, стоматолошки апсцес, запек, инфекција на уринарниот тракт, фрактура, главоболка, езофагитис, гастритис, колитис, алергиски ринитис и други (260).

Кога влошувањето во однесувањето е привремено поврзано со менструалните циклуси кај адолесцентна жена, може да биде од корист примена на орални аналгетски или контрацептивни средства за инјектирање (261).

Обемна студија покажува дека децата со **епилепсија** и со АСД покажале значително повисоки нивоа на когнитивни нарушувања што имаат влијание врз нивното секојдневно функционирање и врз појавата на ПО. Ова вклучува намалена социјализација, комуникација и мотивација во споредба со лицата кои имаат АСН без епилепсија. Учесниците со епилепсија и АСН, исто така, покажуваат повисоки нивоа на ПО како на пример, самоповредување и компулсивност (52).

Разбирањето на односот помеѓу АСН и епилепсијата е од клучно значење за соодветно управување (на пример, за учење социјални вештини и контрола на нападите) на АСН и епилепсијата. Механизмите кои се вклучени во производство на епилепсија можат да играат улога во создавањето или во зголемувањето на симптоматологијата на АСН, како што е слабото социјално функционирање (53). Во една студија беше откриено дека брзото латентно движење на очите, должината на апнејата и периодичното движење на нозете кај децата со епилепсија корелираат со депресија, невнимателност и хиперактивност и/или ПО (55).

**Опструктивна ноќна апнеја** може да придонесе за влошување на однесувањето и може да биде придружена со намалување на телесната тежина, тонзилектомија и аденоидектомија или континуиран позитивен притисок во дишните патишта (262).

**Сензорните проблеми**, исто така, треба да се земат предвид бидејќи многу лица со АСН реагираат поинаку на сензорниот влез. Кои било од овие фактори може да ја променат реактивноста на една личност и да промовираат ПО (264).

Основните и недијагностицираните проблеми со **ГИТ** можат да придонесат за некои од ПО забележани кај некои деца со АСН. Постои силна и значајна врска помеѓу симптомите на ГИТ и зголемената појава на раздразливост, социјално повлекување и хиперактивност. Освен тоа, децата со АСН кои се невербални и имаат појава на самоповредување и агресија се често интерес на клиничарите. Се смета дека ваквото однесување може да биде

резултат на тоа што не можат ефикасно да ја пренесат својата болка и/или непријатност (87, 265).

Постои поврзана основа во **нарушената регулација на имунолошкиот систем** и појавата на ПО, на пример, зголемени нивоа на проинфламаторни цитокини (266) и намалени нивоа на имуносупресивни цитокини и ТФР- $\beta$  (267). Исто така, постојат докази дека проблемите во однесувањето кај лицата со АСН можат да бидат поврзани со семејна историја на имунолошка дисфункција.

Односот помеѓу однесувањето кај лицата со АСН и **нарушувањето во спиењето** е двонасочен процес. Од една страна, поврзаните коморбидни состојби (на пр.: АДХД, анксиозност, депресија) придонесуваат за тешкотии во спиење, додека од друга страна, неефикасниот сон може да го влоши или да го промени однесувањето кај лицата со АСН (268). Мноштвото проблеми со спиењето се различно поврзани со тешкотиите во однесувањето. На пример, намаленото време на спиење (и поврзаната дневна поспаност) е поврзано со зголемената сериозност на основната симптоматологија кај АСН и појавата на ПО (269). Одложувањето за почеток на спиењето е поврзано со стереотипни однесувања и дефицити во социјалната интеракција, но не и со комуникациските дефицити (270). Промените во специфични фази на спиењето, исто така, можат да бидат поврзани со различни фенотипови кај АСН, продолжената латентност на РЕМ-фазата е поврзана со регресија во развојот (262). Други однесувања, како што се самоповредување, бесот и агресијата, се поврзани со пократко траење на спиењето кај АСН (268). Со оглед на двонасочниот однос помеѓу ПО и нарушувањето на спиењето кај АСН, прелиминарните докази покажуваат дека изолираното третирање на нарушувањата со спиењето и ПО не може да доведат до успешни резултати. Поранешниот однос помеѓу проблемите со спиењето кај децата со АСН и несоодветното однесување во текот на денот сугерира дека се потребни дополнителни истражувања за да се исцртаат директните врски помеѓу специфичните проблеми со спиењето и специфичните денови на однесување кои можат да влијаат на лицата со АСН. Иако претходните студии идентификувале јасни врски помеѓу сиромашниот сон и ПО кај лица со АСН, како што е разгледано погоре, сè уште не е јасно кои специфични проблеми со спиењето и односот на симптомите се единствени за лицата со низок функционален АСН (271).

**Нарушување на внесувањето храна/рестриktivна храна** е исто така честа појава во многу психопатологии вклучувајќи го и АСН. Во контекст на тоа, рестриktivните луѓе

ги отфрлаат пристапите, идеите или перспективите на другите за да можат да останат „заробени“ во сопствените идеи и обрасци на размислување. Таа се одразува врз дефицити во саморегулацијата. Тука спаѓа однесувањето во контекст на потрошувачката на храна: желба само за одредени прехранбени продукти т.е тесен фокус на специфична храна, како и претерување со специфични класи храна, одбивање храна, ограничена диета итн. (158).

Потоа, **агресијата** како вид ПО генерално се карактеризира како однесување кое се заканува или може да предизвика штета и може да биде вербално (на пр.: заканувања) или физички (на пр.: удирање, гризење или фрлање предмети кон друго лице). Едно лице може да демонстрира една форма на агресивно однесување или многу, со променлива фреквенција, интензитет и времетраење. Поради променливата природа на агресивното однесување, истражувачите ја дефинираа агресијата на многу различни начини. Во некои студии, кај индивидуи дијагностицирани со ИП и АСН почесто се појавува агресивно однесување отколку индивидуи кои имаат само ИП без АСН (272). Се покажа дека агресивното однесување е силен предиктор за стресот кај родителите на децата со АСН. Покрај АСН, присуството на ИП го става детето во ризик од појава на ПО. Како што се зголемува степенот на ИП, се зголемува и ПО. Со тоа се нагласува дека присуството на ПО е поврзано со сериозноста на АСН. Самоповредувањето и стереотипите се почести кај луѓе со тешка и длабока ИП и кај луѓето со дијагностициран АСН почесто би се појавиле самоповредување, агресија и уништување на имотот. Исто така, објавено е дека околу една третина од учесниците кои покажуваат ПО имаат коморбидна дијагностика на АСН и ИП (256;259).

**Посттравматскиот стрес** е уште еден фактор што треба да се разгледа, особено за оние лица со АСН што не можат да опишат што доживеале. Некои лица можат да бидат во ситуации кои предизвикале значителен стрес, како што се екстремна болка, медицински интервенции, промени во околината т.е персоналот, занемарување или злоупотреба. Изложеноста на овој стресоген фактор е еден од условите за појава на ПО кај лицата со АСН (273).

Фармаколошките интервенции може да се земат предвид при несакано однесување како што се агресија, самоповредување, повторувачко однесување, нарушување на спиењето, лабилност на расположението, раздразливост, анксиозност, хиперактивност, невнимание итн. Неодамнешна студија потврдува дека речиси половина од децата со АСН

примале психотропна терапија (258). За да се обезбеди соодветна и ефикасна медицинска грижа кај лица со АСН, мора да се земат предвид историјата на заболувања, пристапот до пациентот, физичката евалуација и опциите за третман.

Медикаментозната терапија има можни ефекти на однесувањето. Но, таа е придружена и со свои контраиндикациски ефекти што помалку или повеќе се одразуваат врз лицето со АСН. Овие несакани ефекти понекогаш се доста значајни и можат да ја променат чувствителноста или можноста за регулирање на поединецот. На пример, некои лекови може да бидат ототоксични - штетни за ушите, предизвикувајќи звучна чувствителност, вртоглавица или проблеми со балансот. Другите лекови може да предизвикаат болка во stomакот кај личност која никогаш порано немала дигестивни тешкотии. Треба да се има предвид и комбинацијата на лекови и соодветната доза. Понекогаш, премногу лекови можат да бидат премногу стимулирачки или заморни. Како што индивидуата расте и се менува, потребно е промена на дозирањето и видот на медикаменти. На пример, адолесцент треба да земе поголема доза на лекот за разлика од детството за да се постигне истиот ефект врз вниманието и врз вознемиреноста. Но, сепак, тоа е индивидуално и зависи од индивидуалните карактеристики кај лицата со АСН. Семејствата честопати се борат со одлуките за тоа кога и какви видови лекови може да бидат корисни во решавањето на ПО кај децата со АСН. Потребна е стручна експертиза и разговор со родителите и со медицинскиот персонал и донесување најсоодветно решение. Потребно е близок контакт со лекарот и разговор во однос на дејството на лекот и постојана проценка или промена на лекот. Доколку се започне со лекови, важно е да се следат можните контраиндикации и придобивките од него. Тоа не треба да биде избор од прв ред. Најпрво, треба да се започне со когнитивно-бихејвиорална терапија и други специфични терапевтски интервенции со цел подобрување на однесувањето и намалување на ПО. Во контекст на тоа, овие лица повеќе ќе користат каков и да е вид интервенции и посети на стручни лица и лекари од различна специјалност.

Честопати, лицата со АСН поради својата здравствена состојба имаат потреба од **честото посетување на примарна и секундарна здравствена заштита** во однос на невротипичните лица. Интензитетот на посети на лекар е зголемен и во детството, но интензитетот е поголем кога лицата со АСН стануваат адулти (45). Чанг (Chang) и соработниците (13) утврдиле дека децата и адолесцентите со АСН имале поголемо искористување на стоматолозијата, расходите и преференциите за високостоматолошки

институции. Нова студија потврдува дека лицата со АСН во споредба со АДХД и општата популација имаат значително поголема искористеност на амбулантски посети за примарна нега, ментално здравје и лабораториски услуги (20% повисоки вкупни годишни трошоци за здравствена заштита). Исто така, хоспитализацијата била почеста кај лицата со АСН. Меѓутоа, жените со АСН имале значително помала веројатност да посетат гинеколог во споредба со невротипичната популација (14). Резултатите покажаа дека младите со АСН повеќе користат здравствена заштита во многу сегменти, но со помала веројатност добиваат важни превентивни услуги. Затоа, доброто разбирање на целокупните модели на употреба на здравствена заштита кај оваа популација може да им овозможи на здравствените системи да го олеснат добивањето на соодветна и ефективна здравствена заштита (12).



## **II. МЕТОДОЛОГИЈА НА ИСТРАЖУВАЊЕТО**

Методологијата на истражувањето е од фундаментално значење и врз која се темели истражувањето. Во ова поглавје е опишан општиот дизајн на истражувањето со методите, техниките и инструментите кои се користат за прибирање на податоците од здравствената состојба, од функционалниот статус и од предизвикувачкото однесување.

### **1. ПРЕДМЕТ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО**

Предмет на ова истражување е здравствената состојба кај лицата со АСН и како таа е поврзана со нивното секојдневно функционирање и во појавата на ПО.

### **2. ЦЕЛ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО**

Целта на истражувањето на овој магистерски труд е да се утврди кои промени настануваат во здравствената состојба кај лицата со АСН и како тие промени придонесуваат врз нивното секојдневно функционирање и врз појавата на ПО во споредба со лицата од невротипична популација.

### **3. ЗАДАЧИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО**

- 1) Да се утврди кои се најчестите промени кои настануваат во здравствената состојба кај лицата со АСН.
- 2) Да се утврди дали постојат разлики во здравствената состојба кај лицата со АСН во споредба со лицата од невротипичната популација.
- 3) Да се утврдат дали постојат разлики во функционалниот статус кај лицата со АСН во споредба со лицата од невротипичната популација.
- 4) Да се утврди дали промените во здравствената состојба имаат голема веројатност од појава на предизвикувачко однесување кај лицата со АСН.
- 5) Да се утврди дали предизвикувачкото однесување може да биде еден од факторите кои доведуваат до чести промени во здравствената состојба кај лицата со АСН.

#### **4. ХИПОТЕЗИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО**

##### **1. Се претпоставува дека кај децата со АСН, промените во здравствената состојба се значително почести од невротипичната група.**

- 1.1. Се претпоставува дека децата со АСН имаат повеќе проблеми со оралното здравје отколку децата со невротипичен развој.
- 1.2. Се претпоставува дека децата со АСН повеќе страдаат од респираторни заболувања во споредба со децата од невротипичната популација.
- 1.3. Се претпоставува дека децата со АСН повеќе страдаат од инфективни заболувања во однос на децата со невротипичен развој.
- 1.4. Се претпоставува дека децата со АСН не се изложени на поголем број дермато–венеролошки заболувања во однос на децата со невротипичен развој.
- 1.5. Се претпоставува дека децата со АСН повеќе страдаат од гастроинтестинални заболувања или состојби во однос на децата од контролната група.
- 1.6. Се претпоставува дека епилексијата е повеќе застапена кај децата со АСН во споредба со децата со невротипичен развој.

##### **2. Се претпоставува дека нема разлика во функционалниот статус кај децата со АСН во споредба со децата со невротипичен развој.**

- 2.1. Се претпоставува дека нема разлика во функционалните способности потребни за стекнување знаења и вештини помеѓу двете групи испитаници.

##### **3. Се претпоставува дека промените во здравствената состојба кај децата со АСН доведуваат до појава на предизвикувачко однесување кое знае да продолжи да перзистира и откако здравствената состојба ќе биде подобрена.**

- 3.1. Се претпоставува дека зголемена иритабилност и слабото расположение имаат мала веројатност да се јават при променета здравствена состојба и продолжуваат да перзистираат и откако здравствената состојба ќе биде подобрена.
- 3.2. Се претпоставува дека сетилната хиперреактивност има голема веројатност да се појави при променета здравствена состојба.

3.3. Се претпоставува дека самоповредувањето има мала веројатност да е поврзано со промени во здравствената состојба и тоа продолжува да перзистира и откако здравствената состојба ќе биде подобрена.

3.4. Се претпоставува дека агитираноста има голема веројатност да се појави при променета здравствена состојба.

## 5. ВАРИЈАБЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

### *Зависни варијабли:*

- *Здравствената состојба* го опфаќа целокупниот биолошки и психолошки статус кај детето со АСН.
- *Функционалниот статус* ги опфаќа активностите и функционалните способности за извршување на секојдневните активности, на пр.: јадење, облекување, одење во тоалет, училишни активности и сл.
- *Предизвикувачкото однесување* го опфаќа видот на однесување што е социјално неприфатливо со штетни последици врз самата личност и врз околината, на пр.: самоповредување, агитираност, репетитивни движења и сл. Тоа може да биде и дел од симптоматологијата на АСН.

### *Независни варијабли:*

- *Присуство на АСН* - прва независна варијабла кога испитаниците имаат АСН.
- *Отсуство на АСН* - втора независна варијабла кога испитаниците имаат невротичен развој.
- *Пол* - трета независна варијабла кај обете испитувани групи (АСН и невтопитична група).
- *Возраст* - четврта независна варијабла кај обете испитувани групи.
- *Место на живеење* - петта независна варијабла кај обете испитувани групи.

## 6. МЕТОДИ, ТЕХНИКИ И ИНСТРУМЕНТИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

### *Методи:*

- квантитативен метод,

- дескриптивен метод,
- метод на компаративна анализа и
- метод на корелација.

#### **Техники:**

- структурирано индивидуално интервју и
- анализа на документација.

#### **Инструменти**

А. Прашалник за здравствената состојба (Rochester Health Status Survey–IV, RHSS–IV).

В. Прашалник за појава на предизвикувачко однесување во зависност од здравствената состојба.

#### **Опис на инструментите:**

##### **А. Прашалник за здравствената состојба (Rochester Health Status Survey-IV, RHSS-IV)**

Rochester IV-формулар за определување на здравствениот статус претставува прашалник што се користи за да се утврди инциденцијата, преваленцијата на одредени заболувања и состојби кои често се јавуваат кај лица со интелектуална попреченост (ИП), нарушени функционални способности, користење на медикаменти како и колку често се користат здравствени услуги. Прашалникот се пополнува со добиени информации од родителите и од медицинскиот персонал. Прашалникот може да се пополни за 45 минути, но може и да е потребно повеќе време. Информациите се добиваат преку интервју. Прашалникот се пополнува по одредени насоки/водич кои се доставени од самиот креатор.

##### **В. Прашалник за појава на предизвикувачко однесување во зависност од здравствената состојба**

Целта на овој прашалник е да утврди колку често се појавува предизвикувачкото однесување кај детето, дали причината за појава на тоа предизвикувачко однесување е

тесно поврзана со здравствената состојба кај детето и дали продолжува да постои откако здравствената состојба е подобрена.

## 7. ПОПУЛАЦИЈА И ПРИМЕРОК

Примерокот на ова истражување е составен од две целни групи испитаници, кои имаат вкупно 147 испитаници:

1. Група испитаници со АСН - 72 испитаници.
2. Група испитаници со невротипичен развој - 75 испитаници.

Во ова истражување се работеше со пригоден примерок на испитаници. Податоците од првата група испитаници со АСН се добиени преку интервјуирање на нивните родители, негуватели, специјални едукатори и рехабилитатори или поретко персонално со самиот испитаник врз кој се спроведува интервјуирањето. Во втората група испитаници со невротипичен развој податоците се добиени преку интервјуирање на нивните родители или персонално од самиот испитаник.

Истражувањето е спроведено на територијата на Македонија во градовите: Скопје, Битола, Прилеп, Велес, Тетово, Охрид, Струга, Штип, Кичево, Кавадарци и селото Кривогаштани.

## 8. СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА НА ПОДАТОЦИТЕ

Добиените податоци од истражувањето се групирани, табелирани и графички прикажани. Статистичката обработка и анализата се извршена со статистичкиот софтвер SSPS. Резултатите се прикажани како апсолутни броеви и проценти, перцентили и преку дистрибуција на фреквенција. Преку компарација на добиените резултати се утврдуваат разликите во здравствената состојба добиени од прашалниците помеѓу лицата со АСН и лицата од невротипичната популација со цел да се утврди дали постои статистичка значајна разлика. За компарација помеѓу двете групи е употребен  $\chi^2$ -тест за независност. Сигнификантноста ќе биде одредена за ниво на  $p < 0,05$ . Анализата за корелација е спроведена за да се види поврзаноста помеѓу добиените резултати од инструментите. Употребен е Пирсонов коефициент на корелација ( $r$ ) помеѓу видовите на ПО.

## 9. ОРГАНИЗАЦИЈА И ТЕК НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

Истражувањето почна со дефинирање на проблемот, за потоа да се пристапи кон изработка на планот што ги вклучува текот и спроведувањето на истражувањето.

Собирањето на податоци се вршеше преку водење структурирано индивидуално интервју со родителот, со негувателот, со специјалниот едукатор и рехабилитатор или персонално со самиот испитаник. Истражувањето, односно собирањето податоци траеше од јануари до јули 2019 година.

Контактите се обезбедија преку Македонското научно здружение за аутизам и преку директен контакт со институцијата со соодветно одобрение од неа за пристап до целните групи. Институциите во кои се вршеше истражувањето за испитаниците со АСН се следните:

- ▶ ПОУ „Иднина“ – Скопје (9 испитаници);
- ▶ ПОУ „Д-р Златан Сремац“ – Скопје (8 испитаници);
- ▶ Дневен центар за аутизам во Топанско Поле – Скопје (5 испитаници);
- ▶ Невладината организација „Отворете ги прозорците“ – Скопје (4 испитаници);
- ▶ Центар за психофизичко здравје „Гаспар“ – Скопје (3 испитаници);
- ▶ Завод за ментално здравје за деца и младинци „Младост“ – Скопје (2 испитаници);
- ▶ Македонско научно здружение за аутизам (16 испитаници);
- ▶ Завод за рехабилитација на деца со оштетен слух и говор и други проблеми во развојот „Кочо Рацин“ – Битола (6 испитаници);
- ▶ ООУ „Ѓорѓи Сугарев“ – Битола (4 испитаници);
- ▶ ЈЗУ „Завод за рехабилитација на слух, говор и глас“ – Битола (3 испитаници);
- ▶ ООУ „Св. Климент Охридски“ – Битола (2 испитаници);
- ▶ ОУ „Коле Канински“ – Битола (1 испитаник);
- ▶ ООУ „Климент Охридски“ – Прилеп (6 испитаници);
- ▶ ЈОУ Детска градинка „Наша иднина“ – Прилеп (2 испитаници) и
- ▶ ООУ „Рампо Левката“ – Прилеп (1 испитаник).

Институциите во кои се вршеше истражувањето за испитаниците од контролната група се следните:

- ▶ ООУ „11 Октомври“ – Скопје (10 испитаници);
- ▶ ООУ „Браќа Миладиновци“ – Скопје (9 испитаници);

- ▶ ООУ „Блаже Конески“ – Скопје (6 испитаници);
- ▶ ООУ „Владо Тасевски“ – Скопје (6 испитаници);
- ▶ ЈОУДГ „Мајски цвет“ – Битола (1 испитаник);
- ▶ ООУ „Св. Климент Охридски“ – Битола (2 испитаници);
- ▶ ООУ „Ѓорѓи Сугарев“ – Битола (2 испитаници);
- ▶ ООУ „Кире Гаврилоски-Јане“ – Прилеп (21 испитаник);
- ▶ ЈОУ Детска градинка „Наша иднина“ – Прилеп (7 испитаници);
- ▶ СОУ „Ѓорче Петров“ – Прилеп (5 испитаници);
- ▶ ООУ „Климент Охридски“ – Прилеп (3 испитаници) и
- ▶ ООУ „Рампо Левката“ – Прилеп (3 испитаници).

Откако се финализира собирањето на податоците, се пристапи кон анализа и обработка на добиените податоци. Паралелно се работеше на теоретскиот дел од ова истражување преку анализа на документација, со цел да се проучи проблемот на истражувањето.

### III. АНАЛИЗА НА РЕЗУЛТАТИТЕ

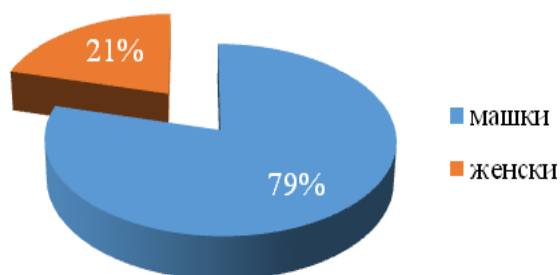
#### 1. КОМПАРАЦИЈА НА ГРУПАТА ИСПИТАНИЦИ СО АСН И НА КОНТРОЛНАТА ГРУПА

##### 1.1. Демографска анализа

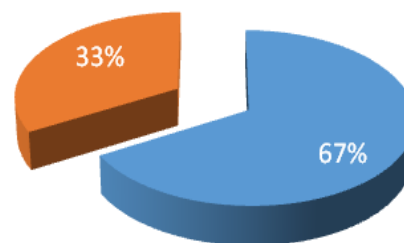
Во однос на полот, се покажа дека кај лицата со АСН, од вкупно 72 испитаници, 15 од испитаниците (21%) се од женски пол, а 57 (79%) се од машки пол; додека во контролната група (невротипични лица), од вкупно 75 испитаници, 25 (33%) се од женски пол, а 50 (67%) се од машки пол. Приказот на испитаниците по пол е даден на слика 1.

Од резултатите е јасно дека во случајно избраниот примерок на лица со АСН има **повеќе машки отколку женски испитаници**. Тоа е потврдено со тест за пропорции каде што вредноста на  $p=0,00$  односно  $p<0,05$ . Затоа, потребно беше да се потрудиме примерокот во контролната група да содржи повеќе машки од женски испитаници. Направен е t-тест за еднаквост на пропорции каде што вредноста на  $p=0,09$ , односно  $p<0,05$ . Оттука, во понатамошната анализа, секоја разлика која се јави меѓу овие две групи испитаници нема да биде како резултат на разлика во полот.

А.



Б.



Слика 3. А. Пол на испитаниците со АСН. Б. Пол на испитаници од контролна група



Во однос на **возраста** на испитаниците, од групата испитаници со АСН, средната возраст изнесува  **$M=10,53$**  со стандардна девијација  $\sigma=4,07$ , при што најмладиот испитаник има 3 години, а највозрасниот има 24 години.

Во однос на возраста на испитаниците од контролната група, средната возраст изнесува  **$M=10,37$**  со стандардна девијација  $\sigma=3,68$ , при што најмладиот испитаник има 3, а највозрасниот има 20 години.

За да потврдиме дека групите не се разликуваат по возраст, направивме t-тест за еднаквост на средни вредности и тој се прифати со вредност на  $p=0,801$  односно  $p>0,05$ . Тоа значи дека нема разлика во возраста меѓу испитаниците од двете групи и секоја друга разлика што би се добила не би била резултат на разликата во возраста. Приказот на испитаниците по возраст е даден во продолжение во табела 2.

**Табела 2. Возраст на испитаниците**

Испитаници	N	Min	Max	M	$\sigma$
АСН	72	3	24	10,53	4,07
Контролна група	75	3	20	10,37	3,68

Во однос на **висината** на испитаниците со АСН, средната вредност изнесува  **$M=142,60$**  со стандардна девијација  $\sigma=26,06$ , при што најнискиот испитаник има 76 цм, додека највисокиот има 180 цм.

Во однос на висината на испитаниците од контролната група, средната вредност изнесува  **$M=144,08$**  со стандардна девијација  $\sigma=22,23$ , при што највисокиот испитаник има 181 цм, додека најнискиот испитаник има 98 цм.

Со t-тест за еднаквост на средни вредности се потврди дека кај испитаниците во двете групи нема статистички значајна разлика во висината со вредност на  $p=0,711$ , односно  $p>0,05$ . Тоа е табеларно прикажано во продолжение во табела 3.

**Табела 3. Висина**

Испитаници	N	Min	Max	M	$\sigma$
АСН	72	76	180	142,60	26,06
Контролна група	75	98	181	144,08	22,23

Во однос на **тежината** кај испитаниците со АСН, средната вредност изнесува **M=46,26** со стандардна девијација  $\sigma=20,15$ ; испитаникот со најмала тежина има 15 кг, додека испитаникот со најголема тежина има 95 кг.

Во однос на тежината кај испитаниците од контролната група, средната вредност изнесува **M=42,47** со стандардна девијација  $\sigma=17,21$ ; испитаникот со најмала тежина има 14 кг, додека со најголема тежина има 85 кг.

Со t-тест за еднаквост на средни вредности се потврди дека кај двете групи испитаници нема статистички значајна разлика во тежината со вредност на  $p=0,209$ , односно  $p<0,05$ . Приказот на испитаниците по тежина е даден во продолжение во табела 4.

Табела 4. Тежина

Испитаници	N	Min	Max	M	$\sigma$
АСН	72	15	95	46,26	20,15
Контролна група	75	14	85	42,47	17,21

Во однос на **обемот на половината** кај испитаниците со АСН, средната вредност изнесува **M=63,46** со стандардна девијација  $\sigma=20,13$ ; најмалиот обем на половина изнесува 23 цм, а најголемиот обем на половина изнесува 125 цм.

Во однос на обемот на половината кај испитаниците со невротипичен развој, односно контролната група, средната вредност изнесува **M=63,60** со стандардна девијација  $\sigma=15,42$ , додека најмалиот обем на половината изнесува 23 цм, а најголемиот обем на половината изнесува 98 цм.

Со t-тест за еднаквост на средни вредности се потврди дека кај испитаниците во двете групи нема статистички значајна разлика во обемот на половините со вредност на  $p=0,964$  односно  $p>0,05$ . Приказот на испитаниците според обемот на половина е даден во табела 5.

Табела 5. Обем на половина

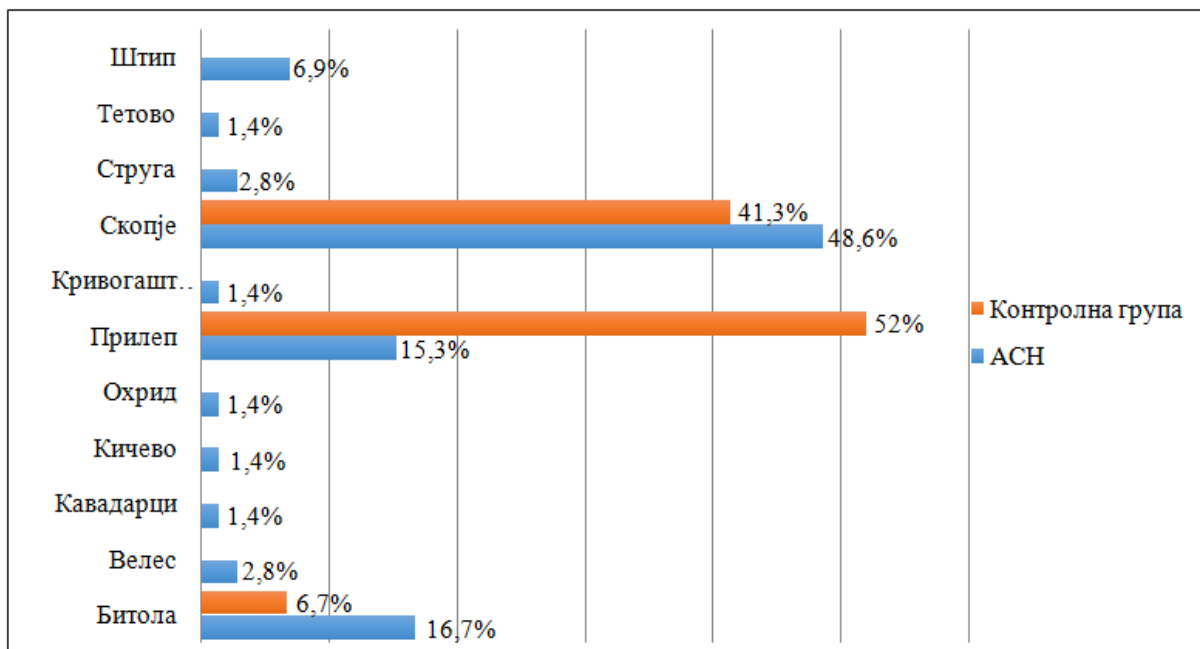
Испитаници	N	Min	Max	M	$\sigma$
АСН	72	23	125	63,46	20,13
Контролна група	75	24	98	63,60	15,42

Во однос на тоа со кого живее испитаникот, со оглед на возраста, сите испитаници од двете групи живеат со семејството. Нема испитаници коишто се самостојни.

Во однос на местото на живеење, сите испитаници од двете групи живеат во град, со исклучок на еден партиципиент од групата со АСН кој живее во рурална средина во село Кривогаштани.

Во однос на местото на живеење кај испитаниците со АСН, најголема фреквенција има со место на живеење во градот Скопје со 35 (48,6%) испитаници, потоа Битола со 12 (16,7%) испитаници и Прилеп со 11 (15,3%) испитаници. Со значително помала фреквенција има со место на живеење во градовите Велес и Струга со 2 (6,9%) испитаници, додека со 1 (1,4%) партиципиент во градовите Кавадарци, Кичево, Охрид и Тетово.

Во однос на местото на живеење кај контролната група, најголема фреквенција има со место на живеење во градот Прилеп со 39 (52%) испитаници, потоа во Скопје со 31 (41,3%) испитаници и Битола со 5 (6,7%) испитаници. Приказот на испитаниците во однос на местото на живеење е даден на слика 4.



Слика 4. Место на живеење

Во продолжение се анализирани податоците од здравствената состојба кај групата испитаници со АСН во споредба со групата испитаници со невротипичен развој (контролна група).

## 1.2. Анализа на здравствената состојбата

Здравствената состојба е важен и неизбежен фактор за биолошкиот и за психолошкиот статус кај лицето со АСН. Кај нив е забележано дека има променето физиолошко функционирање на системите од човековиот организам, што е индикатор за развор на коморбидитети - на примарен АСН се јавуваат секундарни болести/состојби. Ако сето тоа го генерализираме, произлегува веројатноста дека децата со АСН имаат почести промени во здравствената состојба во однос на децата со невротипичен развој. За таа цел, ја тестираме следната главна хипотеза:

**ХИПОТЕЗА 1. Се претпоставува дека кај децата со АСН, промените во здравствената состојба се значително почести од невротипичната група.**

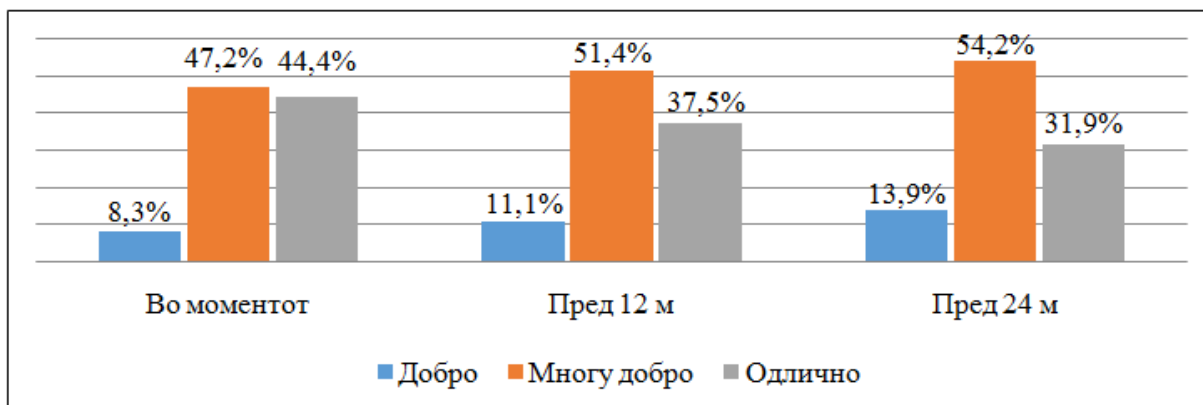
За да одговориме на оваа хипотеза ќе направиме детална компаративна анализа на разликата на здравствената состојба на испитаниците со АСН и контролната група, во однос на речиси сите значајни аспекти вклучени во прашалникот.

Во однос на **целокупното физичко здравје** кај партиципиентите со АСН, на слика 5 од другата страна е покажано дека во моментот на испитување, одлично здравје имаат 44,4% од испитаниците со АСН, додека од испитаниците со невротипичен развој (слика 6), одлично здравје имаат дури 82,7%. За да провериме дали здравјето во моментот зависи од АСН, направивме хи-квадрат тест за независност. Бидејќи групата со добро здравје е многу мала, ја споивме со групата со многу добро здравје за да добиеме статистичка релевантност на тестот. Тука се покажа дека целокупното здравје во моментот зависи од АСН со вредност на  $p=0,000$ , односно  $p<0,05$ . Всушност, можеме да заклучиме дека **партиципиентите од контролната група во моментот имаат подобро здравје.**

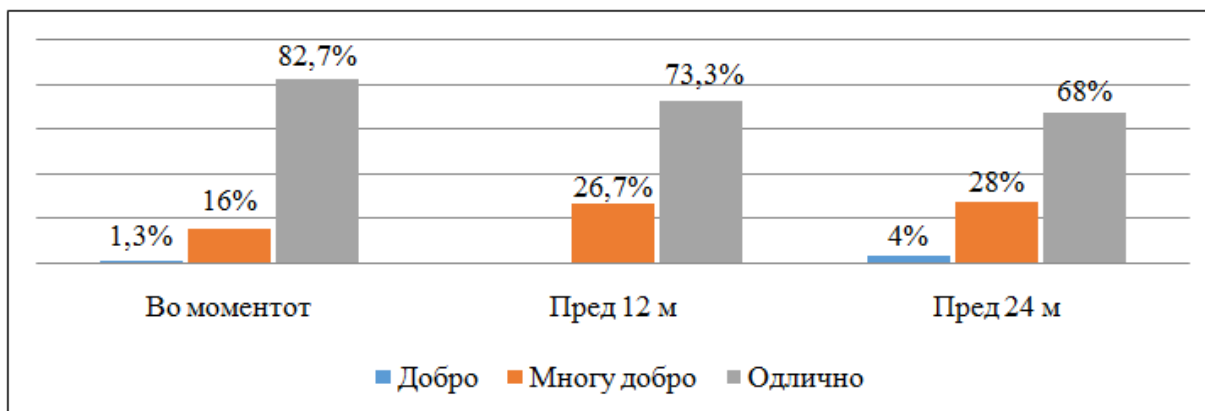
Слични резултати се добиени и за целокупното здравје пред 12 и 24 месеци. Имено, и овде хи-квадрат тестот покажа дека целокупното здравје **пред една и пред две години зависи од АСН, со вредност на  $p=0,000$ , односно  $p<0,05$ .**

Од сликата 5 на другата страна гледаме дека само 37,5% од лицата со АСН имале одлично здравје пред една година, наспроти 73,3% испитаници од контролната група. Слично

(слика 6), само 31,9% од испитаниците со АСН имале одлично здравје пред една година, наспроти 68% испитаници од контролната група.



Слика 5. Физичко здравје кај лицата со АСН



Слика 6. Физичко здравје кај контролната група

Во однос на тоа дали испитаниците користат лекаства, витамини и суплементи, 48,6% од испитаниците со АСН користат лекаства, додека само 9,3% од испитаниците со невротипичен развој (контролната група) користат лекаства.

**Витамините ги користат речиси сите испитаници со АСН и тоа дури 94%, но и значителен број од контролната група - 37,3% ги користат витамините.**

**Суплементи користат 81,9% од испитаниците со АСН, додека од контролната група користат само 8%.**

Chi-квадрат тестот за независност со табели на контингенција и во двата случаи се отфрли со вредност на  $p=0,000$  односно  $p<0,05$  и можеме да заклучиме дека е статистички

значајно дека лекарства, витамини и суплементи повеќе користат партиципиентите со АСН. Приказот на испитаниците во однос на користењето на лекарства, витамини и суплементи е даден во продолжение во табела 6.

Табела 6. Користење лекарста, витамини и суплементи

Медикаменти	АСН				Контролна група			
	Да		Не		Да		Не	
	f	%	f	%	f	%	f	%
Лекарства	35	<b>48,6</b>	37	51,4	7	<b>9,3</b>	68	90,7
Витамини	68	<b>94,4</b>	4	5,6	28	<b>37,3</b>	47	62,7
Суплементи	59	<b>81,9</b>	13	18,1	6	<b>8</b>	69	92

Од препорачаната медикаментозна терапија што испитаниците ја користеле пред 24 месеци или сè уште ја користат, од делот на **лекарства**, 47 (65,3%) се антибиотици, приближно толку користела и контролната група, 43 (57,3%). Хи-квадрат тестот со табели на контингенција покажа дека користењето на оваа терапија не зависи од двете групи испитаници со вредност на  **$p=0,620$** , односно  **$p>0,05$**  т.е. **лицата со АСН не се повеќе подложени на антибиотици од контролната група.**

Потоа, 24 (33,3%) од лицата со АСН користеле медикаментозна терапија против респираторни заболувања, додека 9 (12%) од контролната група. Според тоа, **лицата со АСН во споредба со контролната група имаат поголема веројатност да ги употребуваат лековите против респираторни заболувања со вредност на  $p=0,002$** , односно  **$p<0,05$** .

Следни по фреквенција се лекарствата против епилепсија и/или други невролошки состојби што ги користат/користеле 12 (20,8%) од лицата со АСН, додека 4 (5,3%) од испитаниците од контролната група. Исто така, 20,8% од испитаниците со АСН користат лекови против несоница, додека контролната група не користи.

Следни по фреквенција се лекарствата против кожни заболувања, 10 (13,9%) од испитаниците со АСН ги користеле, додека од контролната група само 1 (1,3%) испитаник. Од испитаниците со АСН, 9 (12,5%) користат пробиотици, додека контролната група не користи. Потоа, од испитаниците со АСН, 7 (9,7%) користат лекарства против нарушено ментално здравје, меѓу кои се наведени Risperidon (1,4%), Piracetam (1,4%), додека испитаниците од контролната група не ги користи. Потоа, 6 (8,3%) испитаници со АСН

користат лекови против кандида, алергија и констипација, додека 1,4% од контролната група користи лекови против кандида и констипација, а 5 (6,6%) испитаници против алергија. Потоа, 4 (5,6%) испитаници со АСН користеле лекарства против болка и лекот гамибетал, додека 3 (4%) испитаници од контролната група користеле лекарства против болка, но не и гамибетал. Тоа е претставено во табела 7.

Табела 7. Типови на лекарства

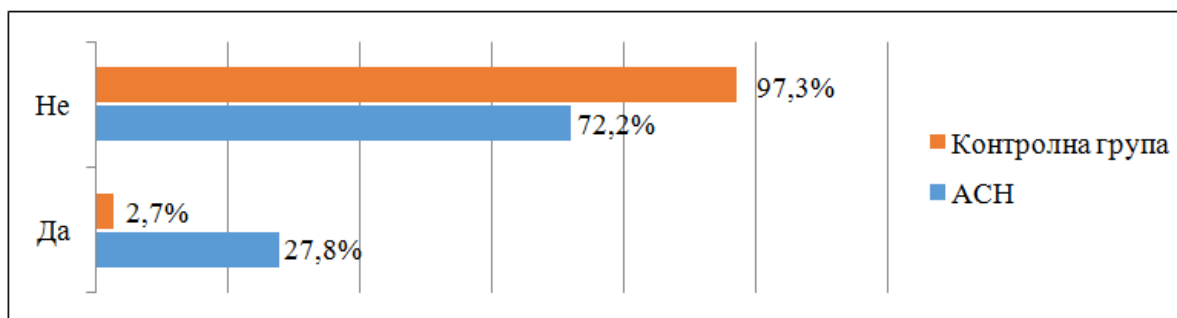
Лекарства	АСН				Контролна група			
	Да		Не		Да		Не	
	f	%	f	%	f	%	f	%
Антибиотици	47	<b>65,3</b>	25	34.7	43	<b>57,3</b>	32	42,7
Респираторни заболувања	24	<b>33,3</b>	48	66.7	9	<b>12</b>	66	88
Констипација	6	<b>8,3</b>	66	91.7	1	<b>1,3</b>	74	98,7
Кандида	6	<b>8,3</b>	66	91.7	1	<b>1,3</b>	74	98,7
Алергија	6	<b>8,3</b>	66	91.7	5	<b>6,6</b>	70	93,4
Пробиотици	9	<b>12,5</b>	63	87.5	0	0	75	100
Нарушување на ментално здравје	7	<b>9,7</b>	65	90.3	0	0	75	100
Епилепсија и/или други нев. состојби	15	<b>20,8</b>	57	79.2	4	<b>5,3</b>	71	94,7
Несоница	15	<b>20,8</b>	57	79.2	0	0	75	100
Болка	4	<b>5,6</b>	68	94.4	3	<b>4</b>	72	96
Кожа (осип, егзема)	10	<b>13,9</b>	62	86.1	1	<b>1,3</b>	74	98,7
Gamibetal	4	<b>5,6</b>	68	94.4	0	0	75	100

Препорачаната **витаминска терапија** ја конзумираат 68 (94,4%) испитаници со АСН, меѓу кои се наведени: омега-3, Б-комплекс, Bedoxin, Biotin и Inositol, додека, со помала фреквенција се испитаниците од контролната група, од кои 28 (37,3%) испитаници ги користат витамините, меѓу кои се наведени: витамин Ц и В-комплекс.

Од користењето **суплементи**, 59 (81,9%) од испитаниците со АСН користат некој вид суплемент. Од позначајните суплементи што се користат се: суплемент со минерали - магнезиум и цинк (10%), Support adrenal, екстракти од канабис кај 2,8%, потоа L-carnosin, Esprikos, Trimetilglicine и Aspartam.

Во однос на **несаканите ефекти од медикаментозна терапија**, испитаниците со АСН имаат повеќе несакани ефекти од медикаментозна терапија со 27,8% во однос на невротипичните лица со 2,7%. Направен е хи-квадрат тестот за независност на несаканите ефекти од медикаментозна терапија помеѓу двете групи испитаници и се отфрли со вредност на  $p=0,000$  односно  $p<0,05$ . Тоа покажува дека несаканите ефекти од меди-

каментозна терапија зависат од АСН, т.е. дека децата со АСН имаат поголема веројатност за несакани ефекти од медикаментозна терапија. Приказот на испитаниците во однос на несаканите ефекти од медикаментозна терапија е даден подолу на слика 7.



Слика 7. Несакани ефекти од медикаментозна терапија

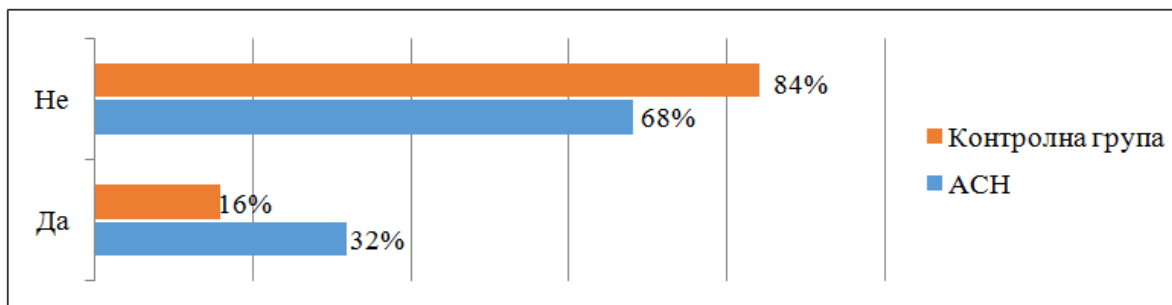
Симптомите на несаканите ефекти од медикаментозна терапија ги испитавме само на групата испитаници со АСН бидејќи во контролната група има многу мал број испитаници. Најголем дел од нив имаат **ГИ симптоми** (9,7%) и **алергии на кожа** (8,3%). Тоа во прилог е претставено во табела 8.

Табела 8. Симптоми на несаканите реакции од медикаментозна терапија кај лицата со АСН

Несакани реакции	Да		Не	
	f	%	f	%
Кожни алергии	6	8,3	66	91,7
Гастроинтестинални симптоми	7	9,7	65	90,3
Агресија	3	4,2	69	95,8
Обеситас	2	2,8	70	97,2

Во однос на **хируршката историја**, се покажа дека повеќето испитаници со АСН немаат хируршка историја. Повторно беше направен тест за независност, со кој се доби вредност на  $p=0,064$ . Тоа значи дека со ниво на значајност од  $p=0,05$ , лицата со АСН немаат направено повеќе хируршки интервенции за разлика од лицата со невротипичен развој, при што можеме да заклучиме дека децата со АСН немаат поголема веројатност за хируршки интервенции и побогата хируршка историја во споредба со децата со невротипичен развој. Тоа е прикажано на слика 8.





Слика 8. Хишурка историја

Партиципиентите со АСН ги имаат направено следните хирушки интервенции: хернија (8,3%), репарација на скршеница (6,9%), крипторхизам (5,6%), тонзилектомија (4,2%), анкилоглосија (2,8%) и нефректомија, реконструирана тетива и апендектомија (1,4%).

Партиципиентите од контролната група ги имаат направено следните хирушки интервенции: апендектомија (4%), репарација на скршеница и хернија (2,6%) и анкилоглосија (1,3%). Тоа е претставено во продолжение во табела 9.

Табела 9. Хирушки интервенции

Хирушки истории	АСН				Контролна група			
	Да		Не		Да		Не	
	f	%	f	%	f	%	f	%
Репарација на скршеница	5	<b>6,9</b>	67	93,1	2	<b>2,6</b>	73	97,4
Крипторхизам	4	<b>5,6</b>	68	94,4	0	0	75	100
Хернија	6	<b>8,3</b>	66	91,7	2	<b>2,6</b>	73	97,4
Тонзилектомија	3	<b>4,2</b>	69	95,8	0	0	75	100
Анкилоглосија	2	<b>2,8</b>	70	97,2	1	1,3	0	0
Нефректомија	1	1,4	71	98,6	0	0	75	100
Реконструирана тетива	1	1,4	71	98,6	0	0	75	100
Апендектомија	1	1,4	71	98,6	3	<b>4</b>	72	96

Потоа се обработени резултатите од промените во здравствената состојба според системите на човековиот организам, и тоа: преглед на орално здравје, проблеми со исхраната, болести на крвта, респираторни заболувања, ендокринолошки и метаболни заболувања/состојби, инфективни заболувања, дермато-венеролошки заболувања, ГИ заболувања, генитално–уринарни заболувања/состојби, мускулно-скелетни состојби,

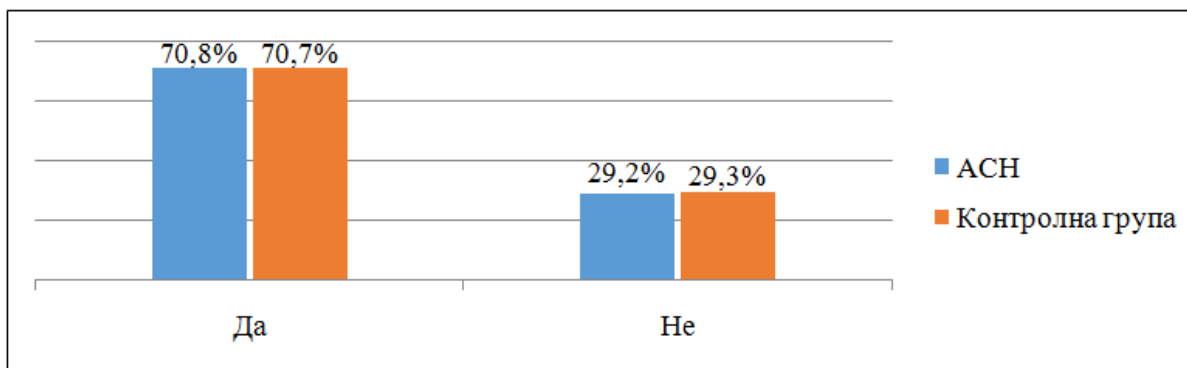
офталмолошки и аудиолошки болести/состојби, невролошки и психијатриски болести/состојби.

Значајно е дека голем дел од децата со АСН имаат **ИП – 41 (56,9%)** и во мал дел е присутен Фрагилен X синдром - 2 (2,8%) испитаници. Тоа дополнително ќе влијае врз здравствената состојба и врз функционалниот статус.

Во однос на целокупното **орално здравје**, 51 испитаник со АСН или 70,8% имаат проблеми со оралното здравје, додека 53 испитаници или 70,7% од контролната група. Направен е хи-квадрат тест за независност со табели на контингенција за да се види дали застапеноста на проблемите со **оралното здравје** е поголема кај лицата со АСН, односно дали зависи од појавата на АСН и ја тестиравме следната хипотеза:

**1.1. Се претпоставува дека децата со АСН имаат повеќе проблеми со оралното здравје отколку децата со невротипичен развој.**

Покажано е дека нема разлика меѓу двете групи испитаници во однос на оралното здравје, при што **се отфрла хипотезата со вредност на  $p=0,982$ , односно  $p>0,05$** . Можеме да заклучиме дека проблемот со оралното здравје не зависи од АСН. Тое е прикажано во продолжение на слика 9.



Слика 9. Орално здравје

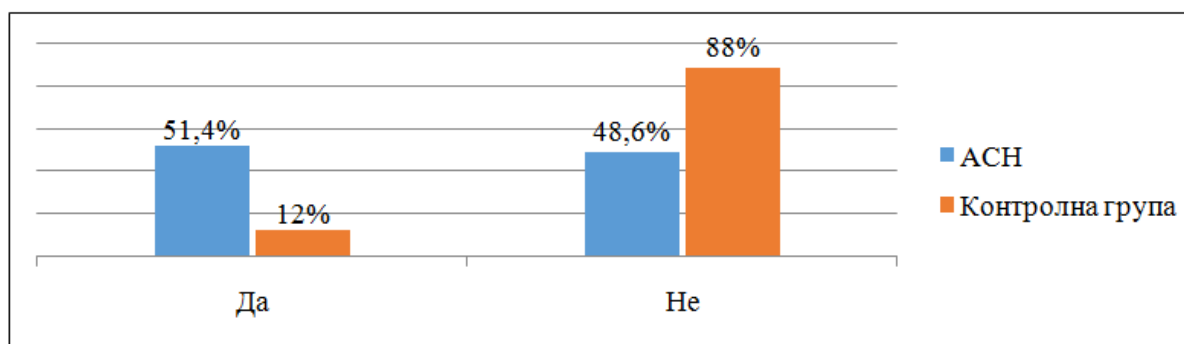
Во одос на проблемите на оралното здравје направен е хи-квадрат тестот за првите 6 проблеми во оралното здравје (табела 10) и се доби дека **децата со АСН се помалку подложни на забен кариес,  $p=0,026$ , но повеќе подложна на орални улцерации,**

$p=0,039$ , додека во другите проблеми со оралното здравје нема разлика меѓу групите испитаници, односно состојбата се јавува независно од АСН ( $p>0,2$ ).

Табела 10. Проблеми од областа на оралното здравје

Орално здравје	АСН				Контролна група			
	Да		Не		Да		Не	
	f	%	f	%	f	%	f	%
Забен кариес/шуплини	19	26,4	53	73.6	33	44	42	56
Орални улцерации/ранички	23	31,9	49	68.1	13	17,3	62	82,7
Орален апсцес/инфекција	15	20,8	57	79.2	10	13,3	65	86,7
Забна болка, орална болка	12	16,7	60	83.3	14	18,6	61	81,4
Скршен/и или изваден/и заб/и	9	12,5	63	87.5	14	18,6	61	81,4
Воспалени, отечени или крвави неща	7	9,7	65	90.3	9	12	66	88
Проблеми со цвакање	4	5,6	68	94.4	1	1,3	74	98,7
Бела уста и бел јазик	4	5,6	68	94.4	0	0	75	100

Во однос на целокупното здравје од областа на храната кај испитаниците со АСН, 37 од нив или 51,4%, имаат некој проблем од областа на исхраната, додека 9 испитаници или 12% од невротипичната популација. Со поголема фреквенција, 66 испитаници од контролната групи или 88% немаат проблеми од областа на храната, додека 35 испитаници со АСН или 48,6% немаат здравствени проблеми од областа на храната. Тоа е претставено на слика 10.



Слика 10. Здравје од областа на храната

Chi-квadrat тестот за независност со табели на контингенција утврди дека АСН влијае на појавата на проблеми со храна со вредност на  $p=0,000$  односно  $p<0,05$  и од

Табела 12 може да се забележи дека процентот на испитаници кои имаат проблем од областа на исхраната е поголем кај групата испитаници со АСН. Тестови за секој вид проблем не се направени затоа што во секоја класа има по многу мал број кои го пријавиле соодветниот проблем и тестот не би имал статистичка значајност.

Во однос на проблемите од областа на храната, кај испитаниците со АСН, со фреквенција од 15 испитаници или **20,8%** е застапена **интолеранцијата**. Од тој вкупен број, 12 испитаници или 16,7% имаат интолеранција на глутен, 4 испитаници или 5,5% интолеранција на казеин и 1 испитаник или 1,4% има интолеранција на јајце и целулоза. Потоа, со помала фреквенција е застапена пребирливоста во исхраната, што претставува сензорно НИ, на пример, селекција на исхраната според бојата. Тоа е застапено кај 9 испитаници или 12,5%. Понатаму, зголемената или прекумерна тежина која кај лицата со АСН е застапена со 8 (11,1%) испитаници се должи на неправилната исхрана. Потоа, алергијата на храна е застапена кај 5 испитаници со АСН или 6,9%, од нив 2 испитаници или 2,8% имаат алергии на јагоди, а по 1 (1,4%) испитаник има алергија на компир, кикиритки и соја. Во контролната група, алергија на храна имаат само двајца испитаници или 2,6% од испитаниците. Проблемите од областа на храната се претставени во продолжение во табела 11.

Табела 11. Проблеми од областа на храната

Проблеми со исхрана	АСН				Контролна група			
	Да		Не		Да		Не	
	f	%	f	%	f	%	f	%
<b>Интолеранција</b>	15	<b>20,8</b>	57	79,2	1	<b>1,3</b>	74	98,7
<b>Пребирливост во исхрана (сензорно нарушување)</b>	9	<b>12,5</b>	63	87,5	0	0	75	100
<b>Зголемена тежина или прекумерна тежина</b>	8	<b>11,1</b>	64	88,9	7	<b>9,3</b>	68	90,7
<b>Алергија на храна</b>	5	<b>6,9</b>	67	93,1	2	<b>2,6</b>	73	97,4

Болестите на **срце и на кардиоваскуларен систем не се значајни** за ова истражување бидејќи кај испитаниците со АСН само еден (1,4%) има вродени срцеви мани и кај тројца испитаници (4,2%) се има појавено синкопа.

Во однос на болестите на срцето и на кардиоваскуларниот систем кај испитаниците од контролната група, кај еден од нив (1,3%) има шум на срце и кај двајца испитаници

(2,6%) појава на синкопа. Тоа нема поврзаност со здравствената состојба кај групите испитаници со АСН и со невротипичен развој.

Бидејќи во ова истражување се опфатени испитаници од детска возраст, **нема промени во гинеколошката здравствена состојба**, освен кај еден испитаник со АСН кој покажа дека има невообичаени менструални циклуси. Не ги знаеме причините за оваа состојба што би можела да се јави и кај повеќе случајни испитаници. Овој податок не е поврзан со здравствената состојба кај лицата со АСН.

Во однос на **болестите на крвта**, кај двете групи испитаници има многу мал број болести на крвта. Кај 4 испитаници со АСН (5,5%) има гранична анемија предизвикана од дефицит на железо, но бидејќи бројот не е голем, не можеме да речеме дека тој е статистички значаен. Сепак, сите тие имаат анемија од дефицит на железо, па можеме да заклучиме дека АСН не влијае на оваа болест.

Во однос на целокупната **здравствена состојба на респираторниот тракт**, кај двете групи испитаници повеќе од половина имаат респираторни заболувања. Кај 56 испитаници со АСН или 77,8% има појава на респираторно заболување, додека кај 53 испитаници или 70,7% од контролната група.

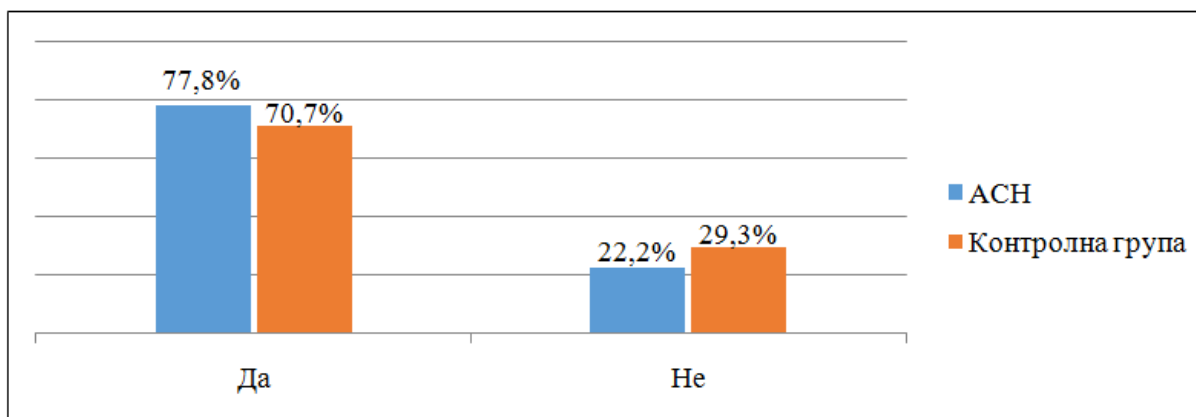
Направен е хи-квадрат тест за независност со табели на контингенција за да се испита дали АСН влијае на појавата на респираторно заболување. За таа цел е тестирана следната хипотеза:

***1.2. Се претпоставува дека децата со АСН повеќе страдаат од респираторни заболувања во споредба со децата од невротипичната популација.***

Со хи-квадрат тестот се покажа дека нема разлика меѓу двете групи испитаници, при што хипотезата се отфрла со вредност на  $p=0,325$  односно  $p<0,05$  и можеме да заклучиме дека **појавата на респираторна или белодробна болест не зависи од АСН**. Тоа е претставено на слика 11.

Во однос на респираторните заболувања, најмногу е застапен алергискиот ринитис и кај двете групи испитаници, и тоа кај 28 испитаници со АСН или 38,9%, додека кај 27 испитаници од контролната група или 37,5%. Тоа покажува дека алергискиот ринитис не е директно поврзан со АСН. Хи-квадрат тестот е направен за алергиски ринитис и за ангина.

Кај алергискиот ринитис се доби дека нема разлика меѓу групите, односно **алергискиот ринитис се јавува независно од АСН со вредност на  $p=0,5$ .**



Слика 11. Здравствена состојба на респираторен тракт

Потоа, **ангина** имаат 22 испитаници со АСН или 30,5%, додека 6 испитаници од контролната група или 8% и со тоа **постои зависност од АСН, со вредност на  $p=0,000$ .**

Следно респираторно заболување по фреквенција е фарингитисот кој го имаат 11 испитаници со АСН или 15,3%, додека во контролната група го има кај 5 испитаници или 6,6%. Стрептококна инфекција на респираторниот тракт имаат 7 (9,7%) испитаници со АСН, а во контролна група нема. Ларингитисот е застапен кај 6 (8,3%) испитаници со АСН, а во контролната група кај 5 (6,6%) испитаници. Бронхопневмонијата е нешто повеќе застапена кај контролната група со 5 (6,6%) испитаници, додека со 4 (5,6%) испитаници од групата со АСН. Тонзилитот, исто така, е повеќе застапен кај контролната група - 8 (10,6%), додека кај 3 испитаници со АСН или 4,2%. Тоа е претставено во табела 12.

Табела 12. Респираторни заболувања

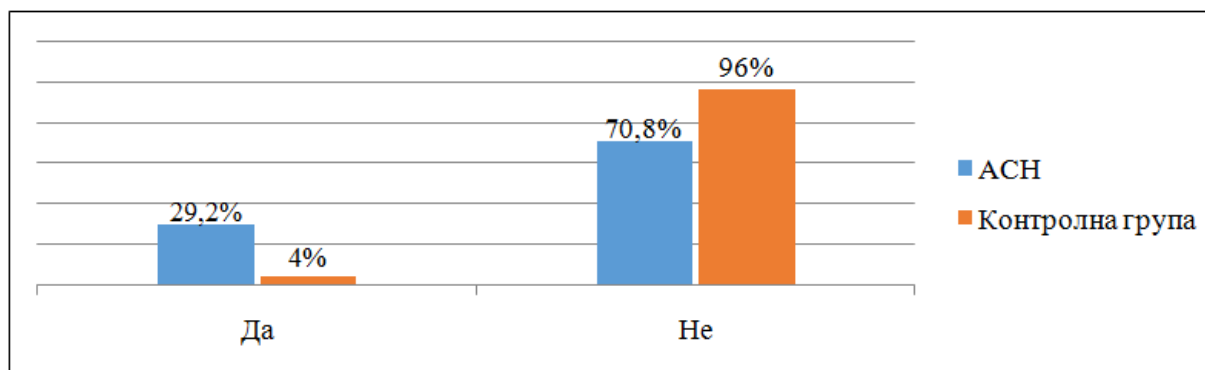
Респираторни заболувања	АСН				Контролна група			
	Да		Не		Да		Не	
	F	%	f	%	f	%	f	%
Алергиски ринитис	28	<b>38,9</b>	44	61,1	27	<b>37,5</b>	48	62,5
Ангина	22	<b>30,5</b>	50	69,4	6	<b>8</b>	69	92
Фарингитис	11	<b>15,3</b>	61	84,7	5	<b>6,6</b>	70	93,4
Стрептококна инфекција	7	<b>9,7</b>	65	90,3	0	<b>0</b>	75	100
Ларингит	6	<b>8,3</b>	66	91,7	5	<b>6,6</b>	70	93,4
Бронхопневмонија	4	<b>5,6</b>	68	94,4	5	<b>6,6</b>	70	93,4
Тонзилит	3	<b>4,2</b>	69	95,8	8	<b>10,6</b>	67	89,4

Во однос на целокупната здравствена состојба на **ендокринолошките и метаболните заболувања или состојби**, кај испитаниците со АСН, од вкупно 72 испитаници, 21 од нив или 29,2% имаат ендокринолошко или метаболно заболување или состојба, додека само 3 испитаници или 4% од контролната група. Хи-квадрат тестот за независност со табели на контингенција покажа дека **АСН влијае на појавата на ендокринолошки заболувања со вредност на  $p=0,000$ , односно  $p<0,05$**  и од сликата 12 може да се забележи дека процентот на испитаници кои имаат ендокринолошки или метаболни заболувања или состојби е поголем кај групата испитаници со АСН.

Тестови за секој вид заболување или состојба не се направени затоа што во секоја класа има по многу мал број кои го пријавиле соодветното заболување или состојба и тестот не би имал статистичка значајност.

Подетално, испитаниците со АСН ги имаат следните ендокринолошки и метаболни заболувања или состојби: 4 (5,6%) испитаници имаат зголемено излучување на аминокиселини преку крвта и урината; покачени цитокини имаат 3 (4,2%) испитаници; покачување на липидна пероксидаза, олово, магнезиум, натриум и хлорид и покачени лактати имаат 2 (2,8%) испитаници; дијабетес тип 1 (со почеток во детството), хипертироидизам, покачено железо, бор, аргинин, ИгЕ и зголемени катјони, како и намален селен имаат по 1 (1,4%) испитаник. Овие состојби ги нема во контролната група.

Кај испитаниците од контролната група, кај 2 од нив (2,7%) има дислипидемија и кај 1 (1,3%) испитаник со хипотироидизам што ги нема кај испитаниците со АСН.

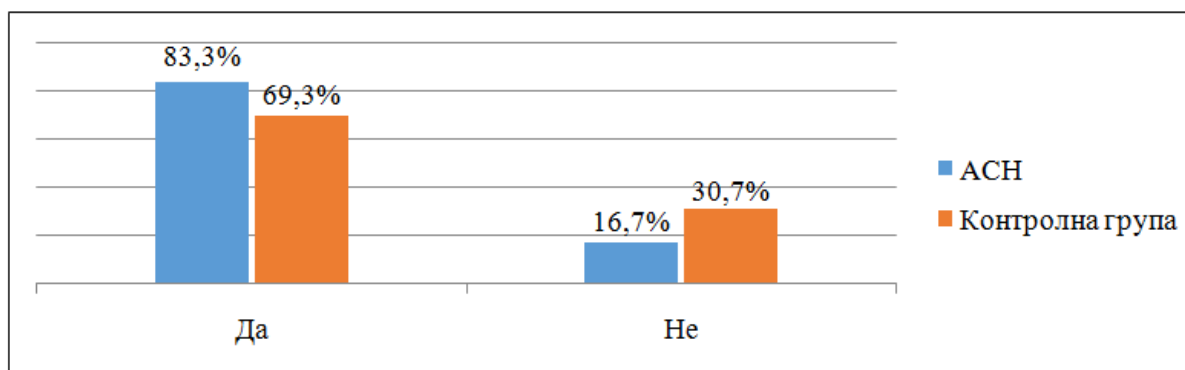


Слика 12. Здравствена состојба на ендокринолошки и метаболни заболувања или состојби

Во однос на целокупната здравствена состојба на **инфективните заболувања** кај лицата со АСН, 60 од нив или 83,3% имаат појава на некое заболување, за разлика од испитаниците од контролната група кај кои има појава на некое заболување кај 52 од нив или 69,3%. За да се види дали децата со АСН се повеќе изложени на инфективни заболувања, ја тестиравме следната хипотеза:

**1.3. Се претпоставува дека децата со АСН повеќе страдаат од инфективни заболувања во однос на децата со невротипичен развој.**

Со хи-квадрат тестот за независност со табели на контингенција се покажа дека **АСН влијае на појавата на инфективни болести со вредност на  $p=0,046$ , односно  $p<0,05$** , при што **хипотезата се прифати** и од слика 13 може да се забележи дека поголем процент од испитаниците кои имаат инфективни заболувања се од групата испитаници со АСН. Со тоа се заклучува дека децата кои имаат АСН имаат поголема веројатност да заболат од инфективни заболувања за разлика од децата кои немаат АСН.



Слика 13. Здравствена состојба на инфективни заболувања

Во однос на инфективните заболувања, 29 (40,3%) од испитаниците со АСН имаат синуситис или инфекција на средното уво и варичела. Со хи-квадрат тестот се докажа дека групата испитаници со АСН се повеќе подложни на синуситис или инфекција на средното уво и варичела со вредност на  $p=0,02$  односно  $p<0,05$ . Потоа, пневмонија и/или бронхитис имаат 14 (19,4%) испитаници со АСН, а 10 (13,3%) испитаници од контролната



група. Со хи-квадрат тестот се покажа дека **пневмонијата и/или бронхитисот кај двете групи испитаници немаат разлика со  $p > 0.05$ .**

Кај 9 (12,5%) испитаници со АСН се има појавено бактеријата хеликобактер пилори и конјуктивитис (розово око), додека во контролната група бактеријата хеликобактер пилори е присутна кај 3 (4%) испитаници, додека конјуктивитисот е присутен кај 4 (5,3%) испитаници. Потоа, 8 (11,1%) испитаници со АСН имаат морбили, додека во контролната група има само еден. Инфекциите на уринарниот тракт се повеќе застапени кај контролната група со 9 (12%) испитаници за разлика од АСН со 4 (5,6%) испитаници. Со иста фреквенција, 5,6% од испитаниците со АСН имале пролонгирана неонатална жолтица, додека тоа го нема кај контролната група. Тоа е претставено во табела 13.

**Табела 13. Инфективни болести**

Инфективни заболувања	АСН				Контролна група			
	Да		Не		Да		Не	
	f	%	f	%	f	%	f	%
Синуситис или инфекција на средното уво	29	<b>40,3</b>	43	59,7	13	<b>17,3</b>	62	82,7
Варичена	29	<b>40,3</b>	43	59,7	21	<b>28</b>	54	72
Пневмонија/бронхитис	14	<b>19,4</b>	58	80,6	10	<b>13,3</b>	65	86,7
Постоење на бакт. хеликобактер пилори	9	<b>12,5</b>	63	87,5	3	<b>4</b>	72	96
Конјуктивитис	9	<b>12,5</b>	63	87,5	4	<b>5,3</b>	71	94,7
Морбили	8	<b>11,1</b>	64	88,9	1	1,3	74	98,7
Инфекции на уринарен тракт	4	<b>5,6</b>	68	94,4	9	<b>12</b>	66	88
Пролонгирана неонатална жолтица	4	<b>5,6</b>	68	94,4	0	0	75	100

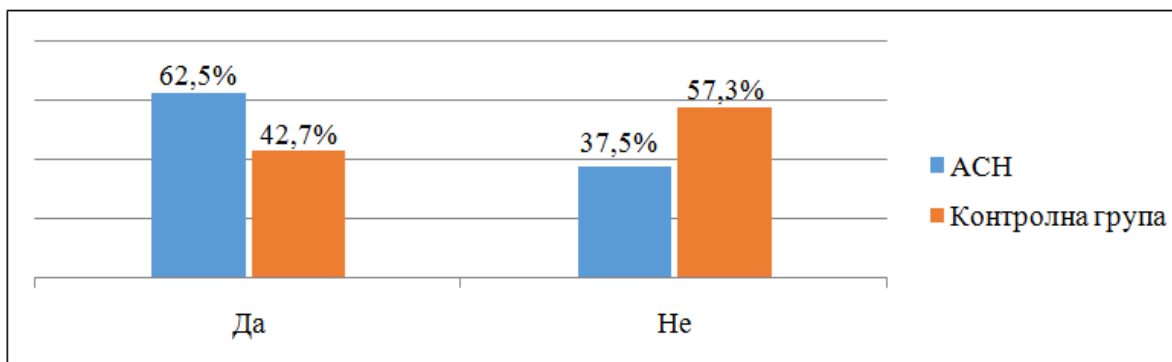
Во однос на целокупната здравствена **дермато-венеролошка состојба** кај 45 (62,5%) испитаници со АСН има присутно кожно заболување, додека кај контролната група е присутно кај 32 (42,7%) испитаници. За да докажеме дали децата со АСН се изложени на помал број дермато-венеролошки заболувања ја тестиравме следната хипотеза:

**1.4. Се претпоставува дека децата со АСН не се изложени на поголем број дермато-венеролошки заболувања во однос на децата со невропитичен развој.**

Со хи-квадрат тестот за независност со табели на контингенција **хипотезата се отфрли**, при што, **АСН влијае на појавата на дермато-венеролошки болести со**

вредност на  $p=0,016$  односно  $p<0,05$  и од сликата 13 може да се забележи дека поголем процент на испитаници кои имаат кожно заболување се од групата испитаници со АСН.

Во однос на дермато-венеролошките заболувања кај испитаниците со АСН, 26 од нив или 36,1% имаат егзем или алергиски осип на кожата, додека во контролната група има кај 14 испитаници, односно кај 18,6%. Со хи-квадрат тестот се откри дека **децата со АСН се повеќе подложни на егзема со вредност на  $p=0,018$  односно  $p<0,05$ .**



Слика 14. Здравствена дермато-венеролошка состојба

Сува кожа имаат 11 (15,3%) испитаници со АСН и 11 (14,7%) испитаници од контролната група.

Габични инфекции на нокти имаат 3 (4,2%) испитаници со АСН, а 2 (2,6%) испитаници од контролната група. Со хи-квадрат тестот се покажа дека **сувата кожа и габичните инфекции на нокти немаат разлика кај двете групи испитаници со  $p=0,6$ .**

Со ниска фреквенција од 2 (2,8%) од испитаниците со АСН, имаат псоријаза и уртикарија, додека кај испитаниците од контролната група ги нема. Тоа табеларно е прикажано во табела 14.

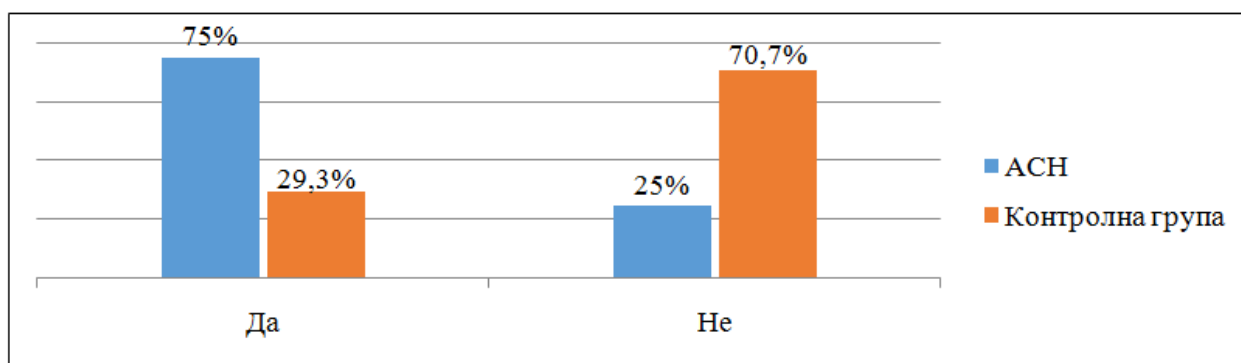
Табела 14. Дермато-венеролошки болести

Дермато-венеролошки болести	АСН				Контролна група			
	Да		Не		Да		Не	
	f	%	f	%	f	%	f	%
Егзема или алергиски осип на кожата	26	<b>36,1</b>	46	63,9	14	<b>18,6</b>	61	81,4
Сува кожа	11	<b>15,3</b>	61	84,7	11	<b>14,7</b>	64	85,3
Габични инфекции на ноктите или заболување на кожата	3	<b>4,2</b>	69	95,8	2	<b>2,6</b>	73	97,4
Псоријаза	2	<b>2,8</b>	70	97,2	0	0	75	100
Уртикарија	2	<b>2,8</b>	70	97,2	0	0	75	100

Во однос на целокупната здравствена состојба на ГИТ кај децата со АСН, 54 од нив или 75% имаат ГИ заболување или состојба, а 22 испитаници или 29,3% од контролната група. За да докажеме дали ГИ заболувања зависат од АСН, ја тестиравме следната хипотеза:

**1.5. Се претпоставува дека децата со АСН повеќе страдаат од гастроинтестинални заболувања или состојби во однос на децата од контролната група.**

Со хи-квадрат тестот за независност со табели на контингенција хипотезата се прифати со што АСН влијае на појавата на ГИ болести или состојби со вредност на  $p=0,000$  односно  $p<0,05$  и од сликата 15 може да се забележи дека поголемиот процент на испитаници кои имаат ГИ заболувања или состојби се од групата испитаници со АСН.



Слика 15. Здравствена состојба на на гастроинтестинален систем

Во однос на ГИ болести или состојби кај испитаниците со АСН, со најголема фреквенција од 23 испитаници или 31,9% имаат констипацијата (запек), додека во контролната група констипација имаат 8 испитаници или 10,6%. Вкупно кај двете групи испитаници констипацијата се појавува со 78,9%. Со хи-квадрат тестот за независност за констипација се покажа дека АСН влијае на појавата на констипација со вредност на  $p=0,02$ , односно  $p<0,05$ . Потоа, со помала фреквенција, 14 (19,4%) испитаници со АСН имаат цревно заболување (пр. Кронова болест, колитис) и кандида, додека во контролната група 6 (8%) испитаници имаат црево воспаление, а 3 (4%) испитаници кандида. Вкупно кај двете групи испитаници цревното воспаление се појавува со 86,4%. Со хи-квадрат тестот за независност се покажа дека АСН влијае на појавата на цревно воспаление и

кандида со  $p=0,043$  односно  $p<0,05$ . Потоа, само кај групата испитаници со АСН има појава на пропустливи црева и тоа кај 10 испитаници или 19,9% и се заклучува дека АСН влијае врз појавата на пропустливи црева со  $p=0,000$ , односно  $p<0,05$ .

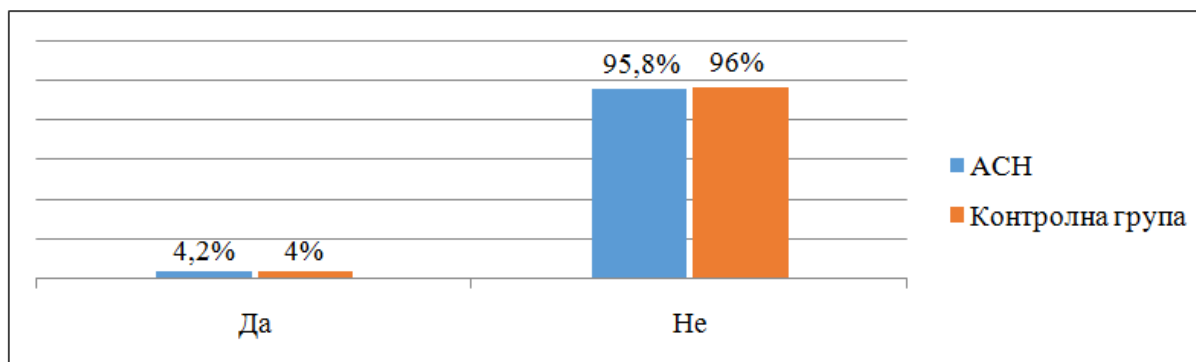
Гастроезофагеален рефлукс (враќање на храната) кај испитаниците со АСН е застапен кај 9 (12,5%) испитаници, додека во контролната група кај 7 (9,3%) испитаници. Со хи-квадрат тестот за независност на контингенција се покажа дека АСН не влијае на појавата на гастроезофагеален рефлукс,  $p=0,538$ , односно  $p>0,05$ . Слична е состојбата и со дијареа, кај групата испитаници со АСН е застапена кај 8 од нив или 11,1%, додека кај контролната група кај 7 испитаници или 9,3%. Потоа, абдоминална болка имаат 7 (9,7%) испитаници со АСН и 4 (5,3%) испитаници од контролната група. Неинфективен хепатитис и мека или кашеста столица има кај 4 (5,6%) испитаници со АСН, а кај контролната група има само еден испитаник со неинфективен хепатитис или 1,3%. Тоа е претставено во продолжение во табела 15.

Табела 15. Гасторинтестинални болести или состојби

ГИ болести и состојби	АСН				Контролна група			
	Да		Не		Да		Не	
	f	%	f	%	f	%	f	%
Констипација	23	31,9	49	68,1	8	10,6	67	89,4
Цревно воспаление	14	19,4	58	80,5	6	8	69	92
Кандида	14	19,4	58	80,5	3	4	72	96
Пропустливи црева	10	13,9	62	86,1	0	0	75	100
Гастроезофагеален рефлукс	9	12,5	63	87,5	7	9,3	68	90,7
Дијареа	8	11,1	64	88,9	7	9,3	68	90,7
Абдоминална болка	7	9,7	65	90,3	4	5,3	71	94,7
Неинфективен хепатитис	4	5,6	68	94,4	1	1,3	74	98,7
Мека / кашеста столица	4	5,6	68	94,4	0	0	75	100

Во однос на целокупната здравствена состојба на генито-уринарните заболувања или состојби, 69 испитаници со АСН или 95,8% и 72 испитаници од контролната група или 96% немаат генито-уринарни заболувања. Бројот на испитаници кои имаат генито-уринарни заболувања е многу мал и изнесува 3 испитаници со АСН или 4,2% и 3 испитаници од контролната група или 4%. Тука не може да се направи тест кој би бил статистички значаен затоа што бројот на испитаници кои имаат генито-уринарни заболувања или состојби, и од двете групи испитаници, е многу мал. Тоа е претставено на

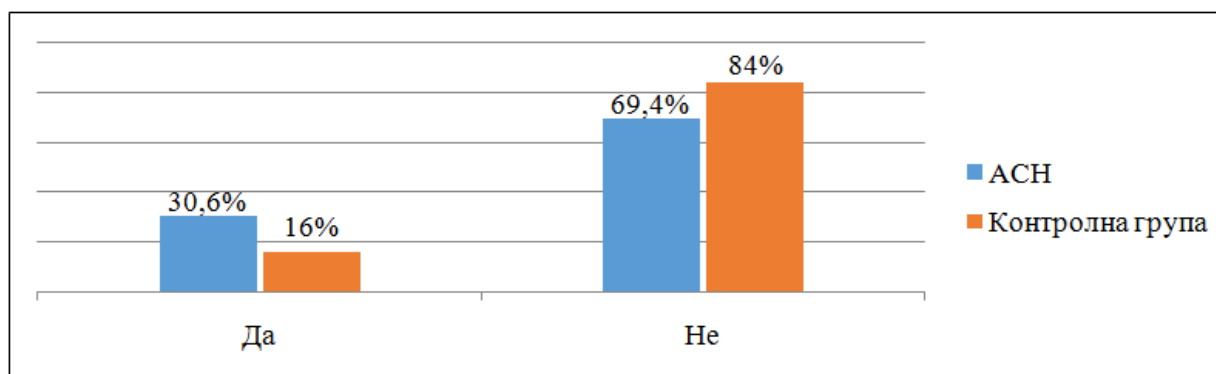
слика 16. Од вкупно тројца испитаници со АСН кои имаат генито-уринарно заболување или состојба, еден испитаник има уринарна инфекција, друг испитаник има тешка бубрежна болест и трет испитаник има фимоза, додека кај тројцата испитаници од контролната група има појава на баланитис.



Слика 16. Здравствена состојба на генито-уринарни заболувања или состојби

Во однос на мускулно-скелетниот систем, 22 испитаници со АСН или 30,6% имаат мускулно-скелетно заболување или состојба, додека 12 испитаници или 16% од контролната група.

Со хи-квадрат тестот за независност со табели на контингенција се покажа дека АСН влијае на појавата на мускулно-скелетни заболувања или состојби со вредност на  $p=0,036$ , односно  $p<0,05$  и од сликата 17 може да се забележи поголемиот процент на испитаници кои имаат мускулно-скелетно заболување се од групата испитаници со АСН.



Слика 17. Здравствена состојба на мускулно-скелетни заболувања/состојби

Во однос на мускулно-скелетните заболувања или состојби кај групата испитаници со АСН, 5 од нив или 6,9% имаат сколиоза, 4 испитаници (5,6%) имаат кифоза и хипотонија, 3 испитаници или 4,2% имаат тендинитис, бурзитис или миофасцијална болест и мускулни грчеви, 2 испитаници или 2,8% имаат рамни стапала (pes planovalgus) и по еден испитаник има лордоза, искривена клучна коска на лево рамо и X-нозе.

Во однос на мускулно-скелетните заболувања или состојби кај групата испитаници од контролната група, 4 од нив или 5,3% има сколиоза, 4 испитаници или 5,3% имаат кифоза и по еден испитаник има мускулни грчеви, искривување на палец (hallu valgus) и рахитис. Тоа е прикажано во табела 16.

Табела 16. Мускулно-скелетни заболувања/состојби

Мускулно-скелетни заболувања/состојби	АСН				Контролна група			
	Да		Не		Да		Не	
	f	%	f	%	f	%	f	%
Сколиоза	5	6,9	67	93.1	4	5,3	71	94,7
Кифоза	4	5,6	68	94.4	4	5,3	71	94,7
Хипотонија	4	5,6	68	94.4	0	0	75	100
Тендинитис, бурзитис, миофасцијална болест	3	4,2	69	95.8	0	0	75	100
Мускулни грчеви	3	4,2	69	95.8	1	1,3	74	98.7
Рамни стапала	2	2,8	70	97.2	0	0	75	100

Во однос на целокупната здравствена **офталмолошка состојба** кај испитаниците со АСН, 13 од нив или 18,1% имаат офталмолошко заболување или состојба, додека 16 (12,4%) испитаници од контролната група. Очигледно е дека повеќето од испитаниците немаат офталмолошки заболувања или состојби и тоа 59 испитаници со АСН или 81,9% и 59 испитаници од контролната група или 87,6%. Тоа е прикажано на слика 18.А.

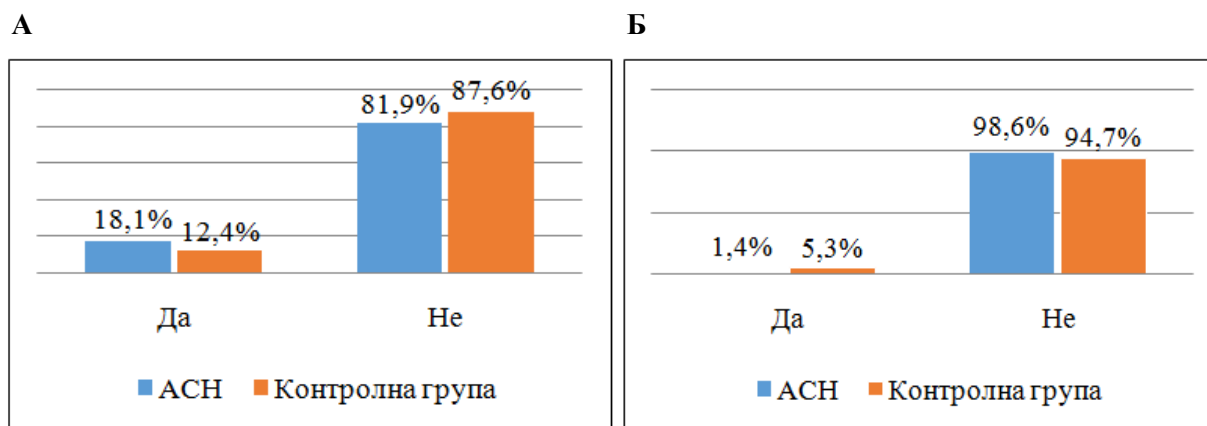
Во однос на офталмолошките заболувања кај испитаниците со АСН, 6 испитаници или **8,3% имаат страбизам**, 4 испитаници или 5,6% имаат рефракциски грешки или астигматизам и 2 испитаници или 2,8% имаат амблиопија.

Во однос на офталмолошките заболувања кај испитаниците од контролната група, 8 испитаници или 10,7% имаат рефракциски грешки или астигматизам, 3 испитаници или 4% имаат страбизам и еден испитаник има амблиопија.

Во однос на целокупната здравствена **аудиолошка состојба** кај испитаниците со АСН, еден испитаник има ексудат или исцедок од увото и 4 испитаници од контролната

група или 5,3% имаат затнато уво со непозната етиологија. Тоа е претставено на слика 18.Б.

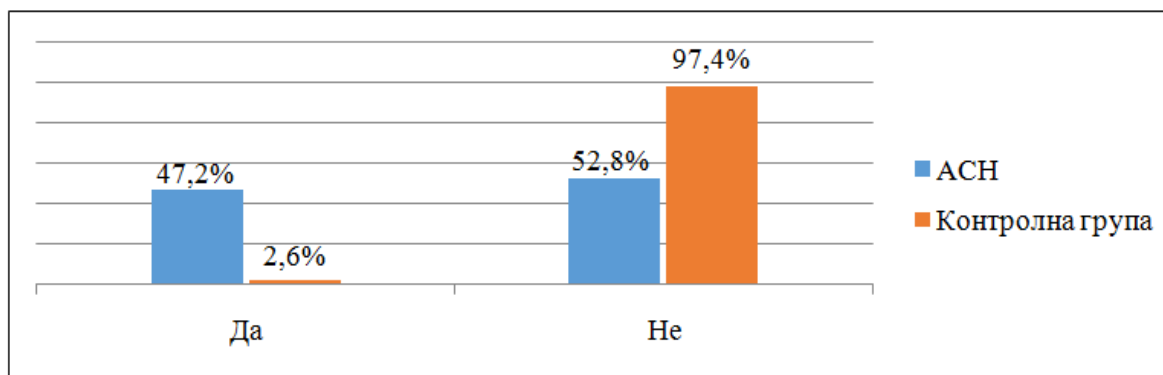
Со хи-квадрат тестот за независност со табели на контингенција се утврди дека АСН не влијае на појавата на офталмолошки и аудиолошки болести со вредност за  $p=0,776$ , односно  $p>0,05$  за офталмолошки болести и со вредност на  $p=0,187$ , односно  $p>0,05$  за аудиолошки болести. Од сликата 18 може да се забележи дека децата со АСН имаат повеќе офталмолошки заболувања за разлика од контролната група. Процентот на испитаници кои ги имаат овие заболувања или состојби е поголем кај групата испитаници со АСН.



Слика 18. А. Офталмолошки заболувања/состојби. Б. Аудиолошки заболувања/состојби

Во однос на целокупната **невролошка здравствена состојба** кај партиципиентите со АСН, 34 од нив или 47,2% и 2 испитаници или 2,6% од контролната група имаат невролошко заболување, додека останатите, 38 испитаници со АСН (52,8%) и 71 испитаник од контролната група (97,4%) немаат невролошко заболување.

Со хи-квадрат тестот за независност со табели на контингенција се покажа дека АСН влијае на појавата на невролошки болести со вредност на  $p=0,000$ , односно  $p<0,05$  и од сликата 19 може да се забележи дека процентот на испитаници кои имаат невролошко заболување е повисок кај групата испитаници со АСН.



Слика 19. Невролошка здравствена состојба

Во однос на невролошките болести или состојби од групата испитаници со АСН, 14 од нив или **19,4%** имаат епилепсија, 13 испитаници или **18%** имаат проблеми со спиењето и кај 2 испитаници или 2,6% има сетилна хиперсензитивност и дискинезија.

Во однос на невролошките болести или состојби кај испитаниците од контролната група, 2 од нив или 2,6% имаат епилепсија и кај еден од нив или 1,3% има дискинезија. Тоа е претставено во табела 17.

Табела 17. Невролошки болести или состојби

Невролошки болести	АСН				Контролна група			
	Да		Не		Да		Не	
	f	%	f	%	f	%	f	%
Епилепсија	14	<b>19,4</b>	58	80,6	2	<b>2,6</b>	73	97,4
Проблеми со спиење	13	<b>18</b>	59	82	0	0	75	100
Сетилна хиперсензитивност	2	<b>2,8</b>	70	97,2	0	0	75	100
Дискинезија	2	<b>2,8</b>	70	97,2	1	<b>1,3</b>	74	98,7

Епилепсијата во детството е често застапена кај партиципиентите со АСН. Таа е застапена и кај контролната група, но со помала фреквенција (19,4% наспроти 2,6%). За да споредиме дали застапеноста на епилепсија во детството е поголема кај партиципиентите со АСН односно дали зависи од појавата на АСН ја тестиравме следната хипотеза:

**1.6 Се претпоставува дека епилепсијата е повеќе застапена кај децата со АСН во однос на децата со невротипичен развој.**



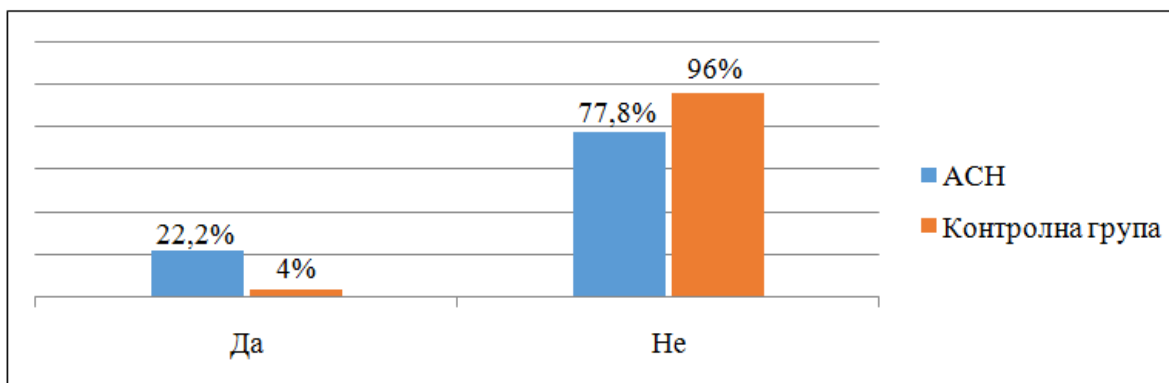
Хи-квадрат тестот за независност покажа дека **ја прифаќаме** хипотезата со вредности на  $p=0,001$ , односно  $p<0,05$ , при што можеме да заклучиме дека епилепсијата е значително позастапена кај децата со АСН во споредба со децата со невротичен развој. Приказот на испитаници е прикажан во продолжение во табела 18.

Табела 18. Епилепсија во детството

Епилепсија		АСН	Контролна група	Вкупно
Да	f	14	2	16
	E <sub>f</sub>	7,8	8,2	16
Не	f	58	73	131
	E <sub>f</sub>	64,2	66,8	131
Вкупно	f / E <sub>f</sub>	72	75	147

Во однос на целокупната **психијатриска здравствена состојба** кај испитаниците со АСН, 16 од нив или 22,2% имаат психијатриски болести или состојби, а само 3 испитаници или 4% од контролната група. Поголем број од двете групи испитаници немаат психијатриска болест или состојба и тоа 56 од испитаниците со АСН или 77,8% и 96% или 72 испитаници од контролната група.

Со хи-квадрат тестот за независност со табели на контингенција се покажа дека **АСН влијае на појавата на психијатриски заболувања или состојби со  $p=0,001$ , односно  $p<0,05$**  и од слика 20 може да се забележи дека поголем процент на испитаници со АСН имаат психијатриско заболување или состојба.



Слика 20. Психијатриска здравствена состојба

Во однос на психијатриските заболувања или состојби кај испитаниците со АСН со најголема фреквенција од 14 испитаници или **19,4%** од испитаниците имаат нарушување со дефицит на внимание/хиперактивност (АДД/АДХД). Со хи-квадрат тестот за независност за констипација се покажа дека АДД/АДХД влијае на појавата на АСН со вредност на  **$p=0,000$ , односно  $p<0,05$** .

Значително помала е застапеноста со 5 испитаници или 6,9% кои имаат тикови, 2 испитаници или 2,8% имаат автоагресија и еден испитаник (1,4%) има опсесивно-компулсивно нарушување (ОКН).

Во однос на психијатриските заболувања или состојби кај испитаниците од контролната група, има само 2 партиципенти со тикови и еден испитаник со ноќна енуреза или 1,3%. Тоа е прикажано табеларно во следната табела 19.

**Табела 19. Психијатриски заболувања/состојби**

Психијатриски заболувања	АСН				Контролна група			
	Да		Не		Да		Не	
	f	%	f	%	f	%	f	%
АДД/АДХД	14	<b>19.4</b>	58	80.6	0	0	75	100
Тикови	5	<b>6,9</b>	67	93.1	2	<b>2.6</b>	73	97.4
Автоагресија	2	<b>2,8</b>	70	97.2	0	0	75	100
ОКН	1	1.4	71	98.6	0	0	75	100
Ноќна енуреза	0	0	72	100	1	1.3	74	98.7

### 1.3. Анализа на функционален статус

Во зависност од здравствената состојба, функционалниот статус кај децата со АСН во однос на контролната група е варијабилен. Кога постојат повеќе промени во здравствената состојба се очекува дека АСН е со ниска функционалност и обратно. Функционалноста се одразува врз способноста на извршување на секојдневните активности. Бидејќи во ова истражување се опфатени испитаници од детската популација, постојат активности кои и децата со невротипичен развој според својата календарска возраст не би можеле целосно самостојно да ги завршат, им треба надгледување, устен налог или вербално да се нагласи како да се изврши активност. Ако вербалниот налог не е доволен во извршувањето на активност, ќе биде потребна физичка помош или асистенција од друго лице. Кога постои слаба матурација на мозокот кај детето, тоа нема да може да ја изврши активност (целосно зависно) и ќе му биде потребна асистенција од друга личност. Во продолжение ќе бидат дадени некои активности и функционални способности и степенот на нивно извршување односно самостојност на активност преку која се мери функционалниот статус кај двете групи испитаници.

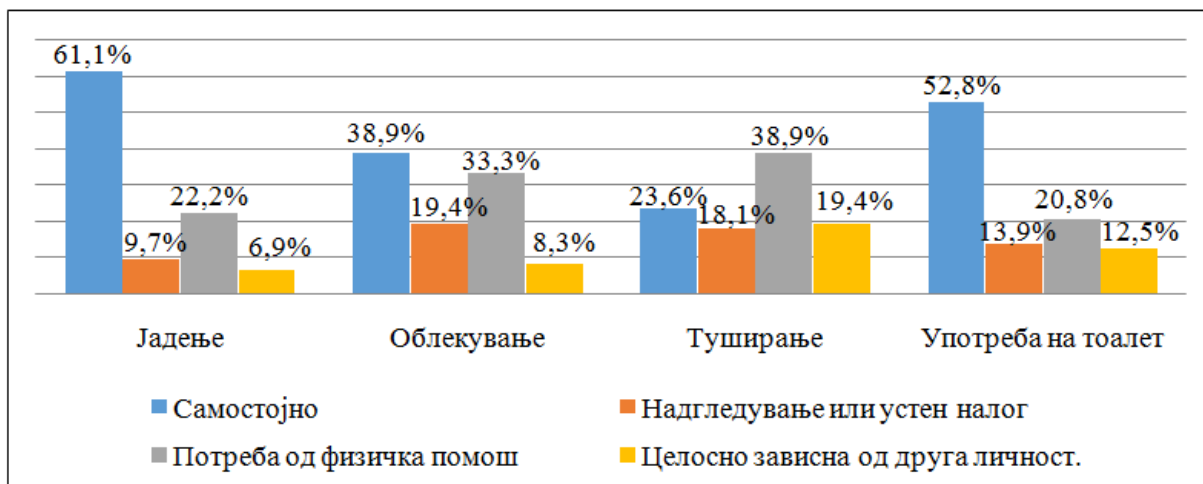
Во однос на секојдневните активности и функционалните способности за јадење, облекување, туширање и употреба на тоалет, **децата со АСН имаат најголема самостојност при јадење со 61,1%** (44 испитаници) **и употреба на тоалет со 52,8%** (38 испитаници), устен налог и надгледување при обледување со 19,4% (14 испитаници).

Потреба од физичка помош им треба при туширање на 38,9% (28 испитаници) и при облекување на 33,3% (24 испитаници), додека **19,4%** (14 испитаници) **се целосно зависни при туширање, а 12,5%** (9 испитаници) **при употреба на тоалет**. Има деца кои користат памперс.

Направен е хи-квадрат тест со табели на контингенција за сите активности и функционални способности. За да добиеме статистичка значајност на тестот, во активностите и функционалните способности за јадење и облекување, беа споени групите целосна зависност од друга личност и потреба од физичка помош. Тука ја тестираме втората хипотеза која гласи:

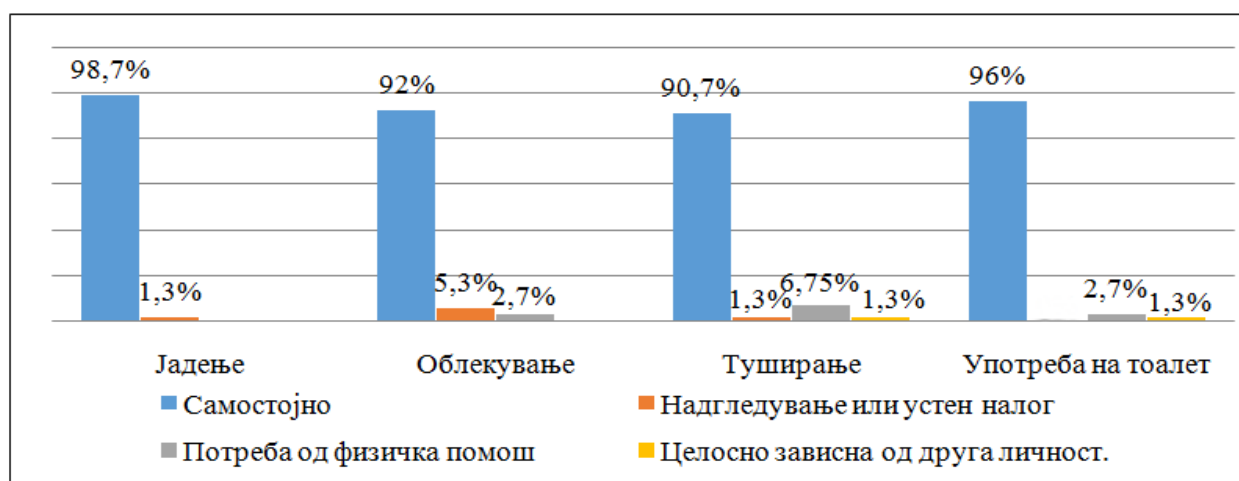
**ХИПОТЕЗА 2.** Се претпоставува дека нема разлики во функционалниот статус кај децата со АСН во споредба со децата со невротипичен развој.

Во сите активности се доби дека хипотезата се отфрла со  $p=0,000$ , односно  $p<0.05$ . Според тоа, децата со АСН имаат помал функционален статус во изведувањето на секојдневните активности. Тоа е претставено во прилог на слика 21.



Слика 21. Функционален статус кај деца со АСН

Во однос на активностите и функционалните способности за јадење, облекување, туширање и употреба на тоалет, децата од контролната група се целосно самостојни во секојдневните активностите. Тоа е претставено на слика 22.



Слика 22. Функционален статус кај деца со невротипичен развој

Покрај горенаведените проблеми, децата со АСН се среќаваат и со проблеми во учењето, односно во функционалните способности коишто се потребни за стекнување училишни знаења и вештини. Тие се застапени и кај контролната група, но во помал процент. Всушност, 29 испитаници или **40,3%** од децата со АСН имаат проблеми во училишните знаења и вештини, а само **5,3%** од контролната група (4 испитаници). За да споредиме дали поголемиот број ученици со проблеми во учењето со АСН е статистички значајно, повторно направивме тест на независност, т.е ја тестиравме следната хипотеза:

**2.1. Се претпоставува дека нема разлика во функционалните способности потребни за стекнување училишни знаења и вештини помеѓу двете групи испитаници.**

Со хи–квадрат тестот се покажа дека се **отфрла хипотезата со  $p=0,000$ , односно  $p<0,05$**  и можеме да заклучиме дека децата со АСН имаат помали функционални способности потребни за стекнување училишни знаења и вештини во споредба со децата со невротипичен развој. Тоа е прикажано во табела 20.

**Табела 20. Проблеми со училишните знаења и вештини**

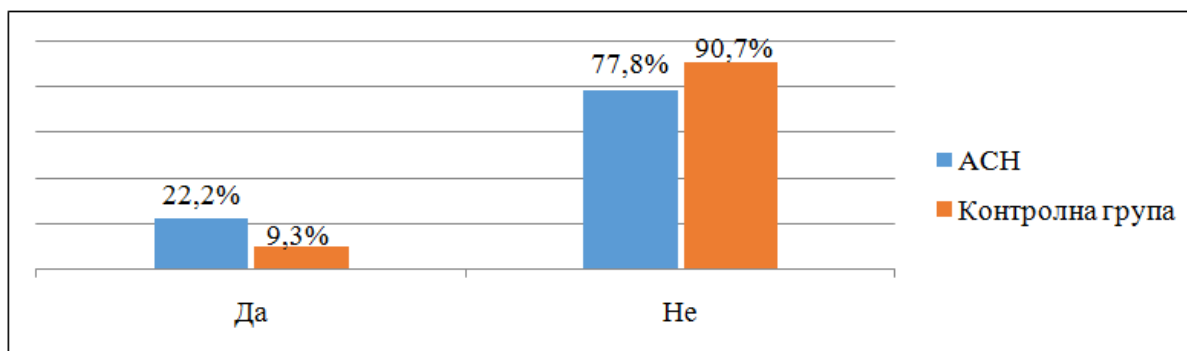
Проблеми во училиште		АСН	Контролна група	Вкупно
Да	f	29	4	33
	$E_f$	16,2	16,8	33
Не	f	43	71	114
	$E_f$	43	71	114
Вкупно	f / $E_f$	72	75	147

Самата состојба АСН, кај дел од нив, налага овие лица во своите секојдневни рутини и активности да користат помошни помагала коишто се значајни за нив.

Во однос на користењето помошни помагала, 16 испитаници или **22,2%** од нив со АСН употребуваат помошни помагала, а 7 испитаници или 9,3% од контролната група. Останатиот дел, со поголема фреквенција од вкупниот збир испитаници не употребуваат помошни помагала, и тоа 56 испитаници со АСН или 77,8% и 68 испитаници или 90,7% од контролната група.

Со хи–квадрат тестот за независност се покажа дека **употребата на помошни помагала зависи од тоа дали испитаникот има АСН**. На сликата 23 што е дадена подо-

лу, применетиот тест за независност се отфрла со  $p=0,032$ , односно  $p<0,05$ . Со тоа можеме да заклучиме дека испитаниците со АСН повеќе употребуваат помошни помагала во однос на инстипианиците со невротипичен развој.



Слика 23. Користење помоши помагала

Сепак, помагала за горни и долни екстремитети, слушно помагало, леќи, одалка, инвалидска количка, приспособена опрема или механички лифт не користи никој од испитаниците

Алтернативни и аугментативни помагала воопшто не користат испитаниците од невротипичната група, а од групата со АСН користат 12,5%, што со хи-квадрат тестот за независност се покажа дека **употребата на алтернативни и аугментативни помагала зависи од припадноста на групата испитаници со АСН, т.е. тој се отфрли со  $p=0,002$ .**

За корективни очила нема разлика меѓу групите и таа бројка изнесува 9,7% или 7 од испитаниците со АСН и 9,3% (7 испитаници) кај тие од невротипичната група, а за корсет против искривен њрбет кој го користат двајца испитаници со АСН (2,7%), каков било заклучок не би бил статистички значаен.

#### 1.4. Анализа на предизвикувачко однесување

Предизвикувачкото однесување не е основна карактеристика, но доста често се јавува кај децата со АСН без оглед на нивниот пол. Тоа претставува социјално неприфатливо однесување кое може некому или себеси да наштети и да влијае врз образованието и врз секојдневните активности. Со оглед на тоа што дел од децата со АСН имаат недоволно или потполно отсутен говорен јазик, начинот на експресија се канализира преку појава на ПО.

Кај најголем број деца ПО има билошка основа, односно влијание на ендеген фактор (здравствената состојба). Сериозноста на АСН е директно поврзана со поголемиот број ПО.

Кај извесен број деца ПО има влијание на надворешен (езоген) фактор. Тоа може да се должи на претходните искуства и претставува форма на однесување со која детето со АСН се обидува да даде отпор справувајќи се со одредени тешкотии.

Може да постои ПО кое е комбинација на овие две фактори. Без оглед на изворот, овие однесувања имаат тенденција да продолжат и може да се влошат создавајќи сè повеќе предизвикувачки циклуси кај лицето со АСН.

Во продолжение ќе бидат анализирани топовите на ПО кои се **испитувани само кај групата испитаници со АСН**, бидејќи во контролната група се опфатени испитаници со невротипичен развој. Тие вербално ја искажуваат секоја промена на здравствената состојба, со исклучок на партиципиентите кои се на помала возраст и не се во можност самостојно да кажат. Таа бројка на партиципиенти е многу мала и нема да има никаква статистичка значајност ако се прави компаративна анализа. Анализирани се секое ПО, со колкава фреквенција е застапено и колкава е веројатноста тоа да има здравствена основа односно да се појави при промената здравствена состојба. Некои видови ПО се испреплетени со здравствената состојба и е многу тешко да направиме дистинкција дали е тоа примарно психијатриско нарушување или секундарно ПО, кое произлегува од друга примарна медицинска состојба. Ќе бидат анализирани следните видови ПО: губење на претходно стекнати вештини; зголемена иритабилност и слабо расположение; тантруми; фреквентно будење и проблеми со спиењето; промени во апетитиот или пребирливост во исхраната; зголемена анксиозност; репетитивни движења; сетилна хиперреактивност;

покривање на ушите со рацете; чкрипење со забите; барање тактилитет на делови од телото; одбегнувачко однесување; агресија; самоповредување; одење на прсти; константно јадење, пиење и голтање; фацијални гримаси, тикови; фреквентно голтање плунка; ставање предмети во устата: гризање/јадење играчки и сл; однесување на тапкање: тапкање со прстите на грлото; плачење без никаква видлива причина; зачестена вокална експресија; агитираност; зачестено трепкање, ненадејно врескање, вртење во круг и фиксиран поглед. За да видиме дали промените во здравствената состојба кај децата со АСН доведуваат до ПО, ќе ја анализираме следната хипотеза која гласи:

**ХИПОТЕЗА 3. Се претпоставува дека промените во здравствената состојба кај децата со АСН доведуваат до појава на предизвикувачко однесување кое знае да продолжи да перзистира и откако здравствената состојба е подобрена.**

Од вкупно 72 испитаници со АСН, 21 од нив, односно **29,1%** имаат **изгубено претходно стекнати вештини**. Од нив, средната оцена дадена од родителите на прашањето колку тоа однесување е како резултат на здравствената промена изнесува  $\mu=3,95$ , со 95% интервал на доверба (3,62-4,29).

Направен е тест за корелација помеѓу ПО и се доби дека губењето на претходно стекнати вештини е во значителна корелација со: **тантруми** (со Пирсонова корелација  $r=0,378$  и  $p=0,001$ ), **чкрипење со заби** (со Пирсонова корелација  $r=0,366$  и  $p=0,002$ ), **плачење без никаква видлива причина** (со Пирсонова корелација  $r=0,412$  и  $p=0,000$ ) и трепкање ( $r=0,366$  со  $p=0,002$ ). Тоа е претставено во табела 21.

Табела 21. Губење на претходно стекнати вештини

N	t	df	$\mu$	$\sigma$	$\sigma\bar{x}$	95% CI	
						Низок	Висок
21	24,47	20	3,95	0,740	0,161	3,62	4,29

Од вкупно 72 испитаници со АСН, кај 43 од нив, односно кај **59,7%** се јавува **зголемена притабилност и слабо расположение**. За да видиме со колкава веројатност ова ПО



се појавува кај децата со АСН при променета здравствена состојба и/или продолжува да перзистира и откако здравствената состојба е подобрена, ја тестиравме следната хипотеза:

**3.1. Се претпоставува дека зголемената иритабилност и слабото расположение имаат мала веројатност да се појават при променета здравствена состојба и продолжуваат да перзистираат и откако здравствената состојба е подобрена.**

Со интервал на доверба (CI) од 95% и средна дадена оценка на родителите на скала од 1 до 5 која изнесува  $\mu=4,02$ , односно со 3,73 вредност на низок ранг и 4,32 вредност на висок ранг, оваа **хипотеза се отфрла**. Според тоа, зголемената иритабилност и слабото расположение често се јавува кога децата со АСН имаат промени во здравствената состојба.

Направен е тест за корелација помеѓу ПО и се доби дека зголемената иритабилноста и слабото расположение се во помала корелација со: тантруми ( $r=0,235$  и  $p=0,047$ ); промени на апетитот или пребирливост во исхраната ( $r=0,244$  и  $p=0,039$ ); зголемена анксиозност ( $r=0,301$  и  $p=0,01$ ); одбегнувачко однесување ( $r=0,259$  и  $p=0,028$ ); агитираност ( $r=0,234$  и  $p=0,047$ ) и зачестено трепкање, ненадејно врескање, вртење во круг и фиксиран поглед ( $r=0,248$  и  $p=0,035$ ). Тоа е прикажано во табела 22.

**Табела 22. Зголемена иритабилност и слабо расположение**

N	t	df	$\mu$	$\sigma$	$\sigma\bar{x}$	95% CI	
						Низок	Висок
43	27,39	42	4,02	0,96	0,15	3,73	4,32

Од вкупно 72 испитаници со АСН, кај 19 од нив, односно кај **26,4%** се јавуваат **тантруми**. Од нив, средната оцена дадена од родителите на прашањето колку тоа однесување е резултат на здравствената промена изнесува  $\mu=3,37$  со 95% интервал на доверба (2,76-3,97).

Со направениот тест за корелација помеѓу ПО се доби дека тантрумите, освен со губењето вештини и иритабилност, како што е кажано погоре, се во корелација и со: **репетитивни движења** ( $r=0,272$  и  $p=0,021$ ); **покривање на ушите со рацете** ( $r=0,317$  и  $p=0,007$ ); **чкрипење со забите** ( $r=0,291$  и  $p=0,013$ ); **одбегнувачко однесување** ( $r=0,266$  и

$p=0,024$ ); **самоповредување** ( $r=0,374$  и  $p=0,001$ ); **фацијални гримаси, тикови** ( $r=0,403$  и  $p=0,000$ ); **плачење без никаква видлива причина** ( $r=0,401$  и  $p=0,000$ ); **агитираност** ( $r=0,325$  и  $p=0,005$ ) и **зачестено трепкање, ненадејно врескање, вртење во круг и фиксиран поглед** ( $r=0,298$  и  $p=0,011$ ). Тоа е прикажано во табела 23.

Табела 23. Тантруми

N	t	df	$\mu$	$\sigma$	$\sigma\bar{x}$	95% CI	
						Низок	Висок
19	11,68	18	3,37	1,26	0,29	2,76	3,97

Од вкупно 72 испитаници со АСН, кај 22, односно кај **30,6%** има појава на **фреквентно будење и проблеми со спиењето**. Од нив, средната оцена дадена од родителите на прашањето колку тоа однесување е резултат на здравствената промена изнесува  $\mu=3,50$ , со 95% интервал на доверба (CI) со соодветен опсег од 3,02 до 3,98.

Со направениот тест за корелација помеѓу ПО се доби дека фреквентното будење и проблемите со спиењето се во корелација со: **анксиозноста** ( $r=0,325$  и  $p=0,025$ ); **репетитивните движења** ( $r=0,317$  и  $p=0,007$ ); **сензорната хиперреактивност** ( $r=0,276$  и  $p=0,019$ ); **покривањето на ушите со рацете** ( $r=0,296$  и  $p=0,019$ ); **одбегнувачкото однесување** ( $r=0,386$  и  $p=0,001$ ); **самоповредувањето** ( $r=0,237$  и  $p=0,045$ ); **константното јадење, пиење и голтање** ( $r=0,296$  и  $p=0,011$ ); **фреквентното голтање плунка** ( $r=0,236$  и  $p=0,046$ ); **гризењето** ( $r=0,280$  и  $p=0,017$ ); **плачењето без никаква видлива причина** ( $r=0,258$  и  $p=0,029$ ); **агитираноста** ( $r=0,296$  и  $p=0,019$ ) и **зачестеното трепкање, ненадејното врескање, вртењето во круг и фиксираниот поглед** ( $r=0,275$  и  $p=0,019$ ). Тоа е прикажано во табела 24.

Табела 24. Фреквентно будење и проблеми со спиењето

N	t	df	$\mu$	$\sigma$	$\sigma\bar{x}$	95% CI	
						Низок	Висок
22	15,01	23	3,50	1,14	0,23	3,02	3,98

Од вкупно 72 испитаници со АСН, **промени во апетитот или пребирливост во исхраната** се јавува кај 38 од нив или кај **52,8%**. Од нив, средната оцена дадена од роди-

телите на прашањето колку тоа однесување е како резултат на здравствената промена е  $\mu=4,08$ , со 95% интервал на доверба (3,74-4,42).

Направен е тест за корелација помеѓу ПО и се доби дека промените во апетитот и пребирливоста во исхраната освен со иритабилноста, како што беше кажано погоре, се во корелација и со **агитираноста** ( $r=0,235$  и  $p=0,047$ ). Тоа е прикажано во табела 25.

**Табела 25. Промени во апетитот и пребирливост во исхраната**

N	t	df	$\mu$	$\sigma$	$\sigma\bar{x}$	95% CI	
						Низок	Висок
38	24,57	37	4,08	4,08	4,08	3,74	4,42

Од вкупно 72 испитаници со АСН, 38 од нив или **52,8%** имаат проблеми со зголемена **анксиозност и со однесување за избегнување активности**. Од нив, средната оцена дадена од родителите на прашањето колку тоа однесување е резултат на здравствената промена е  $\mu=3,70$ , со 95% интервал на доверба (3,34-4,06).

Со направениот тест за корелација помеѓу ПО се доби дека зголемената анксиозност и однесувањето за избегнување активности, освен со фреквентно будење и проблеми во спиењето и репетитивните движења е во корелација и со: **одбегнувачкото однесување** ( $r=0,409$  и  $p=0,000$ ); **константното јадење, пиење и голтање** ( $r=0,273$  и  $p=0,020$ ); **агитираноста** ( $r=0,348$  и  $p=0,003$ ) и **зачестеното трепкање, ненадејното врескање, вртењето во круг и фиксираниот поглед** ( $r=0,298$  и  $p=0,011$ ). Тоа е прикажано во табела 26.

**Табела 26. Зголемена анксиозност и однесување за избегнување активности**

N	t	df	$\mu$	$\sigma$	$\sigma\bar{x}$	95% CI	
						Низок	Висок
38	20,92	36	3,70	1,08	0,18	3,34	4,06

Од вкупно 72 испитаници со АСН, **репетитивните движења** се појавија во 28 случаи или кај **39%**. Од нив, средната оцена дадена од родителите на прашањето колку тоа однесување е резултат на здравствената промена е  $\mu=3,18$ , со 95% интервал на доверба (3,65-3,71).

Со направениот тест за корелација помеѓу ПО се доби дека репетитивните движења, освен со гореспоменатите, имаат корелација и со: **сензорната хиперреактивност** ( $r=0,423$  и  $p=0,000$ ); **покривањето на ушите со рацете** ( $r=0,433$  и  $p=0,000$ ); **одењето на прсти** ( $r=0,243$  со  $p=0,039$ ); **константното јадење, пиење и голтање** ( $r=0,240$  и  $p=0,042$ ); **фацијалните гримаси, тикови** ( $r=0,278$  и  $p=0,018$ ); **однесување на тапкање** ( $r=0,367$  и  $p=0,002$ ); **агитираноста** ( $r=0,362$  и  $p=0,002$ ) и **зачестеното трепкање, ненадејното врескање, вртењето во круг и фиксираниот поглед** ( $r=0,349$  и  $p=0,003$ ). Тоа е прикажано во табела 27.

Табела 27. Репетитивни движења

N	t	df	$\mu$	$\sigma$	$\sigma_{\bar{x}}$	95% CI	
						Низок	Висок
28	12,35	27	3,18	1,36	0,26	2,65	3,71

Од вкупно 72 испитаници со АСН, **сетилна хиперреактивност** се појавува во 23 случаи или кај **34,7%**. За да видиме со колкава веројатност сетилната хиперреактивност се појавува при нарушена здравствена состојба кај децата со АСН или продолжува да перзистира и откако здравствената состојба е подобрена, ја тестираме следната хипотеза:

**3.2. Се претпоставува дека сетилната хиперреактивност има голема веројатност да се појави при променета здравствена состојба.**

Средната оцена дадена од родителите на прашањето колку сетилната хиперреактивност е резултат на промени во здравствената состојба со интервал на доверба (CI) од 95% изнесува  $\mu=3,52$  (вредност на низок ранг – 3 и висок ранг – 4,04 ) со што **хипотезата е потврдена**. Овој вид ПО се јавува кај голем дел од децата кога ќе имаат промени во здравствената состојба.

Направен е тест за корелација помеѓу ПО и се доби дека сетилната хиперреактивност, освен со гореспоменатите, има корелација и со: **барањето тактилноста на одредени делови од телото** ( $r=0,340$  и  $p=0,004$ ); **одбегнувачкото однесување** ( $r=0,251$  и  $p=0,003$ ); **константното јадење, пиење и голтање** ( $r=0,254$  и  $p=0,032$ ); **фреквентното**

голтање плунка ( $r=0,308$  и  $p=0,009$ ); ставањето работи во уста - гризење ( $r=0,276$  и  $p=0,019$ ); плачењето без никаква видлива причина ( $r=0,251$  и  $p=0,033$ ); агитираноста ( $r=0,271$  и  $p=0,021$ ) и зачестеното трепкање, ненадејното врескање, вртењето во круг и фиксираниот поглед ( $r=0,256$  и  $p=0,030$ ). Тоа е прикажано во табела 28.

Табела 28. Сетилна хиперреактивност

N	t	df	$\mu$	$\sigma$	$\sigma\bar{x}$	95% CI	
						Низок	Висок
23	14,06	22	3,52	1,2	0,25	3	4,04

Од вкупно 72 испитаници со АСН, покривањето на ушите со рацете се појавува во 27 случаи или кај **37,5%**. Од нив, средната оцена дадена од родителите на прашањето колку тоа однесување е резултат на здравствената промена е  $\mu=3,18$ , со 95% интервал на доверба (2,68-3,67).

Направен е тест за корелација помеѓу ПО и се доби дека покривањето на ушите со рацете, освен со гореспоменатите, има корелација и со: **барањето тактилен притисок на одредени делови од телото** ( $r=0,296$  и  $p=0,012$ ); **агресијата и однесувањето со избегнување активности** ( $r=0,254$  и  $p=0,031$ ); **самоповредувањето** ( $r=0,308$  и  $p=0,009$ ); **фацијалните гримаси, тиковите** ( $r=0,314$  и  $p=0,007$ ); **однесувањето на тапкање** ( $r=0,436$  и  $p=0,000$ ); **плачењето без никаква видлива причина** ( $r=0,331$  и  $p=0,005$ ); **агитираноста** ( $r=0,276$  и  $p=0,019$ ) и **зачестеното трепкање, ненадејното врескање, вртењето во круг и фиксираниот поглед** ( $r=0,383$  и  $p=0,001$ ). Тоа е прикажано во табела 29.

Табела 29. Покривање на ушите со рацете

N	t	df	$\mu$	$\sigma$	$\sigma\bar{x}$	95% CI	
						Низок	Висок
28	13.16	27	3.18	1.28	0.24	2.68	3.67

Од вкупно 72 испитаници со АСН, **чкрипењето со забите** се појавува во 25 случаи или кај **34,7%**. Од нив, средната оцена дадена од родителите на прашањето колку тоа однесување е резултат на здравствената промена е  $\mu=3,64$ , со 95% интервал на доверба (3,12-4,16).

Направен е тест за корелација помеѓу ПО и се доби дека чкрипење со забите, освен со гореспоменатите, има корелација и со: **ставањето предмети во устата - гризење** ( $r=0,276$  и  $p=0,019$ ) и **зачестената вокална експресија** ( $r=0,413$  и  $p=0,000$ ). Тоа е претставено во табела 30.

Табела 30. Чкрипење со заби

N	t	df	$\mu$	$\sigma$	$\sigma\bar{x}$	95% CI	
						Низок	Висок
25	14,51	24	3,64	1,25	0,25	3,12	4,16

Од вкупно 72 испитаници со АСН, **барањето тактилитет на делови од телото** се појавува во 19 случаи или кај **26,4%**. Од нив, средната оценка дадена од родителите на прашањето колку тоа однесување е резултат на здравствената промена е  $\mu=3,74$ , со 95% интервал на доверба (3,16-4,31).

Направен е тест за корелација помеѓу ПО и се доби дека барањето тактилитет на делови од телото, освен со гореспоменатите, има корелација и со: **одбегнувачкото однесување** ( $r=0,235$  и  $p=0,047$ ), **зачестената вокална експресија** ( $r=0,413$  и  $p=0,000$ ) и **зачестеното трепкање, ненадејното врескање, вртењето во круг и фиксираниот поглед** ( $r=0,275$  и  $p=0,019$ ). Тоа е прикажано во табела 31.

Табела 31. Барање тактилитет на делови од телото

N	t	df	$\mu$	$\sigma$	$\sigma\bar{x}$	95% CI	
						Низок	Висок
19	13,64	18	3,47	1,19	0,27	3,2	4,31

Од вкупно 72 испитаници со АСН, **одбегнувачко однесување** покажуваат 21 испитаници или **29,2%**. Од нив, средната оценка дадена од родителите на прашањето колку тоа однесување е резултат на здравствената промена е  $\mu=3,62$ , со 95% интервал на доверба (3,11-4,13).

Со направениот тест за корелација помеѓу ПО се доби дека одбегнувачкото однесување, освен со гореспоменатите, има корелација и со: **агресијата** ( $r=0,291$  и  $p=0,013$ ), **константното јадење, пиење и голтање** ( $r=0,281$  и  $p=0,017$ ), **фацијалните**

гримаси, тикови ( $r=0,314$  и  $p=0,007$ ), агитираноста ( $r=0,388$  и  $p=0,001$ ) и зачестеното трепкање, ненадејното врескање, вртењето во круг и фиксираниот поглед ( $r=0,431$  и  $p=0,000$ ). Тоа е прикажано во табела 32.

Табела 32. Одбегнувачко однесување

N	t	df	$\mu$	$\sigma$	$\sigma\bar{x}$	95% CI	
						Низок	Висок
21	14,85	20	3,62	1,12	0,24	3,11	4,13

Од вкупно 72 испитаници со АСН, **агресија** покажуваат 26 испитаници или **36,1%**. Од нив, средната оцена дадена од родителите на прашањето колку тоа однесување е како резултат на здравствената промена е  $\mu=3,65$ , со 95% интервал на доверба (3,18-4,12).

Направен е тест за корелација помеѓу предизвикувачките однесувања и се доби дека агресијата, освен со гореспоменатите, има корелација и со: **самоповредувањето** ( $r=0,399$  и  $p=0,001$ ); **плачењето без никаква видлива причина** ( $r=0,353$  и  $p=0,002$ ); **зачестената вокална експресија** ( $r=0,327$  и  $p=0,005$ ); **агитираноста** ( $r=0,420$  и  $p=0,000$ ) и **зачестеното трепкање, ненадејното врескање, вртењето во круг и фиксираниот поглед** ( $r=0,468$  и  $p=0,000$ ). Тоа е прикажано во табела 33.

Табела 33. Агресија

N	t	df	$\mu$	$\sigma$	$\sigma\bar{x}$	95% CI	
						Низок	Висок
26	16	25	3,65	1,16	0,23	3,18	4,12

Од вкупно 72 испитаници со АСН, 13 од нив или **18,1%** се **самоповредуваат**. За да видиме дали овој вид ПО се јавува додека детето има нарушена здравствена состојба или продолжува да перзистира и откако здравствената состојба е подобрена, ја тестираме следната хипотеза:

**3.3. Се претпоставува дека самоповредувањето има мала веројатност да е поврзано со промената во здравствената состојба и тоа продолжува да перзистира и откако здравствената состојба е подобрена.**

Според средната оцена дадена од родителите која изнесува  $\mu=3,54$ , оваа хипотеза се отфрла со интервал на доверба (CI) од 95% и вредност на ниско дадена оцена 2,73 и вредност на високо дадена оцена 4,34.

Со направениот тест за корелација помеѓу ПО се доби дека самоповредувањето, освен со гореспоменатите, има корелација и со: **одењето на прсти** ( $r= 0,302$  и  $p=0,010$ ); **ставањето предмети во устата - гризење** ( $r=0,316$  и  $p=0,007$ ); **плачењето без никаква видлива причина** ( $r=0,453$  и  $p=0,000$ ); **зачестената вокална експресија** ( $r=0,357$  и  $p=0,002$ ) и **зачестеното трепкање, ненадејното врескање, вртењето во круг и фиксираниот поглед** ( $r=0,291$  и  $p=0,013$ ). Тоа е прикажано во табела 34.

Табела 34. Самоповредување

N	t	df	$\mu$	$\sigma$	$\sigma\bar{x}$	95% CI	
						Низок	Висок
13	9,6	12	3,54	1,33	0,37	2,73	4,34

Од вкупно 72 испитаници со АСН, **одењето на прсти** се појавува во 11 случаи или кај **15,3%**. Од нив, средната оцена дадена од родителите на прашањето колку тоа однесување е резултат на здравствената промена е **2,45**, со 95% интервал на доверба (1,28-3,63).

Со направениот тест за корелација помеѓу ПО се доби дека одењето на прсти, освен со гореспоменатите, има корелација и со: **константното јадење, пиене и голтање** ( $r=0,306$  и  $p=0,009$ ), **фацијалните гримаси, тикови** ( $r=0,243$  и  $p=0,039$ ) и **зачестеното трепкање, ненадејното врескање, вртењето во круг и фиксираниот поглед** ( $r=0,295$  и  $p=0,012$ ). Тоа е прикажано во табела 35.

Табела 35. Одење на прсти

N	t	df	$\mu$	$\sigma$	$\sigma\bar{x}$	95% CI	
						Низок	Висок
11	4,64	10	2,45	1,75	0,53	1,28	3,63



Од вкупно 72 испитаници со АСН, **константното јадење, пиење и голтање** се појавува во 10 случаи или кај **13,9%**. Од нив, средната оценка дадена од родителите на прашањето колку тоа однесување е резултат на здравствената промена е **2,90**, со 95% интервал на доверба (1,92-3,88).

Со направениот тест за корелација помеѓу ПО се доби дека константното јадење, пиење и голтање, освен со гореспоменатите, има корелација и со **фреквентното голтање плунка** ( $r=0,494$  и  $p=0,000$ ). Тоа е прикажано во табела 36.

**Табела 36. Константно јадење, пиење и голтање**

N	t	df	$\mu$	$\sigma$	$\sigma\bar{x}$	95% CI	
						Низок	Висок
10	6,7	9	2,9	1,37	0,43	1,92	3,88

Од вкупно 72 испитаници со АСН, **фацијални гримаси и тикови** прават 24 испитаници или **30%**. Од нив, средната оценка дадена од родителите на прашањето колку тоа однесување е резултат на здравствената промена е  $\mu=3,08$ , со 95% интервал на доверба (2,51-3,65).

Со направениот тест за корелација помеѓу ПО се доби дека фацијалните гримаси и тикови, освен со гореспоменатите, имаат корелација и со **агитираноста** ( $r=0,244$  и  $p=0,039$ ). Тоа е прикажано во табела 37.

**Табела 37. Фацијални гримаси и тикови**

N	t	df	$\mu$	$\sigma$	$\sigma\bar{x}$	95% CI	
						Низок	Висок
24	11,2	23	3,08	1,35	0,27	2,51	3,65

Од вкупно 72 испитаници со АСН, **фреквентното голтање плунка** се појавува во 7 случаи или кај **9,7%**. Од нив, средната оценка дадена од родителите на прашањето колку тоа однесување е резултат на здравствената промена е  $\mu=3,71$ , со 95% интервал на доверба (2,44-4,99).

Со направениот тест за корелација помеѓу ПО се доби дека фреквентното голтање плунка, освен со гореспоменатите, има корелација и со **ставањето предмети во устата - гризење** ( $r=0,236$  и  $p=0,046$ ). Тоа е прикажано во табела 38.

Табела 38. Фреквентно голтање плунка

N	t	df	$\mu$	$\sigma$	$\sigma_{\bar{x}}$	95% CI	
						Низок	Висок
7	7,12	6	3,71	1,38	0,52	2,44	5

Од вкупно 72 испитаници со АСН, **ставање предмети во устата - гризење/јадење** се појавува во 22 случаи или кај **30,6%**. Од нив, средната оцена дадена од родителите на прашањето колку тоа однесување е резултат на здравствената промена е  $\mu=3,09$ , со 95% интервал на доверба (2,68-3,50).

Со направениот тест за корелација помеѓу ПО се доби дека ставање предмети во устата - гризење/јадење, освен со гореспоменатите, има корелација и со **плачењето без никаква видлива причина** ( $r=0,386$  и  $p=0,001$ ) и **зачестената вокална експресија** ( $r=0,298$  и  $p=0,011$ ). Тоа е прикажано во табела 39.

Табела 39. Ставање предмети во устата - гризење/јадење

N	t	df	$\mu$	$\sigma$	$\sigma_{\bar{x}}$	95% CI	
						Низок	Висок
22	15,73	21	3,09	0,92	0,2	2,68	3,50

Од вкупно 72 испитаници со АСН, **однесувањето на тапкање** (на пр.: тапкање на прстите по грлото и сл.) се појавува во 10 случаи или кај **13,9%**. Од нив, средната оцена дадена од родителите на прашањето колку тоа однесување е резултат на здравствената промена е **3,40**, со 95% интервал на доверба (2,71-4,09).

Со направениот тест за корелација помеѓу ПО се доби дека однесување на тапкање, освен со гореспоменатите, има корелација и со **плачењето без никаква видлива причина** ( $r=0,242$  и  $p=0,041$ ), **зачестената вокална експресија** ( $r=0,312$  и  $p=0,008$ ) и **зачестеното**

**трепкање, ненадејното врескање, вртењето во круг и фиксираниот поглед** ( $r=0,339$  и  $p=0,004$ ). Тоа е прикажано во табела 40.

Табела 40. Однесување на тапкање

N	t	df	$\mu$	$\sigma$	$\sigma\bar{x}$	95% CI	
						Низок	Висок
10	11,13	9	3,4	0,97	0,31	2,71	4,09

Од вкупно 72 испитаници со АСН, кај 23 од нив или **31,9%** има застапено **плачење без видлива причина**. Од нив, средната оцена дадена од родителите на прашањето колку тоа однесување е резултат на здравствената промена е **3,61**, со 95% интервал на доверба (3,18-4,04).

Со направениот тест за корелација помеѓу ПО се доби дека плачењето без видлива причина, освен со гореспоменатите, има корелација и со **зачестеното трепкање, ненадејното врескање, вртењето во круг и фиксираниот поглед** ( $r=0,370$  и  $p=0,001$ ). Тоа е прикажано во табела 41.

Табела 41. Плачење без видлива причина

N	t	df	$\mu$	$\sigma$	$\sigma\bar{x}$	95% CI	
						Низок	Висок
23	17,52	22	3,61	0,99	0,21	3,18	4,04

Од вкупно 72 испитаници со АСН, **зачестена вокална експресија** (на пр.: плачење, викање и сл.) се појавува кај 24 случаи, односно кај **33,3%**. Од нив, средната оцена дадена од родителите на прашањето колку тоа однесување е резултат на здравствената промена е  $\mu=3,79$ , со 95% интервал на доверба (3,38-4,20).

Со направениот тест за корелација помеѓу ПО се доби дека зачестената вокална експресија, освен со гореспоменатите, има корелација и со **агитираноста** ( $r=0,239$  со  $p=0,043$ ) и со **зачестеното трепкање, ненадејното врескање, вртењето во круг и фиксираниот поглед** ( $r=0,403$  и  $p=0,000$ ). Тоа е прикажано во табела 42.

Табела 42. Зачестена вокална експресија

N	t	df	$\mu$	$\sigma$	$\sigma\bar{x}$	95% CI	
						Низок	Висок
24	19,01	23	3,79	0,98	0,2	3,38	4,20

Од вкупно 72 испитаници со АСН, **агитираност** (на пр.: брзо чекорење напред-назад, скокање горе-долу и сл.) имаат 32 испитаници или **44,4%**. За да видиме дали агитираноста има голема веројатност да постои додека има нарушена здравствена состојба кај детето со АСН, ја тестиравме следната хипотеза:

**3.4. Се претпоставува дека агитираноста има голема веројатност да се појави при промени во здравствената состојба.**

Од добиените резултати на средната оцена дадена од родителите која изнесува  $\mu=3,66$  со интервал на доверба (CI) од 95%, **хипотезата се потврди**. Според тоа, агитираноста често се појавува кога детето со АСН има промени во здравствената состојба.

Со направениот тест за корелација помеѓу ПО се доби дека агитираноста, освен со гореспоменатите, има корелација со **зачестеното трепкање, ненадејното врескање, вртењето во круг и фиксираниот поглед** ( $r=0,655$  и  $p=0,000$ ). Тоа е прикажано во табела 43.

Табела 43. Агитираност

N	t	df	$\mu$	$\sigma$	$\sigma\bar{x}$	95% CI	
						Низок	Висок
32	19,98	31	3,66	1,03	0,18	3,28	4,03

Од вкупно 72 испитаници со АСН, **зачестено трепкање, ненадејно врескање, вртење во круг и фиксиран поглед** има кај 28 испитаници или кај **38,9%**. Од нив, средната оцена дадена од родителите на прашањето колку тоа однесување е резултат на здравствената промена е **3,79**, со 95% интервал на доверба (3,36-4,21). Тоа е прикажано во табела 44.

Со направениот тест за корелација помеѓу ПО се доби дека зачестеното трепкање, ненадејното врескање, вртењето во круг и фиксираниот поглед се во **корелација со речиси сите видови ПО** коишто беа обработени претходно. Тука спаѓаат: губење претходно стекнати вештини ( $r=0,36$  и  $p=0,002$ ), иритабилност и слабо расположение ( $r=0,248$  и  $p=0,035$ ), тантруми ( $r=0,298$  и  $p=0,011$ ), проблеми со спиењето ( $r=0,275$  и  $p=0,019$ ), анксиозност ( $r=0,298$  и  $p=0,011$ ), репетитивни движења ( $r=0,349$  со  $p=0,003$ ), сетилна хиперреактивност ( $r=0,256$  и  $p=0,030$ ), покривање на ушите со рацете ( $r=0,383$  и  $p=0,001$ ), барање тактилен притисок ( $r=0,275$  со  $p=0,019$ ), одбегнувачко однесување ( $r=0,431$  и  $p=0,000$ ), агресија ( $r=0,468$  и  $p=0,000$ ), самоповредување ( $r=0,291$  и  $p=0,013$ ), одење на прсти ( $r=0,295$  и  $p=0,012$ ), однесување на тапкање ( $r=0,339$  и  $p=0,004$ ), плашење без видлива причина ( $r=0,370$  и  $p=0,001$ ), зачестена вокална експресија на викање и плачење ( $r=0,403$  и  $p=0,000$ ) и агитираност ( $r=0,655$  и  $p=0,000$ ).

**Табела 44. Зачестено трепкање, ненадејно врескање, вртење во круг и фиксиран поглед**

N	t	df	$\mu$	$\sigma$	$\sigma\bar{x}$	95% CI	
						Низок	Висок
28	18,2	27	3,79	1,1	0,21	3,36	4,21

Зачестеното трепкање, ненадејното врескање, вртењето во круг и фиксираниот поглед се во корелација со речиси сите видови ПО, освен со промените во апетитот или пребирливоста во исхраната; чкрипењето со заби; константното пиење, јадење и голтање; фацијалните гримаси и тикови; фреквентното голтање плунка и ставањето предмети во устата - гризење, јадење играчки.

#### IV. ДИСКУСИЈА

Анализата на здравствената состојба кај испитаниците со АСН, споредувајќи ја со општата популација, односно со испитаниците со невротипичен развој, го прошири нашето разбирање за промените што настануваат кај лицата со АСН со голем број клучни наоди. Разгледувајќи ја застапеноста според полот, конкордантноста изнесува 4:1, со преминација кон машкиот пол. Тоа е потврдено и во други истражувања во сооднос 4-5:1 (7). Во контекст на ова, испитаниците од контролната група се избирани во овој сооднос. Припадноста на женски пол и во двете групи е еднаква. Тоа е значајно бидејќи може да постои влијание од промената на здравствената состојба во однос на полот, односно да има поголема конкордантност на одредени заболувања или состојби коишто се поврзани токму со полот. Партиципиентите имаат приближно еднаква средна возраст од  $M=10,53$  со АСН и  $M=10,37$  со невротипичен развој ( $p=0,801$ ); немаат статистички значајна разлика во однос на висината ( $p=0,711$ ), на тежината ( $p=0,209$ ) и обемот на половината ( $p=0,964$ ) што дополнително би имало влијание врз здравствената состојба. Во контекст на главната хипотеза која гласи дека промените во здравствената состојба се значително почести од невротипичната група, тоа и се потврди. Децата со АСН почесто се разболуваат и имаат здравствени тешкотии или состојби во однос на невротипичната популација.

Деталната проценка на здравствената состојба кај децата со АСН во рамките на поголемите градови во Македонија покажа дека постојат коморбидитети во здравствената состојба.

Голем број од испитаниците со АСН имаат **ИП - 56,9%**. Во студијата на Вајо и соработниците во 2018 година, 31% од децата со АСН имаат ИП, 23% имаат гранична интелигенција и 46% надпросечна интелигенција (6). Во оваа студија постоеше тешкотија при прецизното утврдување на IQ поради поголемиот број испитаници што немаат направено ваков стандардизиран тест.

Со пониска фреквенција од 2,80% од децата со АСН имаат фракilen X-синдром. Студиите посочуваат дека преваленцијата на АСН кај лица со фракilen X-синдром изнесува ~18-36% кај машкиот и 20-23% кај женскиот пол. Од клиничка гледна точка, АСН се манифестира кај деца со фракilen X-синдром, односно голем процент од

индивидуите имаат некои манифестации на АСН и покрај тоа што можеби не ги исполнуваат целосните критериуми за АСН. Односно, 90% од децата со фрагилен X-синдром покажуваат промени во однесувањето што личат на АСН, како што се социјална вознемиреност, избегнување контакт со очи, сензорна хиперсензитивност, тактилна одбрана, стереотипни движења, лоша моторна координација, одложен развој на говорот и ехолалија (274).

Надворешната симптоматска експресија кај лицата со АСН е одраз на внатрешната здравствена состојба. Лицата од контролната група во моментот, пред една и пред две години имале подобро здравје ( $p=0,000$ ) во однос на групата со АСН. Тоа покажува дека организмот кај децата со АСН е повеќе изложен на заболувања или на состојби односно на промени во здравствената состојба. Таа сензитивност на организмот е проследена со зголемена примена на витамини (94%), суплементи (81,9%) и секаков вид препорачана медикаментозна терапија (37,3%) кај децата со АСН со вредност на  $p=0,000$  во споредба со децата со невротипичен развој кои користат многу помалку витамини (37,3%), суплементи (8%) и лекаства (9,3%). Децата со АСН **не се повеќе подложни на антибиотици и таа зависност се отфрли со  $p=0,620$**  во споредба со невротипичната популација, што е потврдено и во обемна мета-анализа во 2019 година (276). Додека, пак, лицата со АСН кои често примаат антибиотици се изложени на зголемен ризик од адилозност и астма (63). Децата со АСН имаат поголема веројатност да **примаат лекови против респираторни заболувања ( $p=0,002$ )**. Кај детската популација не е најден податок за ова, меѓутоа повозрасните лица со астма и ХОББ кои имаат ИП и/или АСН имаат поголема веројатност да им се препишат адренергични лекови за системска употреба за разлика од невротипичната популација (277). Дел од популацијата со АСН користи **медикаментозна терапија** со цел олеснување на симптомите што ги налага здравствената состојба, но тие од своја страна имаат контраиндикации кои индивидуално се одразуваат кај секој од нив ( $p=0,000$ ) и со тоа имаат поголема веројатност за несакани ефекти од медикаментозната терапија во споредба со контролната група. Многу е важно да се користат лекови што имаат минимални контраиндикации (278). Најголем дел имаат ГИ тешкотии (9,7%) и кожни алергии (8,3%), а според друга студија имаат адилозност и хипертензија (279). Потоа, децата со АСН во споредба со контролната група немаат поголема веројатност да имаат побогата историја со хирушни интервенции ( $p=0,011$ ). Тоа не е случај и со остана-

тите истражувања. Во истражувањето, 8,3% имаат хернија и Данзер (Danzer) со соработниците (280) предлагаат редовна контрола на децата поради можна вродена дијафрагмална хернија која е асоцирана со АСН. Потоа 6,9% имаат репарација на скршеница што е потврдено во друга студија (281).

Во продолжение се претставени промените во здравствената состојба според системите на човековиот организам.

Здравствените заболувања или состојби во контекст на оралното здравје, не се разликуваат помеѓу групите и се покажа дека оралното здравје не е поврзано со АСН со вредност на  $p=0,982$ . Со тоа, хипотезата дека децата со АСН имаат повеќе проблеми со оралното здравје во споредба со децата со невротипичен развој се отфрли. **Децата со АСН се помалку подложни на забен карлес ( $p=0,026$ )**, а тоа е потврдено и во други студии (282, 283), но се **повеќе подложни на орални ранички ( $p=0,039$ )**. Според други студии, кај лицата со АСН се појавува стоматолошки апсцес (260), како и зголемена појава на парадентална болест, која има благ развој во детството и пораст кај возрасните (283). Друга студија се спротивставува и укажува на нормални гингиви (282). Тоа има индивидуално влијание кај секое дете и зависи од оралните навики. Кај децата со АСН може да бидат присутни штетни орални навики: бруксизам; плазење на јазикот; самоповредувачко однесување, како поткасување на гингивата, гризење на устата; пика и сл. Во однос на останатите проблеми на оралното здравје: орален апсцес или инфекции; орална болка; скршен или изваден заб; воспаление, оток или крварење од непцата; проблеми со цвакањето и бела уста и јазик, нема разлика помеѓу групите испитаници, односно заболувањата и/или состојбите се јавуваат независно од тоа дали детето има АСН ( $p>0,2$ ). Потоа, децата со АСН во споредба со децата со невротипичен развој имаат повеќе проблеми со храната ( $p=0,000$ ). Најголем дел имаат интолеранција на храна (16,7%). Научно не постои студија која укажала на заедничко влијание на интолеранцијата на храна и АСН. Потоа, со помала фреквенција, 12,5% имаат пребирливост во исхраната (сензорна пречувствителност). Како и кај повеќето студии поврзани со АСН, може да се појават тешкотии во јадењето или голтањето храна врз основа на мирис, текстура или боја (160-162). Со мала фреквенција и поголема зачестеност кај групата испитаници со АСН се појавија алергиски реакции (6,9% наспроти 2,6%). Во истражување објавено во 2018 година, децата со АСН имаат двапати поголема веројатност да имаат алергија на храна во однос на



општата популација, во сооднос 11,25% наспроти 4,31%. Едни од почестите алергени на храна кај лица со АСН се: кикиритките, оревите, кравјото млеко, јајцата, рибите и школките, сојата и житото (200). Со третирање на алергиите се подобруваат обрасците на однесување и се намалува појавата на ПО (194, 197). Според други истражувања, алерските реакции или заболувања може да бидат аларм за појава на ПО, како фреквентно будење и проблеми со спиење и рздрзливост (203, 207).

Заболувањата на срцето и на кардиоваскуларниот систем не се статистички значајни и не се поврзани со АСН, но постојат студии коишто се фокусираат на промените во кардиоваскуларниот систем. Новата студија објавена 2019 година од д-р Ерик Сигмон (Eric R. Sigmon) од Универзитетот „Емори“ (Emory University), Атланта и неговите коавтори покажа дека децата родени со вродени срцеви заболувања имаат зголемена веројатност за развој на АСН (284).

Слична е ситуацијата со болестите/состојбите на крвта. Не постои поврзаност со АСН, за разлика од научните студии со големи примероци кај кои е потврдена нивната заемност. Во новообјавената студија, постои поврзаност помеѓу маркерите на тромбоцитите кај лица со АСН кои можат да послужат како биолошки и молекуларни карактеристики на невроните (285).

Респираторните заболувања не се поврзани со децата кои имаат АСН. Со тоа се отфрла хипотезата дека децата со АСН повеќе страдаат од респираторни заболувања во споредба со децата со невротипичен развој ( $p=0,325$ ). Наспроти истражувањето на Кохане (Kohane) и соработниците, се покажа дека ушни, респираторни инфекции и астма се повеќе зачестени кај лицата со АСН (9). Во ова истражување, појавата на **алергиски ринитис не е поврзана со АСН ( $p=0,5$ )**; додека во друго истражување постои корелација и зголемена конкордант-ност кај лицата со АСН (200;260). **Ангината е повеќе застапена кај децата со АСН (30,5% наспроти 8%;  $p=0,000$ )** и е потврдена во студијата на Кохане и на неговите сора-ботници (9).

Ендокринолошките и метаболни заболувања/состојби се повеќе застапени кај децата со АСН во споредба со децата со невротипичен развој ( $p=0,000$ ), но поради малиот број вакви заболувања или состојби, не е направен тест за статистичка значајност. Сè поголем број истражувања укажуваат на ендокринолошки и метаболни заболувања кои се честа појава кај лицата кои имаат АСН. Повеќе студии укажуваат на МД (218-220) и на нејзината

поврзаност со етиологијата кај лицата со АСН (222), на изменетиот метаболизам на серотонинскиот претходник, триптофан, кај епилепсијата и кај АСН (24, 25), на инволвираноста на автоантителата на фолатните рецептори кај лицата со АСН и на негативното влијание врз церебралниот метаболизам (210, 211).

Децата со АСН во споредба со децата со невротипичен развој повеќе заболуваат од инфективни болести. Со тоа, се прифати хипотезата дека децата со АСН повеќе страдаат од инфентивни заболувања во однос на децата со невротипичен развој ( $p=0,046$ ). Најчесто присутни со 40,3% се **синуситисот или инфекцијата на средно уво и варичелата ( $p=0,02$ )**. Зачестеноста на инфекциите на ушите и на синуситисот кај децата со АСН е потврдена и во други студии (73;260). Нема разлика кај пневмонијата и/или бронхитисот кај двете групи испитаници ( $p>0,1$ ). Во истражувањето од Трајквски В. каде што се опфатени лица од 3 до 20 години, најраспространети медицински состојби се акутните инфективни заболувања - сипаници (41%), од кои варичела кај 34,5% и морбили кај 6,5% (17).

Потоа, децата со АСН во споредба со децата со невротипичен развој имаат поголема појава на дермато-венеролошки болести. Хипотезата дека децата со АСН не се изложени на поголем број дермато-венеролошки заболувања во однос на децата со невротипичен развој се отфрла со вредност на  $p=0,016$ . Децата со АСН се **повеќе подложни на егзема ( $p=0,018$ )**, тоа е потврдено и во студиите на Кохане (Kohane) (9) и Билеци (Billeci) (287) со своите соработници, а сувата кожа и габичните инфекции на ноктите подеднакво се јавуваат кај двете групи испитаници ( $p>0,6$ ). Во друго истражување, преваленцијата на алергија на кожа изнесува 16,81% кај лицата со АСН наспроти 9,91% кај контролната група. Веројатноста за појава е двојно поголема (200).

Кога АСН е придружен со дермато-венеролошки заболувања или состојби, може да биде резултат на автоимуно нарушување кое го пренесува родителот, друго заболување како ТСК (34) или постоечка алергија на храна што предизвикува сува кожа, осип и други проблеми со кожата.

Кај децата со АСН во споредба со децата со невротипичен развој е присутен широк спектар на абнормалности на ГИТ, како што се дијареа, констипација, повраќање, гастроезофагеален рефлукс и абдоминална болка (84, 260). Во ова истражување АСН влијае на појавата на GI болести или состојби ( $p=0,000$ ) со што хипотезата се потврди. Кај

децата со АСН има појава на **констипација (p=0,02)** и појава на **цревно воспаление и кандида (p=0,043)**. ГИ нарушувања се чести кај децата со АСН со повеќе од 50% од децата кои имаат констипација или дијареа, што често резултира со индуцирано будење во текот на ноќта (111). Потоа, АСН влијае на појавата на **пропустливи црева (p=0,00)**. Нарушената бариера на цревниот епител кај лицата со АСН која е физиолошки вклучена во контролирањето на транзитот на молекулите од ГИТ, може да доведе до променета цревна пропустливост (90). Потоа, АСН не влијае на појава на гастроезофагеален рефлукс (p=0,538), додека во истражувањето на Наваро Ф. (Navarro F.) и соработниците (84) има меѓусебна зависност.

АСН е поврзан со појавата на мускулно-скелетни заболувања или состојби (p=0,036). Постои намалена густина на коските што резултира со зголемена стапка на фрактури (260, 281). Во литературата не постојат обемни студии на меѓусебната зависност помеѓу овие две состојби. Студијата на Колевзон (Kolevzon) и неговите соработници (11) ја нагласи конкордантноста на АСН кај генетски синдром вклучувајќи ја мускулната дистрофија, меѓу кои и Душенеовата мускулна дистрофија (275).

АСН е поврзан со појавата на офталмолошки (p=0,776) и аудиолошки болести (p=0,187). Во системска мета-анализа во 2017 година се утврди дека постои асоцијација помеѓу децата со АСН и вроденото оштетување на видот или на слухот (288).

Децата со АСН во споредба со децата со невротипичен развој имаат повеќе невролошки болести (p=0.000). Епилепсија во детството имаат 19,4% од испитаниците со АСН. Во истражувањето на Вискиди (Viscidi) и на соработниците преваленцијата е нешто пониска со 12,5% (22), додека во една нова студија од 2019 година, преваленцијата изнесува дури 44% кај децата со АСН (23). Постои варијабилност во преваленцијата на овие поврзани коморбидитети, меѓутоа како просечна преваленција се смета од 25 до 30% (19, 20). Епи-лепсијата повеќе е поврзана со постарата возраст и зависи од интелектуалните способности кај лицата со АСН. Доколку постојат пониски интелектуални способности, епилепсијата има поголема веројатност да биде присутна. Со оглед на големата фреквенција на ИП во ова истражување, вредноста на епилепсија во детството е релативно висока. Во општата популација е проценето дека ~1-2% од популацијата има епилепсија (19, 20), а невротипичната популација има преваленција од 2,7% наспроти 19,4% од групата испитаници со АСН. Според тоа, прифатена е хипотезата дека **епилепсијата во**

детството е повеќе застапена кај децата со АСН во споредба со невротипичната популација ( $p=0,001$ ). Студиите укажаа поголема преваленција на абнормални невролошки наоди и клиничка невропатологија кај деца со АСН (16). Нарушената редокс-рамнотежа може да резултира со невролошки нарушувања кои се јавуваат кај лицата со АСН (218-220). Абнормалностите во функцијата и/или ултраструктурата на митохондриите се пријавени кај неколку други патологии, меѓу кои и невролошки и психијатриски нарушувања, што се присутни кај АСН (231).

Психијатрискиот коморбидитет е забележан кај млади лица со високофункционален АСН кај дури 70% (118). Во ова истражување, АСН влијае на појавата на психијатриски заболувања или состојби ( $p=0.001$ ). Со иста фреквенција како епилесијата, 19,4% од испитаниците со АСН имаат АДД/АДХД, додека во контролната група не е присутна. Според тоа, АДД/АДХД е значително повеќе застапена и поврзана со АСН ( $p=0,000$ ) и се потврди дека зависи од АСН со  $p=0,000$ . Таа коегзистирачка состојба помеѓу овие две состојби е содржана во DSM-5 и веќе не се гледаат како меѓусебно ексцентрични дијагнози (4). АДД/АДХД може да се појави и како втора коморбидна дијагноза на епилепсијата и на специфични фобии (120). Проблемите со ГИТ кај лицата со АСН може да бидат тригери за појава на хиперактивноста (87, 265). Махаџан (Махаџан) и соработниците (129) покажа коморбидитет на АДХД кај 41-78% од децата со АСН. Постојат студии каде што преваленцијата е пониска, но тоа зависи од обемот и од видот на партиципиентите (123). Други присутни психијатриски коморбидитети се тикови со 6,9% и автоагресија со 2,8%. Други истражувања укажуваат на присуството на анксиозност, тикови (119) и проблеми со спиењето (9). Бројот на психијатриски проблеми не е во корелација со раните симптоми кај АСН, но во помала мера играат улога раните достигнати вербални способности. Седумдесет проценти од лицата со АСН имаа најмалку едно коморбидно растројство, а четириесет и еден процент имале две или повеќе.

Во ова истражување, анализата на резултатите од функционалниот статус, односно активностите и функционалните способности: јадење, облекување, туширање и употреба на тоалет зависи од тоа дали детето има АСН. Поставената хипотеза дека нема разлика во функционалниот статус кај децата со АСН во споредба со децата со невротипичен развој се отфрли ( $p=0,000$ ). Според Бал (Bal) и соработниците (289), испитаниците со АСН на возраст од 2 до 21 година покажаа побавен развој на дневните животни вештини отколку

тие од општата популација, што е веројано одраз на поголемото нарушено невербално сознание; дури и кај младите со АСД кои имаат успешна прогноза, дневните животни вештини биле под очекувањата на возраста. Друга студија покажа дека животните задачи за децата и за адолесцентите со АСН се посилно поврзани со нивните функционални вештини за дневните активности отколку со IQ или со сериозноста на симптомите кај АСН (290). Промените во здравствената состојба влијаат врз функционалниот статус на децата со АСН. Најчесто психијатриските нарушувања доведуваат до значително пониско ниво на функционирање (119, 120). Потоа, невролошките болести/состојби, меѓу кои епилепсијата, се поврзани со пониското секојдневно функционирање и со појавата на ПО (52, 53). Потоа, тука спаѓаат и проблемите со училишните знаења и вештини. Во истражувањето се покажа дека 40,3% од децата со АСН наспроти 5,3% од контролната група имаат вакви проблеми. Хипотезата за непостоење на оваа разлика меѓу двете групи испитаници се отфрли ( $p=0,000$ ). Тоа се должи и на големиот процент на ИП. Кај децата кои имаат алергија и тешкотии во учењето, хиперактивност, зголемен замор, некоординаност и раздразливост доаѓа до значително подобрување во способноста за учење, намалување на хиперактивноста и на несоодветното однесување и подобрување на интелектуалните перформанси откако ќе ги третираат алергиите (193, 201). Во практиката не треба да биде случај децата со АСН да се соочуваат со училишни проблеми затоа што постојат посебни програми за учење кај овие деца. Во оваа студија, високиот процент на проблеми во училишните знаења и вештини се должи на недоволното знаење како да се справат и кои методи на работа да ги применат со цел искористување на потенцијалните можности кај детето.

Децата со АСН употребуваат помошни помагала со цел да ги компензираат инхибираните сфери од овој спектар и ако постојат подолнителните коморбидни дијагнози. Споредувајќи со општата популација, анализата покажа дека употребата на помошни помагала зависи од тоа дали детето има АСН ( $p=0,032$ ). Кај 22,2% од децата со АСН се употребуваат алтернативни и аугментативни помагала и таа независност меѓу нив е отфрлена со вредност на  $p=0,002$ . Тоа е потврдено и во студијата на Константино (Costantino) и Бонати (Bonati) (291) за нивните позитивни ефекти.

Медицинските коморбидитети коишто беа споменати, се честа причина за појава на ПО кај децата со АСН. Поради тоа, ПО е со голема значајност кај децата со АСН. За да

видиме дали промените во здравствената состојба кај децата со АСН доведуваат до ПО, ќе биде анализирана следната хипотеза: „Се претпоставува дека промените во здравствената состојба кај децата со АСН доведуваат до појава на ПО кое знае да продолжи да перзистира и откако здравствената состојба е подобрена“.

Најчесто застапени ПО се **зголемената иритабилност и слабото расположение со 59,7%** и со голема веројатност тоа има здравствена основа, односно е последица на здравствената состојба. Хипотезата дека зголемената иритабилност и слабото расположение имаат мала веројатност да се појават при променета здравствена состојба и да продолжат да перзистираат и откако здравствена состојба е подобрена се отфрли со интервал на доверба од 95% и средна оценка дадена од родителите  $\mu=4.02$ . Иритабилноста кај испитаниците со АСН, меѓу другото, е тесно поврзана со билошките реакции на стрес (294) и со алергиските реакции (193). Повеќе од половина (52,8%) од децата со АСН имаат **промени во апетитот или пребирливост во исхраната** со голема веројатност дека овој вид ПО настанува при промена на здравствената состојба со средна оценка  $\mu=4.08$  и анксиозност со помала веројатност дека е последица на нарушена здравствена состојба со средна оценка  $\mu=3,70$ . Промените во апетитот се последица на селективност во исхраната, која честопати се нарекува „пребирливост во исхрана“ и има негативно влијание врз здравствената состојба (295). Поради хомогената исхрана се нарушува микробиомот и се појавуваат ГИ манифестации (81;82). НИ кај децата можат да бидат присутни до 90% (116). Анксиозноста е присутна кај 40% од децата (149) или до 70% кај возрасните луѓе со АСН (118).

**Претходно стекнати вештини** изгубиле 29,1% од децата со АСН и се смета дека тоа има голема здравствена основа со интервал на доверба на средна оценка  $\mu=3,95$ . Клиничката варијабилност вклучува 20-30% од децата околу втората година од животот и тие регресивни презентации се променливи. Најчеста е јазичната регресија што покажува голема варијабилност. Родителите понекогаш пријавуваат регресија привремено поврзана со неодамнешна или интеркурентна акутна болест, што може да се толкува како тригер за губење на стекнатите вештини. Клиничкото истражување не успеа да идентификува јасни причини за регресија кај децата со АСН и фокусот го насочи кон генетските или имунолошките фактори (293). Децата со историја на развојна регресија имаат повеќе абнормален модел на спиење отколку децата без регресија (99, 100). Тука спаѓа **фреквентното будење**

**и проблемите со спиењето** кое се појавува кај 30,6% и има голема веројатност тоа да има медицинска основа со средна вредност  $\mu=3,50$ . Влијанието врз мелатонинот е поврзано со изменетиот ритам на спиењето кај лицата со АСН (110). Потоа може да се појави кај опструктивна ноќна апнеа (262), парасомнија, синдром „немирни нозе“ (101-103), при нарушен невротрансмитерски систем на серотонин, ГАВА и мелатонин (108, 110), епилепсија (105), ГИ нарушувања (111), анксиозност (148), АДД/АДХД и тантруми (112). Покрај тоа, голем дел од децата со 34,7% имаат **сетилна хиперреактивност** и се смета дека тоа ПО има здравствена основа, со што се прифати хипотезата со средна оцена  $\mu=3,52$  дадена од родителите, што е потврдено и во друго истражување (264). Друго поврзано ПО е **покривање на ушите со рацете**, кое се појавува кај 37,5% и тоа со средна оцена  $\mu=3,18$  и интервал на доверба од 95% дека тоа однесување се јавува при некоја здравствена тешкотија или болест. Бидејќи сензорните информации ги формираат повисоките когнитивни функции, невролошката дисфункција може да придонесе за нарушување на повисоките функции како што е праксијата (298). Лошо изведените активности што бараат моторни вештини и флексибилно решавање на проблеми се веројатно поврзани со еден од дијагностичките критериуми за АСН (според DSM-5), а тоа е „присуство на ограничени, повторувачки модели на однесување, интереси или активности“ (4). Ова нарушување влијае на сериозноста на ограничените и повторувачки однесувања кои се јавуваат кај децата со АСН (299).

Понатаму, голем дел од децата имаат **агитираност** со 44,4% и средна оцена  $\mu=3,66$  со што се потврди хипотезата дека агресивноста се јавува при промена во здравствената состојба. Со релативно иста фреквенција на појава се **репетитивните движења** - 39% и **зачестеното трепкање, ненадејното врескање, вртењето во круг и фиксираниот поглед** - 38,9% со средна вредност  $\mu=3,79$  за разлика од репетитивните движења кои имаат помала веројатност да имаат здравствена основа, со средна вредност  $\mu=3,18$ . Мал дел од децата (13,9%) имаат **однесување проследено со тапкање** по делови на телото, на пример, тапкање со рацете по грлото и сл. Тоа има релативно голема веројатност да се појави при нарушена здравствена состојба со средна вредност од  $\mu=3,04$ . Во истражувањето на Шатук (Shattuck) и соработниците, репетитивните движења се една од најчестите форми на однесување кај луѓето со АСН (114) и тие се резултат на нарушување во моторниот систем (296), додека фиксираниот поглед и избегнувањето контакт со очите се должи на



абнормално активираните невронски патишта што водат до амигалата (297). Со помала фреквенција се појавува константното јадење, пиење и голтање (13,9%), а има мала веројатност да се појави при нарушена здравствена состојба ( $\mu=2,90$ ) и фреквентно голтање плунка (9,7%) со мала веројатност и средна оценка  $\mu=3,71$ .

ПО кое се манифестира со **одбегнувачко однесување** се јавува кај 29,2% од децата со АСН и има средна оцена  $\mu=3,62$  дадена од родителите за таа здравствена основа. Проблемите со ГИТ можат да придонесат за појава на одбегнувачко однесување, агитираност, хиперактивност и агресија (87, 265). Кога постои нарушена здравствена состојба со средна вредност  $\mu=3,37$ , може да биде проследено со **агресијата** која е застапена кај 36,1% од децата, како и **самоповредувањето** кое е помалку застапено (18,1%), но со релативно голема поврзаност да се појави при болест ( $\mu=3,54$ ). Во однос на поставената хипотеза дека самоповредувањето има мала веројатност да е поврзано со промени во здравствената состојба и тоа продолжува да перзистира и откако здравствената состојба е подобрена - се отфрла. Како причински фактор за агресијата и самоповредувањето се сметаат следните медицински проблеми или состојби: епилептични напади (52), апнеја при спиење, ГИ проблеми, дисменореа, болка и дефицит на железо или цинк. Агресијата е многу често поврзана со друго ПО, како ставање предмети во устата - гризење со Пирсонова корелација  $r=0,316$  ( $p=0,007$ ), кое е потврдено и во друга студија (272). Агресивното однесување од страна на детето со АСН е силен предикатор за стресот кај родителите (256, 259). Се смета дека со манипулирање на автономниот нервен систем може да се постигнат позитивни ефекти во однос на намалувањето на агресијата и самоповредувањето (245). Додека, пак, самоповредувањето е често поврзано со лица со АСН коишто имаат повеќе коморбидни дијагнози и ИП (256, 259). Потоа, кај 26,4% од децата се појавуваат тантруми што би имале веројатност да се појават при некои промени во здравствената состојба ( $\mu=3,37$ ). Исто така, кај голем дел има појава на **чкрипење со забите** (34,7%) со 95% интервал на доверба и средно дадена оцена  $\mu=3,64$ . Многу повеќе како резултат на нарушена здравствена состојба кај децата со АСН со средна оцена  $\mu=3,37$  се јавува потребата од **барање тактилноста со делови од телото** (26,4%) и **ставање предмети во устата - гризење/јадење на играчки** (30,06%) со средна оцена дадена од родителите  $\mu=3,09$ . Тоа може да биде резултат на агресија или при појава на пика (163, 164).



**Фацијални гримаси и тикови** се појавуваат кај 30% и тие се јавуваат при нарушена здравствена состојба со средна оценка од  $\mu=3,08$ . Тиковите може да бидат резултат на ТС што беше опишан во делот на психијатриските нарушувања (139).

Од испитаните деца, 33,35% имаат **зачестена вокална експресија** и тоа има голема веројатност дека ќе се појави кога детето е болно ( $\mu=3,79$ ). Во некои случаи (кај 31,9%), родителите не можат да увидат зошто нивното дете плаче, па поради тоа ПО - **плачење без видлива причина** има веројатност ( $\mu=3,61$ ) да има здравствена основа. Кај многу мал дел од децата со АСН (15,3%) рекурентно се појавува **одење на прсти** со средна оцена дадена од родителите  $\mu=2,45$  дека тоа однесување има некоја медицинска основа. Механизмот за одење на прсти останува непознат, но се верува дека тоа е поврзано со тактилните сензорни одговори кои често се забележуваат кај децата со АСН и притоа се зголемува можноста од секундарни мускулно–скелетни нарушувања (300).

#### 4.1. ЛИМИТАЦИИ И ПРИДОНЕСИ ЗА ИДНИ ИСТРАЖУВАЊА

Лимитациите во ова истражување вклучуваат собирање информации директно од медицинските досиеа бидејќи преку структурирано индивидуално интервјуирање е можна извесна субјективност или закривеност на резултатите.

Ова истражување отвора многу широк спектар можности за идни истражувања. Со оглед на големиот спектар на ПО коишто може да се појават кај лицата со АСН, може да се испита поврзаноста на степенот на јазични оштетувања и појавата на ПО, како и при каков степен и вид јазично оштетување кои видови ПО се јавуваат. Дополнително, може да се испита колку секој вид ПО има посебно значење на здравствената состојба и дали лицата со АСН при конкретни заболувања или состојби развиваат само одреден вид предизвикувачко однесување. За таа цел е потребно да се направат обемни студии. Од корист ќе биде да се направат линеарни студии, студии на пресек и сл. Исто така, од големо значење ќе биде ако овој прашалник за ПО се искористи и се спроведе на возрастни лица со АСН. На тој начин ќе имаме увид за разликата во појавата на ова однесување кај возрастните лица со АСН. Тоа може да се спроведе во нација која е ниско социо-културно развиена и обратно. Може да се види дали ПО кое е својствено за лицата со АСН и некои од видови ПО се во делот на симптоматологија според DSM-5 и дали може да се јави кај лица коишто немаат АСН или имаат други пречки во развојот. Врз основа на тоа, може да се отворат врати за соодветни терапевтски интервенции кои ќе се базираат на лимитирање на ПО преку подобрување на здравствената состојба.

Истражувањето со своите наоди и заклучоци придонесува за специјалните едукатори и рехабилитатори, за медицинскиот персонал, за логопедите, за психолозите и за родителите.

Доколку специјалните едукатори и рехабилитатори се соочат со некој проблем со едукацијата и рехабилитацијата на децата со АСН или постои невообичаен одговор на детето - стагнација во развојот или губење на стекнатите вештини, автоагресија или хетероагресија, намален тенацитет на внимание, хиперактивност, зачестеност на репетитивните движења, моторни ритуали или маниризми и сл., треба да помислат токму на промените во здравствената состојба коишто можеби се одраз на таквото однесување, да се консултира родителот и секако медицинско лице во склопот на мултидисциплинарниот вид во однос на понатамните иследувања на состојбата.

## V. ЗАКЛУЧОЦИ

Спроведеното истражување во целост покажа дека промената во здравствената состојба кај децата со АСН е значително почеста отколку кај децата со невротипичен развој и истата има влијание врз функционалниот статус и врз појавата на ПО кај децата со АСН преку донесување на следните заклучоци:

- Целокупното физичко здравје во текот на испитувањето, пред една и пред две години е подобро кај децата со невротипичен развој во однос на децата со АСН.
- Витамини, суплементи и лекара повеќе користат децата со АСН. Антибиотиците еднакво ги употребуваат двете групи испитаници, но лекови против респираторни или белодробни заболувања повеќе употребуваат децата со АСН. Тие имаат поголем ризик од појава на несакани ефекти од медикаментозна терапија.
- Кај децата со АСН во однос на децата со невротипичен развој не се пронајдени разлики во хирушната историја. Со тоа нема поголем ризик децата со АСН да прават повеќе хирушки интервенции.
- Оралното здравје не е поврзано кај децата со АСН во споредба со децата со невротипичен развој. Децата со АСН се помалку подложни на забен кариес, но повеќе подложни на орални улцерации/ранички во споредба со невротипичната популација.
- Проблемите со храната се значително позастапени кај децата со АСН во однос на оние со невротипичен развој.
- Респираторните заболувања се јавуваат подеднакво и кај двете групи испитаници при што не постои зависност, освен за ангината која повеќе се јавува кај децата со АСН.
- Ендокринолошките и метаболните заболувања или состојби се значително почести кај децата со АСН во споредба со децата со невротипичен развој.
- Децата со АСН имаат поголема веројатност од инфективни заболувања за разлика од децата со невротипичен развој и се повеќе подложни на синуситис или инфекција на средно уво и варичела во однос на невротипичните деца.

- Децата со АСН имаат поголема веројатност од кожно заболување и се повеќе подложни на егзема во споредба со децата со невротипичен развој.
- ГИ заболувања или состојби се значително почести кај децата со АСН во споредба со децата со невротипичен развој. Кај нив повеќе се јавува констипација, а со помала веројатност и цревно воспаление и кандида, додека гастроезофагеален рефлукс не е поврзан со децата кои имаат АСН.
- Децата со АСН имаат незначително поголема веројатност од мускулно–скелетни заболувања во однос на децата со невротипичен развој.
- Не постои разлика во однос на офталмолошките или аудиолошките болести кај децата со АСН во однос на децата со невротипичен развој.
- Децата со АСН имаат релативно поголема веројатност да имаат невролошки заболувања/состојби, со поголема фреквенција на епилепсија во споредба со невротипичните деца.
- Децата со АСН имаат поголема веројатност да имаат психијатриски заболување, меѓу кои АДД/АДХД во споредба со невротипичните деца.
- Децата со АСН во споредба со децата со невротипичен развој имаат помал функционален статус за изведување на секојдневните активности: јадење, облекување, туширање и употреба на тоалет. Тие имаат повеќе проблеми во училишните знаења и вештини.
- Децата со АСН повеќе употребуваат алтернативни и аугментативни помошни помагала во споредба со децата со невротипичен развој.
- Промената во здравствената состојба кај децата со АСН доведува до ПО, но тоа може да продолжи да перзистира и откако здравствената состојба е подобрена.
- Губењето на претходно стекнати вештини кај децата со АСН со значителност се должи на променетата здравствената состојба и најчесто е во корелација со плачење без видлива причина и тантруми.
- Децата со АСН кои имаат зголемената иритабилност и слабо расположение имаат голема веројатност од промена во здравствената состојба и појава на анксиозност.
- Појавата на тантруми кај децата со АСН е релативно поврзана со променетата здравствена состојба и најчесто е поврзана покрај со губење на претходно стекнати вештини и со одбегнувачко однесување и репетитивни движења.

- Децата со АСН кои често се будат и имаат проблеми со спиењето имаат значитени промени во здравствената состојба.
- Децата со АСН кои имаат промени во апетитот и пребирливост во исхраната имаат промени во здравствената состојба и тоа најчесто во комбинација со одбегнувачко однесување и агитираност.
- Децата со АСН кои имаат репетитивни движења се со умерена веројатност дека тие се резултат на променета здравствена состојба. Тие продолжуваат да постојат и откако здравствената состојба е подобрена и најчесто се поврзани со покривањето на ушите со рацете и агитираноста.
- Децата со АСН со зголемена анксиозност и однесување со избегнивање на активности имаат умерена веројатност од промени во здравствената состојба.
- Децата со АСН што имаат промени во здравствената состојба имаат голема веројатност од зголемена сетилна хиперреактивност и често е поврзана со барање тактилитет на одредени делови од телото.
- Децата со АСН кои ги покриваат ушите имаат умерена веројатност дека тоа го прават само кога е променета здравствената состојба, односно дека тоа перзистира и откако здравствената состојба е подобрена и најчесто е поврзана со однесување на тапкање по делови од телото и зачестено трепкање, ненадејно врескање, вртење во круг и фиксиран поглед.
- Децата со АСН при променета здравствена состојба имаат голема веројатност да чкрипат со забите и тоа е најчесто поврзано со зачестената вокална експресија.
- Децата со АСН при промени во здравствената состојба бараат тактилитет на одредени делови на телото и најчесто заедно со зачестена вокална експресија.
- Децата со АСН што имаат одбегнувачко однесување, релативно често имаат промени во здравствената состојба и најчесто тоа е во комбинација со зачестено трепкање, ненадејно врескање, вртење во круг и фиксиран поглед.
- Децата со АСН што имаат агресија често имаат промени во здравствената состојба и најчесто заедно со агитираност и зачестено трепкање, ненадејно врескање, вртење во круг и фиксиран поглед.

- Децата со АСН што се самоповредуваат имаат умерена веројатност тоа да се случи при промени во здравствената состојба и најчесто оди заедно со плачење без никаква видлива причина.
- Одењето на прсти кај децата со АСН има мала веројатност да е резултат на променета здравствена состојба и тоа продолжува да се појавува и откако здравствената состојба е подобрена.
- Константното јадење, пиење и голтање кај децата со АСН има мала веројатност да се појави при променета здравствена состојба.
- Фацијалните гримаси и тикови кај децата со АСН имаат значителна веројатност да се појават при промени во здравствената состојба и да перзистираат и откако здравствената состојба ќе се подобри.
- Кај децата со АСН, ставањето предмети во устата - грзење или јадење предмети и играчки има веројатност да е последица на променета здравствена состојба и најчесто оди заедно со плачењето без никаква видлива причина.
- Однесувањето на тапкање, на пример тапкањето со рацете по грлото, кај децата со АСН има значителна веројатност да е проследено со променета здравствена состојба.
- Плачењето без никаква видлива причина кај децата со АСН е со умерена веројатност да биде резултат на променетата здравствена состојба и најчесто е проследено со зачестено трепкање, ненадејно врескање, вртење во круг и фиксиран поглед.
- Агитираноста кај децата со АСН има голема веројатност да биде проследена со променета здравствена состојба проследена со зачестено трепкање, ненадејно врескање, вртење во круг и фиксиран поглед.
- Децата коишто често трепкаат, ненадејно врескаат, се вртат во круг и имаат фиксиран поглед имаат голема веројатност да бидат проследени со променета здравствена состојба.

## VI. ПРЕПОРАКИ

Од спроведеното истражување произлегуваат следните препораки што се наменети за специјалните едукатори и рехабилитатори, за медицинскиот персонал, за психолозите, за логопедите и за родителите на деца со АСН:

- ❖ Повисоко развивање медиумската култура кон промените во здравствената состојба и можностите за подобрување на целокупниот здравствен систем со минимизирање на појавата на ПО, а со тоа и стигмата којашто сè уште е присутна кај децата со АСН.
- ❖ Раната дијагностика да вклучи подобра здравствена заштита кај децата со АСН за понатамошни развојни и медицински оценувања, дијагностички и терапевтски интервенции вклучувајќи и рана интервенција. Децата дијагностицирани со АСН треба да се идентификуваат како деца што имаат посебни здравствени потреби.
- ❖ Ефективно да се третираат медицинските заболувања или состојби со цел намалување и подобро управување со морбидитетот и појава на ПО кај децата и кај младите со АСН.
- ❖ Навремената и рана дијагностика е клучна за благосостојбата на децата со АСН и за нивните семејства, што е интегрална функција на здравствената заштита. Преку раната основна етиологија може да се предвидат голем број планирања за иден третман, од медицинско до генетско советување на родителите.
- ❖ Да постојат советувалишта за родители каде што ќе можат да се едуцираат на индивидуални или групни сесии каде што ќе работи соодветно обучен и стручен тим со цел справување на проблемите кои ги имаат и изградување ефективни стратегии за среќен и продуктивен семеен живот.
- ❖ Треба да се формираат локални мулти-агенциски стратегии за децата со АСН, со менаџерско, комесарно и клиничко претставување на здравствените услуги, образованието, социјалната заштита, давањето услуги на родителите на децата со АСН и доброволниот сектор.
- ❖ Во секоја поголема здравствена установа да се формираат мултидисциплинарни тимови, во кои како основно членство треба да се вклучат: педијатар и/или пси-

- хијатар за деца и адолесценти, специјален едукатор и рехабилитатор, логопед, клинички и/или едукативен психолог.
- ❖ Здравствениот сектор да овозможи пристап до сите граѓани за сите потребни дијагностички и терапевтски иследувања без дополнително оптоварување на буџетот на семејството.
  - ❖ Да се изгради национална програма за родителите кои имаат деца со АСН преку истакнување на знаењата кои веќе ги поседуваат родителите за состојбата и да им овозможи на родителите рефлексивна манифестирање на ПО имајќи ја предвид променетата здравствена состојба. Да се идентификуваат стратегии за справување и намалување на ПО, доколку тоа продолжува и преминува во хронична форма на однесување и откако здравствената состојба е подобрена.
  - ❖ Бидете свесни дека родителите на децата и на младите лица со АСН кои имаат тешкотии во комуникацијата многу потешко ги препознаваат промените во здравствената состојба бидејќи тоа однесување може да биде резултат на егзоген фактор. Тие ги препознаваат само видливите здравствени промени, како на пр.: промени на кожата, променета боја и конзистенција на фецес, нагли промени во телесната тежина, кашлица и сл.
  - ❖ Невладините организации да работат со институциите и со родителите преку давање совети, обуки, семинари и поддршка на персоналот што ќе дава услуги на лицата со АСН кои ги следат светските трендови во секој значаен сектор од нивниот живот. Да се даваат совети за промовирање на функционалниот статус, управување со ПО и другите коегзистентни услуги, како и поддршка на родителите со можност за грижа на нивното дете при итни отсуства.
  - ❖ Професионалците од здравствениот и од социјалниот сектор кои работат со децата и младите со АСН треба да добијат обуки во кои ќе бидат вклучени:
    - природата и текот на АСН;
    - природата и текот на ПО кое се јавува кај децата и кај младите со АСН и вклученоста во заеднички коегзистентни услуги, вклучувајќи:
      - проблеми со менталното здравје и
      - физички здравствени проблеми како што се: епилепсија, проблеми со спиење, други невврозавојни состојби, како што е АДД/АДХД;



- важните точки на транзиција, како што се менување училиште или здравствени и социјални услуги;
  - искуството на детето или младата личност со АСН и неговото влијание врз нив;
  - влијанието на АСН врз семејството (вклучувајќи браќа и сестри) или старатели;
  - влијанието на социјалното и на физичкото опкружување врз детето или врз младата личност со АСН.
- ❖ Правилно оценете ги факторите што можат да го зголемат ризикот од ПО преку рутинска проценка за идни интервенциски планирања кај деца и млади со АСН кои вклучуваат:
- нарушувања во комуникацијата што може да резултира со тешкотии во разбирањето на ситуации или во изразување потреби и желби;
  - коегзистирањето на физички нарушувања, како што се болка, ГИ нарушувања, промени на кожата и слично;
  - коегзистирање на проблеми со менталното здравје како што се вознемиреност, депресија, пика и други невроразвојни состојби како што е АДХД;
  - физичката околина, како што се осветлувањето и нивото на бучава;
  - социјалното опкружување вклучувајќи активности во домот, училиштето и слободното време;
  - промени на рутините или приспособување на новите лични околности;
  - личен развој, вклучувајќи го и пубертетот;
  - експлоатација или злоупотреба од други;
  - ненамерно засилување на ПО и
  - отсуство на предвидливост и структурираност.

## VII. ЛИТЕРАТУРА

1. **Basic Documents.** World Health Organization (WHO), Geneva; 2009.
2. **Tye C, Runicles AK, Whitehouse AJO, Alvares GA.** Characterizing the Interplay Between Autism Spectrum Disorder and Comorbid Medical Conditions: An Integrative Review. *Front Psychiatry.* 2019; 10: 438.
3. **Kanner L.** Autistic disturbances of affective contact. *Nervous child.* 1943; 2: 217–350
4. **American Psychiatric Association.** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (*DSM-5*). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
5. **Lotter V.** Epidemiology of autistic conditions in young children. *Social psychiatry.* 1966; 1(3): 124–35.
6. **Baio J, Wiggins L, Christensen DL, Maenner MJ, Daniels J, Warren Z, et al.** Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years – Autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2014. *MMWR Surveill Summ.* 2018; 67(6): 1–23.
7. **Christensen DL, Baio J, Van Naarden Braun K, Bilder D, Charles J, Constantino JN, et al.** Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012. *MMWR Surveill Summ.* 2016; 65(3): 1–23.
8. **Bourgeron T.** From the genetic architecture to synaptic plasticity in autism spectrum disorder. *Nat Rev Neurosci.* 2015; 16: 551–63.
9. **Kohane IS, McMurry A, Weber G, MacFadden D, Rappaport L, Kunkel L, et al.** The Co-Morbidity Burden of Children and Young Adults with Autism Spectrum Disorders. *PLoS ONE.* 2012; 7(4): e33224.
10. **Spencer JP, Trondsen Pawlowski RH, Thomas S.** Vaccine adverse events: separating myth from reality. *Am Fam Physician.* 2017; 95: 786–94.
11. **Kolevzon A, Gross R, Reichenberg A.** Prenatal and perinatal risk factors for autism: a review and integration of findings. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007; 161(4): 326–33.
12. **Cummings JR, Lynch FL, Rust KC, Coleman KJ, Madden JM, Owen-Smith AA, et al.** Health Services Utilization Among Children With and Without Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord.* 2016; 46(3): 910–20.
13. **Chang KC, Wang LY, Wang JH, Shaw CK, Hwang MJ, Wu CH, et al.** Dental utilization and expenditures by children and adolescents with autism spectrum disorders: A population-based cohort study. *Tzu Chi Med J.* 2018; 30: 15–9
14. **Zerbo O, Qian Y, Ray T, Sidney S, Rich S, Massolo M, et al.** Health Care Service Utilization and Cost Among Adults with Autism Spectrum Disorders in a U.S. Integrated Health Care System. *Autism in Adulthood.* 2019; 1(1): 27–34.
15. **Isaksen J, Bryn V, Diseth TH, Heiberg A, Schjølberg S, Skjeldal OH.** Children with autism spectrum disorders—the importance of medical investigations. *Eur J Paediatr Neurol.* 2013; 17: 68–76.
16. **Trajkovski V.** Health Condition in Persons with Autism Spectrum Disorders. *Journal for ReAttach Therapy and Developmental Diversities.* 2019; 1(2): 112–124.
17. **Trajkovski V.** Co-morbid medical conditions in autism spectrum disorders. In: Chichevska Jovanova N, Dimitrova Radojichikj D, Jachova Z, editors. Proceedings of Fourth International Conference: Modern Aspects of Special Education and Rehabilitation of Persons with Disabilities, 2013 October 17–19; Ohrid: Faculty of Philosophy; c2014. 56–69.
18. **Hirvikoski T, Mittendorfer-Rutz E, Boman M, Larsson H, Lichtenstein P, Bölte S.** Premature mortality in autism spectrum disorder. *Br J Psychiatry.* 2016; 208(3): 232–8.
19. **Spence SJ, Schneider MT.** The role of epilepsy and epileptiform EEGs in autism spectrum disorders. *Pediatr Res.* 2009; 65(6): 599–606.

20. **Tuchman R, Cuccaro M.** Epilepsy and autism: neurodevelopmental perspective. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2011; 11(4): 428–34.
21. **Amiet C, Gourfinkel-An I, Laurent C, Carayol J, Génin B, Leguern E, et al.** Epilepsy in simplex autism pedigrees is much lower than the rate in multiplex autism pedigrees. *Biol Psychiatry.* 2013; 74(3): 3–4.
22. **Viscidi EW, Triche EW, Pescosolido MF, McLean RL, Joseph RM, Spence SJ, et al.** Clinical characteristics of children with autism spectrum disorder and co-occurring epilepsy. *PLoS One* 2013; 8(7): e67797.
23. **Pacheva I, Ivanov I, Yordanova R, Gaberova K, Galabova F, Panova M, et al.** Epilepsy in Children with Autistic Spectrum Disorder. *Children (Basel).* 2019; 6(2): 15.
24. **Veenstra-VanderWeele J, Muller CL, Iwamoto H, Sauer JE, Owens WA, Shah CR, et al.** Autism gene variant causes hyperserotonemia, serotonin receptor hypersensitivity, social impairment and repetitive behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012; 109(14): 5469–74.
25. **Chugani DC.** Serotonin in autism and pediatric epilepsies. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004; 10(2): 112–6.
26. **Besag FM.** Current controversies in the relationships between autism and epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2015; 47: 143–6.
27. **Berg AT, Plioplys S.** Epilepsy and autism: is there a special relationship? *Epilepsy Behav.* 2012; 23(3): 193–8.
28. **Bolton PF, Carcani-Rathwell I, Hutton J, Goode S, Howlin P, Rutter M.** Epilepsy in autism: features and correlates. *Br J Psychiatry.* 2011; 198(4): 289–94.
29. **Thodeson DM, Dowd D, Golla G, Evans P, Huang R** Evolution of EEG findings in children with autism spectrum disorder: A tertiary care centre’s clinical experience. *J Psychol Psychiatry.* 2018; 2(2): 1–4.
30. **Parmeggiani A, Barcia G, Posar A, Raimondi E, Santucci M, Scaduto MC.** Epilepsy and EEG paroxysmal abnormalities in autism spectrum disorders. *Brain Dev.* 2010; 32(9): 783–9.
31. **Capdevila OS, Dayyat E, Kheirandish-Gozal L, Gozal D.** Prevalence of epileptiform activity in healthy children during sleep. *Sleep Med.* 2008; 9: 303–9.
32. **Bolton PF.** Medical conditions in autism spectrum disorders. *J Neurodev Disord.* 2009; 1(2): 102–13.
33. **Li BM, Liu XR, Yi YH, Deng YH, Su T, Zou X, Liao WP.** Autism in Dravet syndrome: prevalence, features, and relationship to the clinical characteristics of epilepsy and mental retardation. *Epilepsy Behav.* 2011; 21(3): 291–5.
34. **Анадоллийска А, Слънчева Б, Божинова В, Калайков Д, Константинов Д, Панталеева Е, et al.** Педиатрия. София: Издава Българска Педиатрична Асоцијација Включена в Excerpta Medica Database EMBASE u Scopus, 2015; Tom LV, ISSN: 04797876, side: 26.
35. **Gipson TT, Gerner G, Wilson MA, Blue ME, Johnston MV.** Potential for treatment of severe autism in tuberous sclerosis complex. *World J Clin Pediatr.* 2013; 2(3): 16–25.
36. **Pavone P, Striano P, Falsaperla R, Pavone L, Ruggieri M.** Infantile spasms syndrome, West syndrome and related phenotypes: what we know in 2013. *Brain Dev.* 2014; 36(9): 739–51.
37. **Lux A.** Neurodevelopmental status in infantile spasms and West syndrome: the challenge of assessment. *Dev Med Child Neurology.* 2019. Abs.
38. **Saemundsen E, Ludvigsson P, Rafnsson V.** Risk of autism spectrum disorders after infantile spasms: a population-based study nested in a cohort with seizures in the first year of life. *Epilepsia.* 2008; 49(11): 1865–67.
39. **Epi4K Consortium, Epilepsy Phenome/Genome Project, Allen AS, Berkovic SF, Cossette P, Delanty N, et al.** De novo mutations in epileptic encephalopathies. *Nature.* 2013; 501(7466): 217–21.
40. **Michaud JL, Lauchance M, Hamdan FF, Carmant L, Lortie A, Diadori P, et al.** The genetic landscape of infantile spasms. *Hum Mol Genet.* 2014; 23(18): 4846–58.
41. **Novarino G, Baek ST, Gleeson JG.** The sacred disease: the puzzling genetics of epileptic disorders. *Neuron.* 2013; 80(1): 9–11.

42. **Song JM, Hahn J, Kim SH, Chang MJ.** Efficacy of Treatments for Infantile Spasms: A Systematic Review. *Clin Neuropharmacol.* 2017; 40(2): 63–84.
43. **Landau WM, Kleffner FR.** Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology.* 1957; 7(8): 523–30.
44. **Acquired Epileptic Aphasia.** *Medscape Part of WebMD Health Professional Network.* 2019; 03–05.
45. **Weiss JA, Isaacs B, Diepstra H, Wilton AS, Brown HK, McGarry C, et al.** Health Concerns and Health Service Utilization in a Population Cohort of Young Adults with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord.* 2018 Jan;48(1):36–44.
46. **Ekinci Ö, Işık U, Melek I.** Landau Kleffner syndrome, electrical status epilepticus in sleep and autistic regression: an overview of literature. *J Psychiatry Neurosci.* 2012; 25(2): 157–69.
47. **Tuchman R.** CSWS–related autistic regression versus autistic regression without CSWS. *Epilepsia.* 2009; 50 Suppl.7: S18–20.
48. **McVicar KA, Ballaban–Gil K, Rapin I, Moshé SL, Shinnar S.** Epileptiform EEG abnormalities in children with language regression. *Neurology.* 2005; 65(1): 129–31.
49. **Kirby A, Williams N, Koelewijn L, Brindley LM, Muthukumaraswamy SD, Te Water Naudé J, et al.** Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS) and developmental coordination disorder. *Epilepsy Behav.* 2017; 72: 122–26.
50. **Galanopoulou AS, Vidaurre J, McVicar K, Ballaban–Gil K, Shinnar S, Tuchman R, et al.** Language and behavioral disturbances associated with epileptiform EEGs. *Am J End Technol.* 2002; 42: 181–209
51. **Caplan R, Siddarth P, Stahl L, Lanphier E, Vona P, Gurbani S, et al.** Childhood absence epilepsy: behavioral, cognitive, and linguistic comorbidities. *Epilepsia.* 2008; 49(11): 1838–46.
52. **Viscidi EW, Johnson AL, Spence SJ, Buka SL, Morrow EM, Triche EW.** The association between epilepsy and autism symptoms and maladaptive behaviors in children with autism spectrum disorder. *Autism.* 2014; 18(8): 996–1006.
53. **Ko C, Kim N, Kim E, Song DH, Cheon KA.** The effect of epilepsy on autistic symptom severity assessed by the social responsiveness scale in children with autism spectrum disorder. *Behav Brain Funct.* 2016; 12(1): 20.
54. **Tuchman R.** What is the Relationship Between Autism Spectrum Disorders and Epilepsy? *Semin Pediatr Neurol.* 2017; 24(4): 292–300.
55. **Baker E, Richdale A, Short M, Gradisar M.** An investigation of sleep patterns in adolescents with high–functioning autism spectrum disorder compared with typically developing adolescents. *Dev Neurorehabil* 2013; 16(3): 155–65.
56. **Gillberg C, Billstedt E, Sundh V, Gillberg IC.** Mortality in autism: a prospective longitudinal community–based study. *J Autism Dev Disord.* 2010; 40(3): 352–7.
57. **Mouridsen SE, Rich B, Isager T.** A longitudinal study of epilepsy and other central nervous system diseases in individuals with and without a history of infantile autism. *Brain Dev.* 2011; 33(5): 361–366.
58. **Umbrello G, Esposito S.** Microbiota and neurologic diseases: Potential effects of probiotics. *Journal of Translational Medicine* 2016; 14(1): 298.
59. **Sun J, Chang EB.** Exploring gut microbes in human health and disease: Pushing the envelope. *Genes Dis.* 2014; 1(2): 132–9.
60. **Stilling RM, Ryan FJ, Hoban AE, Shanahan F, Clarke G, Claesson MJ, et al.** Microbes & neurodevelopment—Absence of microbiota during early life increases activity related transcriptional pathways in the amygdala. *Brain Behav Immun.* 2015;50:209–20.
61. **Principi N, Esposito S.** Gut microbiota and central nervous system development. *J Infect.* 2016; 73(6): 536–46.
62. **Connolly N, Anixt J, Manning P, Ping–ILin D, Marsolo KA, Bowers K.** Maternal metabolic risk factors for autism spectrum disorder—Analysis of electronic medical records and linked birth data. *Autism Research* 2016; 9(8): 829–37.
63. **Korpela K, Salonen A, Virta LJ, Kekkonen RA, Forslund K, Bork P, et al.** Intestinal microbiome is related to lifetime antibiotic use in Finnish pre–school children. *Nat Commun.* 2016; 7: 10410.

64. **Sherwin E, Sandhu KV, Dinan TG, Cryan JF.** May the Force Be with You: The Light and Dark Sides of the Microbiota–Gut–Brain Axis in Neuropsychiatry. *CNS Drugs*. 2016; 30(11): 1019–41.
65. **Yassour M, Vatanen T, Siljander H, Hämäläinen AM, Härkönen T, Ryhänen SJ, et al.** Natural history of the infant gut microbiome and impact of antibiotic treatments on strain–level diversity and stability. *Sci Transl Med*. 2016; 8: 343–81.
66. **Cryan JF, Dinan TG.** Mind–altering microorganisms: The impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2012; 13(10): 701–12.
67. **Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al.** Host–microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012; 491(7422): 119–24.
68. **Ajslev TA, Andersen CS, Gamborg M, Sørensen TI, Jess T.** Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, pre–pregnancy weight and early administration of antibiotics. *Int J Obes*. 2011; 35(4): 522–9.
69. **Finogold SM, Downes J, Summanen PH.** Microbiology of regressive autism. *Anaerobe*. 2012; 18(2): 260–2.
70. **Kang DW, Park JG, Ilhan ZE, Wallstrom G, LaBaer J, Adams JB, et al.** Reduced incidence of *Prevotella* and other fermenters in intestinal microflora of autistic children. *PLoS ONE*. 2013; 8(7): e68322.
71. **Finogold SM, Dowd SE, Gontcharova V, Liu C, Henley KE, Wolcott RD, et al.** Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. *Anaerobe*. 2010; 16(4): 444–53.
72. **De Angelis M, Francavilla R, Piccolo M, De Giacomo A, & Gobetti M.** Autism spectrum disorders and intestinal microbiota. *Gut Microbes*. 2015; 6(3): 207–13.
73. **Mazurek MO, Vasa RA, Kalb LG, Kanne SM, Rosenberg D, Keefer A, et al.** Anxiety, sensory over–responsivity, and gastrointestinal problems in children with autism spectrum disorders. *J Abnorm Child Psychol*. 2013; 41(1): 165–76.
74. **Emanuele E, Orsi P, Boso M, Broglia D, Brondino N, Barale F, et al.** Low–grade endotoxemia in patients with severe autism. *Neurosci Lett*. 2010; 471(3): 162–5
75. **Ding HT, Taur Y, & Walkup JT.** Gut Microbiota and Autism: Key Concepts and Findings. *J Autism Dev Disord*. 2017; 47(2): 480–9.
76. **Yang Y, Tian J, Yang B.** Targeting gut microbiome: A novel and potential therapy for autism. *Life Sci*. 2018; 194: 111–9.
77. **Argou–Cardozo I, & Zeidán–Chuliá F.** Clostridium Bacteria and Autism Spectrum Conditions: A Systematic Review and Hypothetical Contribution of Environmental Glyphosate Levels. *Med Sci*. 2018; 6(2): 29.
78. **Kushak RI, Winter HS, Buie TM, Cox SB, Phillips C.D, Ward NL.** Analysis of the Duodenal Microbiome in Autistic Individuals: Association with Carbohydrate Digestion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 64(5): 110–6.
79. **Qiao Y, Wu M, Feng Y, Zhou Z, Chen L, Chen F.** Alterations of oral microbiota distinguish children with autism spectrum disorders from healthy controls. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 1597.
80. **Iovene MR, Bombace F, Maresca R, Sapone A, Iardino P, Picardi A, et al.** Intestinal dysbiosis and yeast isolation in stool of subjects with autism spectrum disorders. *Mycopathologia*. 2017; 182(3–4): 349–63.
81. **Strati F, Cavalieri D, Albanese D, De Felice C, Donati C, Hayek J, et al.** New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders. *Microbiome*. 2017; 5(1): 24.
82. **Claesson MJ, Cusack S, O’Sullivan O, Greene–Diniz R, De Weerd H, Flannery E, et al.** Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108 Suppl 1: S4586–91.
83. **Tomova A, Husarova V, Lakatosova S, Bakos J, Vlkova B, Babinska K, et al.** Gastrointestinal microbiota in children with autism in Slovakia. *Physiol. Behav* 2015; 138: 179–87.
84. **Navarro F, Liu Y, Rhoads JM.** Can probiotics benefit children with autism spectrum disorders? *World J Gastroenterol*. 2016; 22(46): 10093–102.



85. **Wang LW, Tancredi DJ, Thomas DW.** The prevalence of gastrointestinal problems in children across the United States with autism spectrum disorders from families with multiple affected members. *J Dev Behav Pediatr.* 2011; 32(5): 351–60.
86. **McElhanon BO, McCracken C, Karpen S, Sharp WG.** Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: A meta-analysis. *Pediatrics.* 2014; 133(5): 872–83.
87. **Rose DR, Yang H, Serena G, Sturgeon C, Ma B, Careaga M, et al.** Differential immune responses and microbiota profiles in children with autism spectrum disorders and co-morbid gastrointestinal symptoms. *Brain Behav Immun.* 2018; 70: 354–68.
88. **Walker SJ, Fortunato J, Gonzalez LG, Krigsman A.** Identification of unique gene expression profile in children with regressive autism spectrum disorder (ASD) and ileocolitis. *PLoS One.* 2013; 8(3): e58058.
89. **Vuong HE, Hsiao EY.** Emerging Roles for the Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorder. *Biol Psychiatry.* 2017; 81(5): 411–23.
90. **Viggiano D, Ianiro G, Vanella G, Bibbò S, Bruno G, Simeone G, et al.** Gut barrier in health and disease: Focus on childhood. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015; 19(6): 1077–85.
91. **Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T, et al.** Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell.* 2013; 155(7): 1451–63.
92. **Coury DL, Ashwood P, Fasano A, Fuchs G, Geraghty M, Kaul A, et al.** Gastrointestinal conditions in children with autism spectrum disorder: developing a research agenda. *Pediatrics.* 2012; 130 Suppl 2: S160–68.
93. **Li Q, Han Y, Dy ABC, Hagerman RJ.** The Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorders. *Front Cell Neurosci.* 2017; 28(11): 120.
94. **Hsiao EY.** Gastrointestinal Issues in Autism Spectrum Disorder. *Harv Rev Psychiatry.* 2014; 22(2): 105.
95. **Kushak RI, Buie TM, Murray KF, Newburg DS, Chen C, Nestoridi E, et al.** Evaluation of Intestinal Function in Children With Autism and Gastrointestinal Symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 62(5): 687–91.
96. **Pusponegoro HD, Ismael S, Sastroasmoro S, Firmansyah A, Vandenplas Y.** Maladaptive Behavior and Gastrointestinal Disorders in Children with Autism Spectrum Disorder. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2015; 18(4): 230–7.
97. **Peng Y, Lu Z, Li G, Piechowicz M, Anderson M, Uddin Y, et al.** The autism-associated MET receptor tyrosine kinase engages early neuronal growth mechanism and controls glutamatergic circuits development in the forebrain. *Mol Psychiatry* 2016; 21(7): 925–35.
98. **Margolis KG, Li Z, Stevanovic K, Saurman V, Israelyan N, Anderson GM, et al.** Serotonin transporter variant drives preventable gastrointestinal abnormalities in development and function. *J Clin Invest.* 2016; 126(6): 2221–35.
99. **Cortesi F, Giannotti F, Ivanenko A, & Johnson K.** Sleep in children with autistic spectrum disorder. *Sleep Medicine.* 2010; 11(7): 659–64.
100. **Verhoeff ME, Blanken LME, Kocevskaja D, Mileva-Seitz VR, Jaddoe VWV, White T, et al.** The bidirectional association between sleep problems and autism spectrum disorder: a population-based cohort study. *Mol Autism.* 2018; 9: 1–8.
101. **Hirata I, Mohri I, Kato-Nishimura K, Tachibana M, Kuwada A, Kagitani-Shimono K, et al.** Sleep problems are more frequent and associated with problematic behaviors in preschoolers with autism spectrum disorder. *Research in Developmental Disabilities* 2016; 49–50: 86–99.
102. **Carmassi C, Palagini L, Caruso D, Masci I, Nobili L, Vita A, et al.** Systematic Review of Sleep Disturbances and Circadian Sleep Desynchronization in Autism Spectrum Disorder: Toward an Integrative Model of a Self-Reinforcing Loop. *Front Psychiatry.* 2019; 10: 366.
103. **Goldman SE, Richdale AL, Clemons T, Malow BA.** Parental sleep concerns in autism spectrum disorders: variations from childhood to adolescence. *J Autism Dev Disord.* 2012 Apr;42(4):531–8.

104. **Mazzone L, Postorino V, Siracusano M, Riccioni A, Curatolo P.** The Relationship between Sleep Problems, Neurobiological Alterations, Core Symptoms of Autism Spectrum Disorder, and Psychiatric Comorbidities. *J Clin Med.* 2018; 7(5): 102.
105. **Al-Biltagi MA.** Childhood epilepsy and sleep. *World J Clin Pediatr.* 2014; 3(3): 45–53.
106. **Charrier A, Olliac B, Roubertoux P, Tordjman S.** Clock Genes and Altered Sleep–Wake Rhythms: Their Role in the Development of Psychiatric Disorders. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(5): 938.
107. **Geoffray MM, Nicolas A, Speranza M, Georgieff N.** Are circadian rhythms new pathways to understand Autism Spectrum Disorder? *J Physiol Paris.* 2016; 110(4): 434–38.
108. **Tordjman S, Anderson G, Bellissant E, Botbol M, Charbuy H, Camus F, et al.** Daytime and nighttime excretion of 6–sulphatoxymelatonin in adolescents and young adults with autistic disorder. *Psychoneuroendocrinology.* 2012;37(12):1990–7.
109. **Leu RM, Beyderman L, Botzolakis EJ, Surdyka K, Wang L, Malow B.** Relation of melatonin to sleep architecture in children with autism. *J Autism Dev Disord.* 2011; 41(4): 427–33.
110. **Fatemi SH, Folsom TD.** GABA receptor subunit distribution and FMRP–mGluR5 signaling abnormalities in the cerebellum of subjects with schizophrenia, mood disorders, and autism. *Schizophr Res.* 2015; 167(1–3): 42–56.
111. **Mannion A, Leader G, Healy O.** An investigation of comorbid psychological disorders, sleep problems, gastrointestinal symptoms and epilepsy in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Res Autism Spectr Dis.* 2013; 7(1): 35–42.
112. **Tureck K, Matson JL, May A, Turygin N.** Externalizing and tantrum behaviours in children with ASD and ADHD compared to children with ADHD. *Dev Neurorehabil* 2013; 16(1): 52–7.
113. **Hollway JA, & Aman MG.** Sleep correlates of pervasive developmental disorders: a review of the literature. *Res Dev Disabil.* 2011; 32(5): 1399–421.
114. **Shattuck PT, Seltzer MM, Greenberg JS, Orsmond GI, Bolt D, Kring S, et al.** Change in autism symptoms and maladaptive behaviors in adolescents and adults with an autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord.* 2007;37(9):1735–47.
115. **Schwichtenberg AJ, Malow BA.** Melatonin Treatment in Children with Developmental Disabilities. *Sleep Med Clin.* 2015; 10(2): 181–7.
116. **Goldman S, Adkins K, Calcutt M, Cater M, Goodpaster R, Wang L, et al.** Melatonin in children with autism spectrum disorders: endogenous and pharmacokinetic profiles in relation to sleep. *J Autism Dev Disord.* 2014; 44(10): 2525–35
117. **Grigg–Damberger M, Ralls F.** Treatment strategies for complex behavioral insomnia in children with neurodevelopmental disorders. *Curr Opin Pulm Med.* 2013; 19(6): 616–25.
118. **Lugnegard T, Hallerback MU, Gillberg C.** Psychiatric comorbidity in young adults with a clinical diagnosis of Asperger syndrome. *Res Dev Disabil.* 2011;32(5):1910–7.
119. **Mattila ML, Hurtig T, Haapsamo H, Jussila K, Kuusikko–Gauffin S, Kielinen M, et al.** Comorbid psychiatric disorders associated with Asperger syndrome/high–functioning autism: a community– and clinic–based study. *J Autism Dev Disord.* 2010; 40(9): 1080–93.
120. **Simonoff E, Pickles A, Charman T, Chandler S, Loucas T, Baird G.** Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population–derived sample. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2008; 47(8): 921–9.
121. **Huffman LC, Sutcliffe TL, Tanner IS, Feldman HM.** Management of symptoms in children with autism spectrum disorders: a comprehensive review of pharmacologic and complementary–alternative medicine treatments. *J Dev Behav Pediatr.* 2011;32(1):56–68.
122. **Nahar A, Thippeswamy H, Shanker Reddy MS, Kishore MT, Chaturvedi SK.** Psychiatric comorbidity in persons with high–functioning autism spectrum disorders: Findings from a tertiary care neuropsychiatric hospital. *Asian J Psychiatr.* 2019;41: 50–3.
123. **Romero M, Manuel Aguilar J, Del–ReyMejías A, Mayoral F, Rapado M, Pecina M, et al.** Psychiatric comorbidities in autism spectrum disorder: A comparative study between DSM–IV–TR and DSM–5 diagnosis. *Int J Clin Health Psychol.* 2016;16(3): 266–75.

124. **Carroll D, Hallett V, McDougle CJ, Aman MG, McCracken JT, Tierney E, et al.** Examination of aggression and self-injury in children with autism spectrum disorders and serious behavioral problems. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2014; 23(1): 57–72.
125. **McPheeters ML, Warren Z, Sathe N.** A systematic review of medical treatments for children with autism spectrum disorders. *Pediatrics.* 2011; 127(5): 1312–21.
126. **Meier SM, Petersen L, Schendel DE, Mattheisen M, Mortensen PB, Mors O.** Obsessive–Compulsive Disorder and Autism Spectrum Disorders: Longitudinal and Offspring Risk. *PLoS One.* 2015; 10(11): e0141703.
127. **Mack H, Fullana MA, Russell AJ, Mataix-Cols D, Nakatani E, Heyman I.** Obsessions and compulsions in children with Asperger's syndrome or high-functioning autism: a case-control study. *Aust N Z J Psychiatry.* 2010; 44(12): 1082–8.
128. **Anholt GE, Cath DC, Van Oppen P.** Autism and ADHD symptoms in patients with OCD: are they associated with specific OC symptom dimensions or OC symptom severity? *J Autism Dev Disord.* 2010; 40(5): 580–9.
129. **Mahajan R, Bernal MP, Panzer R, Whitaker A, Roberts W, Handen B, et al.** Autism Speaks Autism Treatment Network Psychopharmacology Committee. Clinical practice pathways for evaluation and medication choice for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in autism spectrum disorders. *Pediatrics.* 2012;130 Suppl 2: S125–38.
130. **Groom MJ, Kochhar P, Hamilton A, Liddle EB, Simeou M, Hollis C.** Atypical Processing of Gaze Cues and Faces Explains Comorbidity between Autism Spectrum Disorder (ASD) and Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *J Autism Dev Disord.* 2017; 47(5): 1496–509.
131. **Van der Meer JM, Oerlemans AM, Van Steijn DJ.** Are autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder different manifestations of one overarching disorder? Cognitive and symptom evidence from a clinical and population-based sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2012; 51(11): 1160–72.
132. **Fusar Poli P, Politi P.** Paul Eugen Bleuler and the birth of schizophrenia (1908). *Am J Psychiatry.* 2008; 165(11): 1407.
133. **Sullivan S, Rai D, Golding J, Zammit S, Steer C.** The association between autism spectrum disorder and psychotic experiences in the Avon longitudinal study of parents and children (ALSPAC) birth cohort. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2013;52(8):806–14.
134. **De Lacy N, King BH.** Revisiting the relationship between autism and schizophrenia: toward an integrated neurobiology. *Annu Rev Clin Psychol.* 2013; 9: 555–87.
135. **Harms M, Martin A, Wallace G.** Facial emotion recognition in autism spectrum disorders: a review of behavioral and neuroimaging studies. *Neuropsychol Rev.* 2010; 20(3): 290–322.
136. **Roux P, Forgeot d'Arc B, Passerieux C, Ramus F.** Is the theory of mind deficit observed in visual paradigms in schizophrenia explained by an impaired attention toward gaze orientation? *Schizophr Res.* 2014; 157(1–3): 78–83.
137. **Schneider M, Debbane M, Bassett AS, et al.** Psychiatric disorders from childhood to adulthood in 22q11.2 deletion syndrome: results from the International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Am J Psychiatry.* 2014; 171(6): 627–39.
138. **Guilmatre A, Huguet G, Delorme R, Bourgeron T.** The emerging role of SHANK genes in neuropsychiatric disorders. *Dev Neurobiol.* 2014; 74(2): 113–22
139. **Canitano R, Vivanti G.** Tics and Tourette syndrome in autism spectrum disorders. *Autism.* 2007; 11(1): 19–28.
140. **Scharf JM, Miller LL, Gauvin CA, Alabiso J, Mathews CA, Ben-Shlomo Y.** Population prevalence of Tourette syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2015; 30(2): 221–28.
141. **Libove RA, Frazier TW, O'Hara R, Phillips JM, Jo B, Hardan AY.** A Longitudinal Pilot Study of Behavioral Abnormalities in Children with Autism. *J Psychiatry Psychiatric Disord.* 2017; 1 (4): 215–23.



142. **Rezaei V, Mohammadi MR, Ghanizadeh A.** Double-blind, placebo-controlled trial of risperidone plus topiramate in children with autistic disorder. *Prag. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2010; 34(7): 1269–72.
143. **DeFilippis M.** Depression in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder. *Children (Basel).* 2018; 5(9): 112.
144. **Rai D, Heuvelman H, Dalman C, Culpin I, Lundberg M, Carpentel P, et al.** Association Between Autism Spectrum Disorders With or Without Intellectual Disability and Depression in Young Adulthood. *JAMA Netw Open.* 2018; 1(4): e181465.
145. **Lounds Taylor J, Dove D, Veenstra-VanderWeele J.** Interventions for Adolescents and Young Adults With Autism Spectrum Disorders. *Agency for Healthcare Research and Quality (US).* 2012; Abs No 65.
146. **Magnuson KM, Constantino JN.** Characterization of depression in children with autism spectrum disorders. *J Dev Behav Pediatr.* 2011; 32(4): 332–40.
147. **Van Steensel FJA, Heeman EJ.** Anxiety Levels in Children with Autism Spectrum Disorder: A Meta-Analysis. *J. Child Fam. Stud.* 2017; 26(7): 1753–67.
148. **Milosavljevic B, Carter Leno V, Simonoff E, Baird G, Pickles A, Jones CRG, et al.** Alexithymia in Adolescents with Autism Spectrum Disorder: It's Relationship to Internalising Difficulties, Sensory Modulation and Social Cognition. *J Autism Dev Disord.* 2015; 46(4): 489.
149. **Van Steensel FJA, Bögels SM, Perrin S.** Anxiety disorders in children and adolescents with autistic spectrum disorders: A meta-analysis. *Clin Child Fam Psychol Rev.* 2011; 14(3): 302–17.
150. **Settipani CA, Puleo CM, Conner BT, Kendall PC.** Characteristics and anxiety symptom presentation associated with autism spectrum traits in youth with anxiety disorders. *J Anxiety Disord.* 2012; 26(3): 459–67.
151. **Vasa RA, Carroll LM, Nozzolillo AA, Mahajan R, Mazurek MO, Bennett AE, et al.** A systematic review of treatments for anxiety in youth with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord.* 2014; 44(12): 3215–29.
152. **Skokauskas N, Frodl T.** Overlap between Autism Spectrum Disorder and Bipolar Affective Disorder. *Psychopathology.* 2015; 48(4): 209–16.
153. **Vannucchi G, Masi G, Toni C, Dell'Osso L, Erfurth A, Perugi G.** Bipolar disorder in adults with Asperger's Syndrome: a systematic review. *J Autism Dev Disord.* 2014; 168: 151–60.
154. **Joshi G, Biederman J, Petty C, Goldin RL, Furtak SL, Wozniak J.** Examining the comorbidity of bipolar disorder and autism spectrum disorders: a large controlled analysis of phenotypic and familial correlates in a referred population of youth with bipolar I disorder with and without autism spectrum disorders. *J Clin Psychiatry.* 2013; 74(6): 578–86.
155. **Hollander E, Chaplin W, Soorya L.** Divalproex sodium vs. placebo for the treatment of irritability in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Neuropsychopharmacology.* 2010; 35(4): 990–8.
156. **Volkert VM, Vaz PC.** Recent studies on feeding problems in children with autism. *J Appl Behav Anal.* 2010; 43(1): 155–9.
157. **Howlin P, Magiati I.** Autism spectrum disorder: outcomes in adulthood. *Curr Opin Psychiatry.* 2017; 30(2): 69–76.
158. **Cermak SA, Curtin C, Bandini LG.** Food selectivity and sensory sensitivity in children with autism spectrum disorders. *J Am Diet Assoc.* 2010; 110(2): 238–46.
159. **Lucarelli J, Pappas D, Welchons L, Augustyn M.** Autism spectrum disorder and avoidant/restrictive food intake disorder. *J Dev Behav Pediatr.* 2017; 38(1): 79–80.
160. **Reinoso G, Carsone B, Weldon S, Powers J, Bellare N.** Food Selectivity and Sensitivity in Children with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review Defining the Issue and Evaluating Interventions. *Department of Occupational Therapy* 2018; 65(1); 36–42.
161. **Marshall J, Hill RJ, Ware RS, Ziviani J, Dodrill P.** Clinical characteristics of 2 groups of children with feeding difficulties. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 62(1): 161–8.

162. **Marshall J, Hill RJ, Ziviani J, Dodrill P.** Features of feeding difficulty in children with Autism Spectrum Disorder. *Int J Speech Lang Pathol.* 2014; 16(2): 151–8.
163. **Fields VL, Soke G, Reynolds A, Tian L, Wiggins L, Maener M, et al.** Prevalence of pica in preschoolers with and without autism spectrum disorder, study to explore early development—United States, 2008–2016. In: Pevzner E. 68th Annual Epidemic Intelligence Service (EIS) Conference; April 29–May 2, 2019; Sheraton Atlanta Hotel; Atlanta, Georgia: *Presented at: Epidemic Intelligence Service Conference;* 2019; 96. Available from: [https://www.cdc.gov/eis/conference/dpk/Prevalence\\_of\\_Pica\\_in\\_Preschoolers.html](https://www.cdc.gov/eis/conference/dpk/Prevalence_of_Pica_in_Preschoolers.html).
164. **"Feeding and Eating Disorders"**. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. DSM–5 Library. *American Psychiatric Association* 2013: 5–22.
165. **Rogers B, Stratton P, Victor J, Kennedy B, Andres M.** Chronic regurgitation among persons with mental retardation: a need for combined medical and interdisciplinary strategies. *Am J Ment* 1992; 96(5): 522–7.
166. **Rajindrajith S, Devanarayana NM, & Crispus Perera BJ.** Rumination syndrome in children and adolescents: a school survey assessing prevalence and symptomatology. *BMC Gastroenterol.* 2012; 12(1): 163.
167. **Echeverria F, Miltenberger RG.** Reducing Rapid Eating in Adults With Intellectual Disabilities. *Behav Intervention.* 2013; 28(2): 131–42.
168. **Valentino AL, LeBlanc LA, Raetz PB.** Evaluation of stimulus intensity fading on reduction of rapid eating in a child with autism. *J Appl Behav Anal.* 2018; 51(1): 177–82.
169. **Yaguchi–Tanaka Y, Kawagoshi Y, Sasaki S, Fukao A.** Cross–Sectional Study of Possible Association between Rapid Eating and High Body Fat Rates among Female Japanese College Students. *J Nutr Sci Vitaminol.* 2013; 59(3): 243–9
170. **Ashwood P, Krakowiak P, Hertz–Picciotto I, Hansen R, Pessah IN, Van de Water J.** Altered T cell responses in children with autism. *Brain Behav Immun.* 2011; 25(5): 840–9.
171. **Inga Jácome MC, Morales Chacòn LM, Vera Cuesta H, Maragoto Rizo C, Whilby Santiesteban M, Ramos Hernandez L, et al.** Peripheral Inflammatory Markers Contributing to Comorbidities in Autism. *Behav Science.* 2016; 6(4): 29.
172. **Xie J, Huang L, Li X, Li H, Zhou Y, Zhu H, et al.** Immunological cytokine profiling identifies TNF– $\alpha$  as a key molecule dysregulated in autistic children. *Oncotarget.* 2017; 8(47): 82390–8.
173. **Hu CC, Xu X, Xiong GL, Xu Q, Zhou BR, Li CY, et al.** Alterations in plasma cytokine levels in Chinese children with autism spectrum disorder. *Autism Research.* 2018; 11(7): 989–99.
174. **Eftekharian MM, Ghafouri–Fard S, Noroozi R, Omrani MD, Arsang–Jang S, Ganji M, et al.** Cytokine profile in autistic patients. *Cytokine.* 2018; 108: 120–6.
175. **Braunschweig D, Van de Water J.** Maternal autoantibodies in autism. *Arch Neurol.* 2012; 69(6): 693–9.
176. **Braunschweig D, Krakowiak P, Duncanson P, Boyce R, Hansen RL, Ashwood P, et al.** Autism–specific maternal autoantibodies recognize critical proteins in developing brain. *Transl Psychiatry.* 2013; 3(7): 277.
177. **Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, Zimmerman AW, Pardo CA.** Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol.* 2005; 57(1): 67–81.
178. **Szalecki M, Malinowska A, Prokop–Piotrkowska M, Janas R.** Interactions between the growth hormone and cytokines—A review. *Adv Med Sci.* 2018; 63(2): 285–9.
179. **Jyonouchi H, Geng L, & Davidow AL.** Cytokine profiles by peripheral blood monocytes are associated with changes in behavioral symptoms following immune insults in a subset of ASD subjects: An inflammatory subtype? *J Neuroinflammation.* 2014; 11(1): 187.
180. **Theoharides TC, Stewart JM, Panagiotidou S, Melamed I.** Mast cells, brain inflammation and autism. *Eur J Pharmacol.* 2016; 778: 96–102.
181. **Theoharides TC, Athanassiou M, Panagiotidou S, Doyle R.** Dysregulated brain immunity and neurotrophin signaling in Rett syndrome and autism spectrum disorders. *J Neuroinflammation* 2015; 279: 33–8.

182. **Gottfried C, Bambini–Junior V, Francis F, Riesgo R, Savino W.** The Impact of Neuroimmune Alterations in Autism Spectrum Disorder. *Front Psychiatry* 2015; 6: 121.
183. **Siniscalco D, Mijatovic T, Bosmans E, Cirillo A, Kruzliak P, Lombardi VC, et al.** Decreased Numbers of CD57+CD3–Cells Identify Potential Innate Immune Differences in Patients with Autism Spectrum Disorder. *In Vivo.* 2016; 30(2): 83–9.
184. **Petrelli F, & Bezzi P.** mGlu5–mediated signalling in developing astrocyte and the pathogenesis of autism spectrum disorders. *Curr Opin Neurobiol.* 2018; 48: 139–45.
185. **Vicidomini C, Ponzoni L, Lim D, Schmeisser MJ, Reim D, Morello N, et al.** Pharmacological enhancement of mGlu5 receptors rescues behavioral deficits in SHANK3 knock–out mice. *Mol Psychiatry.* 2017; 22(5): 689–702.
186. **Bradstreet JJ, Pacini S, & Ruggiero M.** A New Methodology of Viewing Extra–Axial Fluid and Cortical Abnormalities in Children with Autism via Transcranial Ultrasonography. *Front Hum Neurosci.* 2014; 7: 934.
187. **López–Cacho JM, Gallardo S, Posada M, Aguerri M, Calzada D, Mayayo T, et al.** Characterization of immune cell phenotypes in adults with autism spectrum disorders. *J Investig Med.* 2016; 64(7): 1179–85.
188. **Hsiao EY, McBride SW, Chow J, Mazmanian SK, Patterson PH.** Modeling an autism risk factor in mice leads to permanent immune dysregulation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012; 109(31): 12776–81.
189. **Codagnone MG, Podestá MF, Uccelli NA, Reinés A.** Differential Local Connectivity and Neuroinflammation Profiles in the Medial Prefrontal Cortex and Hippocampus in the Valproic Acid Rat Model of Autism. *Dev Neurosci.* 2015; 37(3): 215–31.
190. **Cieślińska A, Kostyra E, Chwała B, Moszyńska–Dumara M, Fiedorowicz E, Teodorowicz M, Savelkoul HFJ.** Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms Associated with Childhood Autism. *Brain Sci.* 2017 ;7(9) pii: E115.
191. **"How Does an Allergic Response Work?"**. NIAID. 21 April 2015. Archived from the original on 18 June 2015. Retrieved 20 June 2015.
192. **Environmental Allergies: Symptoms"**. NIAID. 22 April 2015. Archived from the original on 18 June 2015. Retrieved 19 June 2015.
193. **Sheri Marino MA.** Focus for Health: Autism, Allergies and the Immune System. 2014 June 6. Available from <https://www.focusforhealth.org/autism-allergies-immune-system-full/>.
194. **Liao TC, Lien YT, Wang S, Huang SL, Chen CY.** Comorbidity of Atopic Disorders with Autism Spectrum Disorder and Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Pediatrics.* 2016; 171: 248–55.
195. **Lee CY, Chen MH, Jeng MJ, Hsu JW, Tsai SJ, Bai YM, et al.** Longitudinal association between early atopic dermatitis and subsequent attention–deficit or autistic disorder: A population–based case–control study. *Medicine.* 2016; 95(39): 5005.
196. **Jyonouchi H.** Autism spectrum disorders and allergy: observation from a pediatric allergy/immunology clinic. *Expert Rev Clin Immunol.* 2010; 6(3): 397–411
197. **Chen M–H, Su T–P, Chen Y–S, Hsu JW, Huang KL, Chang WH, et al.** Comorbidity of allergic and autoimmune diseases in patients with autism spectrum disorder: A nationwide population–based study. *Research in ASD.* 2013; 7(2): 205–12
198. **Miyazaki C, Koyama M, Ota E, Swa T, Amiya RM, Mlunde LB, et al.** Allergies in Children with Autism Spectrum Disorder: a Systematic Review and Meta–analysis. *R J Autism Dev Disord.* 2015; 2(4): 374–401
199. **Trajkovski V, Petlichkovski A, Efinska–Mladenovska O, Trajkov D, Arsov T, Strezova A, et al.** Higher Plasma Concentration of Food–Specific Antibodies in Persons With Autistic Disorder in Comparison to Their Siblings. *Focus Autism Other Dev Disable.* 2008; 23(3): 176–85.
200. **Xu G, Snetselaar LG, Jing J, Liu B, Strathearn L, Bao W.** Association of Food Allergy and Other Allergic Conditions With Autism Spectrum Disorder in Children. *JAMA Network Open.* 2018; 1(2): 180279.

201. **Mostafa GA, & Al-Ayadhi LY.** The relationship between the increased frequency of serum antineuronal antibodies and the severity of autism in children. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012; 16(5): 464–468.
202. **Shyu C-S, Lin H-K, Lin C-H, & Fu L-S.** Prevalence of attentiondeficit/hyperactivity disorder in patients with pediatric allergic disorders: A nationwide, population-based study. *J Microbiol Immunol Infect.* 2012; 43(3): 237–42.
203. **Goodwin RD, Galea S, Perzanowski M, Jacobi F.** Impact of allergy treatment on the association between allergies and mood and anxiety in a population sample. *Clin Exp Allergy.* 2012; 42(12): 1765–71.
204. **Liezmann C, Klapp B, & Peters, E.** Stress, atopy and allergy: A reevaluation from a psychoneuroimmunologic perspective. *Dermatoendocrinol.* 2011; 3(1): 37–40.
205. **Angelidou A, Alysandratos K-D, Asadi S, Zhang B, Francis K.** Brief Report: “Allergic Symptoms” in Children with Autism Spectrum Disorders. More than Meets the Eye? *J Autism Dev Disord.* 2011; 41(11): 1579–85.
206. **Theoharides T, Asadi S, Panagiotidou S.** A case series of a luteolin formulation (NeuroProtek) in children with autism spectrum disorders. *Int J Pharm.* 2012; 25(2): 317.
207. **Theoharides TC, Angelidou A, Alysandratos K-D, Zhang B, Asadi S, Francis K, et al.** Mast cell activation and autism. *Biochim Biophys Acta.* 2012; 1822(1): 34–41.
208. **Hyland K, Shoffner J, Heales SJ.** Cerebral folate deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2010; 33(5): 563–570.
209. **Chen S-W, Zhong X-S, Jiang L-N, Zheng X-Y, Xiong Y-Q, Ma S-J, et al.** Maternal autoimmune diseases and the risk of autism spectrum disorders in offspring: a systematic review and meta-analysis. *Behav Brain Res.* 2016; 296: 61–9.
210. **Ramaekers V, Sequeira JM, Quadros EV.** Clinical recognition and aspects of the cerebral folate deficiency syndromes. *Clin Chem Lab Med.* 2013; 51(3): 497–511.
211. **Chauhan A, Audhya T, Chauhan V.** Brain region-specific glutathione redox imbalance in autism. *Neurochem Res.* 2012; 37(8): 1681–9.
212. **Mouridsen S E, Rich B, Isager T, Nedergaard NJ.** Autoimmune diseases in parents of children with infantile autism: a case—control study. *Dev. Med. Child Neurol.* 2007; 49(6): 429–32.
213. **Croen LA, Qian Y, Ashwood P, Daniels JL, Fallin D, Schendel D, et al.** Family history of immune conditions and autism spectrum and developmental disorders: Findings from the study to explore early development. *Autism Res.* 2019; 12(1): 123–135.
214. **Keil A, Daniels JL, Forssen U, Hultman C, Cnattingius S, Soderberg KC, et al.** Parental autoimmune diseases associated with autism spectrum disorders in offspring. *Epidemiology.* 2010; 21(6): 805–8.
215. **Wu S, Ding Y, Wu F, Li R, Xie G, Hou J, et al.** Family history of autoimmune diseases is associated with an increased risk of autism in children: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2015; 55: 322–32.
216. **Braunschweig D, Golub MS, Koenig CM, Qi L, Pessah IN, Van De Water J, et al.** Maternal autism-associated IgG antibodies delay development and produce anxiety in a mouse gestational transfer model. *J Neuroimm.* 2012; 252(1–2):56–65.
217. **Bauman MD, Iosif AM, Ashwood P, Braunschweig D, Lee A, Schumann CM, et al.** Maternal antibodies from mothers of children with autism alter brain growth and social behavior development in the rhesus monkey. *Transl Psychiatry.* 2013; 3(7): 278.
218. **Rose S, Melnyk S, Trusty TA, Pavliv O, Seidel L, Li J, et al.** Evidence of oxidative damage and inflammation associated with low glutathione redox status in the autism brain. *Transl. Psychiatry.* 2012; 2(7): 134.
219. **Narayanan A, White CA, Saklayen S, Scaduto MJ, Carpenter AL, Abduljalil A, et al.** Effect of propranolol on functional connectivity in autism spectrum disorder—a pilot study. *Brain Imaging Behav.* 2010; 4(2): 189–97



220. **Ghanizadeh A, Berk M, Farrashbandi H, Alavi Shoushtari A, & Villagonzalo KA.** Targeting the mitochondrial electron transport chain in autism, a systematic review and synthesis of a novel therapeutic approach. *Mitochon.* 2013; 13(5): 515–9.
221. **Rose S, Frye RE, Slattery J, Wynne R, Tippett M, Melnyk S, et al.** Oxidative stress induces mitochondrial dysfunction in a subset of autistic lymphoblastoid cell. *Transl Psychiatry.* 2014; 4(4): 377.
222. **Cheng N, Rho JM, Masino SA.** Metabolic Dysfunction Underlying Autism Spectrum Disorder and Potential Treatment Approaches. *Front Mol Neurosci.* 2017; 10(3): 34.
223. **Wang Y, Picard M, & Gu Z.** Genetic Evidence for Elevated Pathogenicity of Mitochondrial DNA Heteroplasmy in Autism Spectrum Disorder. *PLoS Genetics.* 2016; 12(10): e1006391.
224. **Chen S, Li Z, He Y, Zhang F, Li H, Liao, et al.** Elevated mitochondrial DNA copy number in peripheral blood cells is associated with childhood autism. *BMC Psychiatry.* 2015; 15(1): 50.
225. **Rossignol D, & Frye R.** Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2011; 17(3): 290–314.
226. **Rose S, Bennuri SC, Murray KF, Buie T, Winter H, Frye RE.** Mitochondrial dysfunction in the gastrointestinal mucosa of children with autism: A blinded case-control study. *PLoS One.* 2017; 12(10): e0186377.
227. **Frye RE, Melnyk S, & MacFabe DF.** Unique acyl-carnitine profiles are potential biomarkers for acquired mitochondrial disease in autism spectrum disorder. *Transl Psychiatry.* 2013; 3(1): e220.
228. **Palmieri L, Persico AM.** Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: cause or effect? *Biochim Biophys Acta.* 2010; 1797(6–7): 1130–1137.
229. **Rose S, Bennuri SC, Davis JE, Wynne R, Slattery JC, Tippett M, et al.** Butyrate enhances mitochondrial function during oxidative stress in cell lines from boys with autism. *Transl Psychiatry.* 2018; 8(1): 42.
230. **Aran A, Eylon M, Harel M, Polianski L, Nemirovski A, Tepper S, et al.** Lower circulating endocannabinoid levels in children with autism spectrum disorder. *Molecular Autism* 2019; 10: 2.
231. **Pagano G, Talamanca AA, Castello G, Cordero MD, D’Ischia M, Gadaleta MN, et al.** Oxidative stress and mitochondrial dysfunction across broad-ranging pathologies: toward mitochondria-targeted clinical strategies. *Oxid Med Cell Longev.* 2014; 2014: e541230.
232. **Hardan AY, Fung LK, Libove RA, Obukhany TV, Nair S, Herzenberg LA, et al.** A Randomized Controlled Pilot Trial of Oral N-Acetylcysteine in Children with Autism. *Biol Psychiatry.* 2012; 71(11): 956–96.
233. **Bennuri SC, Rose S, & Frye RE.** Mitochondrial Dysfunction Is Inducible in Lymphoblastoid Cell Lines From Children With Autism and May Involve the TORC1 Pathway. *Front Psychiatry* 2019; 10: 269.
234. **Jagic W,** "Autonomic nervous system", in SCHMIDT A. THEWS G. (eds.), *Human Physiology* 2nd ed. Springer-Verlag New York NY. 1989: 333–70,
235. **Axelrod FB, Chelimsky GG, & Weese-Mayer DE.** Pediatric autonomic disorders. *Pediatrics.* 2006; 118(1): 309–21.
236. **Kushki A, Brian J, Dupuis A, & Anagnostou E.** Functional autonomic nervous system profile in children with autism spectrum disorder. *Mol Autism.* 2014; 5(1): 39.
237. **Ming X, Bain JM, Smith D, Brimacombe M, Gold von-Simson G, Axelrod FB.** Assessing autonomic dysfunction symptoms in children: A Pilot Study. *J Child Neurol.* 2011; 26, 420–7.
238. **Bharath R, Moodithaya SS, Bhat SU, Mirajkar AM, Shetty SB.** Comparison of Physiological and Biochemical Autonomic Indices in Children with and without Autism Spectrum Disorders. *Medicina (Kaunas).* 2019; 55(7): 346.
239. **Bricout VA, Pace M, Dumortier L, Favre-Juvin A, Guinot M.** Autonomic responses to head-up tilt test in children with autism spectrum disorders. *J Child Neurol.* 2017; 46(4): 1121–8.
240. **Ellenbroeks BA, Sengul HK.** Autism spectrum disorders: Autonomic alterations with a special focus on the heart. *Heaart Mind.* 2017; 1(2): 78–83.

241. **Bujnakova I, Ondrejka I, Mestanik M, Visnovcova Z, Mestanikova A, Hrtanek I, et al.** Autism spectrum disorder is associated with autonomic underarousal. *Physiol Res.* 2016; 65 Suppl 5: S673–82.
242. **Cetin FH, Tunca H, Guney E, Iseri E.** Neurotransmitter Systems in Autism Spectrum Disorder. In *Autism Spectrum Disorder—Recent Advances*; Intech Open: London, UK, 2015: 15–30.
243. **Kaluzna–Czaplinska J, Socha E, & Rynkowski J.** Determination of homovanillic acid and vanillylmandelic acid in urine of autistic children by gas chromatography/mass spectrometry. *Med Sci Monit.* 2010; 16(9): 445–50.
244. **Soke GN, Rosenberg SA, Hamman RF, Fingerlin T, Robinson C, Carpenter L, et al.** Brief Report: Prevalence of Self-injurious Behaviors among Children with Autism Spectrum Disorder—A Population-Based Study. *J Autism Dev Disord.* 2016 Nov;46(11):3607–3614.
245. **Nikopoulos CK, Nikopoulou–Smyrni P.** Functional behavioural assessment (FBA) and challenging behaviours; supporting behaviour change in children with Autism Spectrum Disorders (ASD). BILD (British Institute of Learning Disabilities) PBS International Research and Practice Conference, 2013.
246. **Patriquin MA, Hartwig EM, Friedman BH, Porges SW, Scarpa A.** Autonomic response in autism spectrum disorder: Relationship to social and cognitive functioning. *Biol Psychol.* 2019;145: 185–97.
247. **Keith JM, Jamieson JP, Bennetto L.** The Influence of Noise on Autonomic Arousal and Cognitive Performance in Adolescents with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord.* 2019; 49(1): 113–26.
248. **Matson JL, Mahan S, Hess JA, Fodstad JC, Neal D.** Progression of challenging behaviors in children and adolescents with Autism Spectrum Disorders as measured by the Autism Spectrum Disorders–Problem Behaviors for Children (ASDPBC). *Res Autism Spec Disord.* 2010; 4: 400–4.
249. **Kozlowski AM, Matson JL, Rieske RD.** Gender effects on challenging behaviors in children with autism spectrum disorders. *Res Autism Spectr Disord.* 2012; 6: 958–64.
250. **Matson JL, Wilkins J, Macken J.** The relationship of challenging behaviors to severity and symptoms of autism spectrum disorders. *J Mental Health Res Intel Disabil.* 2009; 2: 29–44.
251. **Holden B, Gitlesen JP.** A total population study of challenging behavior in the country of Hedmark, Norway: Prevalence, and risk markers. *Res. Autism Spectr Disord.* 2006; 27: 456–65.
252. **Matson JL, Dempsey T, Fodstad JC.** Stereotypies and repetitive/restrictive behaviours in infants with autism and pervasive developmental disorder. *Devel Neurorehabilitation.* 2009; 12: 122–7.
253. **Matson JL, Hess JA, Boisjoli JA.** Comorbid psychopathology in infants and toddlers with autism and Pervasive Developmental Disorder – Not Otherwise Specified (PDD–NOS). *Res Autism Spectr Disord.* 2010; 4: 300–4.
254. **Kozlowski AM, Matson JL.** An examination of challenging behaviors in autistic disorder versus pervasive developmental disorder not otherwise specified: Significant differences and gender effects. *Res Autism Spectr Disord.* 2012; 6: 319–25.
255. **Rattaz C, Michelon C, Baghdadli A.** Symptom severity as a risk factor for self-injurious behaviours in adolescents with autism spectrum disorders. *J Intellect Disabil Res.* 2015; 59(8): 730–41.
256. **Bronsard V, Paul C, Prey S, et al.** What are the best outcome measures for assessing quality of life in plaque type psoriasis? A systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010; 24 Suppl 2: S17–22.
257. **Narayanan A, White CA, Saklayen S, et al.** Effect of Propranolol on Functional Connectivity in Autism Spectrum Disorder—A Pilot Study. *Brain Imaging Behav.* 2011;4(2):189–97.
258. **Madden JM, Lakoma MD, Lynch FL, Rusinak D, Owen–Smith AA, Coleman KJ, et al.** Psychotropic Medication Use among Insured Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord.* 2017; 47(1): 144–54.
259. **Baeza–Velasco C, Michelon C, Rattaz C, Baghdadli A.** Are Aberrant Behavioral patterns associated with the adaptive behavior trajectories of teenagers with autism spectrum disorders? *Res Autism Spectr Disord.* 2014; 8(3): 304–11.
260. **Murata E, Mohri I, Kato–Nishimura K, Iimura J, Ogawa M, Tachibana M, et al.** Evaluation of behavioral change after adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in children with autism spectrum disorder. *Res Dev Disabil.* 2017; 65: 127–39.

261. **Hamiltona A, Marshal MP, Murray PJ.** Autism Spectrum Disorders and Menstruation. *J Adolesc Health.* 2011;49(4):443–5.
262. **Giannotti F, Cortesi F, Cerquiglini A, Vagnoni C, Valente D.** Sleep in children with autism with and without autistic regression. *J Sleep Res.* 2011; 20(2): 338–47.
263. **Buie T, Campbell DB, Fuchs GJ, et al.** Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: a consensus report. *Pediatrics.* 2010; 125: Suppl 1 :S1–18.
264. **Kilroy E, Aziz-Zadeh L, Cermak S.** Ayres Theories of Autism and Sensory Integration Revisited: What Contemporary Neuroscience Has to Say. *Brain Sciences.* 2019; 9(3): 68.
265. **Chaidez V, Hansen RL, Hertz-Picciotto I.** Gastrointestinal problems in children with autism, developmental delays or typical development. *J Autism Dev Disord.* 2014; 44(5): 1117–27.
266. **Hashim H, Abdelrahman H, Mohammed D, Karam R.** Association between plasma levels of transforming growth factor- $\beta$ 1, IL-23 and IL-17 and the severity of autism in Egyptian children. *Res. Autism Spectr Disord.* 2013; 7(1): 199–204.
267. **Ashwood P, Enstrom A, Krakowiak P, Hertz-Picciotto I, Hansen RL, Croen LA, et al.** Decreased transforming growth factor beta1 in autism: a potential link between immune dysregulation and impairment in clinical behavioral outcomes. *J Neuroimmunol.* 2008; 204(1–2): 149–53.
268. **Cohen S, Conduit R, Lockley SW, Rajaratnam SMW, Cornish KM.** The relationship between sleep and behavior in autism spectrum disorder (ASD). *J Neuroimmunol.* 2014; 6(1): 44.
269. **Veatch OJ, Sutcliffe JS, Warren ZE, Keenan BT, Potter MH, Malow BA.** Shorter sleep duration is associated with social impairment and comorbidities in ASD. *Autism Res.* 2017; 10: 1221–38.
270. **Tudor ME, Hoffman CD, Sweeney DP.** Children with autism: sleep problems and symptom severity. *Focus Autism Other Dev Disabl.* 2012; 27: 254–62.
271. **Brooks-Kayal A.** Epilepsy and autism spectrum disorders: are there common developmental mechanisms? *Brain Dev.* 2010; 32(9): 731–8.
272. **Fitzpatrick SE, Srivorakiat L, Wink LK, Pedapati EV, Erickson CA.** Aggression in autism spectrum disorder: presentation and treatment options. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016; 12: 1525–38.
273. **Fuld S.** Autism Spectrum Disorder: The Impact of Stressful and Traumatic Life Events and Implications for Clinical Practice. *Clin Soc Work J.* 2018; 46(3): 210–9.
274. **Rodriguez-Revenga L, Madrigal I, Mila M.** Prevalence Studies on Fragile X Alleles in Autism. In: Patel V, Preedy V, Martin C. (eds) *Comprehensive Guide to Autism.* Springer, New York, NY. 2014.
275. **Parisi L, Di Filippo T, Glorioso P, La Grutta S, Epifanio MS, Roccella M.** Autism spectrum disorders in children affected by Duchenne muscular dystrophy. *Minerva Pediatr.* 2018; 70(3): 233–9.
276. **Łukasik J, Patro-Gołąb B, Horvath A, Baron R, Szajewska H; SAWANTI Working Group.** Early Life Exposure to Antibiotics and Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review. *J Autism Dev Disord.* 2019; 49(9): 3866–76.
277. **Axmon A, Höglund P, Ahlström G.** Chronic Respiratory Disorders and Their Treatment among Older People with Intellectual Disability and/or Autism Spectrum Disorder in Comparison with the General Population. *Healthcare (Basel).* 2017; 5(3): 40.
278. **LeClerc S, Easley D.** Pharmacological therapies for autism spectrum disorder: a review. *P T.* 2015; 40(6): 389–97.
279. **Shedlock K, Susi A, Gorman GH, Hisle-Gorman E, Erdie-Lalena CR, Nylund CM.** Autism Spectrum Disorders and Metabolic Complications of Obesity. *J Pediatr.* 2016; 178: 183–7 el.
280. **Danzer E, Hoffman C, D'Agostino JA, Miller JS, Waqar LN, Gerdes M, et al.** Rate and Risk Factors Associated with Autism Spectrum Disorder in Congenital Diaphragmatic Hernia. *J Autism Dev Disord.* 2018; 48(6): 2112–21.
281. **Neumeyer AM, O'Rourke JA, Massa A, Lee H, Lawson EA, McDougale C J, et al.** Brief report: bone fractures in children and adults with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord.* 2015; 45(3): 881–7.
282. **Sarnat H, Samuel E, Ashkenazi-Alfasi N, Peretz B.** Oral Health Characteristics of Preschool Children with Autistic Syndrome Disorder. *J Clin Pediatr Dent.* 2016; 40(1):21–5.

283. **Vajawat M, Deepika PC.** Comparative evaluation of oral hygiene practices and oral health status in autistic and normal individuals. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2012; 2(2): 58–63.
284. **Sigmon ER, Kelleman M, Susi A, Nylund CM, Oster ME.** Congenital Heart Disease and Autism: A Case–Control Study. *Pediatrics.* 2019; 144 (5): e20184114.
285. **Padmakumar M, Van Raes E, Van Geet C, Freson K.** Blood platelet research in autism spectrum disorders: In search of biomarkers. *Res Pract Thromb Haemost.* 2019; 3(4): 566–77.
286. **Sardaar S, Qi B, Dionne–Laporte A, Rouleau GA, Rabbany R, Trakadis YJ.** Machine learning analysis of exome trios to contrast the genomic architecture of autism and schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 2020; 20(1): 92.
287. **Billeci L, Tonacci A, Tartarisco G, Ruta L, Pioggia G, Gangemi S.** Association Between Atopic Dermatitis and Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol.* 2015; 16(5): 371–88.
288. **Do B, Lynch P, Macris EM, Smyth B, Stavrinakis S, Quinn S, et al.** Systematic review and meta–analysis of the association of Autism Spectrum Disorder in visually or hearing impaired children. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2017; 37(2): 212–24.
289. **Bal VH, Kim SH, Cheong D, Lord C.** Daily living skills in individuals with autism spectrum disorder from 2 to 21 years of age. *Autism.* 2015; 19(7): 774–84.
290. **Kao YC, Kramer JM, Liljenquist K, Coster WJ.** Association between impairment, function, and daily life task management in children and adolescents with autism. *Dev Med Child Neurol.* 2015; 57(1): 68–74.
291. **Costantino MA, Bonati M.** A scoping review of interventions to supplement spoken communication for children with limited speech or language skills, *PLoS One* 2014; 9(3): e90744.
292. **Taylor LE, Swerdfeger AL, Eslick GD.** Vaccines are not associated with autism: an evidence–based meta–analysis of case–control and cohort studies. *Vaccine.* 2014; 32(29): 3623–9.
293. **Parr JR.** Does developmental regression in autism spectrum disorder have biological origins? *Dev. Med. Child Neurol.* 2017; 59(9): 889.
294. **Mikita N, Hollocks MJ, Papadopoulos AS, Aslani A, Harrison S, Leibenluft E, et al.** Irritability in boys with autism spectrum disorders: an investigation of physiological reactivity. *J Child Psychol Psychiatry.* 2015; 56(10): 1118–26.
295. **Bandini LG, Curtin C, Phillips S, Anderson SE, Maslin M, Must A.** Changes in Food Selectivity in Children with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord.* 2017; 47(2): 439–46.
296. **Ravizza SM, Solomon M, Ivry RB, Carter CS.** Restricted and repetitive behaviors in autism spectrum disorders: the relationship of attention and motor deficits. *Dev Psychopathol.* 2013; 25(3): 773–84.
297. **Hadjikhani N, Johnels JA, Zürcher NR, Lassalle A, Guillon Q, Hippolyte L, et al.** Look me in the eyes: constraining gaze in the eye–region provokes abnormally high subcortical activation in autism. *Scientific Reports,* 2017; 7 (1): 3163.
298. **Roley SS, Mailloux Z, Parham LD, Schaaf RC, Lane CJ, Cermak S.** Sensory integration and praxis patterns in children with autism. *Am. J. Occup. Ther.* 2015; 69(1): 6901220010.
299. **Kargas N, López B, Reddy V, Morris P.** The relationship between auditory processing and restricted, repetitive behaviors in adults with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord.* 2015; 45(3): 658–68.
300. **Barrow WJ, Jaworski M, Accardo PJ.** Persistent toe walking in autism. *J Child Neurol* 2011; 26(5): 619–21.
301. **Trajkovski V.** Psychological aspects of autism spectrum disorder. *Journal for ReAttach Therapy and Developmental Diversities.*



## VIII. ПРИЛОЗИ

### 1. ROCHESTER IV–ФОРМУЛАР ЗА ОПРЕДЕЛУВАЊЕ НА ЗДРАВСТВЕН СТАТУС

Со употреба на следниов формулар ќе се обезбедат информации за здравствената состојба на лицата со аутистичен спектар на нарушувања и невротипичната популација. Ве молиме користете посебен образец за секоја индивидуа. (RHSS–IV е потврдена за употреба од страна на лиценцирани професионалци од здравствената област и препорачливо е да се потполнува од страна на лице со медицинска обука). Бараните информации се утврдуваат преку интервју на родителите, негуватели на индивидуата, испитување на неговото/нејзиното здравствено досие, или преку разговор со неговите/нејзините здравствени работници. Поради тоа што информациите се доверливи, ве молиме да не ја идентификувате личноста по име во овој формулар. Ве молиме потполнете ги сите единици на формуларот само со помош на сино или црно пенкало. Не оставајте ниту една од единиците да остане празна.

#### I. Информации за личноста

1. Возраст (година) →

2. Пол → 

машки
женски

3. Висина →

4. Тежина →

5. Обем на половина

6. Со што се занимава индивидуата во текот на денот (точно проверете ги сите подточки).

<input type="checkbox"/>	Вработен
<input type="checkbox"/>	Самовработен
<input type="checkbox"/>	Невработен (но, активно бара работа)
<input type="checkbox"/>	Вклучен во програма за формални дневни услуги
<input type="checkbox"/>	Вклучен во програма за неформални дневни услуги
<input type="checkbox"/>	Програмски сениорски активности
<input type="checkbox"/>	Пензионер
<input type="checkbox"/>	Друго:

7. Со кого живее индивидуата:

<input type="checkbox"/>	Самостојно (независно)
<input type="checkbox"/>	Со семејството
<input type="checkbox"/>	Живеење со надзор и поддршка (без семејството) Колку луѓе живеат во вакви услови со поддршка?

8. Место на постојано живеалиште:

<input type="checkbox"/>	Град (голема урбана област)
<input type="checkbox"/>	Град (помала урбана област)
<input type="checkbox"/>	Рурална средина (село)
Општина:	
Држава:	

9. Доколку оваа личност има интелектуална попреченост, наведете го коефициентот на интелигенција (IQ).

<input type="checkbox"/>	IQ>85
<input type="checkbox"/>	Гранична интелигенција (IQ 70–85)
<input type="checkbox"/>	Лесна интелектуална попреченост (IQ 55–69)
<input type="checkbox"/>	Умерена интелектуална попреченост (IQ 40–54)
<input type="checkbox"/>	Тешка интелектуална попреченост (IQ 25–39)
<input type="checkbox"/>	Длабока интелектуална попреченост (IQ <25)

10. Точен IQ (доколку знаете):\_\_\_\_\_.

11. Дали индивидуата има некои од долунаведените состојби? (Ве моливе наведете ги сите).

<input type="checkbox"/>	АДД/АДХД
<input type="checkbox"/>	АСН
<input type="checkbox"/>	Церебрална парализа Доколку постои, означете за каков тип на ЦП станува збор: <input type="checkbox"/> Унилатерална спастична ЦП (зафатени се еден или повеќе екстремитети од една страна на телото) <input type="checkbox"/> Билатерална ЦП (два или повеќе екстремитети од двете страни на телото) <input type="checkbox"/> Друга (пример: дискинезија, атаксија)
<input type="checkbox"/>	Епилепсија во детството
<input type="checkbox"/>	Вродени деформитети на екстремитетите
<input type="checkbox"/>	Вродени или рано стекнати мускулни оштетувања: <input type="checkbox"/> Дишенова мускулна дистрофија <input type="checkbox"/> Миотонична дистрофија тип 1 <input type="checkbox"/> Други мускулни оштетувања: _____.

<input type="checkbox"/>	Даунов синдром
<input type="checkbox"/>	Фетален алкохолен синдром
<input type="checkbox"/>	Фрагилен X синдром
<input type="checkbox"/>	Клинефелтер синдром
<input type="checkbox"/>	Проблеми во учењето (академски вештини)
<input type="checkbox"/>	Интелектуална попреченост
<input type="checkbox"/>	Прадер–Вили синдром <input type="checkbox"/> Трисомија наследена од мајката <input type="checkbox"/> Наследна делеција
<input type="checkbox"/>	Рет синдром
<input type="checkbox"/>	Спина бифида Доколку постои, означете за каков тип станува збор: <input type="checkbox"/> Хидроцефалус со шант <input type="checkbox"/> Хидроцефалус без шант <input type="checkbox"/> Без хидроцефалус
<input type="checkbox"/>	Турет синдром
<input type="checkbox"/>	Тарнер синдром
<input type="checkbox"/>	Вилијамс синдром
<input type="checkbox"/>	Ниту еден од горенаведените синдроми
<input type="checkbox"/>	Друг синдром (прецизирајте точно): _____.

## II. Физичко здравје

12. Како би го оцениле целокупното физично здравје на личноста:

	Денес	Пред 12 месеци	Пред 24 месеци
Одлично	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Многу добро	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Добро	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

13. Дали лицето има паднато во неодамнешниот период? (означете едно од понудените одговори)

<input type="checkbox"/>	Еднаш или два пати во последниве 12 месеци
<input type="checkbox"/>	Еднаш или два пати во последниов месец
<input type="checkbox"/>	Еднаш или два пати неделно
<input type="checkbox"/>	Нема паднато во последниве 12 месеци

14. Дали лицето пуши цигари?

<input type="checkbox"/>	Да
<input type="checkbox"/>	Не

14а. Доколку Вашиот одговор е потврден, наведете колку е просечната, дневна конзумација на цигари

<input type="checkbox"/>	< 1 кутија
<input type="checkbox"/>	1–2 кутии
<input type="checkbox"/>	> 2 кутии

15. Дали индивидуата имал/а било какви несакани ефекти од медикаментозна терапија во последните 24 месеци? (доколку не, одете на 17–тото прашање)

<input type="checkbox"/>	Да
<input type="checkbox"/>	Не

16. Симптоми на неговите/нејзините несакани реакции

<input type="checkbox"/>	Промени во менталниот статус
<input type="checkbox"/>	Кожни алергии
<input type="checkbox"/>	Гастроинтестинални симптоми
<input type="checkbox"/>	Оштетувања на одот/падови
<input type="checkbox"/>	Друго (поточно):
<input type="checkbox"/>	

17. Каква е **хируршката историја** на лицето? Селектирајте ги сите промени во било кој период во текот на животот на лицето.

<input type="checkbox"/>	Нема
<input type="checkbox"/>	Отстранување на слепо црево
<input type="checkbox"/>	Цревна туба
<input type="checkbox"/>	Ресекција на црево
<input type="checkbox"/>	Репарација на скршеница
<input type="checkbox"/>	Замена на зглоб/ови
<input type="checkbox"/>	Отстранување на дојка/и
<input type="checkbox"/>	Ресекција на простата
<input type="checkbox"/>	Отстранување на коска/и и/или пршлени
<input type="checkbox"/>	Отстранување на катаракта
<input type="checkbox"/>	Операција на ‘рбетот, пример сколиоза
<input type="checkbox"/>	Друго:
<input type="checkbox"/>	

1. Доколку личноста е од женски пол, дали некогаш била бремена и дали се има породено?

<input type="checkbox"/>	Да
<input type="checkbox"/>	Не

2. Дали индивидуата користи **лекарства**?

<input type="checkbox"/>	Да
<input type="checkbox"/>	Не
<input type="checkbox"/>	Не знам/не сум сигурен/а

3. Дали индивидуата користи **витамини**?

<input type="checkbox"/>	Да
<input type="checkbox"/>	Не
<input type="checkbox"/>	Не знам/не сум сигурен/а

4. Дали индивидуата користи други **суплементи**?

<input type="checkbox"/>	Да
<input type="checkbox"/>	Не
<input type="checkbox"/>	Не знам/не сум сигурен/а

22. Дали индивидуата имал/а **несреќа или повреда** и дали била потребна итна медицинска помош во последните 24 месеци? (означете од долунаведените предлози)

<input type="checkbox"/>	Нема
<input type="checkbox"/>	Скршеница
<input type="checkbox"/>	Труење
<input type="checkbox"/>	Повреда на глава
<input type="checkbox"/>	Кожна пункција
<input type="checkbox"/>	Изгореници
<input type="checkbox"/>	Гушење
<input type="checkbox"/>	Дентална повреда/траума
<input type="checkbox"/>	Друго (поточно):
<input type="checkbox"/>	

23. Кои типови на препорачана медикаментозна терапија употребува личноста? (Ве молиме да ги погледнете шишенцата со лекови за попрецизни информации).

		Препорачано во раното детство	Прв пат препорачана терапија во последните 24 месеци	Прв пат препорачана терапија во последните 3 месеци
а.	Нема	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
б.	Антибиотици	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
в.	Астма или респираторна болест	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
г.	Констипација	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
д.	Дијабетес	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ѓ.	Нарушување на ментално здравје	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
е.	Епилепсија и/или други невролошки состојби	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ж.	Срце	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
з.	Несоница (лекови за спиење)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
с.	Болка	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
и.	Кожа (осип, егзема)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ј.	Тироидна жлезда	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
к.	Горен дел на ГИТ (чир на желудник, повраќање)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
л.	Додатоци во исхрана (суплементи)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
љ.	Друго:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
м.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
н.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### III. Здравствена состојба

24. Наведете ги проблемите на индивидуата од областа на **оралното здравје**

		Историја на болеста во раното детство	Проблемот прв пат се има јавено во последните 24 месеци	Проблемот е третиран во последните 3 месеци
а.	Нема	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
б.	Забен кариес/шуплини	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
в.	Воспалени, отечени или крварење од непцата	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
г.	Орален апсцес/инфекција	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
д.	Орални улцерации/ранички	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ѓ.	Забна болка, орална болка	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
е.	Скршен/и или изваден/и заб/и	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ж.	Проблеми со дивање	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
з.	Ограничена диета поради загуба на заб/и	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
с.	Зголемено лачење на плунка	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
и.	Сува уста (намалено лачење на плунка)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ј.	Друго:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
к.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

25. Наведете ги проблемите на индивидуата од областа на **храната** (означете ги сите проблеми од долунаведените предлози).

		Историја на болеста во раното детство	Прв пат се има јавено во последните 24 месеци	Третирано во последните 3 месеци
а.	Нема	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
б.	Зголемена тежина или прекумерна тежина	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
в.	Малнутриција–потхранетост	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
г.	Значајно ненамерно губење на тежината	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
д.	Значајно ненамерно зголемување на тежината	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ѓ.	Други:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
е.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

26. Наведете ги проблемите со **срцето и кардиоваскуларниот систем** на индивидуата (означете ги сите проблеми од долунаведените предлози).

		Историја на болеста во раното детство	Прв пат се има јавено во последните 24 месеци	Третирано во последните 3 месеци
а.	Нема	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
б.	Срцева болест исхемија (ангина пекторис)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
в.	Конгестивна срцева слабост	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
г.	Вродена срцева мана (пр. атријален септален дефект)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
д.	Периферна артериска болест	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ѓ.	Хипертензија	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
е.	Синкопа (пр. постурална хипотензија)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ж.	Болести на срцевиот ритам (пр. атријална фибрилација или др. вид аритмија)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
з.	Други:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
с.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

27. Наведете ги **болестите на крвта**.

		Историја на болеста во раното детство	Прв пат се има јавено во последните 24 месеци	Третирано во последните 3 месеци
а.	Нема	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
б.	Анемија од дефицит на железо	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
в.	Анемија која не се должи на недостаток на железо (пр. анемија на хронична болест)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
г.	Тромбоза(пр.длабока венска тромботична болест или белодробна емболија)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
д.	Други:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ѓ.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

28. Наведете ги **гинеколошките состојби** (означете ги постоечките проблеми од долу–наведените предлози).

		Историја на болеста од раѓање	Прв пат се има јавено во последните 24 месеци	Третирано во последните 3 месеци
а.	Нема	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
б.	Дизменореа	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
в.	Ендометриоза или хронична карлична болка	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
г.	Вагинитис	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
д.	Невообичаени менструални циклуси	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ѓ.	Други:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
е.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

29. Наведете ги **респираторните и белодробни заболувања** (означете ги постоечките болести од долунаведените предлози).

		Историја на болеста во раното детство	Прв пат се има јавено во последните 24 месеци	Третирано во последните 3 месеци
а.	Нема	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
б.	Алергиски ринитис	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
в.	Астма	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
г.	Хронична опструктивна белодробна болест	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
д.	Опструктивна ноќна апнеа	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ѓ.	Рестриктивна белодробна болест 2° што доведува до создавање на лузни, деформитети	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
е.	Белодробна фиброза	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ж.	Други:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
з.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
с.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

30. Наведете ги **ендокринолошките / метаболни заболувања или состојби** (означете ги постоечките болести од долунаведените предлози).

		Историја на болеста од раѓање	Прв пат се има јавено во последните 24 месеци	Третирано во последните 3 месеци
а.	Нема	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
б.	Дијабетес тип 1 (со почеток во детството)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
в.	Дијабетес тип 2 (со почеток во доцна адолесценција)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
г.	Хипотироидизам	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
д.	Хипертироидизам	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ѓ.	Дислипидемија (висок холестерол)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
е.	Синдром на зголемена отпорност на инсулин	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ж.	Други:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
з.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
с.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

31. Наведете дали личноста имала **рак** (означете го типот од долунаведените предлози).

		Историја на болеста во раното детство	Прв пат се има јавено во последните 24 месеци	Третирано во последните 3 месеци
а.	Нема	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
б.	Леукемија	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
в.	Бели дробови	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
г.	Лимфом	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
д.	Уста	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ѓ.	Кожа (не меланом)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
е.	Меланом	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ж.	Друг тип на рак:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
з.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

32. Наведете ја историјата на **инфективни болести** (означете ги постоечките болести од долунаведените предлози).

		Историја на болеста во раното детство	Прв пат се има јавено во последните 24 месеци	Третирано во последните 3 месеци
а.	Нема	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
б.	Инфекции на уринарен тракт	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
в.	Пневмонија/bronхитис	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
г.	Синуситис или инфекција на средното уво	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
д.	Целулитис–инфекција на подлабоки слоеви на кожата	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ѓ.	Херпес симплекс	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
е.	Сексуално пренослива болест (гонореја, сифилис)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ж.	Хепатит Б (хронична активна болест или носител на заболување)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
з.	Друг заразен хепатитис	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
с.	Позитивен PPD кожен тест (за туберкулоза)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
и.	Активна инфекција (туберкулоза)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ј.	Постоење на паразити	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
к.	Постоење на бактеријата хеликобактер пилори	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
л.	Конјуктивитис (розево око)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
љ.	Носител на ХИВ вирусот	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
м.	Синдром на стекнат имунолошки дефицит	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
н.	Други:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
њ.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
о.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

33. Наведете ја историјата на **кожни болести** (означете ги постоечките болести од долу–наведените предлози).

		Историја на болеста во раното детство	Прв пат се има јавено во последниве 24 месеци	Третирано во последниве 3 месеци
а.	Нема	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
б.	Габични инфекции на ноктите или заболување на кожата	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
в.	Декубитус	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
г.	Сува кожа	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
д.	Егзема или алергиски исип на кожата	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ѓ.	Оток на нога/стапало (пр. венска стаза)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
е.	Херпес зостер	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ж.	Други:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
з.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

34. Наведете ја историјата на **гастроинтестинални болести или состојби** (означете ги постоечките болести од долунаведените предлози)

		Историја на болеста во раното детство	Прв пат се има јавено во последниве 24 месеци	Третирано во последниве 3 месеци
а.	Нема	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
б.	Гастрезофагеален рефлукс (враќање на храната)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
в.	Гастричен или пептичен улкус (чир)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
г.	Констипација (запек)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
д.	Опструкција на дебело црево	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ѓ.	Цревно воспаление (пр. Кронова болест, колитис)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
е.	Целијачна болест	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ж.	Не инфективен хепатитис	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
з.	Заболувања на жолчниот меур (на пр. камен на жолчка)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
с.	Други:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
и.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ј.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
к.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



35. Наведете ја историјата на **генито–уринарни болести и бубрежни заболувања или состојби** (означете ги постоечките болести од долунаведените предлози)

		Историја на болеста во раното детство	Прв пат се има јавено во последниве 24 месеци	Третирано во последниве 3 месеци
а.	Нема	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
б.	Бенигна хиперплазија на простата	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Невроген мочен меур	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
в.	Флакциден мочен меур	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
г.	Спастичен мочен меур	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
д.	Уринарна инконтиненција	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ѓ.	Хронична бубрежна болест	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
е.	Краен стадиум на бубрежна инсуфициенција (дијализа)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ж.	Камен во бубрези	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
з.	Други:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
с.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

36. Наведете ја историјата на **мускулно–скелетни состојби** (означете ги постоечките состојби од долунаведените предлози)

		Историја на болеста во раното детство	Прв пат се има јавено во последниве 24 месеци	Третирано во последниве 3 месеци
а.	Нема	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
б.	Сколиоза	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
в.	Воспалителен артритис (пр. ревматоиден артритис)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
г.	Остеоартритис	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ѓ.	Гихт	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
е.	Хронична болка во долниот дел на грбот	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ж.	Оток на првиот прст на стапалото или друга стекната болест на стапалото	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
з.	Стеknати деформитети на зглобови или екстремитети (пр. контрактури при флексија)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
с.	Стеknато исчашување на колкот	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
и.	Болест на вратните пршлени (сублуксација или стеноза)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ј.	Тендинитис, бурзитис или миофасцијална болест	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
к.	Други:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
л.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

37. Наведете ја историјата на **очни болести или состојби** (означете ги постоечките состојби од долунаведените предлози)

		Историја на болеста од раѓање	Прв пат се има јавено во последниве 24 месеци	Третирано во последниве 3 месеци
a.	Нема	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
б.	Рефракциски грешки или астигматизам	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
в.	Страбизам	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
г.	Амблиопија	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
д.	Катаракта	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ѓ.	Глауком	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
е.	Болест на ретината (макуларна дегенерација)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ж.	Болест на корнеата (чир, абразија)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
з.	Болест на очниот капак (блефаритис)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
с.	Тешко оштетување на острината (по корекција со очила)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
и.	Други:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ј.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

38. Наведете ја историјата на **аудиолошки болести или состојби** (означете ги постоечките состојби од долунаведените предлози).

		Историја на болеста од раѓање	Прв пат се има јавено во последниве 24 месеци	Третирано во последниве 3 месеци
a.	Нема	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
б.	Кондуктивно слушно оштетување	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
в.	Сензоневрално слушно оштетување	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
г.	Запушување со серумен	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
д.	Тешко губење на слухот	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ѓ.	Други:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
е.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

39. Наведете ја историјата на **невролошки болести или состојби** (означете ги постоечките состојби од долунаведените предлози)

		Историја на болеста од раѓање	Прв пат се има јавено во последниве 24 месеци	Третирано во последниве 3 месеци
a.	Нема	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
б.	Епилепсија (одговорете го 40 прашање)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

в.	Тешки хронични главоболки (мигрена)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
г.	Мозочен удар	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
д.	Дисфагија (проблеми со голтањето)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ѓ.	Паркинсонова болест	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
е.	Деменција	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ж.	Невропатија	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
з.	Хронична вртоглавица	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
с.	Хронично растројство во одот предизви- кано од лекови (тардивна дискинезија)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
и.	Други:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ј.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
к.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

40. Колку се чести нападите кај индивидуата? Изберете само еден од понудените одговори. Прескокнете го ова прашање доколку нема напади.

<input type="checkbox"/>	Дневно	Колку?	_____
<input type="checkbox"/>	Неделно	Колку?	_____
<input type="checkbox"/>	Месечно	Колку?	_____
<input type="checkbox"/>	Годишно	Колку?	_____
<input type="checkbox"/>	Просечно		_____

41. Наведете ја историјата на **психички растројства или состојби**, единствено ако е направена дијагноза според DSM-5 или ICD-10 (означете ги постоечките состојби од долунаведените предлози)

		Историја на болеста во раното детство	Прв пат се има јавено во последните 24 месеци	Третирано во последните 3 месеци
а.	Нема	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
б.	Шизофренија	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
в.	Други психози	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
г.	Биполарно растројство	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
д.	Депресија	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ѓ.	Опсесивно-компулсивно растројство	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
е.	Анксиозност	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ж.	Пост-трауматско растројство	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
з.	Растројство на личноста	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
с.	Злоупотреба на алкохол и психо- тропни супстанции	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
и.	Нарушувања во исхраната (пр. анорексија, булимија)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ј.	Други:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
к.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
л.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## IV. Активности и функционални способности

42.

Активности и функционални способности	Самостојно	Надгледување или устен налог	Потреба од физичка помош (асистенција од друго лице)	Целосно зависен/на од друга личност
Јадење	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Облекување	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Туширање	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Употреба на тоалет	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

43. **Одење**– Ве молиме одберете едно од долунаведените предлози.

<input type="checkbox"/>	Може да се движи целосно самостојно
<input type="checkbox"/>	Може да се движи самостојно или со асистивно помагало во одредени случаи
<input type="checkbox"/>	Може да се движи самостојно или со асистивно помагало во повеќето случаи
<input type="checkbox"/>	Не може да се движи самостојно или е целосно зависен/на од асистивно помагало

44. Дали лицето употребува **помошни помагала**? Означете ги сите помагала кои се применуваат.

		Не	Повремена употреба	Секојдневна употреба
a.	Не употребува никакво помагало	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
б.	Помагало за горни екстремитети	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
в.	Помагало за долни екстремитети	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
г.	Прилагодена опрема (седиште за када, прилагоден прибор или телефон)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
д.	Слушно помагало	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ѓ.	Леки за корекција на видот	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
е.	Бастун	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ж.	Одалка со ракофат	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
з.	Инвалидска количка (електрична или мануелна)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
с.	Механички лифт (направа за кревање и трака)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
и.	Алтернативни и аугментативни помагала	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ј.	Физички промени во средината (рампи, лифтови, контролни апарати)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
к.	Други помагала:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
л.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

45. Дали лицето употребува **медицинска опрема**? Означете каква опрема се употребува.

		Не	Повремена употреба	Секојдневна употреба
a.	Не употребува никаква опрема	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
б.	Уред за континуиран притисок	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
в.	Боца за кислород	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
г.	Стимулатор на n. vagus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
д.	Уринарен катетер	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ѓ.	Чиста наизменична катетеризација	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
е.	Туба (црево) за хранење	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ж.	Пејсмејкер	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
з.	Друга опрема:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
с.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## V. Користење на здравствени услуги

46. Број на посети во примарната здравствена заштита за акутни болести во последниве 24 месеци

<input type="checkbox"/>	0
<input type="checkbox"/>	1 или 2
<input type="checkbox"/>	>3

47. Број на посети во итната медицинска помош во последниве 24 месеци

<input type="checkbox"/>	0
<input type="checkbox"/>	1 или 2
<input type="checkbox"/>	>3

48. Акутна хоспитализација во последниве 24 месеци

Број на посети	
Број на денови поминати во болнички кревет	

49. Рехабилитација или сместување во старечки дом во последниве 24 месеци

Број на посети	
Број на денови поминати во болнички кревет	

50. Број на посети во примарна стоматолошка здравствена заштита во последниве 24 месеци

<input type="checkbox"/>	0
<input type="checkbox"/>	1 или 2
<input type="checkbox"/>	>3

51. Број на посети во итната медицинска помош за укажување на помош при акутна забна болка во последниве 24 месеци

<input type="checkbox"/>	0
<input type="checkbox"/>	1 или 2
<input type="checkbox"/>	>3

52. Дали лицето имало некаква стоматолошка услуга или интервенција, односно третман во последниве 24 месеци? Означете ги сите потребни информации за услугите.

а.	Ставање пломба или поправка на заб	<input type="checkbox"/>
б.	Ставање круни и/или навлаки	<input type="checkbox"/>
в.	Терапија на забниот коренски канал	<input type="checkbox"/>
г.	Стоматолошко вадење на заб	<input type="checkbox"/>
д.	Хируршка интервенција на гингивите и лекување на парадентоза	<input type="checkbox"/>
ѓ.	Дентален апсцес или третман на орална инфекција	<input type="checkbox"/>
е.	Друг тип на орална хируршка интервенција	<input type="checkbox"/>
ж.	Поправање на забни мостови	<input type="checkbox"/>
з.	Целосни или делумни протези	<input type="checkbox"/>
с.	Чистење и поправка на мостови или протези	<input type="checkbox"/>
и.	Третман на темпоромандибуларно нарушување	<input type="checkbox"/>
ј.	Други интервенции:	<input type="checkbox"/>
к.		<input type="checkbox"/>
л.		<input type="checkbox"/>

53. Специјалистичка нега (означете ја секоја посета кај специјалист најмалку еднаш во последниве 24 месеци)

а.	Нема	<input type="checkbox"/>
б.	Психијатар	<input type="checkbox"/>
в.	Психолог	<input type="checkbox"/>
г.	Невролог	<input type="checkbox"/>
д.	Ортопед	<input type="checkbox"/>
ѓ.	Физијатар	<input type="checkbox"/>
е.	Окупационен терапевт	<input type="checkbox"/>
ж.	Логопед	<input type="checkbox"/>
з.	Друг специјалист:	<input type="checkbox"/>
с.		<input type="checkbox"/>
и.		<input type="checkbox"/>

## VI. Унапредување на здравјето

54. Дали на лицето му бил препорачан посебен диететски режим? (означете ги потребните информации)

<input type="checkbox"/>	Препорачана диета за прекумерна тежина
<input type="checkbox"/>	Препорачана диета за висок холестерол
<input type="checkbox"/>	Препорачана диета за висок крвен притисок
<input type="checkbox"/>	Препорачана диета за дијабет
<input type="checkbox"/>	Нема никаква препорачана диета

55. Дали лицето има препорачана листа на вежби од долупонудените?

<input type="checkbox"/>	Препорачани физички вежби за прекумерна тежина
<input type="checkbox"/>	Препорачани вежби за висок холестерол
<input type="checkbox"/>	Препорачана вежби за висок крвен притисок
<input type="checkbox"/>	Препорачана вежби за дијабет
<input type="checkbox"/>	Нема никакви препорачани вежби

56. Рутински здравствени прегледи и секаков вид на превенција

а.	Нема	<input type="checkbox"/>
б.	Проверка на крвниот притисок на секои 24 месеци	<input type="checkbox"/>
в.	Проверка на телесната тежина на секои 24 месеци	<input type="checkbox"/>

г.	Проверка на нивото на шеќер и скрининг на дијабетес во период на 36 месеци	<input type="checkbox"/>
д.	Проверка на видот во последните 24 месеци	<input type="checkbox"/>
ѓ.	Проверка на слухот во последните 24 месеци	<input type="checkbox"/>
е.	Проверка на мастите во крвта, во последните 3 години	<input type="checkbox"/>
ж.	Мамографија, во последните 24 месеци	<input type="checkbox"/>
з.	Колоноскопија, во последните 10 години	<input type="checkbox"/>
с.	Фекало-окултен тест на крвта, во последните 24 месеци	<input type="checkbox"/>
и.	Вакцинација против сезонски грип, во последните 24 месеци	<input type="checkbox"/>
ј.	Пневмококна вакцинација, во последните 10 години	<input type="checkbox"/>
к.	Вакцина против тетанус, во последните 10 години	<input type="checkbox"/>
л.	Вакцинација против Хепатит Б	<input type="checkbox"/>
љ.	Друго:	<input type="checkbox"/>
м.		<input type="checkbox"/>
н.		<input type="checkbox"/>
њ.		<input type="checkbox"/>
о.		<input type="checkbox"/>

57. Ве молиме напишете коментар за вашата способност за пристап до здравствена заштита на лицето.

<input type="checkbox"/>	Има вообичаена медицинска/здравствена проверка на договорен термин
<input type="checkbox"/>	Закажани термини „по потреба“
<input type="checkbox"/>	Тешкотии поради недостаток на пристапни локални здравствени ресурси
<input type="checkbox"/>	Тешкотии поради други причини (Ве молиме наведете ги причините подолу)

58. Ве молиме додадете дополнителни забелешки за здравствениот статус на лицето за кои сметате дека влијаат врз неговата/нејзината општа здравствена состојба.

---



---



---

## 2. ПРАШАЛНИК ЗА ПРЕДИЗВИКУВАЧКО ОДНЕСУВАЊЕ

Овој прашалник има за цел да утврди колку често се појавува предизвикувачкото однесување кај вашето дете и дали причината за појава на тоа предизвикувачко однесување е тесно поврзана со здравствената состојба кај вашето дете и дали истото продолжува да постои откако здравствената состојба е подобрена.

Тип на предизвикувачко однесување	Дали причината за појава на ова однесување има здравствена основа?		На скала од 1 до 5 колку сте сигурни дека причината за појава на ова однесување е поради промени во здравствената состојба?				
	Да	Не	1	2	3	4	5
Губење на претходно стекнати вештини	Да	Не	1	2	3	4	5
Зголемена иритабилност и слабо расположение	Да	Не	1	2	3	4	5
Тантруми	Да	Не	1	2	3	4	5
Фреквентно будење и проблеми со спиење	Да	Не	1	2	3	4	5
Промени во апетитиот или пребирливост во исхраната	Да	Не	1	2	3	4	5
Зголемена анксиозност и однесување за избегнување на активности	Да	Не	1	2	3	4	5
Репетитивно нишање или различни репетитивни движења	Да	Не	1	2	3	4	5
Сетилна хиперреактивност, сензитивност на светлина	Да	Не	1	2	3	4	5
Покривање на ушите со рацете	Да	Не	1	2	3	4	5
Чкрипење на заби	Да	Не	1	2	3	4	5
Барање на тактилен притисок на одредени делови од телото	Да	Не	1	2	3	4	5
Покажува одбегнувачко однесување	Да	Не	1	2	3	4	5
Агресија која се зголемува или намалува периодично	Да	Не	1	2	3	4	5
Самоповредување: касање, удирање, удирање на главата, необјаснето зголемување на самоповредување	Да	Не	1	2	3	4	5
Одење на прсти	Да	Не	1	2	3	4	5
Константно јадење/пиење/ голтање	Да	Не	1	2	3	4	5
Фацијални гримаси, тикови	Да	Не	1	2	3	4	5
Фреквентно голтање на плунка	Да	Не	1	2	3	4	5
Ставање на работи во уста: гризање/јадење на играчки храна	Да	Не	1	2	3	4	5
Однесување на тапкање: тапкање со прстите на грлото	Да	Не	1	2	3	4	5
Плачење без никаква видлива причина	Да	Не	1	2	3	4	5
Зачестена вокална експресија на плачење, викање	Да	Не	1	2	3	4	5
Агитираност: брзо чекорење напред–назад, скокање горе–долу	Да	Не	1	2	3	4	5
Зачестено трепкање, ненадејно врескање, вртење во круг и фиксиран поглед	Да	Не	1	2	3	4	5

Во овој дел наведени се неколку состојби кои доведуваат до предизвикувачко однесување но не се секогаш видливи како причинители на истото. На скала од 1 до 5 колку вие сметате дека можете да го препознаете изворот на болка како причинител на предизвикувачко однесување.

Најчести извори на болка и дискомфорт	Дали овие причинители би довеле од предизвикувачко однесување кај вашето дете		На скала од 1 до 5 каде 1 е најмалку а 5 најмногу, колку добро можете да ги препознаете дадените причинители како главен фактор за појава на предизвикувачкото однесување				
	Да	Не	1	2	3	4	5
Главоболка	Да	Не	1	2	3	4	5
Болка во ушите	Да	Не	1	2	3	4	5
Забоболка	Да	Не	1	2	3	4	5
Воспалено грло	Да	Не	1	2	3	4	5
Гастритис	Да	Не	1	2	3	4	5
Колитис	Да	Не	1	2	3	4	5
Мека или тврда столица	Да	Не	1	2	3	4	5
Мускулно-скелетна повреда	Да	Не	1	2	3	4	5
Епи напади	Да	Не	1	2	3	4	5
Алергиски реакции	Да	Не	1	2	3	4	5