

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
PREHRAMBENO-TEHNOLOŠKI FAKULTET OSIJEK

Esma Karahmet Farhat

**ISPITIVANJE POVEZANOSTI KVALITETE PREHRANE I
STATUSA VITAMINA B12 SA KVALITETOM SPAVANJA
KOD DJECE S POREMEĆAJIMA IZ SPEKTRA AUTIZMA**

DOKTORSKI RAD

Osijek, svibanj, 2025.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DOKTORSKI RAD

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek
Doktorski studij Prehrambena tehnologija i nutricionizam
Smjer: Nutricionizam

Zavod za ispitivanje hrane i prehrane
Katedra za prehranu
Franje Kuhača 18, 31000 Osijek, Hrvatska
UDK:

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti
Znanstveno polje: Nutricionizam
Znanstvena grana: Dijetoterapija
Tema rada: prihvaćena je na VII. sjednici Fakultetskog vijeća Prehrambeno-tehnološkog fakulteta Osijek održanoj 29. travnja 2024. godine.
Mentor: prof. dr. sc. Ines Banjari

ISPITIVANJE POVEZANOSTI KVALITETE PREHRANE I STATUSA VITAMINA B12 SA KVALITETOM SPAVANJA KOD DJECE S POREMEĆAJIMA IZ SPEKTRA AUTIZMA Esma Karahmet Farhat, 0113150710

Sažetak:

Poremećaji iz spektra autizma (PSA) predstavljaju cjeloživotno neurorazvojno stanje koje na globalnom nivou ima pojavnost oko 1%. Glavni simptomi su teškoće u verbalizaciji i govoru, ponavljajući obrasci ponašanja, senzorička osjetljivost a moguć je i poremećaj motorike. Tri do četiri puta je učestaliji kod dječaka u odnosu na djevojčice, a osim genetskog i okolišni čimbenici imaju jak utjecaj na ekspresiju stanja. Osnovni cilj ovog istraživanja bio je analizirati utjecaj kvalitete prehrane, odrediti antiinflamacijski indeks prehrane i status vitamina B12 na kvalitetu spavanja kod djece s PSA. Provedeno je presječno prospektivno istraživanje na djeci s dijagnozom PSA u dobi od 3 do 19 godina ($11,1 \pm 5,3$ godina) s područja Osječko-baranjske županije. Prosječna dob djece u trenutku postavljanja dijagnoze PSA je bila $3,5 \pm 1,4$ godine, a 30,6% djece s PSA imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu. 72,2% djece s PSA ocijenjeni su kao izbirljivi u pogledu hrane, a najizraženija žudnja je za slatkijima i šećerom. 13,9% djece je na posebnom režimu prehrane, trećina djece ima prehranu koju karakterizira visokog upalni potencijal. 90,6% djece ima prehranu koju karakterizira visokog upalni potencijal. Deficit vitamina B12 i folne kiseline u serumu potvrđen je kod 3,7% djece no lošu kvalitetu spavanja ima 25% djece. Snižen homocistein je utvrđen kod 33,3% djece, a isti se dovodi u vezu sa smanjenim antioksidacijskim kapacitetom. Ovo je potvrđeno kod svih 100% djece određivanjem ukupnog antioksidacijskog kapaciteta (FRAP i DPPH metodama). Rezultati ukazuju na potrebu kreiranja individualnih planova prehrane i suplementacije koji će biti usmjereni na kliničku sliku PSA.

Ključne riječi: djeca; poremećaji iz spektra autizma; vitamin B12; kvaliteta spavanja; kvaliteta prehrane

Rad sadrži: 92 stranica
17 slika
11 tablica
3 priloga
170 literaturnih referenci

Jezik izvornika: hrvatski

Sastav Povjerenstva za ocjenu:

1.	prof. emer. dr. sc. Midhat Jašić	predsjednik
2.	izv. prof. dr. sc. Irzada Taljić	član
3.	doc. dr. sc. Snežana Barjaktarović Labović	član
4.	prof. dr. sc. Tomislav Klapac	zamjena člana

Datum obrane: 2025.

Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Prehrambeno-tehnološkog fakulteta Osijek, Rektoratu Sveučilišta u Osijeku, Nacionalnoj i sveučilišnoj knjižnici u Zagrebu te u Gradskoj i sveučilišnoj knjižnici u Osijeku

BASIC DOCUMENTATION CARD

DOCTORAL THESIS

Josip Juraj Strossmayer University of Osijek
Faculty of Food Technology Osijek
Doctoral Study Food Technology and Nutrition
Department of Food and Nutrition Research
Subdepartment of Nutrition
Franje Kuhača 18, HR-31000 Osijek, Croatia
UDC:

Scientific area: Biotechnical sciences
Scientific field: Nutrition
Thesis subject was approved by the Faculty Council of the Faculty of Food Technology at its session no. VII held on 29 April 2024.
Mentor: Ines Banjari, PhD, Professor

ANALYSIS OF RELATIONSHIP BETWEEN DIET QUALITY AND VITAMIN B12 STATUS ON SLEEP QUALITY IN CHILDREN WITH AUTISM SPECTRUM DISORDERS Esma Karahmet Farhat, 0113150710

Summary:

Autism spectrum disorder (ASD) is a lifelong neurodevelopmental condition with an incidence of around 1% globally. The main symptoms are difficulties in verbalization and speech, repetitive patterns of behaviour, sensory sensitivity and possible motor disorders. It occurs three to four times more often in boys than in girls, and in addition to genetics, environmental factors strongly influence the expression of the condition. This research aimed to analyze the impact of diet quality to determine the dietary inflammatory index (DII) and vitamin B12 status on sleep quality in children with ASD. A cross-sectional prosperity study was conducted on children diagnosed with ASD between the ages of 3 and 19 (11.1 ± 5.3 years) from Osijek-Baranja County. The average age of diagnosis of the child with ASD was 3.5 ± 1.4 years, and 30.6% of children with ASD had a positive family history. 72.2% of children with ASD were rated as picky eaters, and the most pronounced craving is for sweets and sugar. 13.9% are on a special diet, one-third of the children have too low daily energy intake, and one-third of the children have too high daily energy intake. Two-thirds eat diet with a high inflammatory potential. Vitamin B12 and folic acid deficiency in serum was confirmed in 3.7% of the subjects, but poor sleep quality was reported in 25% of the subjects. Low homocysteine was found in 33.3% of the children, which is associated with reduced antioxidant capacity. This was confirmed for 100% of the children by determining the total antioxidant capacity (FRAP and DPPH methods). The results indicate the need to create individual diet and supplementation plans that will focus on the clinical presentation of ASD.

Key words: Children; Autism Spectrum Disorders; vitamin B12; sleep quality; diet quality

Thesis contains: 92 pages
17 figures
11 tables
3 supplements
170 references

Original in: Croatian

Review (Evaluation) committee:

1.	Midhat Jašić, PhD, prof. emer.	chair person
2.	Irzada Taljić, PhD, associate prof.	member
3.	Snežana Barjaktarović Labović, PhD, assistant prof.	member
4.	Tomislav Klapac, PhD, prof.	stand-in

Defense date: 2025

Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in Library of the Faculty of Food Technology Osijek, University of Osijek; Rector's office, University of Osijek; University Library in Zagreb and in University Library in Osijek

DOKTORSKI RAD JAVNO JE OBRANJEN DANA

Pred Povjerenstvom za obranu doktorskog rada:

- | | | | |
|----|---|-------------|----------|
| 1. | prof. emer. dr. sc. Midhat Jašić | predsjednik | <hr/> |
| | | | (potpis) |
| 2. | izv. prof. dr. sc. Irzada Taljić | član | <hr/> |
| | | | (potpis) |
| | doc. dr. sc. Snežana | | |
| 3. | Barjaktarović Labović | član | <hr/> |
| | | | (potpis) |

Zahvaljujem se mojoj mentorici Ines Banjari na nesebičnom prenosu znanja, podršci i mentorstvu kroz period doktorskih studija.

Zahvaljujem se mojoj obitelji za podršku i razumijevanje.

Ovaj rad je nastao u želji da svijet bude bolje mjesto za djecu s PSA.

Sadržaj

1. UVOD.....	1
2. TEORIJSKI DIO	5
2.1. POREMEĆAJI IZ SPEKTRA AUTIZMA.....	6
2.2. EPIDEMIOLOŠKI PODATCI.....	7
2.3. ETIOLOGIJA PSA.....	8
2.4. ULOGA EPIGENETIKE U ETIOLOGIJI PSA	11
2.5. PRIDRUŽENE BOLESTI I STANJA	15
2.6. PATOFIZIOLOŠKE KARAKTERISTIKE PSA	17
2.7. ULOGA OKSIDATIVNOG STRESA U PSA.....	18
2.8. ULOGA OSI MOZAK-CRIJEVA U PSA.....	20
2.9. PREHRAMBENE NAVIKE DJECE S PSA.....	25
2.10. NUTRITIVNI STATUS DJECE S PSA	26
2.11. ŽIVOTNE NAVIKE DJECE S PSA.....	28
3. EKSPERIMENTALNI DIO	31
3.1. ZADATAK.....	32
3.2. ISPITANICI.....	33
3.3. METODE.....	34
3.3.1. Regrutacija ispitanika	34
3.3.2. Način provođenja istraživanja	35
3.4. OBRADA REZULTATA	38
4. REZULTATI I RASPRAVA.....	39
4.1.1. Karakteristike roditelja djece s PSA.....	40
4.1.2. Prehrana i suplementacija roditelja prije i tijekom trudnoće	45
4.1.3. Životne navike roditelja djece s PSA	48
4.1.4. Karakteristike djece s PSA	50
4.1.5. Nutritivni status i kvaliteta prehrane djece s PSA	52
4.1.6. Analiza seruma djece s PSA.....	63
4.1.7. Suplementacija i deficiti vitamina i minerala kod djece s PSA.....	68
4.1.8. Zdravstveni status djece s PSA i pridružene bolesti.....	69
4.1.9. Kvaliteta spavanja djece s PSA	71
5. ZAKLJUČCI.....	75
6. LITERATURA.....	79
7. PRILOZI.....	93

Popis oznaka, kratica i simbola

ADHD	Poremećaj pažnje i hiperaktivnošću
ADOS	<i>eng. Autism Diagnostic Observation Schedule</i>
ALT	Alanin aminotransferaza
APA	Američka udruga za psihijatriju (<i>eng. American Psychiatric Association</i>)
AST	Aspartat aminotransferaza
CARS	Skala za ocjenu autizma u djetinjstvu (<i>eng. Childhood Autism Rating Scale</i>)
CAT	Katalaza
CC	Kreatin kinaza
CDC	Centar za kontrolu i prevenciju bolesti (<i>eng. Center for Disease Control and Prevention</i>)
DII	Dijetetski inflamatorni indeks (<i>eng. Dietary Inflammatory Index</i>)
DHA	Dokozaheksaenska kiselina
DNK	Deoksiribonukleinska kiselina
DSM	Dijagnostičkom i statističkom priručniku za mentalne poremećaje
EEG	Elektroencefalogram
EPA	Eikozapentaenska kiselina
FFQ	Upitnik učestalosti konzumacije namirnica (<i>eng. Food frequency questionnaire</i>)
GABA	Gama-amino-buterna kiselina
GSH-Px	Glutation peroksidaza
HPA	Hipotalamus – hipofiza – nadbubrežna žlijezda osovina
HZJZ	Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo
ICSI	Intracitoplazmatska injekcija
LDL	Lipoproteinske čestice niske gustoće
LPS	Lipopolisaharidi
MMR	Cjepivo protiv ospica, zaušnjaka i rubeole
MPO	Medicinski potpomognuta oplodnja
PCOS	Sindrom policističnih jajnika
PFAS	Polifluorirane alkilirane tvari
PSA	Poremećaj iz spektra autizma

RES	Reaktivne elektrofilne vrste
RH	Republika Hrvatska
RHS	Reaktivne halogene vrste
RNK	Ribonukleinska kiselina
RNS	Reaktivne vrste dušika
RONs	Reaktivne vrste kisika i dušika
ROS	Reaktivne vrste kisika
RSS	Reaktivne vrste sumpora
SAD	Sjedinjenje Američke Države
SAH	S – adenzil homocistein
SAM	S – adenzil metionin
SCFA	Kratko lančane masne kiseline
SLOS	Smith-Lemli-Opitz Sindrom
SOD	Superoksid dismutaza
SZO	Svjetska zdravstvena organizacija
Zn	Cink

1. UVOD

Poremećaj iz spektra autizma (PSA) ili skraćeno autizam, je cjeloživotno neurorazvojno stanje koje označava široku lepezu stanja i težine simptoma istih. Glavne karakteristike PSA su teškoće u verbalizaciji i govoru, ponavljajući obrasci ponašanja, senzorička osjetljivost a moguć je i poremećaj motorike. Simptomi se uočavaju još u ranom djetinjstvu do treće godine života (Talantseva et al. 2023), a mogu varirati od blagih do vrlo teških koji onemogućavaju samostalno funkcioniranje djeteta (Lord et al. 2018). Američka udruga za psihijatriju (*eng. American Psychiatric Association, APA*) je u svojoj zadnjoj verziji Dijagnostičkog i statističkog priručnika za mentalne poremećaje (DSM-5), svrstala PSA u kategoriju stanja s ograničenim socijalnim vještinama u kombinaciji s teškoćama govora, a ne kao bolest (Lord et al. 2018). Broj djece s PSA kontinuirano raste od 1970-e, a broj varira u različitim dijelovima svijeta (Talantseva et al. 2023; Mutluer et al. 2022).

PSA najčešće koegzistira s neurološkim poremećajima, intelektualnim teškoćama, preosjetljivosti ili neosjetljivosti na okolinu, poremećajem pažnje i genetskim mutacijama koje mogu rezultirati teškim bolestima (Lord et al. 2020). Prateći zdravstveni problemi odnose se na poremećaj spavanja (Hirota and King 2023), prisustvo kroničnih bolesti (šećerne bolesti, debljine, anksioznosti i depresije) (Casanova et al. 2020), gastrointestinalnih bolesti i poremećaj funkcioniranja imunološkog sustava (Tye et al. 2019a). Oko 75% djece s PSA imaju makar jedan komorbidet (Khachadourian et al. 2023), a studija provedena u Švedskoj otkrila je da pola djece s PSA starije od 9 godina ima četiri ili više komorbiditeta (Casanova et al. 2020), što značajno utječe na kvalitetu života djece i skrbnika, ali i troškove života i zdravstvene skrbi.

Etiologija PSA leži u interakciji genetskih i okolišnih faktora, a mogu se manifestirati tijekom intrauterinog razvoja, poroda i u prvim godinama života (Jia and Li 2023). Studije na blizancima ukazuju na dominantnost genetske predispozicije u razvoju PSA (jednojajčani blizanci u oko 92% oba razviju PSA, dok dvojajčani u samo 10%) (Yoon et al. 2020). S druge strane, veliki porast broja novootkrivenih slučajeva djece s PSA ukazuju na jak utjecaj okolišnih faktora u samoj etiologiji PSA (Taylor et al. 2020).

Prehrana ima veliki utjecaj na opće zdravlje, težinu simptoma, kvalitetu sna, nutritivni status i razvoj pridruženih bolesti kod djece s PSA. Adekvatnom prehranom moguće je prevenirati razvoj pridruženih bolesti i umanjiti simptome PSA (Nogay and Nahikian-Nelms 2023). Cilj ovog rada bio je steći uvid u nutritivni status, naročito status vitamina B9, B12 i homocisteina, prehrambenih navika djece s PSA u Republici Hrvatskoj, točnije Osječko-Baranjskoj županiji, te utvrditi povezanost kvalitete prehrane s kvalitetom sna djece s PSA.

2. TEORIJSKI DIO

2.1. POREMEĆAJI IZ SPEKTRA AUTIZMA

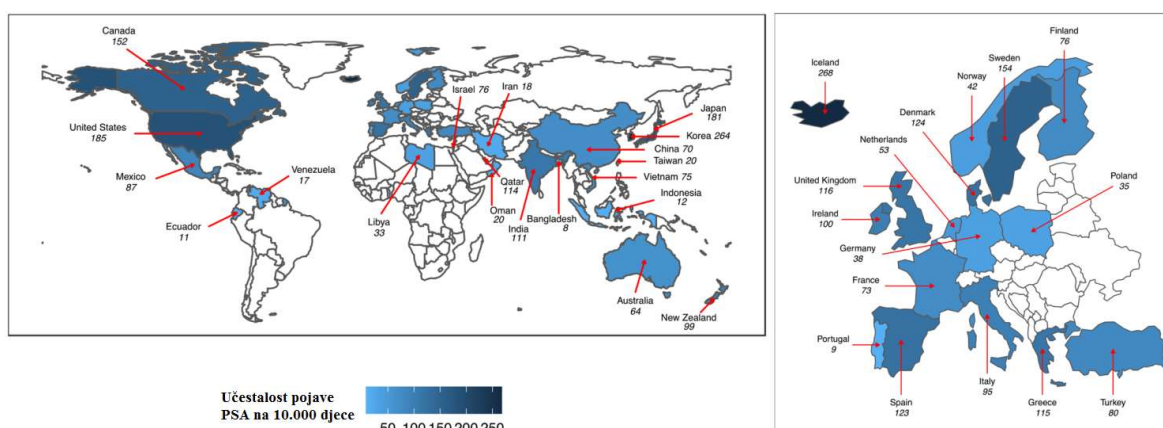
Pojam „autizam“ (*grč. ja*) u znanost uveo je švicarski psiholog Eugen Bleuler davne 1911. godine, kako bi opisao stanje introverta duboko povučenih u sebe, otpornih na promjene i sklonih ponavljajućim frazama i obrascima ponašanja (Rowland 2020). Liječnik Leo Kanner, davne 1943. godine, bavio se proučavanjem 11 visoko inteligentne djece koja su imala potrebu za samoćom i konzistentnim životnim uvjetima. On je posumnjao da su rođeni bez mogućnosti emocionalnog povezivanja s okolinom i ljudima, te time uveo proučavanje opisanog stanja u medicinu (Thapar and Rutter 2021). Sam pojam, dijagnostički alati i kriteriji su se u mnogome promijenili kroz vrijeme, što je doprinijelo i učinkovitije prepoznavanju simptoma te rezultiralo proširenjem naziva u „poremećaj iz spektra autizma“ (PSA). Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) i Američkoj udruzi za psihijatriju (APA) u zadnjoj verziji Dijagnostičkog i statističkog priručnika za mentalne poremećaje (DSM-5) PSA predstavlja stanje, a ne bolest (Thapar and Rutter 2021; Lord et al. 2018). PSA se svrstava u skupinu progresivnih neurorazvojnih poremećaja koje perzistira kroz odraslu dob. Glavne karakteristike PSA su izostanak, kašnjenje ili teškoće govora, otežano stupanje u društvenu interakciju, teško uspostavljanje društvenih kontakata, preosjetljivost ili neosjetljivost na podražaje iz okoline, te ponavljajući i rigidni obrasci ponašanja (Cola et al. 2020). Osobe s PSA teško prihvaćaju promjene okoline, ljudi, prehrane i navika (Sauer et al. 2021). Danas se u PSA svrstavaju autistični poremećaj, Aspergerov sindrom, dezintegrativni poremećaj u djetinjstvu i pervazivni razvojni poremećaj (Esposito et al. 2021).

To je cjeloživotno stanje koje se prepoznaje i dijagnosticira u ranom djetinjstvu. Najraniji period kada se uočavaju simptomi PSA jeste oko osam mjeseci starosti djeteta, a dijagnoza se najčešće postavlja u dobi 24 – 36 mjeseci starosti djeteta (Hyman et al. 2020; Cristiano et al. 2018). Najranije postavljanje dijagnoze PSA je između 18 – 24 mjeseca (Zeidan et al. 2022). Ranije prepoznavanje i postavljanje dijagnoze omogućava raniju intervenciju i bolju predikciju za uspjeh, korekciju simptoma te prevenciju pridruženih bolesti. Zlatni standard u dijagnostici PSA jeste tzv. skala Raspored dijagnostičkih promatranja autizma (*eng. Autism Diagnostic Observation Schedule, ADOS*). Za djecu starosti do 30 mjeseci u upotrebi je ADOS-T (*eng. Autism Diagnostic Observation Schedule—Toddler Module*) (Brewer, Young, and Lucas 2020). Preporuka Američkog Centra za kontrolu i prevenciju bolesti (*eng. Center for Disease Control and Prevention (CDC)*) jeste upotreba CARS skale (*eng. Childhood Autism Rating Scale*) za djecu do 6 godina starosti (Moon et al. 2019). Procijenjena vrijednost ukupnih troškova

zdravstvene njege i skrbi, školovanja i edukacije, te pratećih troškova po osobi s PSA su između 1,2 – 1,4 milijuna američkih dolara godišnje (Salari et al. 2022).

2.2. EPIDEMIOLOŠKI PODATCI

Procjene su da u SAD-u živi oko pet milijuna ljudi s PSA, a učestalost pojave je od 70-ih godina prošlog stoljeća do danas porasla s 0,005 – 0,007% na oko 1,85% (Talentseva et al. 2023; Lord et al. 2018). Prema podacima Američkog Centra za kontrolu i prevenciju bolesti iz 2020. godine učestalost pojave PSA u SAD-u iznosi oko 2,77% (Maenner et al. 2023). Europski prosjek pojavnosti PSA varira od 0,3 – 1,2% (Mutluer et al. 2022), u Italiji iznosi oko 1,15% (Salari et al. 2022), Rumunjskoj oko 1,4% (Sacco et al. 2022), dok najveći broj osoba s PSA u Europi ima Island oko 2,68% (**Slika 1**) (Fombonne, MacFarlane, and Salem 2021). Smatra se da je PSA češći u populaciji djece kavaskog porijekla u usporedbi s Afro-Amerikancima i Latino-Amerikancima (Hodges, Fealko, and Soares 2020). Procjene Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) su da u Republici Hrvatskoj (RH) živi oko 3000 osoba s nekim od poremećaja iz spektra, pretežno djece (Stošić, Frey Škrinjar, and Preece 2020), što se uklapa u svjetski prosjek koji prema SZO iznosi između 0,76 – 1% (Hodges, Fealko, and Soares 2020). Točan broj djece i osoba s PSA nije poznat zbog neadekvatne ocjene i procjene stanja, te pogrešnih dijagnoza (Hodges, Fealko, and Soares 2020). Istraživanje na nivou SAD-a iz 2015. godine utvrdilo je da kod određenog broja djece dijagnoza PSA je pogrešno postavljena, te da se naknadno utvrdilo da se radi o drugim stanjima ili oboljenjima. Slično istraživanje provedeno je u Njemačkoj 2016. godine, gdje je prema epidemiološkim podacima u periodu 2006 – 2012 došlo do porasta broja slučajeva djece s PSA za oko 70%. Istraživanje je ukazalo na veliki broj pogrešnih dijagnoza, te da veliki broj navedene djece ima niži kvocijent inteligencije, teškoće s učenjem i fokusom ili ADHD prije nego PSA (Rowland 2020). Nažalost, podaci o broju djece i ukupnom broju osoba s PSA za zemlje koje nisu članice EU nisu dostupni.



Slika 1 Prikaz učestalosti broja osoba s PSA u svijetu (slika lijevo), uz prikaz učestalosti broja osoba s PSA u Europi (slika desno) (Fombonne, MacFarlane, and Salem 2021).

PSA se tri do četiri puta češće sreće u muškoj populaciji u odnosu na žensku (Mutluer et al. 2022; Maenner 2023). Potencijalnim razlogom za navedenu pojavu smatra se upravo drugačija simptomatologija PSA kod dječaka i djevojčica, te da su djevojčice neadekvatno procijenjene i dijagnoza izostaje (Hodges, Fealko, and Soares 2020). Mehanizam kompenzacije i prikrivanja simptoma kod ženske populacije je primijećen i opisan najčešće u društvenoj interakciji, pa se može reći da se djevojčice s PSA ponašaju bez razlike u odnosu na neurotipične djevojčice. Navedena pojava se povezuje s visokom razinom stresa i anksioznosti, što rezultira narušenim mentalnim zdravljem u odrasloj dobi (Cola et al. 2020). S druge strane, određena istraživanja smatraju da ne postoje spolne razlike u manifestaciji simptoma PSA (Mayes, Castagna, and Waschbusch 2020). Iako dječaci u većem broju slučajeva imaju PSA u odnosu na djevojčice, koeficijent inteligencije kod dječaka s PSA je viši je u odnosu na djevojčice s PSA (Zeidan et al. 2022).

2.3. ETIOLOGIJA PSA

Uzrokom PSA na samim počecima smatrani su roditelji, prvenstveno majke. Znanost je ponudila teoriju da su grube majke odgovorne za nastanak PSA, te da disfunkcionalno roditeljstvo rezultira neurorazvojnim poremećajima (Steinman 2020). Prilikom opisa autizma liječnik Kanner je smatrao da je stanje isključivo urođeno i genetski determinirano. Prva istraživanja na polju autizma na blizancima potvrdila su navedenu teoriju. Prošlo je jako puno

vremena dok se teorija i spoznaje o etiologiji nastanka i razvoja PSA nisu proširile i dobile današnje razmjere koje uključuju i genetsku predispoziciju i okolišne faktore (Thapar and Rutter 2021). Danas se zna da je svega 5 - 10% slučajeva PSA uzrokovano isključivo teškim genetskim mutacijama. S druge strane, određene genetski uzrokovane bolesti i defekti mogu imati istu simptomatologiju kao i PSA, ali ne zadovoljavaju kriterije da bi bili svrstani i u PSA (Steinman 2020).

Oko 800 gena, stotine kromosomskih aberacija, delecije i mikrolelecije, translokacije i insercije detektirani su i okarakterizirani kao genetski uzročnici PSA. Geni povezani s PSA većinski kodiraju neurotransmitere, njihove receptore, metabolizme uključujući i energetske metabolizam, signalne puteve, sintezu proteinskih molekula koje su okidači razvoja karcinoma, hormone porijeklom iz mozga, neuro-ligande, mitohondrijalnu disfunkciju, metilaciju i epigenetske promjene na molekuli DNK i RNK (Genovese and Butler 2023). S obzirom da dječaci češće imaju PSA, Y kromosom se smatra predisponirajućim faktorom da razvoj PSA (Zeidan et al. 2022). Uzroke PSA, s obzirom na vrijeme izlaganja i nastajanja možemo okvirno podijeliti na tri razdoblja:

- Prekonceptijski, koji se odnosi na zdravstveni status i način života roditelja prije začeća. Tu su ključni psihijatrijsko i metaboličko zdravlje, potom status uhranjenosti tj. prekomjerna tjelesna masa i pretilost, upalni status i autoimune bolesti roditelja (Hisle-Gorman et al. 2018).
- Intrauterini (Period tijekom trudnoće) i porod.
Za ovaj period rizik od razvoja PSA povećavaju imunološki odgovor majčinog organizma, autoimune bolesti, celijakija, sindrom policističnih jajnika (PCOS), debljina, šećerna bolest, povišen krvni tlak, bakterijske i virusne infekcije, smanjena funkcija štitne žlijezde, astma, anemija, epilepsija, uzimanje lijekova poput Navaproata, antidepresiva (inhibitora ponovne pohrane serotonina) i neuroleptika, te intrauterini zastoj u razvoju. Porođaj i način dolaska na svijet, također, mogu biti faktori rizika za razvoj PSA. Naime, komplikacije porođaja, prijevremeno rođenje, niska porođajna masa, carski rez, fetalni stres, predugo vrijeme porođaja i višeploidne trudnoće povećavaju rizik pojave PSA kod djeteta (Hisle-Gorman et al. 2018).
- Period nakon rođenja do treće godine života

Intrauterini zastoj u razvoju posljedica je nepovoljnih dešavanja u maternici koji rezultiraju nedovoljnim dotokom kisika i hranjivih tvari do fetusa. Dakle, fetus nema optimalne uvjete za rast i razvoj, i da dosegne svoju punu zrelost. Uzrok ove pojave nije jasan, ali rizik je veći kod

trudnica s hipertenzijom, nedovoljnim unosom hrane, konzumacijom cigareta, izlaganjem polutantima iz okoliša i teškim infekcijama tijekom trudnoće (Conde-Agudelo et al. 2013). U razvijenim zemljama svijeta prevladava mišljenje da je uzrok intrauterinog zastoja u razvoju pojava insuficijencija maternice (Monteagudo-Sánchez et al. 2019). U oko 26% slučajeva rezultira intrauterinom smrću, oko 53% prijevremenim porođajem a visok je broj i mrtvorodne djece. Na preživjelu novorođenčad, intrauterini zastoj u razvoj ostavlja neurološke posljedice, skloni su neurorazvojnim poremećajima, javljaju se teškoće s učenjem i društvenom interakcijom, a u odrasloj dobi izloženi su većem riziku od šećerne bolesti, povišenog krvnog tlaka i koronarne bolesti arterija. Prethodno navedeni simptomi posljedica su zastoja u razvoju kore velikog mozga, malog mozga, moždanog stabla, smanjenog volumena sive mase mozga i gliju stanica (Sacchi et al. 2021; Conde-Agudelo et al. 2013). Prekomjerna izloženost trudnice endokrinim disruptorima poput polifluoriranih alkiliranih tvari (*eng. PFAS*) vodi ka smanjenju globalne metilacije, metilacije na razini maternice i povećanja volumena mozga fetusa (Xie et al. 2024). Ne postoje pouzdani biomarkeri koji mogu predvidjeti intrauterini zastoj u razvoju (Conde-Agudelo et al. 2013).

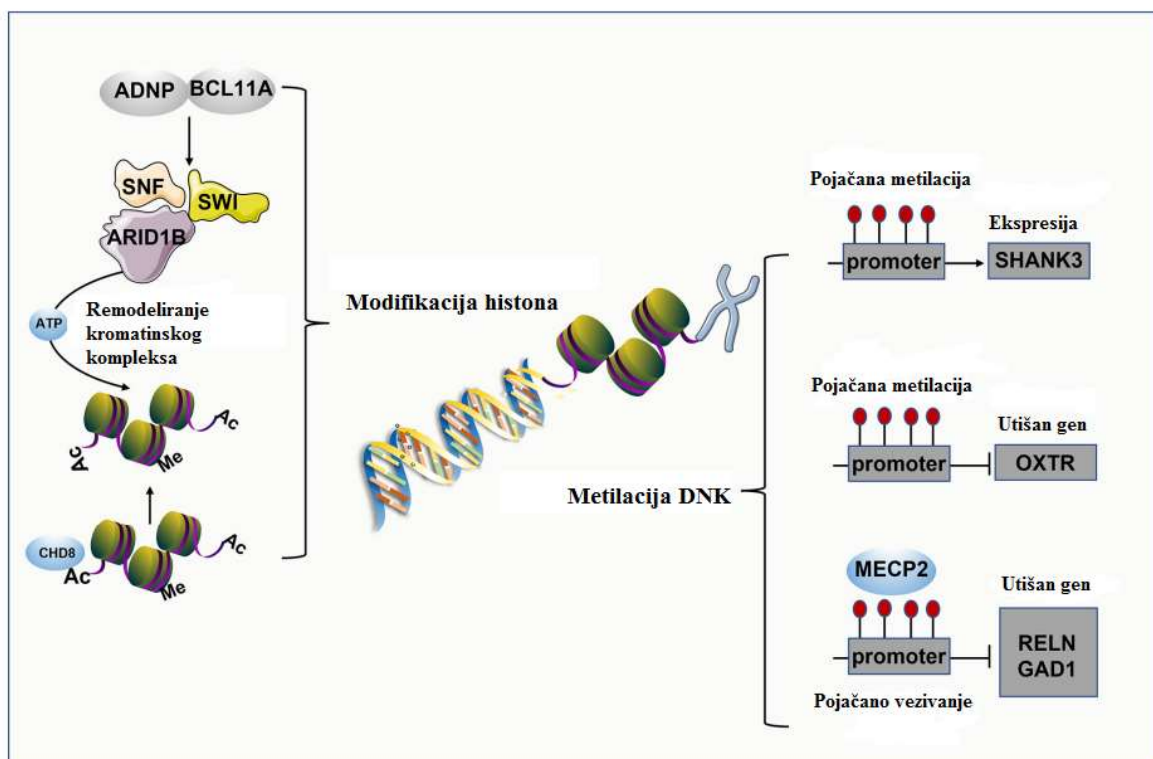
Okolišni faktori dominantno su uzrok PSA, s omjerom 80:20 u odnosu na gene. To ostvaruju direktnim ili indirektnim djelovanjem na gene (Wang et al. 2023). U okolišne uzročnike koji povećavaju rizik od nastanka PSA svrstavaju se:

- Starosna dob tj. godine roditelja prije začeća. Majke mlađe od 25 godina i starije od 35 godina nose veći rizik za djecu da razviju simptome PSA.
- Način života roditelja prije začeća, a djeteta nakon rođenja što se povezuje s razinom stresa, kvalitetom prehrane, sna, fizičkom aktivnosti
- Prehrana i nutritivni status (naročito deficiti vitamina i minerala) roditelja prije začeća i tijekom trudnoće, a kod djeteta nakon rođenja utječe da li je dijete dojeno majčinim mlijekom ili hranjeno adaptiranom formulom
- Konzumacija alkohola i cigareta, pa čak i pasivna izloženost duhanskom dimu tijekom fetalnog razvoja
- Uživanje opojnih droga tijekom fetalnog razvoja djeteta
- Intoksikacije teškim metalima, pesticidima i bisfenolom A tijekom fetalnog razvoja (Genovese and Butler 2023; Wang et al. 2023; Hisle-Gorman et al. 2018). Izloženost bisfenolu A smanjuje razinu metilacije BDNF gena koji je odgovoran za preživljavanje, diferencijaciju i rast neurona i formiranje sinapsi (Srikantha and Mohajeri 2019).

Od 1998. godine na znanstvenoj sceni je i ideja dr. Wakefield-a koji je predložio teoriju o povezanosti cjepiva protiv ospica, zaušnjaka i rubeole (MMR) s razvojem autističnog enterokolitisa. Ideja o povezanosti javila se nakon što je osam roditelja i liječnika prijavilo pogoršanje neuroloških i gastrointestinalnih tegoba kod djece s PSA nakon što su primili MMR cjepivo. Navedena teorija nije znanstveno potvrđena sa statističkom značajnosti na većem broju djece s PSA, ali je dobila veliki medijski publicitet i prihvaćenost od strane širokih masa (DeStefano and Shimabukuro 2019).

2.4. ULOGA EPIGENETIKE U ETIOLOGIJI PSA

Epigenetske promjene na molekuli DNK područje su gdje okolišni faktori ostvaruju svoj utjecaj na genetsku podlogu organizma. Podaci o broju slučajeva djece s PSA koji su uzrokovani isključivo genetskom predispozicijom variraju u istraživanjima i iznose između 15 – 35% (Wiśniowiecka-Kowalnik and Nowakowska 2019; Khogeer, AboMansour, and Mohammed 2022). Za ostale slučajeve se smatra da su uzrokovani ekspoziciji okolišnim faktorima, tj. epigenetskim faktorima i modifikacijama. Dakle, epigenetski mehanizmi ne mijenjaju genetski materijal, nego djeluju na njega mijenjajući ekspresiju gena, indirektno mijenjajući anatomiju mozga i ispoljavajući simptomatologiju PSA (Wiśniowiecka-Kowalnik and Nowakowska 2019). Postoji nekoliko mehanizama epigenetskog utjecaja na DNK, a to su: modifikacija histona, metilacija, genomsko utiskivanje i ne-kodirajuća RNK (Khogeer, AboMansour, and Mohammed 2022) (**Slika 2**). Navedeni mehanizmi utječu na sinaptičku aktivnost, dijeljenje i diferenciranje stanica, razvoj živčanog sustava i sintezu proteinskih molekula u organizmu (Khogeer, AboMansour, and Mohammed 2022). Epigenetski markeri u ovom slučaju predstavljaju različito metilirane regije molekule DNK, na određenim mjestima hipometilirane dok na određenim mjestima pojačane metilacije (Khogeer, AboMansour, and Mohammed 2022). Kod osoba s PSA uočene su abnormalnosti u metilaciji gena kore velikog mozga i malom mozgu (Fetit et al. 2021). Mikro-RNK koja je važna za ekspresiju gena i razvoj centralnog živčanog sustava, pokazuje u tri svoje varijante pojačanu aktivnost, a u pet od 42 varijante koje su prisutne u ljudskom organizmu smanjenu aktivnost kod osoba s PSA. Stoga i mikro-RNK predstavlja epigenetski marker za PSA (Wiśniowiecka-Kowalnik and Nowakowska 2019).



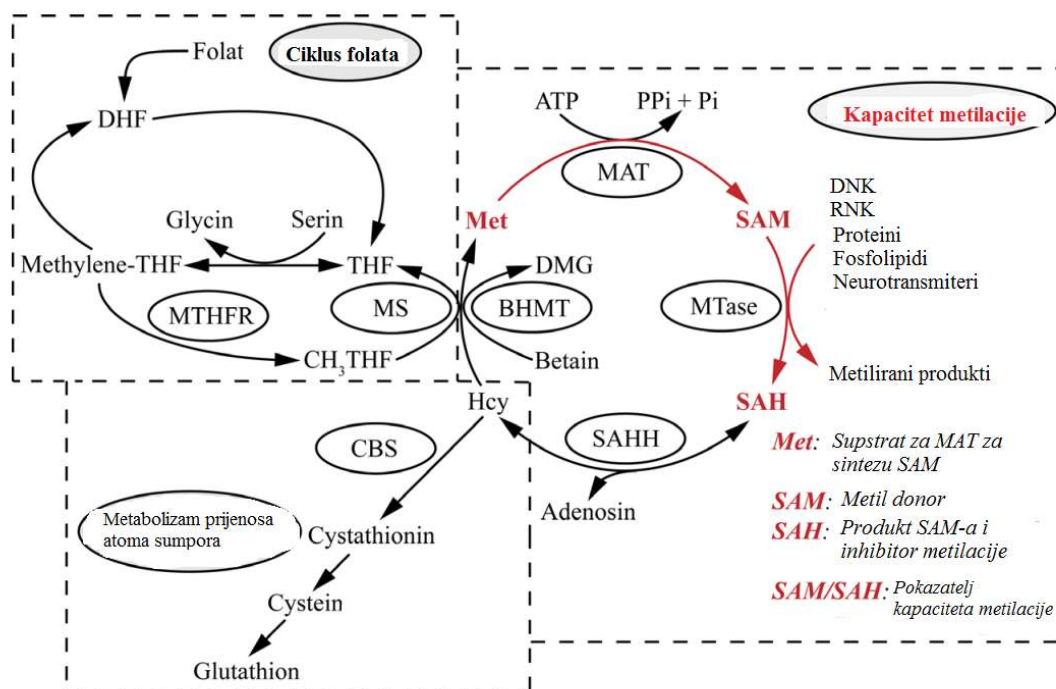
Slika 2 Prikaz epigenetskih modifikacija molekule DNK u etiologiji nastanka PSA.

Prvi mehanizam predstavlja modifikaciju histona tj. remodeliranja kromatinskog kompleksa što onemogućava transkripciju gena; a drugi mehanizam predstavlja metilaciju DNK tj. u ovisnosti za koji se gen veže metilna skupina, određena skupina gena (SHANK3) će pojačati ekspresiju ili se pak utišati poput gena za oksitocinske receptore OXTR (Wang et al. 2023).

Dugotrajni nedostatak cinka (Zn) tijekom trudnoće predstavlja epigenetski faktor povećanog rizika za razvoj PSA kod djeteta. Zn je ključan mineral za rast i razvoj tijekom intrauterinog perioda, pravilan razvoj živčanog sustava, uspostavljanje i stabilnost sinapsi, te uspostavljanje funkcije regulatornih proteina u sinapsama tzv. SHANK proteina. Zn se skladišti u presinaptičkim vezikulama zajedno s glutamatom i usmjerava aktivnost ekscitirajućih neurona. Kronični nedostatak Zn tijekom trudnoće i nakon rođenja kod djece uzrokuje poremećaj razvoja hipokampusa, poremećaj rada ekscitirajućih neurona, dispepsiju, loš imunitet, usporen rast i razvoj, usporeno zarastanje rana, neurodegenerativne i neurorazvojne bolesti uključujući i PSA. Zn je kofaktor enzima metaloproteinaza koje vrše eliminaciju teških metala iz organizma, pa se njegov deficit odražava i na eliminacijske procese [35(Bakthavachalu, Kannan, and Qoronfleh 2020)]. Osim Zn, deficiti željeza, folata, vitamina D i omega-3 masnih kiselina tijekom

intrauterinog razvoja mogu voditi ka neurorazvojnim poremećajima uključujući PSA. Zato su prehrana i nutritivni status trudnice jako važan faktor rizika i epigenetski okidači za PSA (Sauer et al. 2021).

Najvažniji epigenetski mehanizam koji utječe na ekspresiju gena, transkripciju RNK i sintezu proteina je metilacija. Ona predstavlja proces alkilacije kojim se jedan proton zamjenjuje metil skupinom (Guo, Ding, and Li 2020). Ključni metil donori su vitamini B skupine i to B6, B9 i B12, potom kolin, betain i metionin. Oni su uključeni u metabolički ciklus S-adenozil metionina (SAM) koji je univerzalni metil donor za molekulu DNK i metilaciju histona (Bekdash 2023; Guo, Ding, and Li 2020). Nakon doniranja metil skupine SAM prelazi u oblik S – adenozil homocistein (SAH) koji zaustavlja daljnji proces metilacije. Omjer SAM/SAH određuje stanični kapacitet metilacije (**Slika 3**) (Guo, Ding, and Li 2020). Metil donori imaju neuroprotektivno djelovanje. Izlaganje stresorima tijekom ranog perioda i razvoja mozga može dovesti do izmijenjene ekspresije gena koji reguliraju odgovor na stres kroz rad osovine hipotalamus – hipofiza – nadbubrežna žlijezda (HPA) i značajno utjecati na razvoj kognitivnih i intelektualnih sposobnosti. Istraživanja na animalnim modelima su pokazala da dodavanje metil donora može pozitivno utjecati na ponašanje jedinki koje su tijekom fetalnog programiranja bile izložene stresorima (Bekdash 2023). Istraživanje na štakorima potvrdilo je da i u odrasloj dobi suplementacija metil donorima u trajanju od četiri tjedna ima anksiolitičko i antidepresivno djelovanje, kao i pozitivan učinak na zdravlje krvožilnog sustava (Bekdash 2023).



Slika 3 Prikaz ciklusa nastanka SAM-a u staničnoj metilaciji

(Legenda: ATP, adenzin trifosfat; BHMT, betain–homocistein metiltransferaza; CBS, cistation beta sintaza; DHF, dihidrofolat; DMG, dimetilglicin; MAT, metionin adenziltransferaza; Met, metionin; MS, metionin sintaza; MTase, metiltransferaza; MTHFR, 5,10-metilenetetrahidrofolat reduktaza; Pi, anorganski fosfat; PPi, pirofosforna kiselina; SAH, S-adenozil homocistein; SAHH, S-adenozilhomocistein hidrolaza; SAM, S-adenozilmetionin; THF, tetrahidrofolat (Guo, Ding, and Li 2020)).

Metilacija se odvija tijekom intrauterinog perioda i nakon rođenja. Metilirane regije DNK mogu određeni period života egzistirati ali nisu fiksne. Suvremena znanost sve više interesa daje načinu poroda i smatra ga ključnim momentom epigenetskih promjena u životu jedinke. Smatra se da način poroda može usmjeriti genom novorođenčeta u pravcu zdravlja ili bolesti. Od 1990. godine do danas broj carskih rezova je porastao sa 7% na 21%, a predviđanja su da će do 2030. godine svaki treći porod biti carskim rezom. Vaginalni porod ima nekoliko ključnih prednosti za zdravlje novorođenčeta u odnosu na carski rez, a to su: viša razina hormona stresa koji pripremaju novorođenčce za novu sredinu i disanje, zasijavanje digestivnog trakta mikroorganizmima i veća raznolikost mikroflore kroz život, te jači imunitet. Djeca rođena carskim rezom sklonija su autoimunim i neurorazvojnim bolestima uključujući i PSA (Krumpolec et al. 2024). Epigenetske promjene u spolnim stanicama roditelja nasljedne su i mogu biti uzrokom manifestacije PSA. EARLI kohortno longitudinalno istraživanje je

potvrdilo da epigenetske promjene spermija mogu biti okidač pojave PSA kod trogodišnje djece (Feinberg et al. 2024). Epigenetske promjene nasljeđuju se transgeneracijski i predstavljaju vid memorije i adaptacije na uvjete života u okolini (Ge and Brickner 2024).

2.5. PRIDRUŽENE BOLESTI I STANJA

Određeni genetski poremećaji, uključujući i poremećaje broja kromosoma, poput fragilnog X kromosoma, Rett-ovog sindroma, Down sindroma, tuberozne skleroze i slično, obično uz glavnu dijagnozu razviju i PSA, kao prateće stanje (Hodges, Fealko, and Soares 2020; Thapar and Rutter 2021). S druge strane, uz PSA najčešće prateće bolesti jesu poremećaj rada crijeva, opstipacije, crijevna disbioza (Cristiano et al. 2018), povećana tjelesna masa i debljina (Khachadourian et al. 2023), promjene raspoloženja, anksioznost i depresija (Zaboski and Storch 2018), suicidalne misli i sklonost ka samoozljeđivanju (Genovese and Butler 2023), poremećaj spavanja (Leader et al. 2022), opsesivno-kompulzivni poremećaj, poremećaj ličnosti (Rinaldi et al. 2021), epilepsija i poremećaj pažnje (Thapar and Rutter 2021), rodna disforija (Genovese and Butler 2023), poremećaj rada imunološkog sustava (Tye et al. 2019b). Smatra se da 70 - 75% djece s PSA imaju jednu prateću bolest (Leader et al. 2022), a istraživanje provedeno u Švedskoj na populaciji djece s PSA starijom od 9 godina potvrdilo je da njih oko 50% imaju četiri ili više pratećih bolesti (Casanova et al. 2020). Prateće bolesti značajno umanjuju kvalitetu života djece i obitelji djece s PSA, te povećavaju troškove liječenja i tretiranja istih (Tye et al. 2019b). U 2015-oj godini troškovi liječenja pratećih bolesti djece s PSA u SAD-u su iznosili oko 270 milijardi američkih dolara (Salari et al. 2022).

Gastrointestinalne tegobe ima 9 - 90% djece s PSA, a odnose se na nadimanje, opstipacije ili dijareje, bol u trbuhu i želučani refluks. Prethodno navedeni simptomi posljedica su narušene funkcije sluznice crijeva, enteričkog živčanog sustava i crijeвне disbioze. Istraživanja su pokazala značajnu povezanost gastrointestinalnih tegoba kod djece s PSA s poremećajem spavanja, agresivnim ponašanjem, depresijom, govorom i intelektualnim vještinama (Leader et al. 2022). Gastrointestinalne tegobe povezane su s mutacijom nekoliko gena CHD8, NOS1, FOXP1 i TCF4, i češće se javljaju kod djece s PSA u odnosu na neurotipične vršnjake (Mathew et al. 2024). Uočena je i povezanost između dojenačkih kolika i pojave PSA u oko 19,9% slučajeva (Tye et al. 2019b). Upalne bolesti crijeva povezane su s genetskom predispozicijom i češće se javljaju kod djece s PSA (Mathew et al. 2024).

Trećina djece s PSA imaju intelektualne teškoće i ograničenja (Wiśniewiecka-Kowalnik and Nowakowska 2019). 30% djece s PSA uopće ne razviju govor (Genovese and Butler 2023). Anksioznost, depresija, poremećaj pažnje i fokusa vrlo često su zanemareni u obradi djece s PSA. Između 11 – 84% djece ima prethodno navedene pridružene bolesti, što se farmakološki tretira i nije zanemarivo jer ima značajan utjecaj na kvalitetu života (Leader et al. 2022). Epilepsija je češća kod djece s PSA koja imaju genetske poremećaje i javlja se u oko 50% slučajeva, za razliku od djece s PSA koja nemaju genetske poremećaje gdje je pojavnost epilepsije zabilježena u 25 – 30% slučajeva. Rutinski pregledi elektroencefalogramom (EEG) moždane kore djece s PSA koja imaju kognitivni deficit rezultirali su u oko 60% slučajeva abnormalnim snimkom EEG-a i cerebralnim lezijama, iako djeca nisu imala manifestaciju epilepsije (Tye et al. 2019b).

Poremećaj spavanja javlja se kod 50 – 80% djece s PSA u usporedbi sa neurotipičnom djecom gdje se javlja u 9 – 50% slučajeva. Poremećaj spavanja odnose se na dulje vrijeme koje je potrebno da dijete utone u san, često noćno buđenje, apneja u snu, narušen cirkadijani ritam, mjesečarenje, narušene faze spavanja, kratko vrijeme spavanja i jutarnji umor (Mazzone et al. 2018). U doba adolescencije djeca s PSA obično iskuse dnevnu pospanost, a noću ne mogu zaspati (Tye et al. 2019b). San je iznimno važan za razvoj mozga djece, razvoj kognitivnih i motoričkih funkcija, ali i regenerativne funkcije organizma. Poremećaj kvalitete sna negativno utječe na društvene interakcije, poremećaj lučenja neurotransmitera (serotonin, melatonin, GABA), razvoj anksioznosti, depresije i poremećaj pažnje i koncentracije u čak 40 – 70 % slučajeva. Neadekvatna kvaliteta sna ima uzročno-posljedičnu vezu s razvojem pridruženih bolesti i pogoršanjem općih simptoma, ali i kvalitetom života djece i obitelji djece s PSA (Tye et al. 2019b). U svrhu farmakološkog liječenja nesаницe i poremećaja spavanja kod djece s PSA, lijek koji je najduže ispitivan i testiran jeste melatonin (Mazzone et al. 2018).

Do sada je potvrđeno oko 1400 neuroloških i neurometaboličkih stanja koja mogu pogoršati PSA kod djece (Genovese and Butler 2023). Na razini živčanog sustava uočen je disbalans između ekscitirajućih i inhibirajućih neurona, što rezultira zastojem u razvoju mozga, smanjenu plastičnost mozga i njegovih funkcija. Metabolizam masnih kiselina i kolesterola ima važnu ulogu u radu živčanog sustava i prijenosu živčanih impulsa. Osobe sa Smith-Lemli-Opitz Sindromom (SLOS) koje imaju urođeni defekt u biosintezi kolesterola predisponirane su za razvoj PSA (Esposito et al. 2021). Anksioznost, depresija i smanjene intelektualne sposobnosti kod djece s PSA povezuju se i sa sniženim vrijednostima ukupnog kolesterola u serumu (Benachenhou et al. 2019). Transport i prijenos kolesterola u organizmu vrši se putem

lipoproteinskih čestica, koje transportiraju i masne kiseline (Esposito et al. 2021). Za stabilnost i funkciju staničnih membrana naročito su bitne polinezasićene masne kiseline (omega-3 masne kiseline), pa njihova koncentracija u organizmu može osim na funkcionalnost značajno utjecati i na razinu upale u organizmu, oksidativnog stresa, imunost i neuoroplastičnost. Deficit omega-3 masnih kiselina potvrđen je kod pacijenata s psihijatrijskim bolestima i PSA (de Andrade Wobido et al. 2022). Razlozi su brojni a visoka selektivnost u prehrani i smanjen unos omega-3 masnih kiselina su među važnijim razlozima za navedeni deficit (de Andrade Wobido et al. 2022). Njihovom suplementacijom samostalno ili u kombinaciji s vitaminom D može dovesti do ublažavanja i korekcije simptoma PSA (Mazahery et al. 2019).

2.6. PATOFIZIOLOŠKE KARAKTERISTIKE PSA

Na organskoj razini, djece s PSA nosi niz metaboličkih i patofizioloških odstupanja u odnosu na neurotipične vršnjake. Kako bi se utvrdilo što se događa u živčanom sustavu, provedene su postmortem analize mozga djece s PSA. Uočene su promjene na nivou imunološkog tkiva u živčanom sustavu, tj. glija stanica i astrocita, što vodi povećanju stupnja neuroinflamacije. Anatomske abnormalnosti na razini mozga djece s PSA uočene su na lateralnom okcipitalnom, medijalnom i centralnom režnju mozgu, potom bazalnim ganglijama i desnom parijetalnom operkulumu. Ukupan volumen mozga je povećan kao i intrakranijalni tlak, no gustoća stanica živčanog tkiva je ista kao kod neurotipične djece istog uzrasta i spola. Povećan volumen mozga se pojavljuje kod 15,7% djece s PSA prilikom rođenja u odnosu na 3% neurotipične djece (Bonnet-Brilhault et al. 2018; Sauer et al. 2021). Kod odraslih s PSA nisu potvrđene promjene na razini malog mozga, amigdale, hipokampusu kao ni povećanje intrakranijalnog tlaka na reprezentativnom uzorku. Predložena teorija koja objašnjava navedenu pojavu jeste da tijekom odrastanja dolazi do degradacije živčanog tkiva (Sauer et al. 2021; Fetit et al. 2021). Osim navedenih abnormalnosti, najvažnija je promjena građe Purkinjeovih stanica i oštećenje sinapsi što rezultira disbalansom između ekscitirajućih i inhibirajućih neurona (Sauer et al. 2021). Broj nikotinskih receptora α -4 i β -2 na nivou kore velikog mozga i malog mozga je smanjen kod djece s PSA za 65 – 73%. Smanjen je i broj estrogenskih receptora, receptora aromataza, GABA receptora, broj oksitocinskih receptora varira dok je broj glukokortikoidnih i mineralnokortikoidnih receptora smanjen na nivou živčanog tkiva (Fetit et al. 2021). Magnetna rezonanca je potvrdila da je kritični period za razvoj mozga djece s PSA do navršene četvrte godine života (Fetit et al. 2021).

Na staničnom nivou u PSA opisana je snižena razina ATP-a i povišena razina čestica reaktivnih vrsta kisika (*eng. ROS*), tj. povećan oksidativni stres u stanici, što vodi mitohondrijalnoj disfunkciji koja je zajednička karakteristika metaboličkih i imunoloških bolesti (Sidenkova 2023; Castora 2019). Mitohondrijalna disfunkcija se javlja kod 30 – 80% djece s PSA, kod 20% je povezana s laktoacidozom, a potpuni defekt mitohondrijalnog respiratornog lanca je prisutan kod približno 5% djece s PSA i predstavlja bolest mitohondrija. Važni biomarkeri mitohondrijalne disfunkcije su povišena razina laktata, piruvata, omjera laktat/piruvat, alanina, amonijaka, te jetrenih proba kreatin kinaze (CC), alanin aminotransferaze (ALT) i aspartat aminotransferaze (AST), a snižena vrijednost kreatinina. Bolest mitohondrija usko je povezana s kašnjenjem u razvoju, mišićnom slabosti, perifernim neuropatijama, endokrinološkim poremećajima, epilepsijom i poremećajima rada probavnog trakta (Frye 2020). Predloženi tretman za mitohondrijalnu disfunkciju jesu kofaktori poput koenzima Q10, ubikvinona, svih vitamina B skupine a naročito metil-folata i metil-kobalamina, N-acetil cisteina, antioksidanata poput α -liponske kiseline, vitamina C i E, te minerala Zn i L-karnitina. Za djecu s PSA koja imaju mitohondrijalnu disfunkciju i epilepsiju predložen je i keto režim prehrane. Kod oko 50% djece dolazi do redukcije simptoma i općeg poboljšanja stanja (Frye 2020).

2.7. ULOGA OKSIDATIVNOG STRESA U PSA

Pojam oksidativnog stresa u medicinsku znanost uveden je 1985. godine i predstavlja koncept poremećaja ravnoteže između prooksidativnih i antioksidativnih molekula. Prooksidativne molekule su slobodni radikali, koji mogu nastati i u samoj stanici, a glavna obilježja su im jedan nespareni elektron u vanjskom omotaču i visoka reaktivnost. Tu se ubrajaju ROS-ovi, reaktivne vrste dušika (*eng. RNS*), reaktivne vrste kisika i dušika (*eng. RONS*), reaktivne vrste sumpora (*eng. RSS*), reaktivne elektrofilne vrste (*eng. RES*) i reaktivne halogene vrste (*eng. RHS*). RONS molekule mogu biti endogenog porijekla poput nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (*eng. NADPH*) oksidaza, mijeloperoksidaza, lipoksigenaza i angiotenzin II. NADPH sudjeluje u staničnom disanju i ima ulogu transporta atoma kisika. Hidroksil radikali su jako reaktivni i vežu se za fosfolipide iz stanične membrane. Egzogene RONS molekule unosimo u organizam putem vode, zraka, lijekova (ciklosporin, gentamicin, takrolimus i bleomicin), duhanskog dima, alkohola i hrane (naročito dimljene, pržene u dubokom ulju, kontaminirane teškim metalima i slično) (Liguori et al. 2018; Sies 2020).

Mala razina prooksidativnih molekula u organizmu je poželjna, djeluje ciljano i sudjeluje u aktivaciji antioksidativnih enzima u organizmu. Ravnotežu narušava velika količina prooksidativnih molekula u organizmu i uvodi u stanje oksidativnog stresa. Oksidativni stres djeluje na sve strukturne molekule proteina, lipida, masnih i nukleinskih kiselina u organizmu. Molekule koje štite organizam od oksidativnog stresa su antioksidansi, a mogu biti endogeni (enzimski i neenzimski) i egzogeni (Sies 2020; Liguori et al. 2018). Endogeni enzimski antioksidansi su superoksid dismutaza (*eng. SOD*), katalaza (*eng. CAT*), glutation peroksidaza (*eng. GSH-Px*), glutation-S-transferaza i glukoza-6-fosfat dehidrogenaza. Od neenzimskih antioksidanasa najvažniji su albumin i mokraćna kiselina koji predstavljaju 85% antioksidativnog kapaciteta krvne plazme, potom vitamin E, bilirubin i β -karoten. U egzogene antioksidanse ubrajaju se vitamini C i E, potom derivati stilbena (resveratrol, fenolna kiselina i flavonoidi), Zn i selen te N-actil cistein (Liguori et al. 2018).

Oksidativni stres ima važnu ulogu u neurobiologiji PSA jer vodi ka oksidaciji proteinskih molekula i DNK, smanjenoj metilaciji DNK, povećanju razine upale u organizmu, lipidnoj peroksidaciji, slabijem imunitetu i epigenetskoj disregulaciji. Mozak je najveći potrošač kisika u organizmu, pa se zbog toga nakuplja velika količina ROS čestica u različitim režnjevima mozga što doprinosi rastu oksidativnog stresa i stupnju težine simptoma PSA (Pangrazzi, Balasco, and Bozzi 2020). Težina gastrointestinalnih simptoma pozitivno korelira s razinom oksidativnog stresa kod djece s PSA. Studije se potvrdile da djeca s PSA imaju jako niske stanične i serumske razine reduciranog glutationa, smanjen omjer reduciranog i oksidiranog glutationa u odnosu na neurotipične vršnjake istog uzrasta i spola, te se u nekim slučajevima povezuje s okolišnim izlaganjem teškim metalima, najčešće živi (Bjørklund et al. 2020). Potvrđene su i niske razine selen, Zn, vitamina A, C, E i polinezasićenih masnih kiselina, te visoku razinu oksidacije fosfolipida u staničnom zidu i narušenu arhitekturu membrane eritrocita. Niska razina oksidativnog stresa i ROS-ova nastaju prilikom staničnog disanja u mitohondrijama. Mitohondrijalna disfunkcija povezana je i sa endoplazmatskim retikulumom i povećanjem oksidativnog stresa. Da bi se nastali oksidativni stres i razina ROS-ova smanjio dolazi do aktivacije jetrenih enzima prve faze tzv. citokroma (CYP), potom antioksidativnih enzima i nuklearnog faktora Nrf2. Nrf2 zajedno s proteinskom tvorevinom Kelch igra ključnu ulogu u etiologiji neurodegenerativnih bolesti uključujući i PSA (Bjørklund et al. 2020).

Kod mlađe djece s PSA potvrđena je viša razina lipidne peroksidacije što vodi oksidativnom stresu. Dokazana je snižena razina endogenih antioksidativnih kapaciteta organizma. Uvođenjem suplementacije antioksidansima u što ranijoj dobi poboljšava krajnji ishod i ukupne

simptome PSA. Visoke doze vitamina C, betaina i folinične kiseline primijenjene kod djece s PSA u trajanju od tri tjedna rezultirale su snižavanjem oksidativnog stresa. Snižen homocistein, reducirani glutathion i amino kiseline koje sadrže sumpor ukazuje na manje efikasan enzimski put trans sulfuracije kod djece s PSA. Povećana razina oksidativnog stresa narušava i smanjuje energetske metabolizam i efikasnost, a aktualne studije ukazuju na povezanost između crijevne disbioze, lučenja propionata i oksidativnog stresa kod djece s PSA (Björklund et al. 2020). Razina oksidativnog stresa kod djece s PSA pozitivno korelira s deficitom vitamina D (Savas, Sayar, and Kara 2024). 75% djece s PSA imaju deficit vitamina D (Jia and Li 2023).

2.8. ULOGA OSI MOZAK-CRIJEVA U PSA

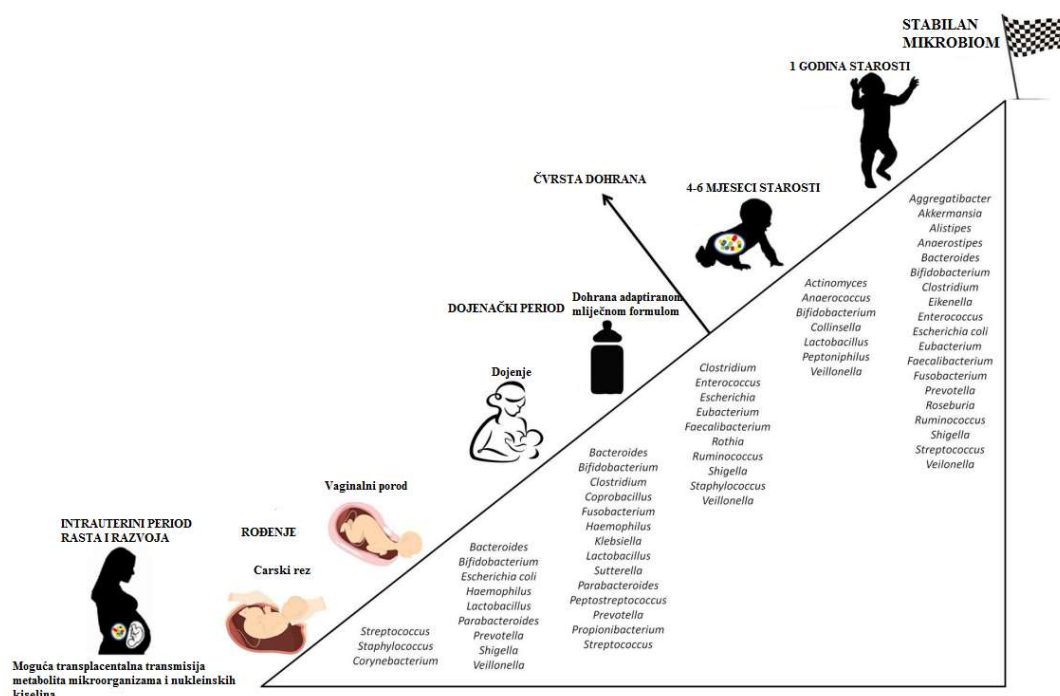
Veza između živčanog sustava, odnosno mozga i crijeva je dvosmjerna i uzajamna, a cilj joj je prijenos informacija putem živaca i signalnih molekula u oba smjera. Probavna cijev predstavlja most između unutrašnjosti organizma, svega što nas okružuje i što unosimo u organizam. Na razini crijeva postoje tri nivoa zaštite od okolnih faktora: crijevna sluznica tj. epitel crijeva sačinjen uglavnom od enterocita, crijevna mikrobiota i stanice imunološkog tkiva (Wiertsema et al. 2021). Probavna cijev je dom za milijarde mikroorganizama koji su raspoređeni od usta do rektuma, s najvećom gustoćom naseljenosti u debelom crijevu. Mikroorganizmi su važan suučesnik svih fizioloških funkcija crijeva, zato je jako važan broj, sastav i raznolikost mikroorganizama. Stanje u kojem se naruši neki od prethodno navedenih parametara zove se crijevna disbioza i doprinosi razvoju upalnih bolesti crijeva, otežava sazrijevanje živčanog sustava, ubrzava razvoj kroničnih stanja i bolesti organizma uključujući i PSA. Crijevna disbioza se povezuje sa svim već spomenutim poremećajima rada probavnog trakta kod djece s PSA, od nadimanja, opstipacije ili dijareje, povraćanja, bolova u trbuhu, želučanog refluksa do alergija na hranu (Srikantha and Mohajeri 2019).

Crijevna mikrobiota predstavlja sve živuće bakterije, viruse i gljivice u crijevima koji žive u sinergiji sa organizmom domaćina (Wiertsema et al. 2021). Štite domaćina od patogenih vrsta, predstavljajući vid imuniteta za njega. Na sastav mikrobiote utječu spol, starost, prehrana, godišnje doba, upotreba lijekova naročito antibiotika, stres, okolišni faktori, izloženost polutantima i teškim metalima – što se označava kao ekspozicija. Mirobiom se formira od rođenja i način poroda, hranjenja (dojenje ili dohrana adaptiranim mlijekom) i uvođenje čvrste dohrane značajno utječu na oblikovanje mikrobioma. Najzdraviji oblik crijevne mikrobiote imaju djeca rođena vaginalno, a potom dojena majčinim mlijekom. Oko treće godine života

postiže se stabilnost mikrobioma (**Slika 4**) (Puricelli et al. 2022). Studija provedena u Švedskoj na 2,6 milijuna djece rođenih vaginalno i carskim rezom utvrdila je da djeca rođena carskim rezom imaju manje raznolikost i zdravu mikrobiotu i 20% viši rizik razvoj PSA u odnosu na vaginalno rođenu djecu (Srikantha and Mohajeri 2019).

Bakterije u crijevima organizirane su u četiri velike skupine, oko 1800 rodova i čak do 36 000 vrsta. Četiri velike skupine bakterije predstavljaju: *Firmicutes* (Gram +, aerobne i anaerobne bakterije, dominantno *Clostridium XIV i IV grupe*, *Lactobacillus i Ruminococcus*), *Bacteroidetes* (Gram -, uključuje rodove *Bacteroides i Prevotella*), *Proteobacteria* (*Escherichia coli* i ostale *Enterobacteriaceae*) i *Actinobacteria* (*Bifidobacterium*) (Puricelli et al. 2022). Bakterije komuniciraju s organizmom domaćina putem signalnih molekula koje se zovu postbiotici i neurotransmiteri. Postbiotici su kratko lančane masne kiseline (eng. SCFA) acetat, propionat i butirrat. Patogene bakterije luče lipopolisaharide (eng. LPS) koji uzrokuju štetu i inflamaciju u organizmu domaćina. Promjena sastava, omjera i broja bakterija u crijevima mijenja signalizaciju i dinamiku između domaćina i mikrobiote, te povećava razinu inflamacije u perifernoj krvi i likvoru (Wiertsema et al. 2021). Uporaba antibiotika u ranom periodu života može značajno narušiti formiranje zdrave mikrobiote, povećati propusnost crijeva i omogućiti prolazak LPS do živčanog sustava, te time potaknuti neuroinflamaciju (Srikantha and Mohajeri 2019).

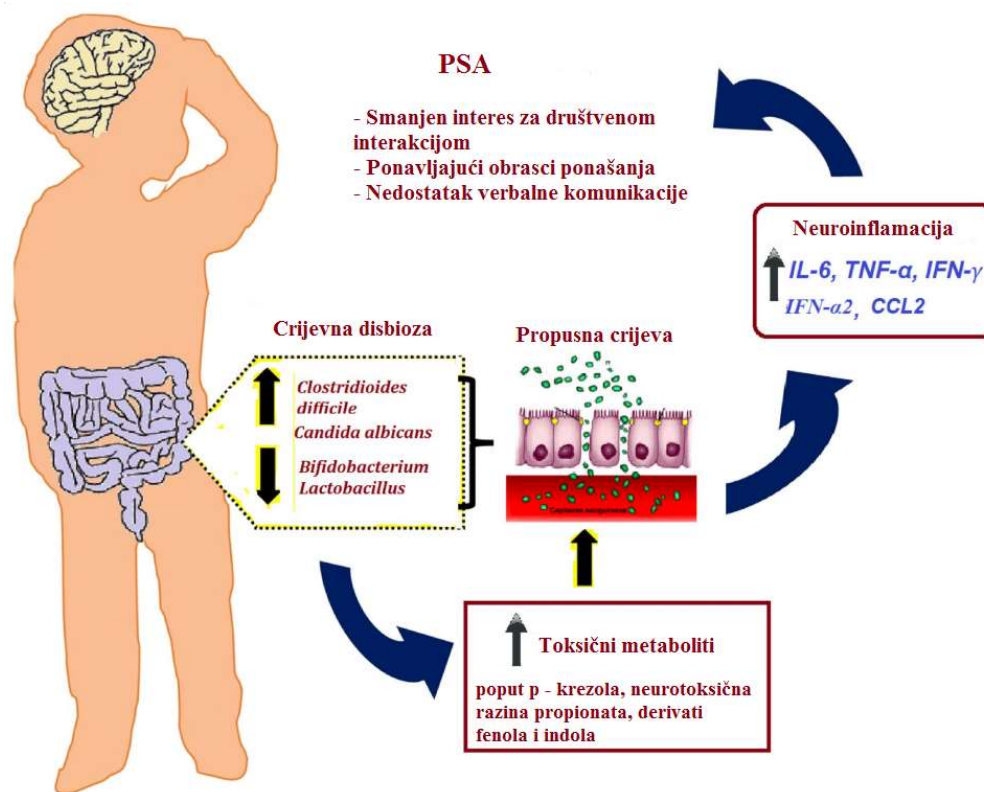
Djeca s PSA imaju višu razinu patogenih bakterija iz roda *Clostridium*, *Desulfovibrio*, *Streptococcus*, *Neisseria*, *Bacillus*, *Proteus*, and *Streptomyces*, a manje korisnih *Bifidobacterium* u sastavu svoje mikrobiote. Rezultati studija ukazuju da crijevna disbioza značajno doprinosi poremećaju i nepravilnosti u sazrijevanju živčanog sustava djece s PSA. Tako npr. određene vrste roda *Clostridium* luče neurotoksine. Zdrava crijevna mikrobiota doprinosi smanjenju probavnih tegoba, inflamacije i težine stupnja PSA. Butirat i neurotransmiteri doprinose boljoj imunološkoj regulaciji organizma, očuvanju epitelne barijere crijeva (prevencija propusnih crijeva) i imaju anti-inflamatorni učinak. Butirat ima neuroprotektivno djelovanje a pozitivno utječe i na povećanje plastičnosti mozga, što je kod djece s PSA od iznimne koristi. Ranije postavljanje dijagnoze PSA i intervencija probioticima i prebiotičkim galaktooligosaharidima u značajnoj mjeri povećava broj butirrat lučećih bakterija, umanjujući simptomatologiju kod djece s PSA (Cao et al. 2021).



Slika 4 Način kako od intrauterinog perioda obogaćujemo crijevni mikrobiom do postizanja stabilnosti. Način poroda (carski rez i vaginalni porod) utječe na raznolikost mikrobioma, a dojenje doprinosi većoj raznolikosti mikrobioma u odnosu na adaptiranu mliječnu formulu. Nakon 6-og mjeseca života raznolika čvrsta dohrana predstavlja imperativ zdravog mikrobioma, do postizanja njegove zrelosti i stabilnosti (Puricelli et al. 2022).

Crijeva su mjesto lokalizacije 70 – 80 % imunološkog tkiva u ljudskom organizmu, pa ne čudi uzročno-posljedična veza zdravlja crijeva i mikrobiote, statusa inflamacije s težinom simptoma PSA. Kod djece s PSA potvrđene su povišene razine svih upalnih citokina IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, TNF- α , TNF- β i IFN- γ . Status crijevne mikrobiote izravno modulira imunološki odgovor, proizvodnju upalnih citokina, antitijela i aktivaciju staničnog odnosno humoralnog imunološkog odgovora. *Micobacterium paratuberculosis* stimulira proizvodnju antitijela na proteinsku strukturu mijelina koja oblaže akson živčanih stanica, što ostavlja posljedice na prijenos živčanog impulsa. *Clostridium bolteae* i *Sutterella* podižu razinu antitijela koja povećavaju pojavnost pridruženih bolesti gastrointestinalnog trakta. *Faecalibacterium* stimulira proizvodnju interferona IFN- α i IFN- γ koji u cerebrospinalnoj tekućini povećavaju razinu inflamacije (Azhari, Azizan, and Esposito 2019; Cao et al. 2021).

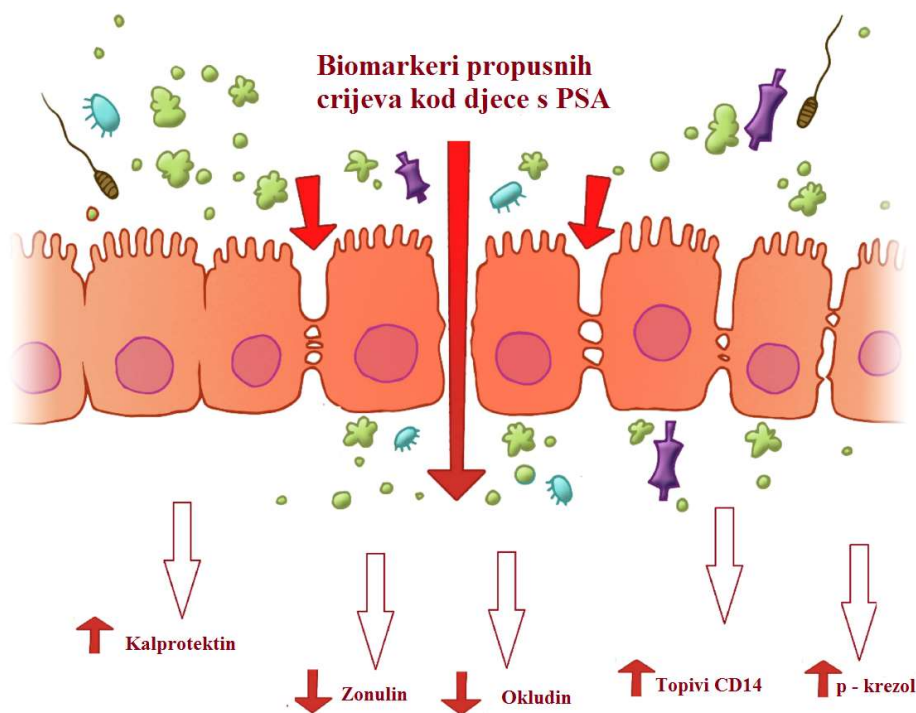
Jedna od teorija uzroka nastanka PSA kod djece jeste sindrom propusnih crijeva (*eng. Leaky gut*). Propusna crijeva označavaju narušavanje integriteta i cjelovitosti crijevnog epitela i gubitak proteinskih struktura koje povezuje stanice. Po definiciji predstavlja stanje a ne bolest ali su podloga za mnoge autoimune i kronične bolesti (Suprunowicz et al. 2024). Propusna crijeva nastaju kao posljedica djelovanja endotoksina i štetnih metabolita patogenih bakterija *Clostridium difficile* i *Akkermansia muciniphila* koje uništavaju integritet sluznice crijeva, potom smanjen broj *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* i smanjeno lučenja butirata. Dakle, crijevna disbioza je preduvjet nastanka propusnih crijeva. *Lactobacillus* stimulira imunološki sustav na lučenje IL-22, koji zajedno s IL-23 ograničava rast *Candida spp.* u crijevima. Kada je smanjenja količina *Lactobacillus* dolazi do naglog povećanja koncentracije *C. albicans* i *E. coli* koje doprinose povećanju propusnosti crijeva (Slika 5) (Al-Ayadhi et al. 2021; Azhari, Azizan, and Esposito 2019; Srikantha and Mohajeri 2019).



Slika 5 Prikaz interakcije gastrointestinalnog trakta, imunološkog i živčanog sustava u ispoljavanju simptomatologije PSA. Međudjelovanje se odvija putem propusnih crijeva i crijevne disbioze koje povećavaju razinu citokina u živčanom sustavu što rezultira pogoršanjem simptoma PSA (Al-Ayadhi et al. 2021).

Povećana propusnost crijeva potvrđena je kod djece s PSA, ali i kod njihovih bližih članova obitelji koji nemaju PSA. Dakle, propusna crijeva pogoršavaju simptome PSA i igraju važnu ulogu u nastanku pridruženih bolesti, ali ne može se potvrditi da su uzrokom nastanka PSA (Srikantha and Mohajeri 2019).

Crijevna disbioza povećava pojavnost astme i alergijskih reakcija na hranu kod djece s PSA (Suprunowicz et al. 2024). Alergije na hranu, osjetljivost na proteine iz hrane i formiranje glikotoksina uzrokuju burnu imunološku reakciju pri čemu se formira velika količina citokina, interleukina i upalnih intermedijera koji narušavaju integritet epitela i povećava propusnost crijeva. Hipoksija i oksidativni stres ima isti učinak na povećanje propusnosti crijeva (Obrenovich 2018). Sindrom propusnih crijeva narušava dvosmjernu komunikaciju između živčanog sustava i crijeva, povećava propusnost krvno-moždane barijere, neuroinflamaciju i demijelinizaciju (Boles et al. 2024). Testiranje na sindrom propusnih crijeva vrši se iz uzorka stolice u kojem se detektiraju prisustvo i razina zonulina, kalprotektina, okludina, topivog CD12 kompleksa i p-krezola (Slika 6). Oni predstavljaju biomarkere propusnih crijeva (Al-Ayadhi et al. 2021). Sindrom propusnih crijeva nije dio rutinske pretrage i kontrole djece s PSA.



Slika 6 Prikaz biomarkera propusnih crijeva kod djece s PSA: kalprotektin, zonulin, okludin, topivi CD14, p – krezol. Svi navedeni parametri povišeni su kod djece s PSA (Al-Ayadhi et al. 2021).

2.9. PREHRAMBENE NAVIKE DJECE S PSA

Prehrambene navike djece s PSA usklađene su s njihovim općim obrascem ponašanja. Pokazuju visoku selektivnost i izbirljivost po pitanju izbora i broja namirnica koje jedu, odbijaju namirnice koje ne poznaju, nisu naviknuti ili im se ne sviđa ukus, tekstura ili boja, te iznova biraju uski krug namirnica. Razlog navedenom poremećaju hranjenja je senzorička osjetljivost u kombinaciji s ponavljajućim obrascem ponašanja (Şengüzel et al. 2021). Djeca s PSA imaju do pet puta češće poremećaj hranjenja u odnosu na neurotipičnu djecu (Dhaliwal et al. 2019). Poremećaji hranjenja kod djece s PSA počinju još u dojenačkom periodu života i odražavaju se na odbijanje dojenja, duljinu dojenja i dugi period do prihvatanja dojenja. Bebe s PSA koje su isključivo dojene u populaciji prisutne su 20 – 76%, a dojenje je trajalo minimalno šest mjeseci kod njih 19 – 26% (Margari et al. 2020). Prethodno navedene brojke su značajno niže u odnosu na neurotipične vršnjake, ali više u odnosu na bebe s poremećajem pažnje i hiperaktivnošću (*eng. ADHD*). Iako dojenje utječe na oblikovanje crijevnog mikrobioma i pruža mu raznolikost bakterijskih vrsta koje pozitivno utječu na opće stanje i zdravlje crijeva, nije utvrđena povezanost između dojenja i težine simptoma kod djece s PSA. Potrebno je napraviti opsežnije istraživanje na navedenu temu kako bi se navedena teorija mogla u potpunosti odbaciti (Margari et al. 2020).

Prilikom uvođenja čvrste dohrane dolazi do odbijanja namirnica, a čest uzrok je neodgovarajuća tekstura, konzistencija i ukus. Uvođenje novih namirnica ide sporo, pa je često prehrana ograničena na nekoliko namirnica ili skupina namirnica. Djecu s PSA vrlo često hrane roditelji ili osobe koje pružaju njegu dok djeca gledaju u elektroničke uređaje (telefon, tablet, TV, kompjuter), što je jako povezano s težinom simptoma i samostalnosti djeteta s PSA (Şengüzel et al. 2021; Plaza-Diaz et al. 2021). Iako su poremećaji hranjenja česti kod djece općenito, značajno su viši kod djece s PSA a pojavnost je čak do 89%. Osim zdravstvenih problema za dijete s PSA, uzrokuju veliki stres za cijelu obitelj (Margari et al. 2020).

Studija provedena u Turskoj na djeci s PSA pružila je zanimljive rezultate da djeca s PSA unose manje proteina, mlijeka i mliječnih proizvoda, povrća i voća od preporučene dnevne količine, a više slatkiša, sokova i rafinirane hrane (Şengüzel et al. 2021). Studija provedena u Španjolskoj na djeci s PSA predškolskog uzrasta ispitala je njihove prehrambene navike. Utvrđeno je da djeca s PSA imaju adekvatan dnevni energetske unos, kao i adekvatan dnevni unos proteina, povišen dnevni unos ugljikohidrata (oko 70% dnevnog energetskeg unosa), te značajno povišen

unos slatkiša. U njihovoj prehrani nedostaje prehrambenih vlakana, a unos polinezasićenih masnih kiselina eikozapentaenska (EPA) i dokozaheksaenske (DHA) je blizu dnevno preporučenog. Djeca s PSA imaju visok unos žitarica, mliječnih proizvoda i tjestenine, a nizak unos nemasnog mesa, jaja, ribe, povrća i voća. Prisutan je visok unos i velika želja za grickalicama, mesnim prerađevinama, pekarskim proizvodima i sokovima (Plaza-Diaz et al. 2021). Roditelji često prijavljuju pogoršanje simptoma PSA kod djece koja imaju visok unos mliječnih proizvoda i žitarica. Stoga, nerijetko ih sami isključe iz prehrane. Isključivanje skupina namirnica nije preporuka dok se ne potvrde alergija ili intolerancija na iste (Plaza-Diaz et al. 2021). Gastrointestinalne tegobe poput opstipacije posljedica su visoko selektivne i nebalansirane prehrane kod djece s PSA (Mathew et al. 2024). Prekomjerna tjelesna masa i debljina vezane su uz prehrambene navike i češće su u populaciji djece s PSA u odnosu na neurotipične vršnjake (Şengüzel et al. 2021).

Rafinirana hrana, slatkiši, sokovi, sladoledi, proizvodi pekarske industrije sadrže različite aditive, a zadnjih godina se aktivno diskutira o povezanosti sintetskih boja za hranu s pojavom i simptomatologijom PSA. Od 2008. godine u Velikoj Britaniji na snazi je neobavezujuća zabrana za uporabu natrij benzoata kao aditiva jer je utvrđeno da povećava hiperaktivnost kod djece. Istraženo je i djelovanje boja za hranu: tartrazin, kinolin žuta, žuta zalaska sunca, azorubin, karmozin i Allura crveno. Sve navedene boje su iz skupine azo boja, a kod djece izazivaju poremećaj fokusa, pažnje i hiperaktivnost, a neke su povezane i s alergijama na hranu. Sintetske boje za hranu snižavaju razinu Zn u organizmu, pa koče enzimski sustav eliminacije teških metala poput žive, arsena, aluminija, olova, bakra, kadmija, srebra i bizmuta. Zadržavanje teških metala u organizmu kao što su živa i bakar u organizmu utječe na ekspresiju gena za razvoj živčanog sustava, narušava staničnu signalizaciju i povećava razinu oksidativnog stresa u organizmu (Bakthavachalu, Kannan, and Qoronfleh 2020). Djeca s PSA su značajno osjetljivija na učinke aditiva iz hrane uključujući sintetske boje za hranu, pa je preporuka ograničiti unos (de Oliveira et al. 2024).

2.10. NUTRITIVNI STATUS DJECE S PSA

Prvi korak u procjeni nutritivnog statusa djece s PSA jesu antropometrijska mjerenja, obrada i analiza trodnevnog dnevnika prehrane i laboratorijskih nalaza. Obradom i analizom antropometrijskih mjerenja djece s PSA ne dobivaju se konzistentni rezultati [81]. Poremećaj hranjenja, visoka selektivnost i mali broj namirnica koje konzumiraju, epigenetske promjene u

ekspresiji gena, izmijenjeni metabolički putevi i smanjena eliminacija teških metala karakteriziraju nutritivni status djece s PSA. S druge strane, s obzirom na široku lepezu uzroka PSA svako dijete je neophodno procijeniti individualno i što ranije, nakon čega se preporučuje intervencija. Studija provedena u Jordanu na djeci s PSA predškolskog uzrasta utvrdila je da dječaci s PSA na nivou makronutrijenata ne zadovoljavaju dnevno preporučeni energetske unos kao i unos proteina. Djevojčice s PSA ne zadovoljavaju dnevno preporučeni energetske unos ugljikohidrata i masti. Djeca s PSA u odnosu na neurotipičnu djecu ne zadovoljavaju dnevno preporučeni unos vitamina E i K, vitamina B2 i B6, a obje skupine djece ne unose dnevno preporučene količine vitamina A i D, folata i vitamina B12. Kada je u pitanju mineralni status, djeca s PSA ne unose dnevno preporučene količine kalcija, magnezija, željeza, selen, cinka i fosfor. Unos antioksidanasa kod djece s PSA je snižen [82].

Rezultati studije provedene u Urugvaju na 65 djece s PSA starosti 3 – 12 godina pokazuje da djeca koja imaju senzoričku preosjetljivost unose manje mliječnih proizvoda a više žitarica i proteina u odnosu na neurotipičnu djecu. Oko 27% djece s PSA nikada ne jede ribu što je indikator deficita omega-3 masnih kiselina u organizmu, što se povezuje s neurorazvojnim teškoćama. Najčešća prehrambena intervencija u skupini djece s PSA je dijeta bez glutena i kazeina, što rezultira značajno smanjenim unosom kalcija, fosfor i vitamina D. Roditelji djece s PSA vrlo često samoinicijativno interveniraju povećanjem unosa kokosovog ulja u prehrani djece. Razlog tome je vjerovanje da će ublažiti neurorazvojene teškoće i djelovati na ublažavanje simptoma kao što je slučaj kod epilepsije. S druge strane, kokosovo ulje povećava razinu lipoproteinskih čestica niske gustoće (eng. LDL), pa je preporuka ograničiti dnevni unos kokosovog ulja na do 10% dnevnog energetskog unosa. Djeca s PSA koja su na dijeti bez glutena i kazeina u prehrani imaju značajno više netradicionalnih namirnica poput ghee maslaca, biljnih napitaka i kokosovog ulja u odnosu na neurotipičnu djecu [83].

Djeca s PSA imaju sniženu razinu većine minerala koji se u organizmu nalaze u tragovima. Analiza uzoraka kose pokazuje deficit Zn, magnezija i kalcija ali i ostalih mikroelemenata. S druge strane, razina teških metala (žive, olova i aluminija) je povišena u odnosu na neurotipične vršnjake [84]. Razine bakra je potrebno provjeriti kod djece s PSA jer prekomjerno nakupljanje bakra u organizmu može izazvati neurotoksični učinak. 80 – 90 % bakra u plazmi vezano je za protein ceruloplazmin. Kofaktor je metaloproteinaza, tirozin hidroksilaze i dopamin hidroksilaze, citokrom oksidaze, učestvuje u prijenosu elektrona u mitohondrijama pri staničnom disanju, izgradnji mijelina i prijenosu željeza do ciljanih organa. Visoka razina bakra blokira rad β -dopamin hidroksilaze i narušava homeostazu noradrenalina tj. naglo se povećava

produkcija noradrenalina a smanjuje proizvodnju serotonina. Obzirom da su cink i bakar metabolički antagonisti, u patologiji PSA važan je njihov omjer i koristi se kao važan pomoćni dijagnostički parametar. Granični omjer cink/bakar u serumu djece s PSA trebao bi biti do 0,665 [84].

Deficit željeza prisutan je kod 7 – 52 % djece s PSA. Razlog tome jesu poremećaji hranjenja, niska apsorpcija i niska bioraspoloživost željeza iz unesene hrane. Prema podacima SZO deficit željeza prisutan je kod 40 – 50% trudnica, pa deficit kod novorođenčadi nije iznenađujući. Ovim deficitom pogođen je dopaminergički sustav [84]. Deficit magnezija kod djece s PSA manifestira se kroz povećanje apatije, depresije i anksioznosti, smanjene proizvodnje neurotransmitera i probavnih sokova. Deficit magnezija veći je kod djece s PSA 0 – 3 godine (27%) u odnosu na stariju djecu s PSA (oko 17%), dok je deficit kalcija najveći u skupini djece s PSA oko 10 godina starosti [84]. Nutritivnoj i intervenciji dodacima prehrani kod djece s PSA potrebno je pristupiti individualno, a na razinu deficita dosta utječu i geografsko područje i prehrambene navike sredine u kojoj dijete s PSA raste [81].

2.11. ŽIVOTNE NAVIKE DJECE S PSA

Neurorazvojni poremećaji i mentalne bolesti prisutne su kod oko 25% djece mlađe od 18 godina u SAD-u. Njih oko 15% imaju PSA i ADHD. Način života i navike u mnogome zavise od stupnja težine simptoma PSA i pridruženih bolesti. Navike se vezuju za nezdrav način života poput nebalansirane prehrane, fizičke neaktivnosti, nezadovoljavajuće kvalitete sna i puno vremena provedenog pred ekranima. Takav životni stil povećava rizik od debljine i razvoja kroničnih nezaraznih bolesti poput šećerne bolesti, bolesti krvožilnog sustava i srca, povišenih masnoća u krvi, metaboličkog sindroma i endokrinih bolesti (Bowling et al. 2019). Fizička aktivnost kod djece s PSA je smanjena u odnosu na neurotipičnu djecu zbog motoričke nespretnosti i teškoća, teškoća u komunikaciji i stupanju u društvenu interakciju. Sjedilački način života vezan je za manju potrošnju energije i debljanje. Strategija koju roditelji koriste za povećanje fizičke aktivnosti i prevenciju debljine jesu tzv. terapija kućnim ljubimcima. Djeca s PSA maze i šetaju ljubimce, što pozitivno utječe na njihovo opće zdravlje (Bowling et al. 2019; Dhaliwal et al. 2019).

Svakodnevna upotreba ekrana obično se svrstava u društveno-ekonomske čimbenike koji utječu na odgoj i podizanje djece. Ekрани (kompjuteri, telefoni, tableti, video igre) obično se koriste

za zabavu neurotipične i djece s PSA. Istraživanje provedeno u Australiji pokazalo je da 40% djece mlađe od 18 mjeseci dnevno provodi više od dva sata gledajući u ekrane, a u SAD-u djeca predškolskog uzrasta provode u prosjeku 4,1h dnevno gledajući u ekrane, od toga dva sata provedu igrajući video igre. U Japanu oko trećine djece mlađe od 18 i 30 mjeseci provedu oko 4h dnevno gledajući u ekrane. Ekranizacija je globalni izazov u odgoju i neurološkom razvoju djece jer negativno utječe na emocionalno, psihološko i kognitivno sazrijevanje, uspostavljanje društvenih veza, kvalitetu spavanja, debljanje i uspjeh u školi. Kod djece školskog uzrasta gledanje u ekran 2h dnevno uzrokuje simptome slične PSA, a kod djece s PSA vrijeme provedeno za ekranom pozitivno korelira s ocjenom na CARS skali (Dong et al. 2021). Studija provedena u Japanu na djeci starosti 12 mjeseci potvrdila je da dulje vrijeme gledanja u ekran, naročito kod dječaka, pozitivno korelira s pojavom PSA u dobi oko treće godine života (Kushima et al. 2022). Meta-analiza provedena od strane Dong i sur. (Dong et al. 2021) potvrdila je da djeca s PSA provode više vremena dnevno gledajući u ekran u odnosu na neurotipičnu djecu.

Obitelj koja skrbi za dijete s PSA ima potrebu za prilagodbom načina života djetetu i živi u stanju kontinuiranog stresa. Programi edukacije i podrške obiteljima koje skrbe za dijete s PSA su višestruko korisni jer daju roditeljima alate i znanje kako unaprijediti nezdrave životne navike i prevenirati pridružene bolesti, što se u konačnici reflektira i na kvalitetu i duljinu životnog vijeka (Bowling et al. 2019).

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. ZADATAK

Osnovni cilj ovog istraživanja bio je analizirati utjecaj kvalitete prehrane i statusa vitamina B12 na kvalitetu spavanja kod djece s poremećajima iz spektra autizma.

Specifični ciljevi su:

1. Utvrditi prehrambene obrasce i kvalitetu prehrane kod djece s PSA, s naglaskom na antiinflamacijski potencijal prehrane
2. Utvrditi kvalitetu spavanja kod djece s PSA
3. Utvrditi status vitamina B12 kod djece s PSA i ispitati povezanost s ukupnom kvalitetom prehrane i prehrambenim unosom vitamina B12
4. Ispitati povezanost ukupne kvalitete prehrane, antiinflamacijskog potencijala prehrane i statusa vitamina B12 sa kvalitetom spavanja kod djece s PSA

Hipoteze istraživanja su:

1. Više od 50% djece s PSA pokazuje veliku selektivnost prema hrani i imaju lošiju ukupnu kvalitetu prehrane koja ima visok dijetetski inflamacijski indeks (DII)
2. Kod 30% djece s PSA se detektira poremećaj statusa vitamina B12
3. Kod 30% djece s PSA loša ukupna kvaliteta prehrane i visok dijetetski inflamacijski indeks (DII) prehrane pozitivno korelira sa poremećajem statusa vitamina B12
4. Više od 50% djece s PSA ima lošu kvalitetu spavanja što se reflektira na nižu kvalitetu života obitelji koja skrbi za dijete s PSA
5. Kod 30% djece s PSA loša kvaliteta spavanja pozitivno korelira sa poremećajem statusa vitamina B12
6. Kod 30% djece s PSA loša kvaliteta spavanja pozitivno korelira sa lošijom kvalitetom prehrane i visokim inflamacijskim indeksom prehrane (DII)

Istraživanje je koncipirano kao presječno prospektivno. Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Osijek dalo je suglasnost za provedbu istraživanja (R1-817/2024 od 25. 1. 2024. godine).

Roditelji/skrbnici djece su prošli postupak informiranog pristanka i nakon potpisivanja suglasnosti za sudjelovanje u istraživanju bili su uključeni u istraživanje.

3.2. ISPITANICI

Regrutacija ispitanika provedena je u periodu od ožujka 2024. do veljače 2025. godine.

Cilj je bio kontaktirati i regrutirati 100 djece s njihovim roditeljima/skrbnicima s područja Osječko-baranjske županije. Inicijalno je plan bio regrutirati samo djecu polaznike Centra za autizam Osijek i djecu članove udruge Dar iz Osijeka. Veliki broj djece su istovremeno članovi Udruge Dar i pohađaju Centar za autizam.

Ispitanici su djeca s dijagnozom PSA u dobi od 3 do 19 godina, oba spola. Dijagnoza PSA je morala biti postavljena prema ADOS skali. ADOS predstavlja opservacijski protokol za dijagnostiku PSA i ujedno zlatni standard u tom području [88]. Ocjene su u rasponu 0 -3, pri čemu 0 predstavlja nepostojanje odstupanja tj. normalno stanje, a ocjena 3 srednje teški do teški oblik PSA. ADOS ocjena ne smije biti starija od 24 mjeseca (2 godine) i u tom slučaju je revidirana i ponovno ocijenjena od strane stručnih osoba.

Isključni kriterij su bili dob manja od 3 godine i starija od 19 godina, prisutnost drugih neurorazvojnih poremećaja, teške mentalne retardacije i nemogućnosti suradnje s roditeljem/skrbnikom. Roditelji/skrbnici su zamoljeni da dostave sken mozga kako bi se isključila djeca kod koje je potvrđena neki od poremećaja povezanih sa promjenama u građi i strukturi mozga.

3.3. METODE

3.3.1. Rekrutacija ispitanika

Roditelji/skrbnici djece s PSA na roditeljskom sastanku koji je organiziran u Centru za autizam Osijek i udruzi Dar bili su upoznati sa istraživanjem i preuzeli su sve informacije o istraživanju i upitnike kako bi ih samostalno proučili i donijeli odluku o sudjelovanju u istraživanju. Za vrijeme sastanka roditelji su mogli postavljati pitanja u vezi samog istraživanja i razloge zbog kojih se određeni postupci provode.

U istraživanje su uključena samo ona djeca za koju su roditelji/skrbnici predali pisanu suglasnost o sudjelovanju. Isti postupak je proveden i kod naknadnog kontaktiranja roditelja djece koja su polaznici Centra za odgoj i obrazovanje Ivan Štark Osijek.

U Centru za autizam kontaktirani su roditelji 63 djece, od kojih se njih 15 uključilo u istraživanje. U Udruzi Dar koja okuplja 45 članova (koji odgovaraju kriterijima za uključenje u istraživanje) je 13 roditelja pristalo sudjelovati u istraživanju. Zbog slabog odaziva roditelja/skrbnika naknadno je kontaktiran i Centar za odgoj i obrazovanje Ivan Štark u Osijeku gdje je kontaktiran 21 roditelj a u istraživanje je uključeno samo jedno dijete. Naknadno se javilo još troje djece koja su udovoljavala ključnim kriterijima te su bili uključeni u istraživanje. Od ukupno kontaktiranih 129 roditelja u istraživanje je uključeno njih 32, te je uspješnost regrutacije svega 24,8%. Unatoč produljenju vremena za uključenje u istraživanje i ponavljanja poziva za sudjelovanje u istraživanje, broj pristanaka se nije mijenjao. Naknadno smo zamolili roditelje koji nisu pristali sudjelovati da jave razloge za ne sudjelovanje i razlozi su bili ili nedostatak vremena (zbog obveza oko djeteta, odlasci na terapije) ili sumnja da bi im sudjelovanje u istraživanju pomoglo oko djetetovog stanja (tu se najčešće radilo o roditeljima čija djeca imaju izrazito tešku sliku s jako izraženim simptomima, roditelji starije djece i roditelji koji su u ranijoj dobi djeteta isprobali svašta a kako nije bilo pomaka odustali su od daljnjih pokušaja za promjenom prehrane i/ili uvođenjem dodataka prehrani).

3.3.2. Način provođenja istraživanja

Istraživanje je koristilo slijedeće upitnike:

1. Opći upitnik specifično razvijen za potrebe istraživanja (Prilog 1) a baziran na literaturno dostupnim podacima koji je obuhvatio osnovna socio-demografska pitanja, osnovne podatke koji se odnose na dijete s PSA, podatke o porodu, općem zdravlju i stanju majke tijekom trudnoće, dob djeteta u trenutku postavljanja dijagnoze PSA itd.; Drugi dio upitnika obuhvatio je opća pitanja zdravstvenog statusa i životnog stila roditelja prije začeća i tijekom trudnoće, koja bi se potencijalno mogla dovesti u vezu s razvojem PSA kod djeteta. Navedeni podaci su analizirani kroz dio Rezultati, te teorijski uspoređeni s radovima drugih autora kroz Raspravu.
2. Trodnevni dnevnik prehrane za dijete s PSA (Prilog 2). Kvaliteta prehrane se analizirala primjenom softvera NutriPro (PTFOS) koji kao bazu za izračun nutritivnog unosa koristi nacionalne tablice sastavu hrane i pića koje su dopunjene podacima iz drugih javnodostupnih baza. Nakon upisivanja svih dnevnika prehrane u softver, napravljena je analiza kvaliteta prehrane za djecu s PSA i prosjek za navedena tri dana. Nutritivni unosi i analiza kvalitete prehrane provedena je s obzirom na preporučene unose za dob i spol djece.
3. Izračun antiinflamacijskog indeksa prehrane (eng. *Dietary Inflammatory Index*, DII). DII je numerički rezultat koji procjenjuje učinak prehrane na nekoliko biomarkera IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α i C-reaktivni protein (tj. CRP) povezanih s upalom. Ako namirnica uzrokuje rast prethodno navedenih parametara upale pripisuje joj se broj +1, ako ne utječe na parametre upale 0 i ako snižava parametre upale -1. Njegove teorijske granice su -8,87 do +7,98, a orijentiran je tako da su negativni rezultati više protuupalni, a pozitivniji upalni. Izračun DII u ovom radu je odrađen na sljedeći način: trodnevni dnevnik prehrane je unesen u program Nutri Pro, potom je napravljena analiza nutritivnog unosa makro i mikronutrijenata u programu. Dobiveni rezultati su uneseni u Excel tablicu koja je napravljena tako da sadrži teorijske brojeve koji opisuju upalni kapacitet svakog makronutrijenata. Navedeni teorijski brojevi za izračun DII razvijeni su od strane Shivappa i sur. (2014), te je dobiven DII ukupne prehrane za svakog ispitanika. U provedenom istraživanju obzirom na specifičnost ispitanika nisu korišteni tablični podaci za začine, jer djeca s PSA ne konzumiraju začinjenu hranu.

4. 7-dnevni dnevnik spavanja i Children's Sleep Habits Questionnaire na hrvatskom jeziku (Johnson et al. 2016) čija je interpretacija provedena prema pojašnjenjima i datim uputstvima za uporabu navedenog upitnika (Prilog 3).

U dogovoru s roditeljima/skrbnicima prikupljeni su biološki uzorci (urin, stolica i krv) u kojima se odredila razina vitamin B12, folna kiselina (vitamin B9) i homocistein te ukupni antioksidacijski kapacitet seruma (primjenom DPPH i FRAP metoda).

3.3.2.1 Prikupljanje i čuvanje bioloških uzoraka

Koncentracija vitamina B12 u pmol/L, vitamina B9 (folne kiseline) u nmol/L i homocisteina u μ mol/L iz krvi određeni kvantitativnom metodom su u laboratoriju Poliklinike LabPlus u Osijeku kemiluminiscentnim imunokemijskim testom CMIA Abbott.

Puna krv se uzorkovala u epruvete s dikalijevim EDTA i trikalijevim EDTA od strane medicinskog osoblja Poliklinike LabPlus. Ako se uzorci ne analiziraju odmah, čuvaju se na sljedeći način:

- Puna krv na temperaturi 2 – 8 C, 2 dana, zaštićeno od svjetlosti
- Puna krv na temperaturi – 10 i nižoj, 30 dana, zaštićeno od svjetlosti
- Serum/plazma na temperaturi 2 -8 C, 7 dana, zaštićeno od svjetlosti
- Serum/plazma na temperaturi – 10 i nižoj, 30 dana, zaštićeno od svjetlosti.

3.3.2.2 Određivanje ukupnog antioksidacijskog kapaciteta metodama DPPH i FRAP

DPPH i FRAP su spektrofotometrijske kolorimetrijske metode koje se zasnivaju na reakcijama stvaranja obojenih kompleksa između antioksidanasa u serumu i DPPH (2,2- difenil-1-pikrilhidrazil), odnosno TPTZ (2,4,6- tri(2-piridil)-1,3,5-tirazin) i mjerenja pri točno određenim valnim duljinama. Obojeni kompleks u DPPH metodi se mjeri na 517 nm (Shalaby and Shanab 2013), a u FRAP metoda na 593 nm valne duljine (Moharram and Youssef 2014).

3.3.2.3 Određivanje koncentracije folne kiseline u krvi

Određivanje koncentracije folne kiseline temelji se na sposobnosti primanja i otpuštanja ugljikovih atoma. U različitim metaboličkim procesima folna kiselina je u različitom stupnju oksidacije. Provedena metoda kvantifikacije je dvostupanjska i određuje se koncentracija folne

kiseline u humanom serumu, tj. plazmi i eritrocitima. Kako bi se folna kiselina oslobodila iz kompleksa s proteinima vrši se predobrada uzorka u dva koraka. Prvi korak predstavlja dodavanje reagensa 2 tj. ditiotreitol (DTT), potom se alikvotu uzorak/reagens 2 dodaje reagens 1 tj. kalijev hidroksid (KOH). Potom se jedan alikvot navedenog uzorka miješa s paramagnetskim mikročesticama koje su obložene proteinima koji vezuju za sebe folnu kiselinu i tekućinom koja razrjeđuje reagens. Smjesa se ispire, i dodaje se konjugat pteroične kiseline obilježen akridinom kako bi se dobila reakcijska smjesa koja se potom inkubira. Nakon ciklusa ispiranja, dodaju se predaktivacijska i aktivacijska otopine, koje aktiviraju kemiluminiscentnu reakciju koja se mjeri i izražava u relativnim svjetlosnim jedinicama (eng. RLU). Količina folne kiseline u uzorku je obrnuto proporcionalna vrijednosti RLU izmjerene optikom. Za određivanje količine folne kiseline u eritrocitima vrši se ručna predanalitička obrada uzorka, te potom slijedi prethodno opisana procedura.

3.3.2.4 Određivanje koncentracije vitamina B12 u krvi

Princip određivanja vitamina B12 temelji se na određivanju kompleksa holotranskobalamina tj. proteina transkobalamina i vitamina B12. Uzorak seruma miješa se s paramagnetskim mikročesticama koje su obložene antitijelima za holotranskobalamin, te se potom inkubira. Holotranskobalamin iz uzorka veže se za antitijela na magnetskim mikročesticama. Smjesa se ispire, te se dodaje akridin obilježen anti-transkobalamin konjugatom kako bi se dobila reakcijska smjesa koja se potom inkubira. Nakon ciklusa ispiranja, dodaju se predaktivacijska i aktivacijska otopina koje aktiviraju kemiluminescentnu reakciju. Mjeri se RLU, a količina holotranskobalamina u uzorku je proporcionalna vrijednosti RLU izmjerenoj optikom.

3.3.2.5 Određivanje koncentracije homocisteina u krvi

Određivanje homocisteina je jednostupanjnsko i određuje se ukupni L-homocistein u humanom serumu ili plazmi. Miješaju se uzorak, mikročestice obložene antitijelima na S-adenozil-L-homocistein (mišja, monoklonska), rekombinantni enzim S-adenozil-L-homocistein hidrolaze (rSAHHaze) i ditiotreitol (DTT) kako bi se dobila reakcijska smjesa koja se zatim inkubira. Vezani homocistein ili homocistein u obliku dimera (oksidirani oblik) reducira se pod utjecajem ditiotreitola (DTT) u slobodni homocistein koji se u prisutnosti viška adenzina pretvara u S-adenozil homocistein (SAH) uslijed djelovanja rekombinantnog enzima S-adenozil

homocistein hidrolaze (rSAHHaze). SAH i S-adenozil cistein konjugat obilježen akridinom kompetitivno se vežu na mikročestice obložene monoklonskim antitijelima. Nakon ciklusa ispiranja, dodaju se predaktivacijska i aktivacijska otopina. Za provedbu protokola razrjeđivanja dodaje se korak predobrade uzorka u kojem se uzorak razrjeđuje. To aktivira kemiluminiscentnu reakciju koja se mjeri i izražava u relativnim svjetlosnim jedinicama (RLU). Količina homocisteina u uzorku obrnuto proporcionalna je vrijednosti RLU izmjerenoj optikom.

3.4. OBRADA REZULTATA

Grafička obrada podataka napravljena je pomoću MS Office Excel tabličnog alata (inačica 2016, Microsoft, SAD). Statistička analiza obavljena je programskim sustavom Statistica (inačica 13.4, StatSoft Inc., SAD), uz odabranu razinu slučajnosti od 0,05.

Primjenom neparametrijskog Kolmogorov-Smirnov testa uz usporedbu medijana i aritmetičkih sredina te izradu histograma utvrđeno je kako podaci izdvojeni za ovaj rad prate normalnu razdiobu no zbog malog broja ispitanika korišteni su neparametrijski statistički testovi.

Svi prikupljeni kategorički podaci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama, dok su numerički podaci opisani medijanom i interkvartilnim rasponom.

Za usporedbu kategoričkih podataka unutar i među skupinama korišten je Fischerov egzaktni test a za nezavisna mjerenja je korišten Mann-Whitney U test. Za izračun korelacija numeričkih podataka korišten je Spearmanov test.

Napravljena je univarijantna logistička regresija za varijable od interesa (numeričke i kategoričke) s obzirom na subjektivnu procjenu kvalitete spavanja djece s PSA i njihovim statusom homocisteina, a one varijable koje su se pokazale značajnima su zatim ispitane multivarijantnom logističkom regresijom.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1.1. Karakteristike roditelja djece s PSA

Kroz period istraživanja od ožujka 2024. do veljače 2025. godine regrutirano je 35 roditelja i djece s potvrđenom dijagnozom PSA. Jedan upitnik tj. jedan par roditelj-dijete je isključen iz obrade rezultata zbog nekonzistentnih odgovora. U **tablici 1** dan je prikaz životne dobi roditelja kada su dobili dijete s PSA.

Tablica 1 Životna dob roditelja kada su dobili dijete s PSA

	N	Minimum	Maksimum	Srednja vrijednost	Std. devijacija
Dob (god) majke kada je dobila dijete s PSA	34	24	42	31,00	5,063
Dob (god) oca kada je dobio dijete s PSA	34	25	43	33,76	4,799

Dob odnosno starost roditelja u kojoj dobiju dijete predstavlja čimbenik rizika za pojavnost PSA kod djeteta. Kohorta studija provedena u Danskoj u periodu između 1980-e i 2003-e godine u kojoj je učestvovalo oko 1.300.000 djece od čega se kod oko 9500 razvili simptomi PSA, utvrdili su pozitivnu vezu između dobi roditelja i razvoja PSA kod djeteta. Dob majke iznad 35 godina života označen je kao potencijalno rizičan. S obzirom na brojne genetske i okolišne čimbenike, ne može se sa sigurnošću objasniti mehanizam utjecaja dobi roditelja na pojavnost PSA kod djeteta (Parner et al. 2012). Meta-analiza koju su napravili Wu i sur. ((Wu et al. 2017)), uključila je 27 studija koje su ispitivale povezanost utjecaja starosti roditelja s pojavom PSA kod djeteta tijekom života. Utvrđena je pozitivna korelacija, tj. da se PSA češće pojavljivao kod roditelja, i majke i oca, koji su u starijoj dobi dobili dijete. Za svakih 10 godina starosti majke i oca, rizik za pojavu PSA kod djece povećao se 18 – 21% (Wu et al. 2017). Meguid i sur. (Meguid et al. 2018) su proveli istraživanje na 80 djece s PSA i utvrdili povezanost između starije dobi roditelja i stupnja težine simptoma PSA kod djece (Meguid et al. 2018).

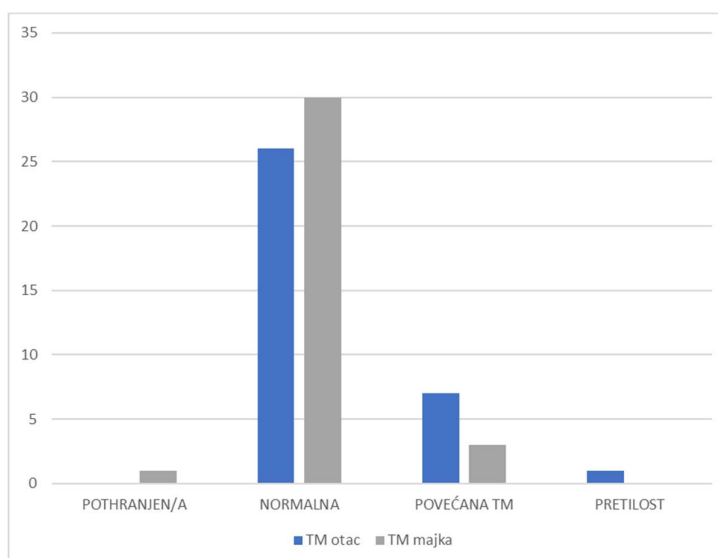
Tablica 2 Prikaz načina ostvarivanja trudnoće spontano (S) ili medicinski potpomognutom oplodnjom (MPO)

	Učestalost	Postotak (%)
MPO	2	5,9
S	32	94,1
Total	34	100,0

Utjecaj načina začeća na pojavu PSA i stupanj mentalne retardacije istražen je kohortom studijom provedenom u Švedskoj, u kojoj je obuhvaćeno oko 2,5 milijuna djece rođene u periodu od 1982. do 2007. godine. U studiju su uključena djeca začeta medicinski potpomognutom oplodnjom (MPO) i spontano začeta djeca. Rezultati studije ukazali su da sama MPO nije faktor rizika za pojavu PSA, ali da postupak intracitoplazmatske injekcije (ICSI) kao dio MPO-a povećava rizik za pojavu PSA tijekom života kod djeteta. Također, utvrđena je povezanost između postupka zaleđivanja embrija i pojave težih oblika mentalne retardacije tijekom života kod djeteta (Sandin et al. 2013). Kohorta studija iz Tajvana koja je obradila podatke prikupljanje tijekom osam godina od strane Huiwen Lo i sur. (Lo, Weng, and Tsai 2022), sugerira da neplodnost para nije faktor rizika za razvoj PSA kod djeteta, ali da ICSI kao metoda može dovesti do oštećenja spermija i mentalne retardacije kod djeteta tijekom života (Lo, Weng, and Tsai 2022).

U provedenom istraživanju šest trudnoća (17,6%) je označeno kao visokorizično i odvijale su se uz upotrebu progesterona oralno ili vaginalno. Ostalih 28 trudnoća (82,4%) su označene kao niskorizične i majke nisu koristile progesteron za očuvanje trudnoće. Iako protokoli visokorizičnih trudnoća nalažu održavanje trudnoće uz hormonalnu podršku (najčešće progesteronom), analizom amnionske tekućine trudnica utvrđena je pozitivna veza između visokih koncentracija estrogena i progesterona i kasnije pojave PSA kod muških potomaka (Worsham, Dalton, and Bilder 2021). Studija provedena u Kaliforniji (SAD) od strane Croen i sur. (Croen et al. 2024), ispitala je utjecaj bolesti majke poput kardiovaskularnih, pretilosti, autoimunih bolesti, astme, upalnih stanja i bolesti štitnjače na pojavu PSA kod djeteta. Studija je utvrdila statističku značajnost i pozitivan utjecaj navedenih stanja na pojavnost PSA kod djeteta. Upala u organizmu majke, bez obzira da li se radi o akutnoj ili kroničnoj upali, utječe na mentalno sazrijevanje ploda i pojavu neurorazvojnih stanja i bolesti (Croen et al. 2024).

Poljska studija provedena na oko 120 obitelji s djetetom s PSA i oko 100 obitelji s zdravom djecom ispitala je koji su to prekonceptijski čimbenici rizika iz zdravstvenog statusa roditelja za pojavu PSA kod djeteta. Utvrdila je pozitivnu korelaciju između bolesti štitnjače i psihičkih bolesti kod majke prije trudnoće s pojavom PSA kod djeteta. S druge strane, očovo psihičko zdravlje kao i zdravlje štitnjače nisu imali utjecaja na pojavnost PSA kod djeteta (Magdalena et al. 2020). Aldera i sur. (Aldera et al. 2022) su ispitali utjecaj pridruženih bolesti roditelja na pojavnost PSA kod potomaka, te su utvrdili da nema povezanosti između debljine i konzumacije duhanskih proizvoda, ali da depresija kod majke za vrijeme trudnoće značajno povećava vjerojatnost za pojavu PSA kod djeteta kasnije tijekom života (Aldera et al. 2022).

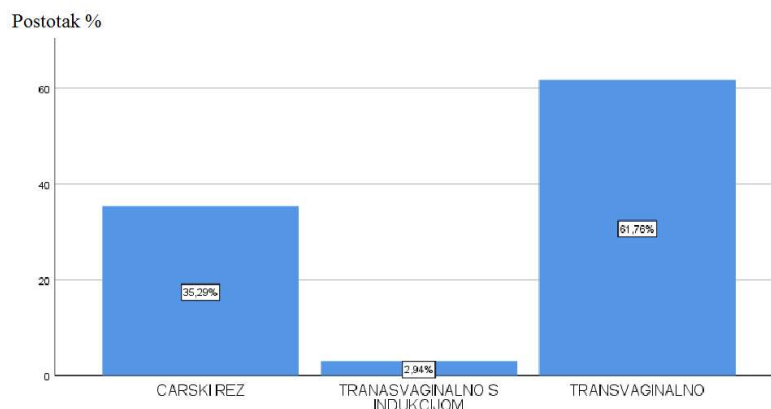


Slika 7 Prikaz distribucije tjelesne mase roditelja (otac i majka) prije začeća i tijekom trudnoće

U provedenom istraživanju samo jedna majka (2,9% ispitanica) je potvrdila razvijanje pridruženih bolesti tijekom trudnoće tj. gestacijskog dijabetesa. Osim toga, jedna majka (2,9% ispitanica) ušla je u trudnoću s dijabetesom tip 1, a dvije majke su ušle u trudnoću s epilepsijom (5,8% ispitanica). Ostalih 30 majki (88,4% ispitanica) je bilo potpuno zdravo. Očevi iz istraživanja imali su sljedeće bolesti prije začeća djeteta: jedan ispitanik (1/34 %) dijabetes tip 2, jedan ispitanik (1/34 %) astmu i alergije, jedan ispitanik (1/34 %) povišen krvni tlak i jedan ispitanik (1/34 %) je imao depresiju. Ostalih 30 očeva (30/34 % ispitanika) bili su potpuno zdravi. Gestacijski dijabetes označen je u suvremenoj znanstvenoj literaturi kao jedan od važnih

čimbenika rizika za nizak kvocijent inteligencije, viši stupanj mentalne retardacije, poremećaj i odgodu govora, te PSA i ADHD. Potencijalni i ponuđeni mehanizam kojim hiperglikemija djeluje na stupanj neurorazvoja i inducira navedena stanja su povećanje stupnja upale koja rezultira oksidacijskim stresom u fetusu. Visok stupanj upale u organizmu majke može dovesti i do oštećenja barijere krv – mozak, te uz visoku koncentraciju upalnih citokina u kritičnim periodima neurorazvoja fetusa imati veliki utjecaj na njegov neurorazvoj. Drugi mehanizam je epigenetski utjecaj na metilaciju molekule DNK. Gestacijski dijabetes povećava rizik od makrosomije novorođenčeta, pretilosti i preklampsije kod majke, prijevremenog i završetka trudnoće hitnim carskim rezom, što su dodatni čimbenici rizika za neurorazvojne teškoće kod novorođenčeta (Rowland and Wilson 2021).

Guo i sur. (Guo et al. 2023) su napravili meta-analizu koja je uključila 17 studija i oko 1.700.000 ispitanica s njihovim potomcima. Utvrđena je povećana pojavnost PSA kod djece čije su majke imale dijabetes u trudnoći (uključujući tip 1, tip 2 i gestacijski). Rizik za pojavu PSA kod djeteta se dodatno povećava kada majka ima neregulirani dijabetes, bilo da je u pitanju dijetoterapija ili farmakoterapija (Guo et al. 2023). Garza-Martínez i sur. (Garza-Martínez et al. 2025) su proveli meta-analizu 26 studija kako bi utvrdili da li gestacijski, tip 1 i tip 2 dijabetes imaju isti rizik razvoja PSA kod djece kasnije tijekom života. Prema njihovim rezultatima najveći čimbenik rizika je gestacijski dijabetes potom ga slijedi dijabetes tip 2, te na kraju dijabetes tip 1 (Garza-Martínez et al. 2025). S druge strane, kohorta studija koju su proveli Chen i sur. iz 2023. godine rezultirala je drugačijom gradacijom rizika za prethodno navedene oblike dijabetesa. Prema njihovim rezultatima dijabetes tip 1 nosi najveći neurorazvojni rizik, intelektualna i razvojna kašnjenja kod djece, te rizik od razvoja epilepsije. Potom dijabetes tip 2 koji nosi povećan rizik od pojave PSA, ADHD, intelektualnog i razvojnog kašnjenja i epilepsije. Prema rezultatima njihove studije najmanji rizik nosi gestacijski dijabetes, no i dalje je prisutan rizik za pojavu PSA, ADHD i kašnjenja u razvoju (Chen et al. 2023).



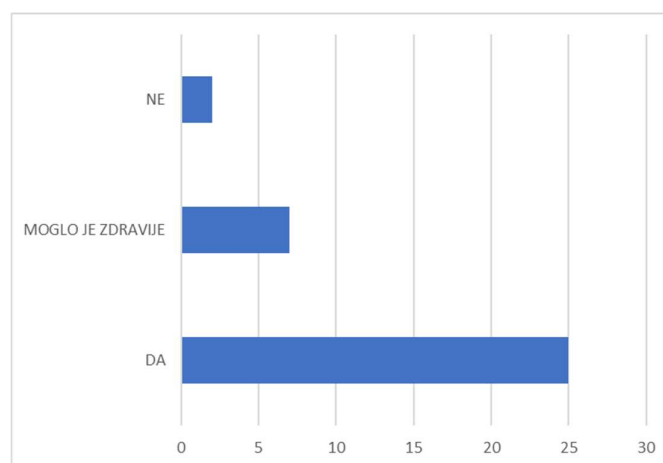
Slika 8 Prikaz načina porođaja majki koje imaju djecu s PSA

Način poroda označen je kao važan okidač neurorazvojnih teškoća, uključujući PSA. Porođaj carskim rezom i žutica novorođenčeta prema rezultatima studije Meguid i sur. (Meguid et al. 2018) predstavlja čimbenik visokog rizika za razvoj PSA (Meguid et al. 2018). Ulogu potencijalnog medijatora u epigenetskoj ekspresiji molekule DNK i razvoju PSA mogla bi imati i mikrobiota, s obzirom na značajne razlike u kolonizaciji i vrsti mikroba koji koloniziraju novorođenče prilikom vaginalnog poroda i carskim rezom (Mueller et al. 2015). *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* and *Bacteroides* su dominantne vrste kod vaginalno rođene djece dok se djeca rođena carskim rezom inicijalno koloniziraju *Streptococcus* i *Corinebacterium* vrstama. Prve imaju ključan utjecaj na normalno funkcioniranje i rad imunološkog sustava, a njihovo izostajanje vodi k povećanju tjelesne mase, razvoju astme i čestih upala respiratornog trakta (Słabuszewska-Józwiak et al. 2020).

Tioleco i sur. (Tioleco et al. 2021) proveli su meta-analizu 36 studija koje su istraživale utjecaj upotrebe anitmikrobnih agenasa (antibiotika) tijekom trudnoće na pojavnost PSA kod djece. Bez obzira na razlog upotrebe antibiotika i lokalizaciju upalnog procesa, navedeno je označeno kao potencijalno rizično za razvoj PSA kod djeteta. Meta-analiza sugerira da bi racionalna farmakoterapija mogla sniziti rizik pojave neurorazvojnih stanja i bolesti, uključujući i PSA, za 12 – 17% (Tioleco et al. 2021). Kohorta studija koja je ispitala utjecaj aktivacije imunološkog sustava tijekom trudnoće virusom gripe i antibioticima, utvrdila je da crijevna mikroflora ima ulogu posrednika u aktivaciji imunološkog sustava majke i da ima utjecaj na kasniji neurorazvoj djeteta. Kao iznimno važan period u aktivaciji imunološkog sustava označen je drugi trimestar

trudnoće, pa virus gripe u tom periodu može imati veliki imunomodulatorni učinak. S druge strane, uporaba antibiotika u bilo kojem periodu trudnoće je označena kao potencijalno rizična po kasniji neurorazvoj djeteta (Holingue et al. 2020).

4.1.2. Prehrana i suplementacija roditelja prije i tijekom trudnoće

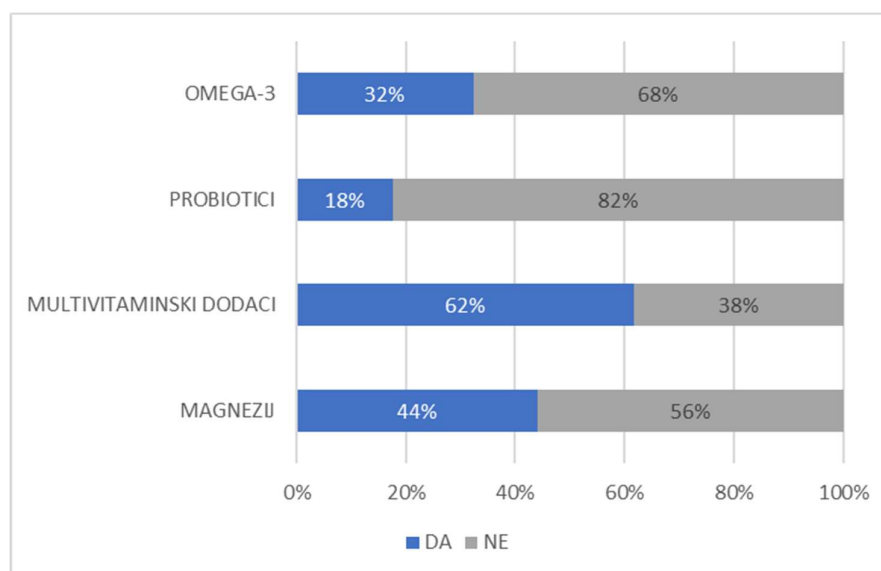


Slika 9 Prikaz odgovora o subjektivnom stavu majki djece s PSA o kvaliteti njihove prehrane tijekom trudnoće

Longitudinalna kohorta studija iz SAD-a koja je uključila 800 trudnica i putem upitnika o učestalosti konzumacije namirnica (eng. *Food frequency questionnaire*, FFQ) prikupila informacije o njihovim prehranbenim navikama tijekom trudnoće nije utvrdila izravnu povezanost majčine prehrane i pojave PSA kod djeteta tijekom života. Međutim, ono što je uočeno u ovoj studiji jeste povećan kalorijski unos povezan s zapadnjačkim obrascem prehrane, visok unos pro-upalnih namirnica, pretilost i gestacijski dijabetes kod trudnica i veza s pojavom PSA kod djece (Vecchione et al. 2022).

Rezultati dvije kohorte studije MoBa i ALSPAC koje su prikupljale podatke o prehranbenim obrascima prijavljene od strane roditelja iz Norveške i Jugozapadne Engleske, obradile su podatke oko 95200 trudnica, 75200 očeva i oko 114000 djece. Podaci su prikupljeni kao učestalost konzumacije određenih namirnica i dodataka prehrani. Obrasci zdrave prehrane odnosili su se na visok unos povrća, voća, orašastih plodova, mahunarki, cjelovitih žitarica a

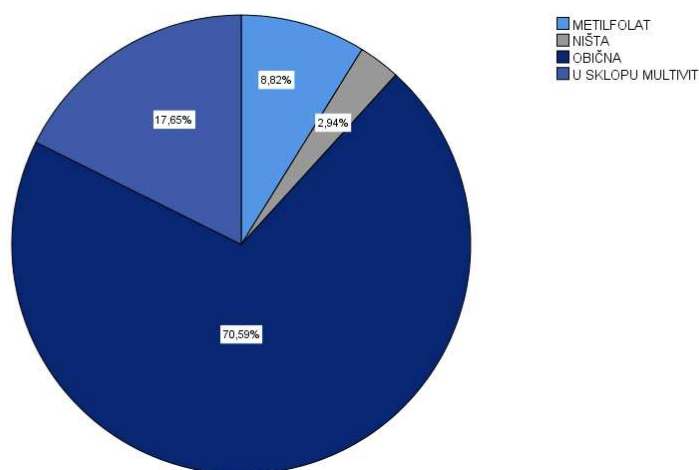
nizak unos rafinirane hrane bogate ugljikohidratima i mastima, crvenog mesa i prerađevina, te mlijeka. MoBa studija je uzela u obzir i postojanje i pojavu pridruženih bolesti tijekom trudnoće, poput debljine, gestacijskog dijabetesa, depresije kod majke, povišenog krvnog tlaka, konzumacije alkohola, cigareta i prenatalne suplementacije prekonceptijski. Roditelji su pretežno bili srednje životne dobi, visokoobrazovani, nepušači, težili su zdravijim obrascima prehrane i koristili su prenatalne dodatke prehrani. Analiza njihovih rezultata pokazala je da majke koje su se zdravije hranile i imale nutritivno kvalitetniju prehranu imale su niže izgleda za rođenje djeteta s PSA i teškoće u komunikaciji kod djeteta, ali bez utjecaja na ponavljajuće obrasce ponašanja (Friel et al. 2024).



Slika 10 Prikaz učestalosti konzumacije dodataka prehrani (omega 3 masne kiseline, probiotici, multivitamini i magnezij) od strane majki tijekom trudnoće

Utjecaj suplementacije omega 3 masnim kiselinama na neurološki razvoj djece istraživali su Huang i sur. (Huang et al. 2020) u sklopu MARBLES studije. U studiju je bilo uključeno 258 parova majka – dijete. Majke su ispunile FFQ upitnik kojim je procijenjen unos omega 3 masnih kiselina tijekom zadnjeg trimestra trudnoće i prikupljen je uzorak seruma koji je analiziran na polinezasićene masne kiseline metodom plinske kromatografije. Nisu utvrđene specifične poveznice između određenog tipa polinezasićenih masnih kiselina i rizika za pojavu PSA. Utvrđeno je da su majke koje su unosile veće količine polinezasićenih masnih kiselina EPA i

DHA u zadnjem trimestru trudnoće smanjile rizik za netipični neurološki razvoj djeteta za oko 40% (Huang et al. 2020). Istraživanja na animalnim modelima potvrdila su da upotreba višekomponentnih probiotika tijekom trudnoće ima višestruke benefite na cjelokupni razvoj, neurorazvoj, emocionalnu regulaciju i regulaciju kritičnih gena za integritet crijevne i krvno-moždane barijere. Zanimljiva činjenica je da su muški potomci osjetljiviji u odnosu na ženske na (ne)upotrebu probiotika od strane majke tijekom trudnoće (Siegler Lathrop et al. 2024).

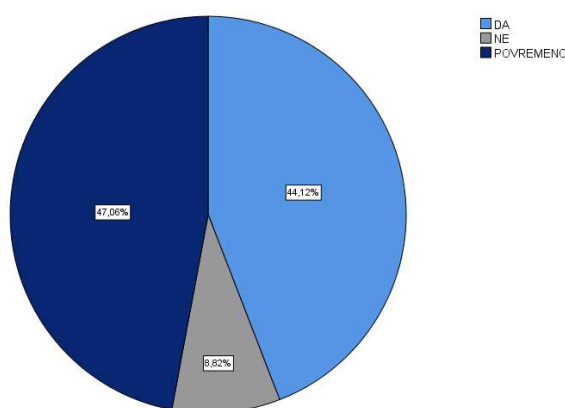


Slika 11 Prikaz učestalosti i oblika konzumacije dodatka prehrani na bazi folne kiseline za vrijeme trudnoće iz koje je rođeno dijete s PSA

Nutritivni status majke tijekom trudnoće jako je važna za kasniji neurorazvoj djeteta. Novija znanstvena saznanja sugeriraju da ima veliku ulogu i u etiologiji PSA. Visok i umjeren unos prenatalnih dodataka prehrani, s posebnim fokusom na folnu kiselinu i vitamin D, pokazao se blagotvornim i smanjuje pojavnost PSA u populaciji djece čije su ih majke unosile (Zhong et al. 2020). Zanimljiva studija o utjecaju vitamina B9 tj. folata na pojavu PSA provedena u sjevernoj Švedskoj. Naime, retroaktivno je analiziran serum 100 trudnica koje su rodile djecu s PSA i 100 trudnica koje su rodile neurotipičnu djecu, prikupljen u 14 tjednu trudnoće. Serum je analiziran na 62 biomarkera uključujući vitamine B skupine, vitamine A, D, E i K, minerale, amino kiseline, markere upale itd. Studija nije utvrdila statističku značajnost na nivou nijednog parametra, izuzev statusa folata. Naime, majke koje su rodile djecu s PSA imale su u ranoj trudnoći viši nivo folata u krvi od majki neurotipične djece (Egorova et al. 2020).

Meta-analiza provedena od strane Liu i sur. (Liu, Zou, et al. 2022) koja je uključila 10 studija i 23 podstudije uključila je 9795 osoba s PSA. Zaključak provedene meta-analize je da unos folne kiseline tijekom trudnoće snižava vjerojatnost za kasnijom pojavom PSA. Ključno za smanjenje rizika jeste period uzimanja folne kiseline i koncentracija u preparatu. Utvrđeno je da minimalna potrebna količina folne kiseline dnevno koja smanjuje rizik od pojavnosti PSA kod djeteta iznosi 400 µg (Liu, Zou, et al. 2022).

4.1.3. Životne navike roditelja djece s PSA

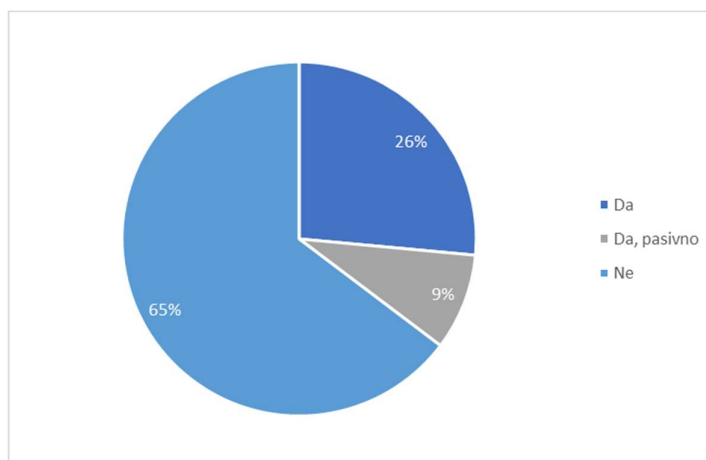


Slika 12 Prikaz zastupljenosti navike korištenja posuđa od teflona i aluminijskog kao potencijalnih izvora teških metala i toksičnih supstanci tijekom trudnoće

Posuđe iz kućanstva važan je izvor teških metala za ljudski organizam. Različito posuđe se različito ponaša u kiselj i baznoj sredini, u ovisnosti o onome što kuhamo, ali i prilikom oštećenja može ispuštati u hranu značajne koncentracije teških metala i toksičnih spojeva. Prema rezultatima istraživanja Uymaz i sur. (Uymaz, İnce, and Akanyeti 2024) najsigurnije posuđe za kuhanje je granitno, dok nehrđajući čelik, teflon i liveno željezo ispuštaju teške metale u sokove hrane što može imati značajan utjecaj na ljudsko zdravlje (Uymaz, İnce, and Akanyeti 2024). Roditelji djece s PSA iz provedenog istraživanja većinski koriste (32/34 %)

posuđe od teflona i aluminijske. Samo 3/34 % roditelja se izjasnilo da uopće ne koriste posuđe od teflona i aluminijske (**Slika 12**).

Pereira i sur. (Pereira et al. 2022) su mjerili koncentracije žive i kadmija u obojenom plastičnom posuđu poput šalica, zdjelica, tanjura i boca za hranu i piće. Od 674 analizirane posude u čak 87 je potvrđena viša koncentracija žive i kadmija od dozvoljenih. Srednje koncentracije olova iznosile su 1110 ppm, a za kadmij 380 ppm. Koncentracije su mjerene ručnim rendgenskim fluorescentnim analizatorom, a analizirani medij su bili octena kiselina, sok od naranče i voda (Pereira et al. 2022). Zanimljivu studiju o povećanju rizika za netipični neurorazvoj i razvoj PSA kod djece nakon intrauternoga izlaganja teškim metalima objavili su Dou i sur. (Dou et al. 2024). Dvije kohortne studije EARLI i MARBEL objedinile su rezultate u kojima su trudnicama u urinu mjerile koncentracije teških metala poput arsena, žive, kadmija, antimona, berilija, kobalta, bakra itd. Mjerenje je provedeno dva puta, oko 19.-tog i oko 32.-og tjedna trudnoće. Rezultati ovih studija su potvrdili povećanu vjerojatnost za pojavu PSA kod djece čije su majke u urinu imale povišene koncentracije kadmija. Kadmij se izlučuje u urinu kao posljedica akutne i kronične intoksikacije (Dou et al. 2024).



Slika 13 Prikaz izloženosti i konzumacije duhanskih proizvoda tijekom trudnoće od strane majke

U Provedenom istraživanju 22/34 % majki djece s PSA nisu bile izložene duhanskom dimu tijekom trudnoće. Tri majke su bile pasivno izložene duhanskom dimu, dok je devet majki djece s PSA se izjasnilo kao pušači (**Slika 13**). Pušenje i izloženost duhanskom dimu ima mnogo

štetnih učinaka po zdravlje. Rezultati studija koje su ispitivale povezanost pušenja i izloženosti duhanskom dimu s povećanom vjerojatnosti za pojavu PSA kod djeteta su kontradiktorne i oprečne. Vezu između pušenja i izloženosti duhanskom dimu ispitivali su Kalkbrenner i sur. (Kalkbrenner et al. 2020) kroz kohortnu studiju provedenu u općoj populaciji Danaca. Studija je obuhvatila oko 1.300.000 ljudi a analizirali su podatke iz perioda od 20 godina (1991 – 2011). Zaključak provedene studije bio je da pušenje i izloženost duhanskom dimu tijekom trudnoće imaju štetan utjecaj na zdravlje majke i mozak fetusa, ali bez utjecaja na kasniju pojavu PSA kod djeteta (Kalkbrenner et al. 2020).

Hertz-Picciotto i sur. (Hertz-Picciotto et al. 2022) su kroz program ECHO analizirali podatke 13 kohortnih studija koje su se bavile učincima izlaganja duhanskom dimu u ranom periodu života. Prema njihovim rezultatima utvrđeno je da djeca izlagana duhanskom dimu u ranoj dobi imaju veću vjerojatnost za pojavu PSA i simptoma iz spektra. Studija pokazuje povećanu pojavnost PSA u navedenoj populaciji ali nije dokaz kauzalnosti (Hertz-Picciotto et al. 2022). Zanimljiva studija provedena je u Kaliforniji iz pohranjenih seruma 498 majki koje imaju djecu s PSA i 499 majki neurotipične djece kao kontrolne skupine. Analizirani su uzorci i određena koncentracija kotinina u placenti kao kvantitativni parametar izloženosti duhanskom dimu. Studija nije utvrdila statističku značajnost u koncentraciji kotinina između majki dviju skupina pa samim time niti poveznicu između izloženosti duhanskom dimu i pojavnosti PSA kod djece kasnije tijekom života (Berger et al. 2021). To je prva objavljena studija koja je kvantificirala stupanj izloženosti duhanskom dimu.

4.1.4. Karakteristike djece s PSA

U provedenom istraživanju, uz odobrenje roditelja/staratelja, uključeno je 36 djece s dijagnozom PSA. Spolnu strukturu čini sedmero (7/36 %) djece ženskog spola i 29-ero (29/36 %) muškog spola. Od prvog opisa PSA od strane dr Kanner, PSA je dominantno opisan kod muškaraca. U općoj populaciji omjer muškaraca i žena s PSA iznosi oko 4,3 : 1 (Kreiser and White 2014).

Dob postavljanja dijagnoze PSA kod djece u provedenom istraživanju je u rasponu od dvije do devet godina (**Tablica 3**). Od posljednje procjene stanja po ADOS skali obično je prošlo više godina (više od tri godine).

Tablica 3 Prikaz dobi djece, dužine dojenja i dobi postavljanja dijagnoze PSA

	N	Raspon vrijednosti	Minimum	Maksimum	Srednja	Std. Deviation
Starost djeteta (god)	36	16	3	19	11,06	5,253
Dužina dojenja (mjeseci)	36	60,0	0	60,0	9,375	12,7746
Dob postavljanja dijagnoze PSA (god)	36	7,5	1,5	9,0	3,478	1,3945
Valid N	36					

Dojenje, uključujući samo isključivo i u kombinaciji s adaptiranom mliječnom formulom, predstavlja zaštitni čimbenik pojave PSA kasnije tijekom života. Tseng i sur. (Tseng et al. 2019), proveli su pregled literature i prikazali rezultate kroz meta-analizu kako bi sumirali provedena istraživanja o utjecaju dojenja na pojavnost PSA. Sedam studija uvrštenih u meta-analizu uključile su 1463 djece s PSA i 1180 neurotipične djece. Rezultat provedene meta-analize je da dojenje ima pozitivan učinak na neurološki razvoj djeteta i smanjenje vjerojatnosti za pojavu PSA kasnije tijekom života. Moguća znanstvena objašnjenja su u lučenju oksitocina i lučenju specifičnih neurotifičnih faktora koji se kroz mlijeko prenose u organizam bebe (Tseng et al. 2019). Ghozy i sur. (Ghozy et al. 2020), proveli su meta-analizu u kojoj su pak analizirali studije slučaja o duljini trajanja dojenja s povezanošću s pojavom PSA. Prema njihovim rezultatima, dojenje u trajanju od šest mjeseci smanjuje rizik pojave PSA za 54%, dok isključivo dojenje u trajanju 12 – 24 mjeseca snižava rizik od pojavnosti PSA na minimum (Ghozy et al. 2020).

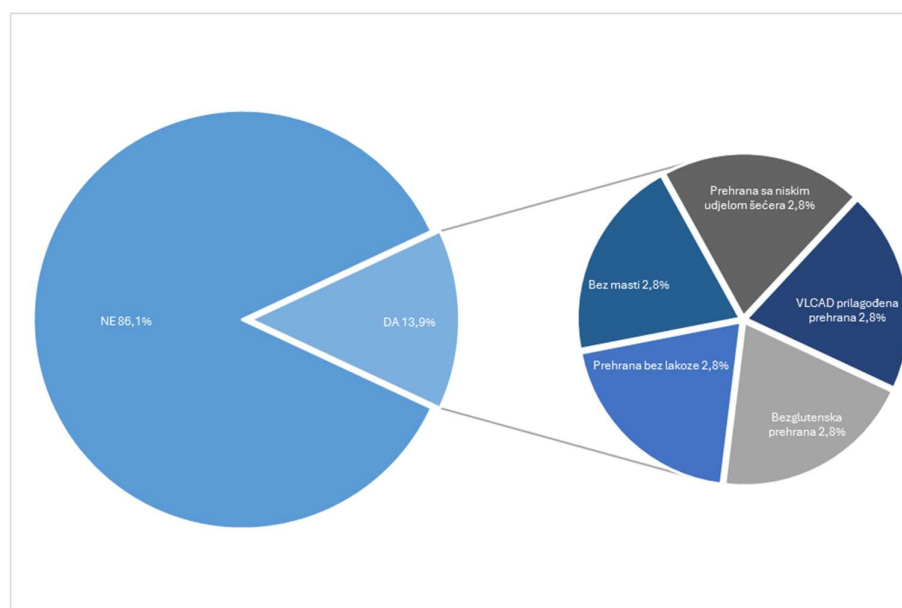
Apgar pri rođenju kod jednog djeteta (1/36 %) bio je devet, za dvoje djece (2/36%) nemamo podatke dok je za ostalih 33/36 % iznosio 10. Prema autorima kohotne studije iz Danske Hu i sur. (He et al. 2022), provedene za period 1978 – 2015. godina koja je obuhvatila oko 300.000 djece, suboptimalne vrijednosti Apgar-a od devet do sedam predstavljaju čimbenike rizika za organska oštećenja, izmijenjen i usporen neurološki razvoj djeteta, neurorazvojne teškoće, pojavu PSA i ADHD kasnije tijekom razvoja. Prema rezultatima studije postoji poveznica i dozno-ovisni odgovor između Apgar-a 10, 9 – 7, 6 – 4 i 3 – 1 i stupnja neurorazvojnih teškoća kod djeteta (He et al. 2022). Prospektna kohortna studija iz Japana koja je obuhvatila oko 55.000 djece, objavljena od strane Tsuchida i sur. (Tsuchida et al. 2022), ispitala je koliki utjecaj ima

Apgar 10 – 9 u odnosu na manji ili jednak osam, na razvoj djeteta starosti tri godine. Od razvojnih vještina evaluirali su grubu i finu motoriku, društvenu interakciju, komunikacijske vještine i vještine rješavanja problema. Rezultat studije ukazuje da čak i blago snižen Apgar od osam može biti povezan s kašnjenjem navedenih razvojnih radnji kod djeteta starosti tri godine (Tsuchida et al. 2022).

U provedenom istraživanju obiteljsku povijest PSA ima 11/36 % djece, dok 25/36 % nema. Pozitivnu obiteljsku anamnezu ima oko 50% ispitanika s PSA u općoj populaciji. Znanstvenici smatraju da nije samo jedan gen odgovoran za razvoj PSA, nego da je u pitanju više gena a da ne treba zanemariti ni utjecaj mitohondrijalne DNK (Kreiman and Boles 2020). Yasuda i sur. (Yasuda et al. 2023), smatraju da je PSA stanje koje se vrlo često nasljeđuje putem genskih mutacija tj. umnožavanjem ili brisanjem određenih genskih lokusa na kromosomima, a u 0,5% slučajeva čak i cijelog nukleotida. Takve promjene na nivou genetskog materijala vode u izmijenjenu proizvodnju funkcionalnih proteina na nivou organizma. Međudjelovanje genetskog materijala i okoline vodi na nastanak epigenetskih promjena i izmijenjene ekspresije zdravog genetskog materijala. Najčešći mehanizam epigenetskog reprogramiranja jeste metilacija (Yasuda et al. 2023).

4.1.5. Nutritivni status i kvaliteta prehrane djece s PSA

U provedenom istraživanju roditelji su izjavili da petoro (5/36 %) djece je na posebnom režimu prehrane, dok ostalih 31 (31/36 %) nisu (**Slika 14**). Od prethodno pometnutih petoro djece, jedno (1/36 %) dijete je na prehrani bez mesa, jedno (1/36 %) dijete je na prehrani bez laktoze, jedno (1/36 %) je na prehrani s smanjenim udjelom ugljikohidrata, jedno (1/36 %) je na prehrani bez glutena i jedno (1/36 %) je na prehrani s niskim udjelom masti a visokim ugljikohidratima (VLCAD prehrana). Važno je istaknuti da ne postoji uniformni preporučeni način prehrane za djecu s PSA. Prehrana se prilagođava potrebama individue i prisutnim nutritivnim deficitima. Neki od preporučenih načina prehrane za djecu s PSA jesu ketogena prehrana, prehrana s smanjenim udjelom ugljikohidrata, posebna ugljikohidratna prehrana i prehrana bez kazeina (Alam, Westmark, and McCullagh 2023). Često se preporučuje i prehrana bez glutena (Plaza-Diaz et al. 2021).



Slika 14. Prikaz da li se djeca s PSA pridržavaju nekog posebnog načina prehrane i kojeg

Kvaliteta prehrane dobivena je analizom trodnevnik jelovnika djece s PSA iz programa Nutri Pro. Roditelji/staratelji su predali trodnevne dnevnik prehrane za 32 djece s PSA. Analiziran su prosječan energetske dnevni unos u odnosu na dob djeteta s PSA i prikazan u **tablici 4**. Preporučeni dnevni energetske unosi za različite dobne skupine ispitanika preuzeti su s stranice Evropske stranice za sigurnost hrane (EFSA) putem opcije „DRV Pretraživač“ (EFSA 2025) i uzeti su zdravu neurotipičnu populaciju.

Tablica 4 Prikaz prosječnog dnevnog energetskeg unosa u kJ i Kcal i vode u odnosu na dob djeteta i DII

Dijete	Dob djeteta	Dnevni unos vode	Energetski unos u KJ	Energetski unosu u Kcal	Preporučeni dnevni energetskeg unos u Kcal	DII
D1	10	1805	9987	2386	1933 – 2416	5,89
D2	5	703	7479	1788	1522 – 1712	4,74
D3	5	264	9936	2376	1522 – 1712	6,96
D4	19	2606	13524	3233	2338 - 3340	4,89
D5	10	388	11410	2727	1933 – 2416	8,96
D6	15	1767	13063	3123	2699 – 3374	7,25
D7	4	440	4656	1112	1256 – 1615	-4,95
D8	12	667	9411	2250	2174 - 2717	6,79
D9	9	921	9290	2220	1684 – 2165	5,40
D10	4	563	6563	1569	1256 – 1615	-4,15
D11	11	1077	6974	1667	2043 – 2554	7,47
D12	10	640	6630	1585	1933 – 2416	5,36
D13	18	1026	10723	2563	2338 – 3340	8,07
D14	10	1350	6687	1598	1933 – 2416	-2,65
D15	12	826	6967	1665	2174 - 2717	7,99
D16	10	725	9809	2345	1933 – 2416	8,63
D17	13	711	9358	2237	2333 – 2916	8,75
D18	19	519	4767	1139	2338 - 3340	-7,26
D19	11	881	10633	2541	2043 – 2554	8,21
D20	15	877	6802	1626	2699 – 3374	5,25
D21	15	479	8050	1926	2699 – 3374	8,14
D22	8	972	9750	2331	1592 – 2092	7,34
D23	14	1069	9338	2231	2513 – 3142	6,30
D24	19	1796	7705	1841	2338 – 3340	3,13
D25	13	525	3830	915	2333 – 2916	6,55
D26	14	1257	9229	2205	2513 – 3142	7,53
D27	18	932	8409	2008	2338 – 3340	8,83
D28	8	1048	9858	2356	1592 – 2092	6,44

D29	6	1181	8553	2043	1409 – 1618	7,12
D30	9	897	4390	1065,7	1684 – 2165	7,82
D31	3	509	5643	1348,8	1174	4,75
D32	3	948	5955	1423,3	1174	2,76

U **tablici 4** vidimo da deset djece (10/32 %) s ima zadovoljavajući energetske unos, devetero djece (9/32 %) unosi više energije od dnevnih preporuka, a 13/32 % unosi manje u odnosu na dnevne preporuke za svoju dob. Prema rezultatima epidemiološke studije provedene u Španjolskoj koja je uključila 77 djece s PSA školske dobi, sva djeca s PSA imala su neuravnotežen energetske unos shodno dobi, kao posljedicu nebalansirane prehrane i visokog unosa prostih šećera i zasićenih masti (Arija et al. 2023). Oko 25% djece s PSA nema dovoljan ili ima granični energetske unos u odnosu na preporučeni za dob prema rezultatima Barnhill i sur.(Barnhill et al. 2018) iz 2018. godine.

DII za 3/32 % djece ima negativnu vrijednost i označava protuupalnu prehranu, dok za ostalih 29/32 % djece ima pozitivnu vrijednost i znači da hrana koju unose svakodnevno ima visok upalni potencijal. Više vrijednosti označavaju veći upalni potencijal unesene hrane i predstavljaju podlogu za razvoj pridruženih bolesti, pogoršanje gastrointestinalnih simptoma, poremećaj ravnoteže osi crijeva – mozak kroz crijevnu mikrofloru, i u konačnici pogoršanje simptoma PSA (Inga Jácome et al. 2016; Zare et al. 2024). Na DII izravno utječu nivo vitamina, minerala i antioksidanasa u prehrani (Khan et al. 2018). Iako su upala i utjecaj prehrane na razvoj upale kompleksni, smatra se da prehrana djeluje indirektno kroz modulaciju crijevne mikroflore na imunološki sustav. Istraživanje provedeno u Iranu na 70-ero djece s PSA starosti četiri do dvanaest godina, ispitalo je utjecaj DII na kvalitetu spavanja. Upalni parametri i interleukini mogu se dovesti u vezu s kvalitetom spavanja, no ovo istraživanje nije utvrdilo kauzalnost dvije pojave (Zare et al. 2024). Zanimljive rezultate o utjecaju DII prehrane trudnica na dugoročni neurološki razvoj djece i simptome poput anksioznosti, depresije i agresivnosti, ponudila je europska kohortna studija ALPHABET. Oko 12.000 trudnica ispunilo je FFQ bazirano na prehrani za regulaciju povišenog krvnog tlaka. Rezultati ukazuju da prehrana trudnica koja je nižeg nutritivnog kvaliteta i višeg DII utječe na pojavu emocionalnih i problema s ponašanjem kod djece u kasnijem razvoju (Polanska et al. 2021).

Tablica 5 Prikaz prosječnog dnevnog unosa bjelančevina i masti

Dijete	Bjelančevine ukupne	%B	Masti ukupne	%M	Zasićene masti	Jednostruko- nezasićene masti	Višestruko- nezasićene masti	Kolesterol
D1	62	10,3	82	31,1	22	26	21	143
D2	49	11,0	68	34,3	23	18	14	66
D3	53	8,9	89	33,8	27	24	8	124
D4	120	14,9	135	37,6	54	62	30	311
D5	87	12,8	141	46,5	55	62	18	73
D6	88	11,2	128	36,9	50	50	25	227
D7	30	10,7	31	25,0	12	38	9	49
D8	58	10,3	87	34,9	36	26	13	102
D9	75	13,6	79	32,1	30	43	24	230
D10	43	11,0	68	38,8	25	26	16	407
D11	99	23,8	55	29,7	21	15	12	259
D12	55	14,0	59	33,6	19	18	19	106
D13	85	13,2	116	40,9	44	46	24	280
D14	70	17,6	61	34,5	24	20	15	365
D15	72	17,3	95	51,3	35	30	28	451
D16	57	9,7	91	34,8	36	27	13	106
D17	87	15,5	89	35,8	33	33	20	284
D18	34	11,9	55	43,8	19	20	11	217
D19	92	14,5	106	37,6	40	64	17	292
D20	67	16,6	74	41,0	25	26	19	184
D21	70	14,6	116	54,2	40	46	29	337
D22	72	12,4	96	37,0	42	37	16	186
D23	60	10,7	87	35,2	35	25	12	135
D24	64	13,9	69	33,6	24	26	17	475
D25	36	15,8	39	38,0	17	13	7	108
D26	89	16,1	88	35,9	36	35	15	268
D27	72	14,4	119	53,3	44	45	25	90
D28	87	14,7	69	26,5	21	25	20	124
D29	81	15,9	88	38,5	27	27	15	489
D30	37	13,8	35,5	30,0	13	12	7	189

D31	42	12,5	64,0	42,7	19	35	22	181
D32	45	12,7	36,4	23,0	15	15	9	105

U **tablici 5** vidljivo je da djeca s PSA nemaju balansiranu prehranu i da je najviše kompromitiran unos proteina. Prema rezultatima meta-analize Esteban-Figuerola i sur. (Esteban-Figuerola et al. 2019), djeca s PSA konzumiraju značajno manje proteina u odnosu na neurotipičnu djecu, ali približno dnevnim preporukama EFSA-e. Unos polinezasićenih masnih kiselina (omega-3) jako varira u studijama i nije konzistentan. Generalno se može reći da djeca s PSA unose više omega-3 masnih kiselina u odnosu na neurotipičnu djecu (Esteban-Figuerola et al. 2019).

Unos ugljikohidrata jako varira kod djece s PSA u ispitivanoj skupini (**tablica 6**), a za većinu djece možemo potvrditi snižen unos prehrambenih vlakana. Rezultati u pogledu analize sastava makronutrijenata su očekivani za ispitivanu skupinu djece s PSA, uzimajući u obzir visoku selektivnost, izbirljivost i senzoričku osjetljivost koja je prisutna.

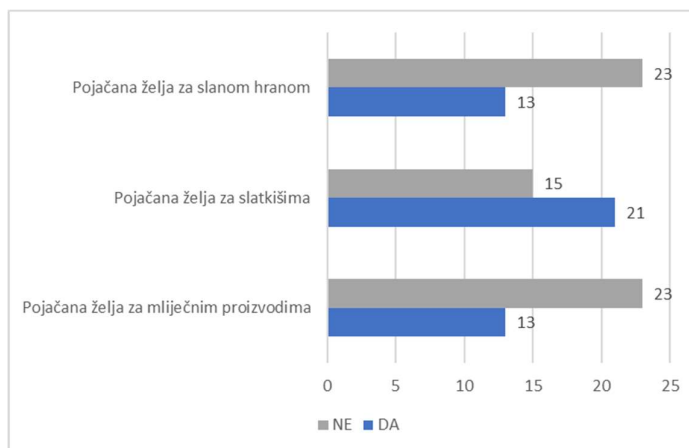
Tablica 6 Prikaz prosječnog dnevnog unosa ugljikohidrata i vlakana

Dijete	Ugljikohidrati ukupni	%CHO	Monosaharidi	Polisaharidi	Vlakna
D1	355	59,5	171	161	26
D2	237	53,0	104	91	30
D3	323	54,4	34	58	13
D4	394	48,7	146	247	26
D5	278	40,8	188	86	6
D6	413	52,9	233	178	22
D7	185	66,5	77	108	17
D8	318	56,5	142	176	17
D9	311	56,1	108	201	19
D10	203	51,8	76	127	17
D11	198	47,5	76	112	10
D12	213	53,9	49	155	13
D13	298	46,6	120	157	26
D14	199	49,9	59	138	14

D15	134	32,1	61	72	8
D16	336	57,3	144	192	15
D17	282	50,4	64	218	17
D18	125	43,8	44	58	11
D19	314	49,4	64	245	18
D20	174	42,9	58	115	16
D21	154	31,9	28	116	10
D22	306	52,6	96	210	17
D23	294	52,7	150	87	22
D24	244	53,0	129	115	22
D25	108	47,1	23	62	5
D26	276	50,1	80	194	22
D27	162	32,4	90	69	8
D28	356	60,5	65	284	23
D29	235	46,0	62	89	15
D30	151	56,5	31	93	11
D31	153	45,3	65	78	18
D32	235	65,9	117	117	20

Četvoro djece (4/36 %) ne jedu tri glavna obroka i dvije užine, dok ostatak 32/36 % imaju bioritam uzimanja tri obroka i dvije užine svaki dan. Prema Onal i sur. (Önal, Sachadyn-Król, and Kostecka 2023), poremećaj hranjenja prisutan je kod 46 – 89 % djece s PSA (Önal, Sachadyn-Król, and Kostecka 2023). Važna opisna karakteristika djece s PSA je izbirljivost pri unosu hrane. U provedenom istraživanju većina djece 26/36 % roditelji/staratelji su ocijenili kao izbirljive, dok svega 10/36 % nisu ocijenjeni kao izbirljivi. Svježe povrće i voće svaki dan konzumira svega 15/36 % djece iz provedenog istraživanja, dok većina 21/36 % djece ne. Pojačanu želju za unosom mlijeka i mliječnih proizvoda pokazuje 13/36 % djece. Isti broj 13/36 % djece pokazuje pojačanu želju za unosom slane hrane. Većina djece 21/36 % pokazuje pojačanu želju za slatkišima i unosom šećera. 14/36 % djece redovito konzumira obojene slatkiše i sokove. Izbirljivost u prehrani je prisutna kod djece s PSA i veća je u odnosu na neurotipičnu djecu za koju se procjenjuje da iznosi 15 – 20 %. Djeca s PSA imaju teškoće s samostalnim rukovanjem priborom za jelo, ne žele probati jako puno namirnica a namirnice koje su prihvatili, pokazuju visok afinitet za njih. Senzorička osjetljivost može utjecati na

smanjenu toleranciju na različite teksture hrane, mirise i okuse. Djeca s PSA nemaju razvijene vještine zdrave prehrane (Önal, Sachadyn-Król, and Kostecka 2023).



Slika 15. Prikaz žudnji za hranom kod djece s PSA

Rezultati istraživanja Molina-Lopez i sur. (Molina-López et al. 2021), ukazuju da je izbirljivost prisutna kod 60,6% djece s PSA u usporedbi s 37,9% kod neurotipične djece (Molina-López et al. 2021). Prema istraživanju provedenom od strane Raspini i sur. (Raspini et al. 2021) objavljenog 2021. godine, djeca vrtićke dobi s PSA češće jedu energetske bogate užine tzv. snack i to puding, pomfrit, čips, krekeri i sokove, u odnosu na neurotipičnu djecu iste dobi. Osim toga, unose više prostih šećera, više mliječnih proizvoda i crvenog mesa, a malo manju količinu ribe i svježeg voća. Istraživanje je obuhvatilo 65 djece s PSA i 82 neurotipične djece (Raspini et al. 2021). Prema rezultatima istraživanja provedenog u Poljskoj, kojim je obuhvaćeno 41 djeteta s PSA i 34 neurotipične djece, razlike u prehranbenim navikama, preferenciji za hranom i vremenu prihvatanja novih namirnica uočljive su još u prvoj godini života. Naime, djeca s PSA duže ostaju privržena obroku iz bočice, teže i dulje prihvataju nove namirnice koje se uvode u prehranu što traži veću i dulju uključenost roditelja u proces hranjenja djeteta (Brzóška et al. 2021).

Rezultati istraživanja provedenog u Kordobi (Španjolska) koje je obuhvatilo 54 djece s PSA i 57 neurotipične djece dobi dvije do šest godina, imalo je zanimljiv ishod. Naime, djeca s PSA imala su viši energetske unos u odnosu na neurotipičnu djecu, kao i viši unos masti, a niži unos svježeg povrća i voća. Povećan unos mliječnih proizvoda kod djece s PSA bio je povezan s visokim unosom tjestenine, a vrlo često konzumirali su proizvode niske nutritivne gustoće poput zaslađenih pića i sokova, slatkiša i grickalica (Plaza-Diaz et al. 2021). Prema Molina-

Lopez i sur. (Molina-López et al. 2021) djeca s PSA ne unose dovoljno vlakana i masti, a dnevni energetska unos također nije zadovoljen što autori pripisuju povećanom indeksu tjelesne mase kod ispitanika. Visok unos slatkiša, sokova i grickalica primijećen je u obje skupine djece (djeca s PSA i kontrolna skupina neurotipične djece) (Molina-López et al. 2021). Restriktivni i ponavljajući obrasci ponašanja kod djece s PSA odražavaju se i na prehranu. Nebalansirana i uglavnom jednolika prehrana vodi malom alfa diverzitetu crijevne mikroflore, a zajednička karakteristika crijevne mikroflore osoba s PSA je prisustvo patogene bakterije *Romboutsia timonensis* (Yap et al. 2021).

Istraživanje provedeno u Velikoj Britaniji u populaciji tinejdžera s PSA i neurotipičnim tinejdžerima, potvrdilo je da je u obje skupine unos vlakana je niži od dnevno preporučenog (90- 95% niži vs 99% niži unos vlakana), a unos natrija i kolesterola viši od dnevno preporučenog što ukazuje na visok unos namirnica animalnog porijekla pripremljenih u dubokom ulju (Bicer and Alsaffar 2016). Dok prema rezultatima online istraživanja provedenog također u Velikoj Britaniji, u kojem je učestvovalo 2386 osoba starijih od 16 godina od čega su 1183 osobe s PSA, potvrđeno je da osobe s PSA naročito ženskog spola imaju veliki afinitet prema nezdravoj hrani i sjedilačkom načinu života (Weir et al. 2021).

Analizom trodnevnih dnevnika prehrane djece s PSA dobiven je uvid u prosječne dnevne unose vitamina i minerala što je vidljivo u **tablici 7** i **tablici 8**.

Tablica 7 Prikaz prosječnog dnevnog unosa minerala

Dijete	Natrij	Kalij	Kalcij	Magnezij	Fosfor	Željezo	Cink	Bakar	Kobalt	Mangan	Selen
D1	5153	3656,2	968,3	217,9	1285,5	10,5	2,6	0,5	3,5	858,1	90,4
D2	3427	3252,1	553,2	309,0	1080,2	11,0	4,7	1,9	3,1	1193,1	43,3
D3	4352	1010,3	105,1	90,6	413,1	5,0	0,9	0,2	0,9	484,2	47,7
D4	5808	4804,2	1603,9	328,3	2235,8	15,2	8,7	0,9	19,2	1392,5	151,1
D5	5253	1347,7	276,5	102,6	923,3	11,5	3,4	0,5	3,1	407,1	121,9
D6	7061	4367,2	1131,9	276,4	1629,2	15,3	4,3	0,8	1,5	1591,8	98,2
D7	2859	1945,7	113,0	233,1	466,7	5,0	1,8	0,8	0,3	2664,6	44,4

4. Rezultati i rasprava

D8	4228	1964,8	603,3	155,7	1054,2	10,5	3,4	0,7	1,6	320,1	58,2
D9	4971	3133,6	727,7	123,8	1280,9	16,1	5,7	1,2	3,0	955,7	114,1
D10	3795	1975,9	323,3	200,7	774,6	6,7	2,1	0,7	1,6	1706,0	62,7
D11	3882	2446,5	932,7	169,8	1494,9	6,4	4,0	0,6	1,6	721,8	128,5
D12	3849	1605,1	449,4	81,8	957,4	10,5	3,8	0,7	1,6	593,2	108,2
D13	4324	3272,9	359,1	213,3	1186,9	13,1	3,7	1,0	4,0	2139,3	142,0
D14	5682	2319,9	730,3	182,7	1103,4	7,6	3,6	0,8	2,2	1336,5	107,0
D15	3508	1610,1	653,3	72,0	1262,8	8,4	2,1	0,3	1,7	194,0	50,8
D16	4040	1925,7	670,9	184,4	1068,7	10,6	4,0	0,8	1,8	441,6	51,5
D17	4489	1940,2	831,5	176,9	1592,6	11,3	4,5	0,8	1,1	584,0	137,8
D18	2342	1656,3	223,0	100,4	500,4	5,3	2,2	0,5	2,0	714,2	48,9
D19	5196	2175,6	387,4	146,4	1138,4	14,5	3,0	0,8	0,4	1417,5	152,8
D20	3520	2176,8	516,7	72,4	1051,7	6,6	2,0	0,2	3,8	462,1	109,9
D21	9633	2039,1	370,1	130,9	945,9	9,4	1,9	0,5	3,1	117,9	112,7
D22	4861	1661,2	848,1	127,5	1195,9	8,5	5,0	0,8	10,8	887,7	137,0
D23	1703	2617,1	1057,6	277,4	1281,1	8,1	6,2	1,0	3,3	1027,5	53,0
D24	6978	3139,3	605,2	169,4	1154,9	10,4	2,7	0,8	5,5	476,5	91,1
D25	1543	1131,7	585,2	76,1	615,3	3,7	2,6	0,2	1,3	148,6	37,7
D26	10136	2324,6	344,7	112,8	1133,9	14,8	3,5	0,9	1,8	434,4	138,9
D27	3392	1527,4	369,4	98,7	955,1	9,9	1,7	0,3	1,3	44,3	79,1
D28	5769	2269,3	376,7	75,2	1306,9	10,2	3,1	0,8	0,5	256,0	194,5
D29	5541	2527,7	876,1	184,7	1320,0	9,1	2,2	0,5	2,7	355,2	90,6
D30	5465	1267	172,9	65,7	508,3	6,0	1,9	0,4	0,8	66,2	52,6
D31	2195	1618	448,8	235,3	991,9	6,4	2,7	1,2	0,8	871,4	51,1
D32	2360	2024	408,3	117,2	900,9	9,6	1,9	0,6	0,4	770,1	39,4

Tablica 8 Prikaz prosječnog dnevnog unosa vitamina

Dijete	B1	B2	B3	B6	Vit C	Vit D	Vit E	Vit K	B12	B9	Biotin
D1	1,0	1,3	11,7	1,2	72,1	1,6	5,4	63,8	1,3	98,6	10,6
D2	0,5	0,8	6,1	1,0	52,9	0,5	1,1	100,9	0,8	113,3	11,4
D3	0,7	1,0	8,5	1,0	75,9	0,4	0,9	29,3	1,3	48,0	10,9
D4	1,5	2,4	19,4	1,9	207,0	1,1	4,3	85,9	3,4	191,6	30,7
D5	0,9	0,6	9,3	0,5	22,0	0,0	1,1	125,6	1,3	18,6	2,9
D6	1,3	1,7	15,4	1,7	69,8	0,8	2,1	32,3	3,4	99,7	49,5
D7	0,3	0,5	8,5	2,3	40,8	0,0	1,5	0,0	0,0	96,7	25,5
D8	0,7	0,8	9,8	0,6	41,5	0,0	0,4	89,9	0,6	53,3	9,9
D9	0,8	1,2	11,8	1,0	100,8	0,1	1,3	52,3	9,7	204,4	14,8
D10	0,5	0,9	6,9	1,7	37,2	2,0	2,0	91,4	2,6	122,9	33,4
D11	0,6	0,9	12,9	1,2	21,1	0,5	1,1	82,3	1,4	109,2	27,6
D12	0,6	0,6	7,5	0,5	25,3	0,5	1,4	75,1	1,5	83,5	15,9
D13	1,0	1,2	15,0	2,4	73,1	0,4	3,0	163,4	4,9	197,6	31,8
D14	0,5	1,0	9,5	1,2	57,3	0,6	1,2	70,6	2,7	107,2	36,3
D15	1,1	1,5	15,7	1,1	64,2	2,7	1,1	97,4	4,0	78,3	11,9
D16	0,8	0,9	9,0	0,6	36,2	0,0	0,3	33,2	0,6	32,3	9,4
D17	0,9	1,0	12,3	0,8	22,9	1,3	2,7	54,8	1,9	67,9	24,1
D18	0,5	0,7	5,9	1,0	41,8	0,8	1,2	136,4	2,0	58,5	25,0
D19	0,8	1,6	15,9	1,4	128,4	0,6	2,0	110,9	9,0	140,5	15,8
D20	0,6	0,8	12,2	0,9	71,8	0,1	1,3	104,2	0,3	108,1	6,9
D21	0,9	0,9	15,2	1,0	73,4	0,5	2,1	128,3	4,0	69,5	18,4
D22	1,7	2,0	19,1	1,7	141,4	5,2	1,7	16,8	2,6	83,6	18,0
D23	1,1	2,0	8,4	1,7	78,2	1,0	1,9	98,0	3,2	114,4	48,2
D24	2,7	3,0	32,3	3,2	270,2	6,4	3,6	112,7	4,4	142,4	38,6
D25	0,4	1,0	5,1	0,5	23,8	0,4	0,6	77,2	1,8	35,6	10,7
D26	1,0	1,2	14,3	0,9	50,8	1,6	0,8	30,4	5,4	72,5	18,4
D27	0,9	0,8	9,1	0,6	35,8	0,5	0,8	50,3	0,6	18,6	9,7
D28	0,9	0,6	12,3	0,7	36,1	0,0	0,7	0,0	3,1	129,7	8,2
D29	0,8	1,2	10,0	1,0	68,6	2,4	1,4	60,0	3,6	78,2	31,9
D30	0,9	0,9	9,1	0,8	72,9	0,9	1,1	13,4	1,3	67,6	8,4
D31	0,5	0,6	4,1	0,9	46,4	0,5	2,2	12,1	1,0	63,0	16,8
D32	0,7	0,7	7,5	0,9	72,3	0,1	0,8	28,4	0,6	96,5	7,9

4.1.6. Analiza seruma djece s PSA

Kod jednog dijela djece ($n=8$) nije bilo moguće izvaditi krv te za njih nisu dostupni podatci o promatranim parametrima i njihovom statusu. Roditelji su najčešće odmah na početku napomenuli kako isto nije moguće jer djeca isto doživljavaju kao jaku traumu, a bilo je i dvoje djece kod kojih krv nije izvađena više od 10 godina zbog navedenog razloga. Jednom djetetu se pokušala izvaditi krv u tri navrata ali bezuspješno. U **tablici 9** su prikazane vrijednosti provedenih analiza. Jasno je kako je suprotno postavljenoj hipotezi, najviše djece imalo nizak homocistein (sjenčane vrijednosti označavaju snižene vrijednosti s obzirom na referentne intervale). Ovaj je rezultat bio potpuno neočekivan a detaljnijim pretraživanjem literature došlo se do činjenice kako se ovo povezuje s niskim aktioksidacijskim statusom i klinički se povezuje s većim rizikom za razvoj perifernih neuropatija (Pizzorno 2014).

Prema provedenoj analizi seruma djece s PSA vidljivo je u **tablici 9** da samo 1/32 djece ima sniženu koncentraciju vitamina B12 i 1/32 djece ima sniženu koncentraciju folata u serumu. Rezultati su u tom pogledu bolji od očekivanih. Literaturni podaci ukazuju da oko 50% djece s PSA ima deficite vitamina B skupine, uključujući i vitamin B12 i folat (Farhat et al. 2025). Teški deficit vitamina B12 ima identične neurološke posljedice i manifestacije kao i simptomi PSA, a deficit tijekom trudnoće može imati dugoročno negativne posljedice za razvoj fetalnog nervnog sustava. To uključuje ponavljajuće obrasce ponašanja, negativan utjecaj na motoriku, komunikacijske sposobnosti i raspoloženje (Zwierz et al. 2025).

Tablica 9 Izmjerene koncentracije homocisteina, vitamina B12 i folne kiseline te izmjereni ukupni antioksidacijski potencijal metodama FRAP i DPPH u serumu djece s PSA

Dijete	Homocistein $\mu\text{mol/L}$	Vitamin B12 pmol/L	Folna kiselina nmol/L	FRAP $\mu\text{mol/L}$	DPPH %
D2	4,1	356	29,7	73,54	7,91
D5	9,03	282	11,9	135,07	7,17
D6	7,91	475	16,1	145,50	22,17
D7	4,72	562	32,8	170,64	29,34
D8	5,22	499	30,9	123,83	23,73
D9	4,66	493	17,1	84,51	8,41
D10	5	637	21,2	58,03	1,80
D12	7,8	345	19,4	107,51	15,01
D14	5,49	426	17,4	115,81	10,38
D15	6,52	297	15,6	142,29	12,77
D16	11,4	366	14,1	126,24	19,93
D17	6,46	301	23,1	142,82	17,92
D18	5,26	124	22,8	105,37	8,90
D19	8,78	498	12	134,53	24,72
D20	6,92	289	10,6	92,53	4,26
D22	3,78	474	27,9	86,11	7,42
D23	6,51	262	10,9	83,17	7,91
D24	6,54	374	28,6	91,20	9,64
D27	8,63	266	11,6	115,81	7,61
D28	8	547	5,3	78,62	7,17
D29	5,04	600	25,5	160,21	29,12
D30	6,43	825	24,9	132,12	11,47
D31	6,67	399	20,1	114,47	16,98
D32	4,05	471	26,5	92,00	9,70

*sjenčane vrijednosti su niže od referentnih intervala za pojedini parametar

Ova je pretpostavka potvrđena nakon što je provedeno mjerenje ukupnog antioksidacijskog kapaciteta koji je izrazito nizak kod sve djece. Vrijednosti FRAP su se kretale od 58,03 do 170,64 $\mu\text{mol/L}$ dok se DPPH vrijednost kretala od samo 1,80 do 29,33 %. Usporedbom s istraživanjem koje je uz djecu s PSA uključilo i zdravu djecu (Jasenovec et al. 2023) dobivene

vrijednosti FRAP-a su od 3 do 9 puta niže. Istraživanje antioksidacijskog potencijala krvne plazme provedeno u Pedijatrijskoj bolnici u Omanu 2011. godine od strane Essa i sur. (Essa et al. 2013) uključilo je 19 djece s PSA i isto toliko zdrave djece u kontrolnoj skupini. Rezultati potvrđuju da djeca s PSA imaju niži antioksidacijski kapacitet krvne plazme i endogenih antioksidacijskih enzima te ATP-a i NAD, što ukazuje na visok oksidativni stres i disfunkciju mitohondrija (Essa et al. 2013). Analiza krvne plazme ukazuje na povećanu peroksidaciju lipida i abnormalan nalaz transferina i ceruloplazmina, što je posljedica poremećaja metabolizma željeza i bakra kod osoba s PSA. Navedeni poremećaj može biti uzrokom povećanog oksidativnog stresa. Endogeni antioksidativni enzim superoksid dismutaza i katalaza su sniženi kod djece s PSA mlađe od 6 godina, kao i nivo glutaciona. Snižen nivo superoksid dismutaze pozitivno korelira koncentraciji magnezija u eritrocitima, a dovodi se u vezu i s mangan-superoksid dismutazom i mitohondrijalnom disfunkcijom kod PSA (Burke et al. 2021).

Yui i sur. (Yui et al. 2017), proveli su određivanje antioksidacijskog kapaciteta urina i nekoliko parametara poput heksanoil-lizina kao biomarkera oksidativnog stresa, ukupnog antioksidativnog kapaciteta predstavljenog kao FRAP, 8-hidroksi-2-deoksiguanozina kao biomarkera metilacije i glavnog endogenog antioksidativnog enzima u plazmi superoksid-dismutaze, kod 20 osoba s PSA i 11 osoba u kontrolnoj skupini. Prema rezultatima njihovog istraživanja FRAP je bio značajno niži ($p=0,049$) u populaciji ispitanika s PSA u poređenju s kontrolnom skupinom, dok je heksanoil-lizina bio značajno viši. FRAP može biti snižen i bez izmijenjene metilacije kod ispitanika, ali je ova studija ukazala na povezanost FRAP-a i narušene društvene interakcije kod osoba s PSA (Yui et al. 2017). Prema Liu i sur. (Liu, Lin, et al. 2022), oksidativni stres ima nekoliko mehanizama kojim utječe na stanje osoba s PSA. Predloženi mehanizmi su utjecaj na posttranslacijsku sintezu proteina, utjecaj na metabolizam i sagorijevanje lipida i masnih kiselina i povećanje nivoa toksina i ROS-ova u organizmu (Liu, Lin, et al. 2022).

Tablica 10 Spearmanovi rangovi korelacija između inflamatornog indeksa prehrane (DII) i promatranih parametara u krvi djece s PSA

	DII	FRAP	DPPH	homocitein	B12	Folna kiselina
DII	1,000					
FRAP	0,435*	1,000				
DPPH	0,073	0,734*	1,000			
Homocistein	0,510*	0,285	0,038	1,000		
B12	-0,304	0,094	0,322	-0,335	1,000	
Folna kiselina	-0,380	0,073	0,363	-0,725*	0,384	1,000

*označava statistički značajne vrijednosti kod $p < 0,05$

Potvrđeno je (**Tablica 10**) da DII statistički značajno korelira s FRAP vrijednosti ($\rho=0,435$) i homocisteinom ($\rho=0,510$). Očekivano, viša vrijednost FRAP-a korelira s višom vrijednosti DPPH ($\rho=0,734$), što je vidljivo i ako se promotre pojedinačne vrijednosti za svako dijete (**Tablica 9**). Vrijednost homocisteina statistički značajno negativno korelira s vrijednosti folne kiseline ($\rho=-0,725$). Prema rezultatima sustavnog pregleda radova Roufael i sur. (Roufael et al. 2023), djeca s PSA ima snižene koncentracije vitamina B skupine uključujući B6, B12 i folata, a obzirom na narušen ciklus folat – metionin i neadekvatnu pretvorbu homocisteina u cistein (koji je prekursor glutationa), dolazi do nakupljanja i povećane koncentracije homocisteina u krvi djece s PSA (Roufael et al. 2023). Uzimajući u obzir prethodno pomenuto, rezultati su još zanimljiviji i potencijalna tema budućih istraživanja.

Preporučeni unos vitamina B9 za djecu dobi 4 – 17 godina iznosi 90 – 250 μg (EFSA 2025). Prema rezultatima provedenog istraživanja 15/32 % djece ne unose dovoljne količine vitamina B9 kroz prehranu. Zanimljivo je da nijedno dijete ne unosi veću količinu vitamina B9 kroz prehranu od dnevno preporučene. Analizom seruma djece s PSA, potvrđen je samo jedan deficit folne kiseline u ispitivanoj skupini. Unos folata u populaciji tinejdžera s PSA u Velikoj Britaniji snižen je za 50-75% u odnosu na dnevno preporučeni unos (Bicer and Alsaffar 2016). Studija provedena od strane Barnill i sur. (Barnhill et al. 2018), na 86 djece s PSA sugerira da dnevni unos vitamina B9 kroz prehranu nije adekvatan, tj. snižen je, te da navedena djeca imaju potvrđene deficite folata (Barnhill et al. 2018). Sličan ishod imala je i studija iz Sjeverne Indije koja je uključila 63 djece s PSA i oko 50 djece u kontrolnoj skupini. Prema njihovim rezultatima djeca s PSA imaju niži unos vitamina B9 kroz prehranu od dnevno preporučenog (Malhi et al.

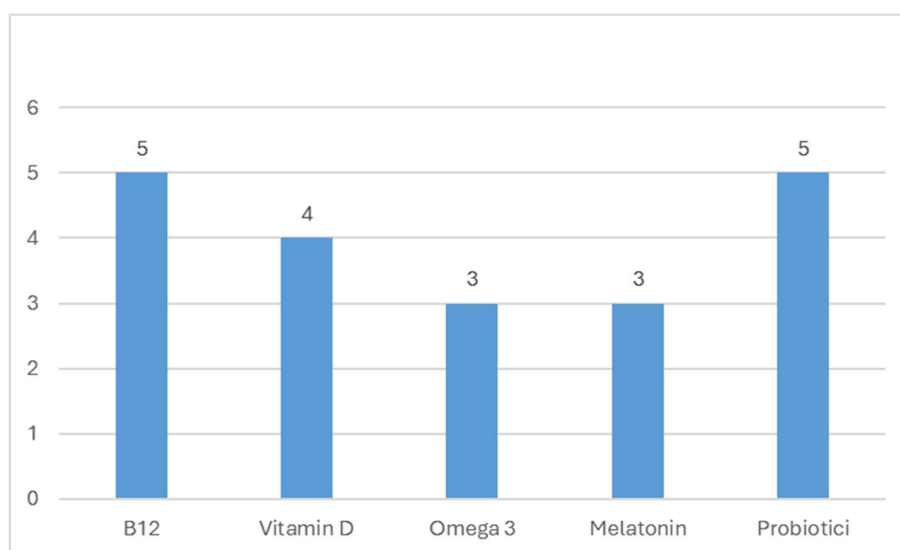
2017). Rezultat muticentrične studije provedene u Kini koja je obuhvatila 1300 djece s PSA i oko 1250 neurotipičnih vršnjaka sparenih po dobi i spolu, ukazuju da djeca s PSA imaju niži nivo folata u odnosu na neurotipične vršnjake. Osim toga, serumski nivo folata pozitivno korelira s grubom i finom motorikom kod djece mlađe od tri godine starosti. Autori sugeriraju da bi se više pažnje trebalo posvetiti nivou folata u serumu naročito kod djece mlađe od tri godine (Li et al. 2021).

Primjereni unos vitamina B12 (kao kobalamina) po DRV iznosi 1,5 – 4 µg dnevno (EFSA 2025). U provedenom istraživanju 13/36 % djece s PSA unosi manje od primjerenog unosa vitamina B12 kroz prehranu, dok je analizom seruma potvrđen deficit samo u jednom uzorku. Navedena diskrepanca se može objasniti suplementiranjem vitamina B12 i probiotika. Zhang i sur. (Zhang et al. 2016), objavili su zanimljivu studiju u kojoj je rađeno određivanje nivoa vitamina B12 u mozgu nakon smrti. Sekcija je rađena na uzorcima festusa, osoba s PSA, šizofrenijom i starijih od 80 godina. Utvrđeno je da se nivo vitamina B12 u mozgu s godinama snižava, a da kod osoba s PSA zbog nedostatka glutaciona kao važnog antioksidansa, potrošnja i gubitak vitamina B12 ubrzana (Zhang et al. 2016). Istraživanje provedeno u Bangladešu, koje je obuhvatilo 50 djece s PSA i 50 neurotipične djece, analiziralo je serumske koncentracije vitamina B12, folne kiseline i homocisteina. Istraživači su potvrdili da djeca s PSA imaju niže serumske koncentracije vitamina B12 i folne kiseline, a povišene koncentracije homocisteina (Nesa and Sultana 2022).

U ispitivanoj skupini djece prisutno je čak devet slučajeva sniženog i nijedan s povišenom koncentracijom homocisteina. Vitamini B skupine, naročito B6, B12 i folna kiselina uključeni su u mehanizme regeneracije mitohondrija i snižavanje oksidativnog stresa, te regulaciju nivoa homocisteina (Jennings and Basiri 2022). Obzirom da djeca s PSA imaju sniženu razinu glutaciona i SAM-a podložniji su oksidativnom stresu u odnosu na neurotipičnu djecu. Prehrana koja sadrži amino kiseline sa sumporom poput cisteina i metionina, te vitamine B6, B9 i B12 bi bila jako učinkovita za kompenzaciju navedenih deficita kod djece s PSA (Önal, Sachadyn-Król, and Kostecka 2023).

4.1.7. Suplementacija i deficiti vitamina i minerala kod djece s PSA

U provedenom istraživanju 26/36 roditelja je izjavilo da djeca nemaju potvrđene nutritivne deficite vitamina i minerala, dok je svega 6/36 roditelja izjavilo da djeca ima potvrđene deficite. Jedno dijete (1/36) ima deficit vitamina D, dvoje djeteta (2/36) imaju deficit željeza i jedno dijete (1/36) djece ima višestruke deficite. 16/36 % roditelja je izjavilo da samoinicijativno daju djeci suplementaciju (**Slika 16**). Samoinicijativno roditelji najčešće suplementiraju vitamin B12, probiotike, vitamin D, omega-3 masne kiseline i melatonin. Prema rezultatima istraživanja Plaza-Diaz i sur. (Plaza-Diaz et al. 2021), djeca s PSA kroz prehranu ne unose dovoljne količine željeza, joda i vitamina B skupine (Plaza-Diaz et al. 2021). Višestruki deficiti mikronutrijenata (vitamina i minerala) prisutni su kod djece s PSA pri usporedbi s neurotipičnim vršnjacima. Prema studiji provedenoj u Španjolskoj od strane Molina-Lopez i sur. (Molina-López et al. 2021), djeca s PSA imaju potvrđene značajne deficite vitamina B2 i retinola, te kalcija, joda i selena. Prema FFQ i trodnevnom dnevniku prehrane unos vitamina D također je neadekvatan i snižen (Molina-López et al. 2021).



Slika 16 Prikaz samoinicijativnog suplementiranja djece s PSA od strane roditelja

Pregled literature navodi da djeca s PSA imaju niži nivo vitamina D, folata i vitamina B12, te feritina (odnosno željeza), dok u pogledu cinka, joda, bakra, vitamina A i E nisu utvrđene razlike u usporedbi s neurotipičnim vršnjacima (Marinov, Chamova, and Pancheva 2024). Anastasescu i sur. (Anastasescu et al. 2023), su ispitali deficite minerala koji imaju važnu ulogu u rastu i neurološkom razvoju djece. U istraživanje je uključeno 45 djece s PSA starosti

dvije do dvanaest godina i 30 vršnjaka normalnog razvoja kao kontrolne skupine. Prikupljeni su uzorci krvi i određene koncentracije željeza, magnezija, selen, cinka i bakra. Za željezo, magnezij, selen i bakar nisu utvrđene statističke značajne razlike između dvije skupine djece, dok je koncentracija cinka snižena u obje skupine djece, i to 22,22% kod djece s PSA i 20% u kontrolnoj skupini (Anastasescu et al. 2023). Prema rezultatima meta-analize Esteban-Figuerola i sur. (Esteban-Figuerola et al. 2019), djeca s PSA unose značajno manje od dnevnih preporuka kalcija, fosfora, selen, vitamina D, vitamina B1, B2 i B12 (Esteban-Figuerola et al. 2019).

Istraživanje provedeno u Kini koje je obuhvatilo 247 djece s PSA i 97 neurotipične djece sparenih po dobi i spolu, potvrdilo je da djeca s PSA ima značajno niži nivo vitamina D i folata u odnosu na neurotipičnu djecu. Koncentracije kalcija, magnezija, željeza i cinka su također bile niže, dok za bakar nije utvrđena statistički značajna razlika u koncentraciji u krvi. Korelaciona analiza je pokazala da su nivoi kalcija i vitamina A u negativnoj korelaciji s simptomima PSA, dok su nivo folata, željeza i cinka u pozitivnoj korelaciji s simptomima PSA. Nivo vitamina D, B12 i feritin ne mogu se korelirati s simptomima kod djece s PSA (Guo et al. 2020). Deficiti vitamina i minerala mogu utjecati i na pojavu pridruženih bolesti i stanja ili pogoršati iste. Istraživanje provedeno od strane Cheng i sur. (Cheng et al. 2021), obuhvatilo je 323 djece s PSA i 180 neurotipične djece kao kontrolne skupine. Roditelji/staratelji su ispunili upitnik o prisutnosti gastrointestinalnih tegoba, uključujući i zatvor, a nivo vitamina A određen je iz seruma. Djeca s PSA koja su imala izražene gastrointestinalne tegobe imala su niže nivoe vitamina A u odnosu djecu s PSA bez gastrointestinalnih tegoba. Deficit vitamina A korelira s ocjenom na CARS skali i težinom gastrointestinalnih simptoma (Cheng et al. 2021).

4.1.8. Zdravstveni status djece s PSA i prodružene bolesti

Nutritivni deficiti i deficiti mikronutrijenata imaju važnu ulogu u rastu, razvoju i stupnju težine pridruženih bolesti. Rast djece s PSA je kompromitiran, što potvrđuje provedeno istraživanje. 24/36 % djece ne raste i razvija se normalno. Svega 12/36 % djece raste i razvija se normalno. 13/36 % djece ima pridružene bolesti, najčešće epilepsiju. Genetska podloga bolesti isključena je kod 18/36 % djece. Prema istraživanju provedenom u znanstvenoj bazi podataka SPARK koja objedinjuje podatke oko 50.000 osoba s PSA iz 21 grada u SAD-u, većina osoba s PSA imaju više od jedne pridružene bolesti, a pola njih imaju i više. Najčešće prateće pridružene bolesti su poremećaj pažnje i koncentracije, ADHD, intelektualne teškoće, kašnjenje u

motoričkom razvoju, kašnjenje govora, debljina, loša kvaliteta spavanja, anksioznost, depresija, epilepsija itd (Khachadourian et al. 2023). Gastrointestinalni simptomi prisutne su kod većine djece s PSA (Cheng et al. 2021). Osim toga, tu su i problemi s hranjenjem i teškoće u samostalnom obavljanju higijene (Lanyi et al. 2022).

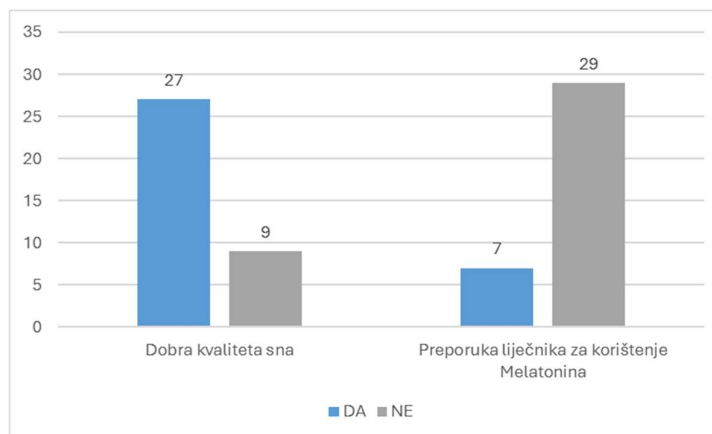
Većina djece s PSA 26/36 % iz provedenog istraživanja su uzimala antibiotsku terapiju do dvije godine starosti. Nacionalna kohortna studija provedena u Švedskoj u periodu od siječnja do prosinca 2016. godine koja je uključila oko 480.000 majki s bebama, proučavala je utjecaj uporabe antibiotika tri mjeseca prije začeća, tijekom trudnoće i u prvoj godini života djeteta na pojavnost PSA kasnije tijekom života. Rezultat provedene studije dao je značajnu pažnju uporabi antibiotika tijekom trudnoće jer se pokazalo da je povezano s pojavnosti PSA kod djeteta. Upotreba antibiotika tijekom prve godine života djeteta se pokazala čak i značajnijom za pojavnost PSA (Njotto et al. 2023). S druge strane, rezultati kohortne studije iz Kanade koja je objedinila podatke od oko 215.000 djece u periodu od 18 godina, su oprečni prethodno pometnutoj studiji. Od ukupnog broja djece iz studije oko 95.000 je primilo antibiotsku terapiju u prvoj godini života, a oko 3000 je kasnije tijekom djetinjstva razvilo simptome PSA. Zaključak studije je da antibiotska terapija nije uzrokom pojave PSA, te da nema statističke značajnosti u pojavnosti PSA između djece koja su primila antibiotsku terapiju i one koja nisu (Hamad et al. 2018).

Meta-analiza koju su napravili Yu i sur. (Yu et al. 2022), objedinila je relevantne studije o utjecaju antibiotske terapije tijekom prve godine života na pojavnost PSA i ADHD. Rezultati provedene meta-analize sugeriraju da antibiotska terapija ima utjecaj na pojavnost PSA, no kada se prethodno pometnutoj analizi dodaju i podaci članova obitelji tj. rođaka, rezultati ne ukazuju na povezanost između antibiotske terapije i pojavnosti PSA. Autori objašnjavaju da potencijalni razlog za različite zaključke može biti u interakciji genetskih i okolišnih čimbenika (Yu et al. 2022). Dosadašnja istraživanja i studije nemaju jedinstven zaključak po pitanju upotrebe antibiotske terapije tijekom trudnoće i u prvim godinama života na pojavnost PSA kod djece. Do novih kvalitetnih istraživanja na pomenutu temu, sugestija je voditi se zlatnim pravilom racionalne farmakoterapije i uvijek vagati benefite i potencijalne rizike antibiotske terapije.

4.1.9. Kvaliteta spavanja djece s PSA

Za većinu djece 27/36 iz provedenog istraživanja roditelji su izjavili da imaju dobru kvalitetu spavanja. Roditelji su izjavili da su djeca u ranijoj dobi, do 3 godine starosti, imali značajnije izražene probleme s spavanjem, a da su se isti problemi odrastanjem smanjivali ili potpuno nestali. S obzirom da ispitivana skupina djece s PSA ima veliku dobnu raznolikost, navedeni rezultat je očekivan. Za 9/36 djece roditelji smatraju da nemaju dobru kvalitetu spavanja. Samo 7/36 djece s PSA je dobilo preporuku za uzimanje melatonina (**Slika 17**). Prema istraživanju Weir i sur. iz 2021. godine (Weir et al. 2021), djeca s PSA i epilepsijom imaju lošiju kvalitetu spavanja i manje spavaju u odnosu na neurotipičnu djecu (Weir et al. 2021). Pridružene bolesti dodatno negativno utječu na kvalitetu spavanja. Prema Esposito i sur. (Esposito et al. 2020) poremećaji i loša kvaliteta spavanja prisutni su kod 50 – 80 % djece s PSA, u odnosu na 11 – 37% neurotipične djece (Veatch, Maxwell-Horn, and Malow 2015). Obzirom da loša kvaliteta spavanja pogoršava ostale simptome PSA, njegovo unaprjeđenje bi trebalo biti prioritet u intervenciji i menadžmentu stanja. Kratko vrijeme spavanja izravno utječe na pogoršanje poremećaja govora i ponašanje djece s PSA (Esposito et al. 2020).

Zanimljivo istraživanje o kvaliteti spavanja kod djece s PSA u usporedbi sa kontrolnom skupinom, provedeno je na Odjelu za neurologiju Katoličke bolnice u Rimu 2018. godine od strane znanstvenika Romeo i sur (Romeo et al. 2021). U istraživanje su uključena 84 djeteta s PSA predškolske dobi tri do pet godina i isto toliko neurotipične djece u kontrolnoj skupini. Prema njihovim rezultatima poremećaj spavanja imalo je 46% djece s PSA, a patološko spavanje je utvrđeno kod 18% djece s PSA u usporedbi s kontrolnom skupinom djece. Poremećaj spavanja je značajnije izražen kod djece mlađe od tri godine u odnosu na djecu od četiri i pet godina (Romeo et al. 2021). Istraživanje na 100 djece s PSA provedeno u Klinici za neurologiju i psihijatriju u Brascii Italija 2021. godine, utvrdilo je da 57% djece ima poremećaj spavanja i da je isti vezan za kašnjenja u neurološkom razvoju djece s PSA (Galli et al. 2022).



Slika 17 Prikaz subjektivnog stava roditelja o kvaliteti sna kod djece s PSA i preporuka za primjenu melatonina od strane liječnika

Prema Veatch i sur. (Veatch, Maxwell-Horn, and Malow 2015), postoji nekoliko primarnih uzroka loše kvalitete spavanja kod djece s PSA, i to neurobiološki, medicinski (klinički razlozi) i psihološki (ponašajni). Neurobiološki uzrok leži u poremećaju ravnoteže i lučenja neurotransmitera poput melatonina. Medicinski ili klinički razlozi predstavljaju komorbiditete poput epilepsije i stomačnih tegoba, dok u ponašajne ubrajamo depresiju, hiperaktivnost, ADHD i slično. Farmakoterapija komorbiditeta može biti uzrokom poremećaja spavanja, ali i životne navike poput prevelike izloženosti ekranima i plavoj svjetlosti. Djeca s PSA koja imaju poremećaje spavanja imaju često narušen cirkadijalni ritam, skraćenu REM fazu spavanja koja ima važnu ulogu za memoriju i pamćenje, noće more, poremećaj disanja tijekom spavanja, te kretanje i trzanje ekstremitetima tijekom spavanja (Veatch, Maxwell-Horn, and Malow 2015).

Prema sustavnom pregledu radova Godos i sur. (Godos et al. 2021), koji je uključio 29 studija i radova o povezanosti kvalitete spavanja i kvalitete prehrane kod zdravih odraslih osoba, primarni rezultati ukazuju na blisku poveznicu prethodno pomenutih parametara. Osobe koje su imale kvalitetniju i bolje balansiranu prehranu imale su bolju kvalitetu spavanja. Visokoprerađena hrana i hrana bogata šećerom povezana je s lošijom kvalitetom spavanja (Godos et al. 2021). Originalnih istraživanja na temu kvalitete prehrane, nutritivnog statusa i kvalitete spavanja kod djece s PSA ima jako malo, a revijalni rad Yano i Hosokawa (Yano and Hosokawa 2023) na osnovu literaturnih podataka ukazuje da su kvaliteta prehrane i kvaliteta spavanja povezani usko crijevnom mikrofiorom i njenim metabolitima koji utječu i diktiraju kvalitetu spavanja kod djece s PSA. Dezfuli i sur (Dezfuli et al. 2023) proveli su zanimljivo randomizirano kliničko ispitivanje koje je obuhvatilo 59 dječaka s PSA dobi sedam do 15

godina. Jednoj skupini dječaka s PSA se u trajanju od osam tjedana davala suplementacija omega -3 masnim kiselinama (360 mg DHA i 720 mg EPA) a drugoj skupini jestivi parafin. Zaključak provedenog ispitivanja bio je da suplementacija omega -3 masnim kiselinama ima pozitivan utjecaj na kvalitetu i duljinu spavanja kod djece s PSA (Dezfuli et al. 2023).

U provedenom istraživanju nije uočena poveznica između statusa vitamina B12 i kvalitete spavanja kod djece s PSA. Literaturni podaci sugeriraju veliku važnost i ulogu statusa vitamina B12 za neurološko zdravlje i spavanje, ali nažalost originalnih istraživanja u populaciji djece s PSA nema, što otvara nove teme za buduća istraživanja na većem uzorku. McLay i sur. (McLay and and France 2016), sugeriraju da suplementiranje vitamina B12 može pozitivno utjecati na cirkadijalni ritam, ali da nema dovoljno istraživanja na tu temu kao i općenito utjecaju suplementacije i nutritivnog statusa na kvalitetu spavanja kod djece s PSA. Različite eliminacije dijeta poput prehrane bez glutena i kazeina mogu olakšati stomačne tegobe, što može rezultirati boljom kvalitetom spavanja ali nije dokazana kauzalnost obzirom na heterogenost uzroka loše kvalitete spavanja (McLay and and France 2016). Wang i sur. (Wang et al. 2024) ispitivali su utjecaj statusa vitamina B12 kod pacijenata s opsesivno-kompulsivnim poremećajem na kvalitetu spavanja. Rezultat istraživanja je da pacijenti s nižim statusom vitamina B12 imaju lošiju kvalitetu spavanja u odnosu na kontrolnu skupinu zdravih ispitanika (Wang et al. 2024).

Prema istraživanju Jahrami i sur. (Jahrami et al. 2021) o povezanosti kvalitete spavanja i statusa vitamina kod pacijenata s depresijom u poređenju s kontrolnom skupinom zdravih ljudi, uočeno je da je nesanica prisutna dva puta češće kod osoba s depresijom u poređenju s zdravim ljudima. Osim toga, utvrđena je pozitivna korelacija između unosa suplementacije magnezijem s kvalitetom spavanja a negativna korelacija s statusom vitamina B12 u kontrolnoj skupini (Jahrami et al. 2021). Zhao i sur. (Zhao et al. 2020), navode da su studije o povezanosti kvalitete spavanja i statusa vitamina B12 na populaciji zdravih i bolesnih odraslih ljudi pune kontradiktornosti, te da se ne može napraviti generalni zaključak da suplementiranje vitamina B12 olakšava ulazak u san i produljava vrijeme spavanja. Za razliku od ispitivanja na ljudima studije na životinjskim modelima, najčešće na pacovima, daju optimistične rezultate (Zhao et al. 2020).

Logističkom regresijom (univarijantnom) kod djece s lošom kvalitetom spavanja kao važan prediktor pokazao se ukupan unos masti (**Tablica 11**). Sa svakim povećanjem unosa masti za 1 gram, kvaliteta spavanja se narušava 3,9%.

Tablica 11 Utjecaj ukupnog unosa masti s obzirom na kvalitetu spavanja kod djece s PSA
(univarijantna logistička regresija)

Varijabla	Kategorija	OR	95% CI	P
Masti, ukupne	Po gramu	1,039	1,002 – 1,078	0,039
Konstanta		0,009		0,010

*značajno kod $p < 0,05$; OR = omjer izgleda (Odds Ratio); CI = interval pouzdanosti (Confidence Interval)

5. ZAKLJUČCI

Na osnovi rezultata istraživanja provedenih u ovom radu, mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Djeca s PSA su visoko selektivna i izbirljiva u pogledu prehrane; čak 72,2% djece je ocijenjeno kao izbirljivo od strane roditelja.
- Djeca s PSA unose nedovoljno proteina i polinezasićenih masnih kiselina, a čak trećina djece ne unosi dovoljno energije na dnevnoj bazi.
- 90,6% djece ima prehranu koju karakterizira visok upalni potencijal (promatrano kroz DII).
- 58,3% djece s PSA ne unose svježe povrće i voće svaki dan, a 38,9% konzumira obojene slatkiše i sokove svaki dan.
- Prema analizi dnevnika prehrane oko 42% djece ne unose dovoljno folne kiseline kroz prehranu, a oko 36% djece ne unosi dovoljno vitamina B12 kroz prehranu.
- Oko 17% djece imaju potvrđene deficite željeza, vitamina D i vitamina B12, a roditelji najčešće samoinicijativno suplemeniraju djecu vitaminom B12, vitaminom D, omega 3 masnim kiselinama, melatoninom i probioticima.
- Analiza seruma utvrdila je deficit vitamina B12 kod 3,7% djece i isto toliko djece ima deficit folne kiseline.
- Homocistein je snižen kod 33,3% ispitanika, a niske vrijednosti homocisteina povezuju se s niskim antioksidacijskim kapacitetom.
- Kod sve djece (100%) je utvrđen nizak ukupni antioksidacijski kapacitet što podupire neočekivane rezultate za nizak homocistein i prehranu karakteriziranu visokim DII.
- Potvrđeno je da DII statistički značajno korelira s FRAP vrijednosti i homocisteinom, što dodatno podupire tezu o iznimno lošem antioksidacijskom stanju djece s PSA.
- 25,0% djece ima lošu kvalitetu sna, što utječe na kvalitetu života cijele obitelji.
- Status vitamina B12 nije povezan s kvalitetom sna kod djece s PSA u ispitivanoj skupini.

Istraživanjem se došlo do neočekivanih rezultata koji su pokazali kako sva djeca s PSA u pozadini stanja imaju vrlo nizak ukupni antioksidacijski kapacitet što je u skladu s malim brojem već provedenih istraživanja u svijetu. Ovo je u skladu s njihovim restriktivnim prehranbenim obrascima i prehranom koja ima nizak antiinflamacijski indeks (DII). Dobiveni rezultati ukazuju na potrebu kreiranja individualnog plana prehrane i suplementacije za djecu, a u skladu s kliničkom slikom PSA.

Dobiveni rezultati, iako opazajnog karaktera daju osnovu za daljnja istraživanja i/ili intervencije u pogledu prehrane i/ili suplementacije djece s PSA kako bi se utvrdio stvarni potencijal antiinflamacijske prehrane odnosno prehrane visokog sadržaja antioksidanasa koji bi mogli imati utjecaj na kliničku sliku PSA zbog uloge oksidativnog stresa na patofiziologiju PSA.

6. LITERATURA

- Al-Ayadhi, Laila, Naima Zayed, Ramesa Shafi Bhat, Nadine MS Moubayed, May N Al-Muammar, and Afaf El-Ansary. 2021. 'The use of biomarkers associated with leaky gut as a diagnostic tool for early intervention in autism spectrum disorder: a systematic review', *Gut pathogens*, 13: 1-16.
- Alam, Sabiha, Cara J Westmark, and Elizabeth A McCullagh. 2023. 'Diet in treatment of autism spectrum disorders', *Frontiers in neuroscience*, 16: 1031016.
- Aldera, H., A. Hilabi, M. R. Elzahrani, M. S. Alhamadh, M. Q. Alqirnas, R. Alkahtani, and E. Masuadi. 2022. 'Do Parental Comorbidities Affect the Severity of Autism Spectrum Disorder?', *Cureus*, 14: e32702.
- Anastasescu, C. M., E. Stoicănescu, O. Badea, and F. Popescu. 2023. 'Micronutrient Research in Autism Spectrum Disorder. A Clinical Study', *Curr Health Sci J*, 49: 409-15.
- Arija, Victoria, Patricia Esteban-Figuerola, Paula Morales-Hidalgo, Cristina Jardí, and Josefa Canals-Sans. 2023. 'Nutrient intake and adequacy in children with autism spectrum disorder: EPINED epidemiological study', *Autism*, 27: 371-88.
- Azhari, Atiqah, Farouq Azizan, and Gianluca Esposito. 2019. 'A systematic review of gut-immune-brain mechanisms in Autism Spectrum Disorder', *Developmental psychobiology*, 61: 752-71.
- Bakthavachalu, Prabasheela, S Meenakshi Kannan, and M Walid Qoronfleh. 2020. 'Food color and autism: A meta-analysis', *Personalized Food Intervention and Therapy for Autism Spectrum Disorder Management*: 481-504.
- Barnhill, Kelly, Alan Gutierrez, Maliki Ghossainy, Zabin Mareliya, Morgan Devlin, Prageet Sachdev, C. Nathan Marti, and Laura Hewitson. 2018. 'Dietary status and nutrient intake of children with autism spectrum disorder: A case-control study', *Research in Autism Spectrum Disorders*, 50: 51-59.
- Bekdash, Rola A. 2023. 'Methyl donors, epigenetic alterations, and brain health: understanding the connection', *International Journal of Molecular Sciences*, 24: 2346.
- Benachenhou, Sérine, Antoine Etcheverry, Luc Galarneau, Jean Dubé, and Artuela Çaku. 2019. 'Implication of hypocholesterolemia in autism spectrum disorder and its associated comorbidities: A retrospective case-control study', *Autism Research*, 12: 1860-69.
- Berger, Kimberly, Michelle Pearl, Marty Kharrazi, Ying Li, Josephine DeGuzman, Jianwen She, Paramjit Behniwal, Kristen Lyall, and Gayle Windham. 2021. 'The association of in utero tobacco smoke exposure, quantified by serum cotinine, and Autism Spectrum Disorder', *Autism Research*, 14: 2017-26.
- Bicer, Ayse H., and Ayten A. Alsaffar. 2016. 'Dietary intake and physical activity levels of male adolescents with autism spectrum disorder (ASD) and normal to high body mass index (BMI) – A case series study', *Research in Autism Spectrum Disorders*, 31: 1-10.
- Bjørklund, Geir, Nagwa A Meguid, Mona A El-Bana, Alexey A Tinkov, Khaled Saad, Maryam Dadar, Maha Hemimi, Anatoly V Skalny, Božena Hosnedlová, and Rene Kizek. 2020. 'Oxidative stress in autism spectrum disorder', *Molecular neurobiology*, 57: 2314-32.
- Boles, Jake Sondag, Maeve E Krueger, Janna E Jernigan, Cassandra L Cole, Noelle K Neighbarger, Oihane Uriarte Huarte, and Malú Gámez Tansey. 2024. 'A leaky gut dysregulates gene networks in the brain associated with immune activation, oxidative stress, and myelination in a mouse model of colitis', *Brain, Behavior, and Immunity*, 117: 473-92.
- Bonnet-Brilhault, Frédérique, Toky A Rajerison, Christian Paillet, Marie Guimard-Brunault, Agathe Saby, Laura Ponson, Gabriele Tripi, Joëlle Malvy, and Sylvie Roux. 2018. 'Autism

- is a prenatal disorder: Evidence from late gestation brain overgrowth', *Autism Research*, 11: 1635-42.
- Bowling, April, Rachel E Blaine, Raghbir Kaur, and Kirsten K Davison. 2019. 'Shaping healthy habits in children with neurodevelopmental and mental health disorders: parent perceptions of barriers, facilitators and promising strategies', *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 16: 1-10.
- Brewer, Neil, Robyn L. Young, and Carmen A. Lucas. 2020. 'Autism Screening in Early Childhood: Discriminating Autism From Other Developmental Concerns', *Frontiers in Neurology*, 11.
- Brzóska, Anna, Beata Kazek, Karolina Koziół, Agnieszka Kapinos-Gorczyca, Małgorzata Ferlewicz, Agnieszka Babraj, Anna Makosz-Raczek, Wirginia Likus, Justyna Paprocka, Paweł Matusik, and Ewa Emich-Widera. 2021. 'Eating Behaviors of Children with Autism—Pilot Study', *Nutrients*, 13: 2687.
- Burke, Shanna L., Jessica Cobb, Rumi Agarwal, Marlaina Maddux, and Marcus S. Cooke. 2021. 'How Robust is the Evidence for a Role of Oxidative Stress in Autism Spectrum Disorders and Intellectual Disabilities?', *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 51: 1428-45.
- Cao, Xia, Kevin Liu, Jun Liu, Yen-Wenn Liu, Li Xu, Hua Wang, Yunhui Zhu, Pengfei Wang, Zhiwei Li, and Jie Wen. 2021. 'Dysbiotic gut microbiota and dysregulation of cytokine profile in children and teens with autism spectrum disorder', *Frontiers in neuroscience*, 15: 635925.
- Casanova, Manuel F, Richard E Frye, Christopher Gillberg, and Emily L Casanova. 2020. 'Comorbidity and autism spectrum disorder', *Frontiers in psychiatry*, 11: 617395.
- Castora, Frank J. 2019. 'Mitochondrial function and abnormalities implicated in the pathogenesis of ASD', *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 92: 83-108.
- Chen, Kuan-Ru, Tsung Yu, Yueh-Ju Lien, Yen-Yin Chou, and Pao-Lin Kuo. 2023. 'Childhood neurodevelopmental disorders and maternal diabetes: A population-based cohort study', *Developmental medicine & child neurology*, 65: 933-41.
- Cheng, Boli, Jiang Zhu, Ting Yang, Min Guo, Xi Lai, Qiu Li, Jie Chen, and Tingyu Li. 2021. 'Vitamin A deficiency increases the risk of gastrointestinal comorbidity and exacerbates core symptoms in children with autism spectrum disorder', *Pediatric research*, 89: 211-16.
- Cola, Meredith L, Samantha Plate, Lisa Yankowitz, Victoria Petrulla, Leila Bateman, Casey J Zampella, Ashley de Marchena, Juhi Pandey, Robert T Schultz, and Julia Parish-Morris. 2020. 'Sex differences in the first impressions made by girls and boys with autism', *Molecular Autism*, 11: 1-12.
- Conde-Agudelo, A, AT Papageorghiou, SH Kennedy, and J Villar. 2013. 'Novel biomarkers for predicting intrauterine growth restriction: a systematic review and meta-analysis', *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 120: 681-94.
- Cristiano, C., A. Lama, F. Lembo, M. P. Mollica, A. Calignano, and G. Mattace Raso. 2018. 'Interplay Between Peripheral and Central Inflammation in Autism Spectrum Disorders: Possible Nutritional and Therapeutic Strategies', *Front Physiol*, 9: 184.
- Croen, Lisa A., Jennifer L. Ames, Yingge Qian, Stacey Alexeeff, Paul Ashwood, Erica P. Gunderson, Yvonne W. Wu, Andrew S. Boghossian, Robert Yolken, Judy Van de Water, and Lauren A. Weiss. 2024. 'Inflammatory Conditions During Pregnancy and Risk of Autism and Other Neurodevelopmental Disorders', *Biological Psychiatry Global Open Science*, 4: 39-50.

- de Andrade Wobido, Kelma, Marcela de Sá Barreto da Cunha, Samilly Silva Miranda, Jerusa da Mota Santana, Danielle Cristina Guimarães da Silva, and Marcos Pereira. 2022. 'Non-specific effect of omega-3 fatty acid supplementation on autistic spectrum disorder: systematic review and meta-analysis', *Nutritional neuroscience*, 25: 1995-2007.
- de Oliveira, Zandleme Birino, Darlene Vitória Silva da Costa, Ana Caroline da Silva dos Santos, Antônio Quaresma da Silva Júnior, Amanda de Lima Silva, Raphael Carlos Ferrer de Santana, Isabella Cristhina Gonçalves Costa, Sara Freitas de Sousa Ramos, Gabriel Padilla, and Silvia Katrine Rabelo da Silva. 2024. 'Synthetic Colors in Food: A Warning for Children's Health', *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 21: 682.
- DeStefano, F., and T. T. Shimabukuro. 2019. 'The MMR Vaccine and Autism', *Annu Rev Virol*, 6: 585-600.
- Dezfuli, Zahra Gohari, Hamideh Salehi, Keivan Karimi, and Kurosh Djafarian. 2023. 'Omega 3 effects on sleep and body composition in children with autism spectrum disorder: A randomized placebo-controlled trial', *Research in Autism Spectrum Disorders*, 109: 102289.
- Dhaliwal, Khushmol K, Camila E Orsso, Caroline Richard, Andrea M Haqq, and Lonnie Zwaigenbaum. 2019. 'Risk factors for unhealthy weight gain and obesity among children with autism spectrum disorder', *International Journal of Molecular Sciences*, 20: 3285.
- Dong, Han-Yu, Bing Wang, Hong-Hua Li, Xiao-Jing Yue, and Fei-Yong Jia. 2021. 'Correlation between screen time and autistic symptoms as well as development quotients in children with autism spectrum disorder', *Frontiers in psychiatry*, 12: 619994.
- Dou, John F., Rebecca J. Schmidt, Heather E. Volk, Manon M. Nitta, Jason I. Feinberg, Craig J. Newschaffer, Lisa A. Croen, Irva Hertz-Picciotto, M. Daniele Fallin, and Kelly M. Bakulski. 2024. 'Exposure to heavy metals in utero and autism spectrum disorder at age 3: a meta-analysis of two longitudinal cohorts of siblings of children with autism', *Environmental Health*, 23: 62.
- EFSA, Europska Agencija za sigurnost hrane. 2025. "DRV Finder." In.
- Egorova, Olga, Robin Myte, Jörn Schneede, Bruno Hägglöf, Sven Bölte, Erik Domellöf, Barbro Ivars A'roch, Fredrik Elgh, Per Magne Ueland, and Sven-Arne Silfverdal. 2020. 'Maternal blood folate status during early pregnancy and occurrence of autism spectrum disorder in offspring: a study of 62 serum biomarkers', *Molecular Autism*, 11: 1-15.
- Esposito, Cecilia Maria, Massimiliano Buoli, Valentina Ciappolino, Carlo Agostoni, and Paolo Brambilla. 2021. 'The role of cholesterol and fatty acids in the etiology and diagnosis of autism spectrum disorders', *International Journal of Molecular Sciences*, 22: 3550.
- Esposito, Dario, Arianna Belli, Raffaele Ferri, and Oliviero Bruni. 2020. 'Sleeping without Prescription: Management of Sleep Disorders in Children with Autism with Non-Pharmacological Interventions and Over-the-Counter Treatments', *Brain Sciences*, 10: 441.
- Essa, M. M., N. Braid, M. I. Waly, Y. M. Al-Farsi, M. Al-Sharbati, S. Subash, A. Amanat, M. A. Al-Shaffaee, and G. J. Guillemin. 2013. 'Impaired antioxidant status and reduced energy metabolism in autistic children', *Research in Autism Spectrum Disorders*, 7: 557-65.
- Esteban-Figuerola, Patricia, Josefa Canals, José Cándido Fernández-Cao, and Victoria Arijá Val. 2019. 'Differences in food consumption and nutritional intake between children with

- autism spectrum disorders and typically developing children: A meta-analysis', *Autism*, 23: 1079-95.
- Farhat, Esma Karahmet, Ines Banjari, Amina Džidić-Krivić, Malik Ejubović, and Emina Karahmet Sher. 2025. 'Gut microbiota mediated regulation of vitamin B homeostasis in autism spectrum disorders', *Brain Research*: 149661.
- Feinberg, Jason I, Rose Schrott, Christine Ladd-Acosta, Craig J Newschaffer, Irva Hertz-Picciotto, Lisa A Croen, M Daniele Fallin, Andrew P Feinberg, and Heather E Volk. 2024. 'Epigenetic changes in sperm are associated with paternal and child quantitative autistic traits in an autism-enriched cohort', *Molecular psychiatry*, 29: 43-53.
- Fetisov, Rana, Robert F Hillary, David J Price, and Stephen M Lawrie. 2021. 'The neuropathology of autism: A systematic review of post-mortem studies of autism and related disorders', *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 129: 35-62.
- Fombonne, Eric, Heather MacFarlane, and Alexandra C Salem. 2021. 'Epidemiological surveys of ASD: advances and remaining challenges', *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 51: 4271-90.
- Friel, Catherine, Alastair H Leyland, Jana J Anderson, Alexandra Havdahl, Anne Lise Brantsæter, and Ruth Dundas. 2024. 'Healthy prenatal dietary pattern and offspring autism', *JAMA Network Open*, 7: e2422815-e15.
- Frye, Richard E. 2020. "Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorder: unique abnormalities and targeted treatments." In *Seminars in Pediatric Neurology*, 100829. Elsevier.
- Galli, Jessica, Erika Loi, Lucrezia Maria Visconti, Paola Mattei, Anna Eusebi, Stefano Calza, Elisa Fazzi, and ASD Collaborative Group. 2022. 'Sleep disturbances in children affected by autism spectrum disorder', *Frontiers in psychiatry*, 13: 736696.
- Garza-Martínez, Mayra J., José Á. Hernández-Mariano, Erika M. Hurtado-Salgado, and Lea A. Cupul-Uicab. 2025. 'Maternal diabetes during pregnancy and offspring's risk of autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis', *Journal of Psychiatric Research*, 182: 100-15.
- Ge, Tiffany, and Jason H Brickner. 2024. 'Inheritance of epigenetic transcriptional memory', *Current Opinion in Genetics & Development*, 85: 102174.
- Genovese, A., and M. G. Butler. 2023. 'The Autism Spectrum: Behavioral, Psychiatric and Genetic Associations', *Genes (Basel)*, 14.
- Ghozy, Sherief, Linh Tran, Sadiq Naveed, Tran Thuy Huong Quynh, Ahmad Helmy Zayan, Ahmed Waqas, Ahmed Kamal Hamed Sayed, Sedighe Karimzadeh, Kenji Hirayama, and Nguyen Tien Huy. 2020. 'Association of breastfeeding status with risk of autism spectrum disorder: A systematic review, dose-response analysis and meta-analysis', *Asian Journal of Psychiatry*, 48: 101916.
- Godos, Justyna, Giuseppe Grosso, Sabrina Castellano, Fabio Galvano, Filippo Caraci, and Raffaele Ferri. 2021. 'Association between diet and sleep quality: A systematic review', *Sleep Medicine Reviews*, 57: 101430.
- Guo, Bao-Qiang, Shi-Bin Ding, and Hong-Bin Li. 2020. 'Blood biomarker levels of methylation capacity in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis', *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 141: 492-509.
- Guo, Dan, Rong Ju, Jiazhen Dai, and Huazhong Zhang. 2023. 'Autism Spectrum Disorders in Offspring Exposed to Maternal Gestational Diabetes: A Meta-Analysis and Systematic Review', *Review Journal of Autism and Developmental Disorders*: 1-11.

- Guo, Min, Ling Li, Qian Zhang, Li Chen, Ying Dai, Liyan Liu, Jianqing Feng, Xiaofan Cai, Qian Cheng, Jie Chen, Hua Wei, and Tingyu Li. 2020. 'Vitamin and mineral status of children with autism spectrum disorder in Hainan Province of China: associations with symptoms', *Nutritional neuroscience*, 23: 803-10.
- Hamad, Amani F, Silvia Alessi-Severini, Salaheddin M Mahmud, Marni Brownell, and I Fan Kuo. 2018. 'Early childhood antibiotics use and autism spectrum disorders: a population-based cohort study', *International Journal of Epidemiology*, 47: 1497-506.
- He, Hua, Yongfu Yu, Hui Wang, Carsten Lyng Obel, Fei Li, and Jiong Li. 2022. 'Five-minute Apgar score and the risk of mental disorders during the first four decades of life: a nationwide registry-based cohort study in Denmark', *Frontiers in Medicine*, 8: 796544.
- Hertz-Picciotto, Irva, Susan A. Korrick, Christine Ladd-Acosta, Margaret R. Karagas, Kristen Lyall, Rebecca J. Schmidt, Anne L. Dunlop, Lisa A. Croen, Dana Dabelea, Julie L. Daniels, Cristiane S. Duarte, M. Daniele Fallin, Catherine J. Karr, Barry Lester, Leslie D. Leve, Yijun Li, Monica McGrath, Xuejuan Ning, Emily Oken, Sharon K. Sagiv, Sheela Sathyanaraya, Frances Tylavsky, Heather E. Volk, Lauren S. Wakschlag, Mingyu Zhang, T. Michael O'Shea, Rashelle J. Musci, and program collaborators for Environmental influences on Child Health Outcomes. 2022. 'Maternal tobacco smoking and offspring autism spectrum disorder or traits in ECHO cohorts', *Autism Research*, 15: 551-69.
- Hirota, Tomoya, and Bryan H King. 2023. 'Autism spectrum disorder: A review', *Jama*, 329: 157-68.
- Hisle-Gorman, Elizabeth, Apryl Susi, Theophil Stokes, Gregory Gorman, Christine Erdie-Lalena, and Cade M Nylund. 2018. 'Prenatal, perinatal, and neonatal risk factors of autism spectrum disorder', *Pediatric research*, 84: 190-98.
- Hodges, H., C. Fealko, and N. Soares. 2020. 'Autism spectrum disorder: definition, epidemiology, causes, and clinical evaluation', *Transl Pediatr*, 9: S55-s65.
- Holingue, C., M. Brucato, C. Ladd-Acosta, X. Hong, H. Volk, N. T. Mueller, X. Wang, and M. D. Fallin. 2020. 'Interaction between Maternal Immune Activation and Antibiotic Use during Pregnancy and Child Risk of Autism Spectrum Disorder', *Autism Res*, 13: 2230-41.
- Huang, Yunru, Ana-Maria Iosif, Robin L Hansen, and Rebecca J Schmidt. 2020. 'Maternal polyunsaturated fatty acids and risk for autism spectrum disorder in the MARBLES high-risk study', *Autism*, 24: 1191-200.
- Hyman, Susan L, Susan E Levy, Scott M Myers, Dennis Z Kuo, Susan Apkon, Lynn F Davidson, Kathryn A Ellerbeck, Jessica EA Foster, Garey H Noritz, and Mary O'Connor Leppert. 2020. 'Identification, evaluation, and management of children with autism spectrum disorder', *Pediatrics*, 145.
- Inga Jácome, Martha Cecilia, Lilia Maria Morales Chacón, Hector Vera Cuesta, Carlos Maragoto Rizo, Mabel Whilby Santiesteban, Lesyanis Ramos Hernandez, Elena Noris García, Maria Elena González Fraguera, Caridad Ivette Fernandez Verdecia, Yamilé Vegas Hurtado, Dario Siniscalco, Carlos Alberto Gonçalves, and Maria De los Angeles Robinson-Agramonte. 2016. 'Peripheral Inflammatory Markers Contributing to Comorbidities in Autism', *Behavioral Sciences*, 6: 29.
- Jahrami, Haitham, Eman Alekri, Ahmed S. BaHammam, Ali Alsalman, Nicola Luigi Bragazzi, Omar Alhaj, and Zahra Saif. 2021. 'The association between micronutrient status and sleep quality in patients with depression: a case-control study', *Sleep and Breathing*, 25: 1571-79.

- Jasenovec, Tomas, Dominika Radosinska, Katarina Jansakova, Maria Kopcikova, Aleksandra Tomova, Denisa Snurikova, Norbert Vrbjar, and Jana Radosinska. 2023. 'Alterations in Antioxidant Status and Erythrocyte Properties in Children with Autism Spectrum Disorder', *Antioxidants*, 12: 2054.
- Jennings, Laurel, and Raedeh Basiri. 2022. 'Amino Acids, B Vitamins, and Choline May Independently and Collaboratively Influence the Incidence and Core Symptoms of Autism Spectrum Disorder', *Nutrients*, 14: 2896.
- Jia, Fei-Yong, and Ting-Yu Li. 2023. 'Etiology and treatment for children and adolescents with autism spectrum disorder', *Frontiers in psychiatry*, 14: 1222384.
- Johnson, Cynthia R., Alexandra DeMand, Luc Lecavalier, Tristram Smith, Michael Aman, Emily Foldes, and Lawrence Scahill. 2016. 'Psychometric properties of the children's sleep habits questionnaire in children with autism spectrum disorder', *Sleep Medicine*, 20: 5-11.
- Kalkbrenner, Amy E., Sandra M. Meier, Paul Madley-Dowd, Christine Ladd-Acosta, Margaret Daniele Fallin, Erik Parner, and Diana Schendel. 2020. 'Familial confounding of the association between maternal smoking in pregnancy and autism spectrum disorder in offspring', *Autism Research*, 13: 134-44.
- Khachadourian, Vahe, Behrang Mahjani, Sven Sandin, Alexander Kolevzon, Joseph D Buxbaum, Abraham Reichenberg, and Magdalena Janecka. 2023. 'Comorbidities in autism spectrum disorder and their etiologies', *Translational Psychiatry*, 13: 71.
- Khan, Samira, Michael D. Wirth, Andrew Ortaglia, Christian R. Alvarado, Nitin Shivappa, Thomas G. Hurley, and James R. Hebert. 2018. 'Design, Development and Construct Validation of the Children's Dietary Inflammatory Index', *Nutrients*, 10: 993.
- Khogeer, Asim A, Iman S AboMansour, and Dia A Mohammed. 2022. 'The role of genetics, epigenetics, and the environment in ASD: A mini review', *Epigenomes*, 6: 15.
- Kreiman, Bracha L., and Richard G. Boles. 2020. 'State of the Art of Genetic Testing for Patients With Autism: A Practical Guide for Clinicians', *Seminars in Pediatric Neurology*, 34: 100804.
- Kreiser, Nicole L, and Susan W White. 2014. 'ASD in females: are we overstating the gender difference in diagnosis?', *Clinical child and family psychology review*, 17: 67-84.
- Krumpolec, Patrik, Dominik Kodada, Dominik Hadžega, Oliver Petrovič, Klaudia Babišová, Erik Dosedla, Zuzana Turcsányiová, and Gabriel Minárik. 2024. 'Changes in DNA methylation associated with a specific mode of delivery: a pilot study', *Frontiers in Medicine*, 11: 1291429.
- Kushima, Megumi, Reiji Kojima, Ryoji Shinohara, Sayaka Horiuchi, Sanae Otawa, Tadao Ooka, Yuka Akiyama, Kunio Miyake, Hiroshi Yokomichi, and Zentaro Yamagata. 2022. 'Association between screen time exposure in children at 1 year of age and autism spectrum disorder at 3 years of age: the Japan environment and children's study', *JAMA pediatrics*, 176: 384-91.
- Lanyi, Julia, Arlene Mannion, June L Chen, and Geraldine Leader. 2022. 'Relationship between comorbid psychopathology in children and adolescents with autism spectrum disorder and parental well-being', *Developmental Neurorehabilitation*, 25: 151-61.
- Leader, Geraldine, Amy Hogan, June L Chen, Leanne Maher, Katie Naughton, Nathan O'Rourke, Mia Casburn, and Arlene Mannion. 2022. 'Age of autism spectrum disorder diagnosis and comorbidity in children and adolescents with autism spectrum disorder', *Developmental Neurorehabilitation*, 25: 29-37.

- Li, Qiu, Ting Yang, Li Chen, Ying Dai, Li-Jie Wu, Fei-Yong Jia, Yan Hao, Ling Li, Jie Zhang, Xiao-Yan Ke, Ming-Ji Yi, Qi Hong, Jin-Jin Chen, Shuan-Feng Fang, Yi-Chao Wang, Qi Wang, Chun-Hua Jin, Zhi-Fang Dong, Jie Chen, and Ting-Yu Li. 2021. 'Serum Folate Status Is Primarily Associated With Neurodevelopment in Children With Autism Spectrum Disorders Aged Three and Under—A Multi-Center Study in China', *Frontiers in nutrition*, 8.
- Liguori, Ilaria, Gennaro Russo, Francesco Curcio, Giulia Bulli, Luisa Aran, David Della-Morte, Gaetano Gargiulo, Gianluca Testa, Francesco Cacciatore, and Domenico Bonaduce. 2018. 'Oxidative stress, aging, and diseases', *Clinical interventions in aging*: 757-72.
- Liu, Xian, Mingyang Zou, Caihong Sun, Lijie Wu, and Wen-Xiong Chen. 2022. 'Prenatal Folic Acid Supplements and Offspring's Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis and Meta-regression', *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 52: 522-39.
- Liu, Xukun, Jing Lin, Huajie Zhang, Naseer Ullah Khan, Jun Zhang, Xiaoxiao Tang, Xueshan Cao, and Liming Shen. 2022. 'Oxidative stress in autism spectrum disorder—current progress of mechanisms and biomarkers', *Frontiers in psychiatry*, 13: 813304.
- Lo, Huiwen, Shih-Feng Weng, and Eing-Mei Tsai. 2022. 'Neurodevelopmental disorders in offspring conceived via in vitro fertilization vs intracytoplasmic sperm injection', *JAMA Network Open*, 5: e2248141-e41.
- Lord, C., M. Elsabbagh, G. Baird, and J. Veenstra-Vanderweele. 2018. 'Autism spectrum disorder', *Lancet*, 392: 508-20.
- Lord, Catherine, Traolach S Brugha, Tony Charman, James Cusack, Guillaume Dumas, Thomas Frazier, Emily JH Jones, Rebecca M Jones, Andrew Pickles, and Matthew W State. 2020. 'Autism spectrum disorder', *Nature reviews Disease primers*, 6: 1-23.
- Maenner, M. J., Z. Warren, A. R. Williams, E. Amoakohene, A. V. Bakian, D. A. Bilder, M. S. Durkin, R. T. Fitzgerald, S. M. Furnier, M. M. Hughes, C. M. Ladd-Acosta, D. McArthur, E. T. Pas, A. Salinas, A. Vehorn, S. Williams, A. Esler, A. Grzybowski, J. Hall-Lande, R. H. N. Nguyen, K. Pierce, W. Zahorodny, A. Hudson, L. Hallas, K. C. Mancilla, M. Patrick, J. Shenouda, K. Sidwell, M. DiRienzo, J. Gutierrez, M. H. Spivey, M. Lopez, S. Pettygrove, Y. D. Schwenk, A. Washington, and K. A. Shaw. 2023. 'Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2020', *MMWR Surveill Summ*, 72: 1-14.
- Maenner, Matthew J. 2023. 'Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 sites, United States, 2020', *MMWR. Surveillance Summaries*, 72.
- Magdalena, Hankus, Kazek Beata, Paprocka Justyna, Kapinos-Gorczyca Agnieszka, Magdalena Szczepara-Fabian, Agata Buczek, and Emich-Widera Ewa. 2020. 'Preconception Risk Factors for Autism Spectrum Disorder—A Pilot Study', *Brain Sciences*, 10: 293.
- Malhi, Prahbjot, Lolam Venkatesh, Bhavneet Bharti, and Pratibha Singhi. 2017. 'Feeding Problems and Nutrient Intake in Children with and without Autism: A Comparative Study', *The Indian Journal of Pediatrics*, 84: 283-88.
- Margari, Lucia, Lucia Marzulli, Alessandra Gabellone, and Concetta de Giambattista. 2020. 'Eating and mealtime behaviors in patients with autism spectrum disorder: current perspectives', *Neuropsychiatric disease and treatment*: 2083-102.
- Marinov, Dimitar, Rositsa Chamova, and Ruzha Pancheva. 2024. 'Micronutrient deficiencies in children with autism spectrum disorders compared to typically developing children – A scoping review', *Research in Autism Spectrum Disorders*, 114: 102396.

- Mathew, Nisha E, Delyse McCaffrey, Adam K Walker, Kylie-Ann Mallitt, Anne Masi, Margaret J Morris, and Chee Y Ooi. 2024. 'The search for gastrointestinal inflammation in autism: a systematic review and meta-analysis of non-invasive gastrointestinal markers', *Molecular Autism*, 15: 4.
- Mayes, Susan D, Peter J Castagna, and Daniel A Waschbusch. 2020. 'Sex differences in externalizing and internalizing symptoms in ADHD, autism, and general population samples', *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, 42: 519-26.
- Mazahery, Hajar, Cathryn A. Conlon, Kathryn L. Beck, Owen Mugridge, Marlena C. Kruger, Welma Stonehouse, Carlos A. Camargo, Barbara J. Meyer, Bobby Tsang, Beatrix Jones, and Pamela R. von Hurst. 2019. 'A Randomised-Controlled Trial of Vitamin D and Omega-3 Long Chain Polyunsaturated Fatty Acids in the Treatment of Core Symptoms of Autism Spectrum Disorder in Children', *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 49: 1778-94.
- Mazzone, Luigi, Valentina Postorino, Martina Siracusano, Assia Riccioni, and Paolo Curatolo. 2018. 'The relationship between sleep problems, neurobiological alterations, core symptoms of autism spectrum disorder, and psychiatric comorbidities', *Journal of Clinical Medicine*, 7: 102.
- McLay, Laura-Lee Kathleen, and Karyn and France. 2016. 'Empirical research evaluating non-traditional approaches to managing sleep problems in children with autism', *Developmental Neurorehabilitation*, 19: 123-34.
- Meguid, Nagwa Abdel, Neveen Hassan Nashaat, Heba S. Hashem, and Mai M. Khalil. 2018. 'Frequency of risk factors and coexisting abnormalities in a population of Egyptian children with autism spectrum disorder', *Asian Journal of Psychiatry*, 32: 54-58.
- Moharram, HA, and MM Youssef. 2014. 'Methods for determining the antioxidant activity: a review', *Alexandria Journal of Food Science and Technology*, 11: 31-42.
- Molina-López, Jorge, Beatriz Leiva-García, Elena Planells, and Paloma Planells. 2021. 'Food selectivity, nutritional inadequacies, and mealtime behavioral problems in children with autism spectrum disorder compared to neurotypical children', *International Journal of Eating Disorders*, 54: 2155-66.
- Monteagudo-Sánchez, Ana, Marta Sánchez-Delgado, Jose Ramon Hernandez Mora, Nuria Tubío Santamaría, Eduard Gratacós, Manel Esteller, Miguel López De Heredia, Virginia Nunes, Cecile Choux, and Patricia Fauque. 2019. 'Differences in expression rather than methylation at placenta-specific imprinted loci is associated with intrauterine growth restriction', *Clinical Epigenetics*, 11: 1-15.
- Moon, Sun Jae, Jin Seub Hwang, Ah Lahm Shin, Jae Yup Kim, Seung Min Bae, Jennifer Sheehy-Knight, and Jung W Kim. 2019. 'Accuracy of the Childhood Autism Rating Scale: A systematic review and meta-analysis', *Developmental medicine & child neurology*, 61: 1030-38.
- Mueller, Noel T., Elizabeth Bakacs, Joan Combellick, Zoya Grigoryan, and Maria G. Dominguez-Bello. 2015. 'The infant microbiome development: mom matters', *Trends in Molecular Medicine*, 21: 109-17.
- Mutluer, Tuba, Herdem Aslan Genç, Aslihan Özcan Morey, Hale Yapici Eser, Beliz Ertinmaz, Merve Can, and Kerim Munir. 2022. 'Population-Based Psychiatric Comorbidity in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorder: A Meta-Analysis', *Frontiers in psychiatry*, 13.
- Nesa, Ayatun, and Gazi Sharmin Sultana. 2022. 'Study of Homocysteine, Vitamin B12 and Folate in children with autism spectrum disorder: Vitamin B12 and Folate in children

- with autism spectrum disorder', *Bangladesh Medical Research Council Bulletin*, 48: 127-32.
- Nogay, Nalan Hakime, and Marcia Nahikian-Nelms. 2023. 'Effects of nutritional interventions in children and adolescents with autism spectrum disorder: an overview based on a literature review', *International Journal of Developmental Disabilities*, 69: 811-24.
- Njotto, Lembris L, Johanna Simin, Romina Fornes, Ingild Odsbu, Isabelle Mussche, Steven Callens, Lars Engstrand, Robin Bruyndonckx, and Nele Brusselaers. 2023. 'Maternal and early-life exposure to antibiotics and the risk of autism and attention-deficit hyperactivity disorder in childhood: a Swedish population-based cohort study', *Drug Safety*, 46: 467-78.
- Obrenovich, Mark EM. 2018. 'Leaky gut, leaky brain?', *Microorganisms*, 6: 107.
- Önal, Seda, Monika Sachadyn-Król, and Małgorzata Kostecka. 2023. 'A Review of the Nutritional Approach and the Role of Dietary Components in Children with Autism Spectrum Disorders in Light of the Latest Scientific Research', *Nutrients*, 15: 4852.
- Pangrazzi, Luca, Luigi Balasco, and Yuri Bozzi. 2020. 'Oxidative stress and immune system dysfunction in autism spectrum disorders', *International Journal of Molecular Sciences*, 21: 3293.
- Parner, Erik Thorlund, Simon Baron-Cohen, Marlene B. Lauritsen, Meta Jørgensen, Laura A. Schieve, Marshalyn Yeargin-Allsopp, and Carsten Obel. 2012. 'Parental Age and Autism Spectrum Disorders', *Annals of Epidemiology*, 22: 143-50.
- Pereira, Elizeu Chiodi, Isabelle Nogueira Leroux, Maciel Santos Luz, Bruno Lemos Batista, and Kelly Polido Kaneshiro Olympio. 2022. 'Study of controlled migration of cadmium and lead into foods from plastic utensils for children', *Environmental Science and Pollution Research*, 29: 52833-43.
- Pizzorno, Joseph. 2014. 'Homocysteine: friend or foe?', *Integrative Medicine: A Clinician's Journal*, 13: 8.
- Plaza-Diaz, Julio, Katherine Flores-Rojas, María José de la Torre-Aguilar, Antonio Rafael Gomez-Fernández, Pilar Martín-Borreguero, Juan Luis Perez-Navero, Angel Gil, and Mercedes Gil-Campos. 2021. 'Dietary Patterns, Eating Behavior, and Nutrient Intakes of Spanish Preschool Children with Autism Spectrum Disorders', *Nutrients*, 13: 3551.
- Polanska, Kinga, Pawel Kaluzny, Adrien M. Aubert, Jonathan Y. Bernard, Liesbeth Duijts, Hanan El Marroun, Wojciech Hanke, James R. Hébert, Barbara Heude, Agnieszka Jankowska, Giulia Mancano, Sara M. Mensink-Bout, Caroline Relton, Nitin Shivappa, Matthew Suderman, Elzbieta Trafalska, Ewelina Wesolowska, Raquel Garcia-Esteban, Mònica Guxens, Maribel Casas, and Catherine M. Phillips. 2021. 'Dietary Quality and Dietary Inflammatory Potential During Pregnancy and Offspring Emotional and Behavioral Symptoms in Childhood: An Individual Participant Data Meta-analysis of Four European Cohorts', *Biological Psychiatry*, 89: 550-59.
- Puricelli, Chiara, Roberta Rolla, Luca Gigliotti, Elena Boggio, Eleonora Beltrami, Umberto Dianzani, and Roberto Keller. 2022. 'The gut-brain-immune axis in autism spectrum disorders: a state-of-art report', *Frontiers in psychiatry*, 12: 755171.
- Raspini, Benedetta, Margherita Prosperi, Letizia Guiducci, Elisa Santocchi, Raffaella Tancredi, Sara Calderoni, Maria Aurora Morales, Mariangela Morelli, Meg Simione, and Lauren Fiechtner. 2021. 'Dietary patterns and weight status in Italian preschoolers with autism spectrum disorder and typically developing children', *Nutrients*, 13: 4039.

- Rinaldi, Camilla, Margherita Attanasio, Marco Valenti, Monica Mazza, and Roberto Keller. 2021. 'Autism spectrum disorder and personality disorders: Comorbidity and differential diagnosis', *World Journal of Psychiatry*, 11: 1366.
- Romeo, Domenico M., Claudia Brogna, Arianna Belli, Simona Lucibello, Costanza Cutrona, Massimo Apicella, Eugenio Mercuri, and Paolo Mariotti. 2021. 'Sleep Disorders in Autism Spectrum Disorder Pre-School Children: An Evaluation Using the Sleep Disturbance Scale for Children', *Medicina*, 57: 95.
- Roufael, Melissa, Tania Bitar, Yonna Sacre, Christian Andres, and Walid Hleihel. 2023. 'Folate–Methionine Cycle Disruptions in ASD Patients and Possible Interventions: A Systematic Review', *Genes*, 14: 709.
- Rowland, David. 2020. 'The neurophysiological cause of autism', *Journal of Neurology & Neurophysiology*, 11: 001-04.
- Rowland, Jennifer, and Claire A Wilson. 2021. 'The association between gestational diabetes and ASD and ADHD: a systematic review and meta-analysis', *Scientific reports*, 11: 5136.
- Sacchi, Chiara, Jonathan O'Muircheartaigh, Dafnis Batalle, Serena Jane Counsell, Alessandra Simonelli, Michela Cesano, Shona Falconer, Andrew Chew, Nigel Kennea, and Phumza Nongena. 2021. 'Neurodevelopmental outcomes following intrauterine growth restriction and very preterm birth', *The Journal of Pediatrics*, 238: 135-44. e10.
- Sacco, Rosemarie, Nigel Camilleri, Judith Eberhardt, Katja Umla-Runge, and Dorothy Newbury-Birch. 2022. 'The prevalence of autism spectrum disorder in Europe', *Autism spectrum disorders-recent advances and new perspectives*.
- Salari, Nader, Shabnam Rasoulpoor, Shna Rasoulpoor, Shamarina Shohaimi, Sima Jafarpour, Nasrin Abdoli, Behnam Khaledi-Paveh, and Masoud Mohammadi. 2022. 'The global prevalence of autism spectrum disorder: a comprehensive systematic review and meta-analysis', *Italian Journal of Pediatrics*, 48: 112.
- Sandin, Sven, Karl-Gösta Nygren, Anastasia Iliadou, Christina M. Hultman, and Abraham Reichenberg. 2013. 'Autism and Mental Retardation Among Offspring Born After In Vitro Fertilization', *Jama*, 310: 75-84.
- Sauer, Ann Katrin, Janelle Stanton, Sakshi Hans, and Andreas Grabrucker. 2021. 'Autism spectrum disorders: etiology and pathology', *Exon Publications*: 1-15.
- Savas, Hasan Basri, Ersin Sayar, and Tayfun Kara. 2024. 'Oxidative Stress and Vitamin D Levels in Autism Spectrum Disorders: An Original Clinical Investigation'.
- Şengüzel, Seda, Ayşe N Cebeci, Barış Ekici, İsmail Gönen, and Burak Tatlı. 2021. 'Impact of eating habits and nutritional status on children with autism spectrum disorder', *Journal of Taibah University Medical Sciences*, 16: 413-21.
- Shalaby, Emad A, and Sanaa MM Shanab. 2013. 'Antioxidant compounds, assays of determination and mode of action', *African journal of pharmacy and pharmacology*, 7: 528-39.
- Shivappa, Nitin, Susan E Steck, Thomas G Hurley, James R Hussey, and James R Hébert. 2014. 'Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index', *Public health nutrition*, 17: 1689-96.
- Sidenkova, A. 2023. 'Mitochondrial disorders and ASD. Mechanisms of mitochondrial dysfunction in ASD', *European Psychiatry*, 66: S100-S01.
- Siegler Lathrop, Tatiana, Sarah Perego, Thomaz F. S. Bastiaanssen, Saskia van Hemert, Ioannis S. Chronakis, and Rochellys Diaz Heijtz. 2024. 'Multispecies probiotic intake during

- pregnancy modulates neurodevelopmental trajectories of offspring: Aiming towards precision microbial intervention', *Brain, Behavior, and Immunity*, 122: 547-54.
- Sies, Helmut. 2020. 'Oxidative stress: Concept and some practical aspects', *Antioxidants*, 9: 852.
- Słabuszewska-Jóźwiak, Aneta, Jacek Krzysztof Szymański, Michał Ciebiera, Beata Sarecka-Hujar, and Grzegorz Jakiel. 2020. 'Pediatrics Consequences of Caesarean Section—A Systematic Review and Meta-Analysis', *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17: 8031.
- Srikantha, Piranavie, and M Hasan Mohajeri. 2019. 'The possible role of the microbiota-gut-brain-axis in autism spectrum disorder', *International Journal of Molecular Sciences*, 20: 2115.
- Steinman, G. 2020. 'The putative etiology and prevention of autism', *Prog Mol Biol Transl Sci*, 173: 1-34.
- Stošić, Jasmina, Jasmina Frey Škrinjar, and David Preece. 2020. 'Families of children on the autism spectrum: experience of daily life and impact of parent education', *Support for Learning*, 35: 205-21.
- Suprunowicz, Maria, Natalia Tomaszek, Agata Urbaniak, Klaudia Zackiewicz, Stefan Modzelewski, and Napoleon Waszkiewicz. 2024. 'Between Dysbiosis, Maternal Immune Activation and Autism: Is There a Common Pathway?', *Nutrients*, 16: 549.
- Talantseva, Oksana I, Raisa S Romanova, Ekaterina M Shurdova, Tatiana A Dolgorukova, Polina S Sologub, Olga S Titova, Daria F Kleevea, and Elena L Grigorenko. 2023. 'The global prevalence of autism spectrum disorder: A three-level meta-analysis', *Frontiers in psychiatry*, 14: 1071181.
- Taylor, Mark J, Mina A Rosenqvist, Henrik Larsson, Christopher Gillberg, Brian M D'Onofrio, Paul Lichtenstein, and Sebastian Lundström. 2020. 'Etiology of autism spectrum disorders and autistic traits over time', *JAMA psychiatry*, 77: 936-43.
- Thapar, A., and M. Rutter. 2021. 'Genetic Advances in Autism', *J Autism Dev Disord*, 51: 4321-32.
- Tioleco, Nina, Anna E. Silberman, Katharine Stratigos, Sharmila Banerjee-Basu, Marisa N. Spann, Agnes H. Whitaker, and J. Blake Turner. 2021. 'Prenatal maternal infection and risk for autism in offspring: A meta-analysis', *Autism Research*, 14: 1296-316.
- Tseng, Ping-Tao, Yen-Wen Chen, Brendon Stubbs, Andre F Carvalho, Paul Whiteley, Chia-Hung Tang, Wei-Cheng Yang, Tien-Yu Chen, Dian-Jeng Li, and Che-Sheng Chu. 2019. 'Maternal breastfeeding and autism spectrum disorder in children: A systematic review and meta-analysis', *Nutritional neuroscience*, 22: 354-62.
- Tsuchida, Tetsuya, Satomi Yoshida, Masato Takeuchi, Chihiro Kawakami, Koji Kawakami, and Shuichi Ito. 2022. 'A prospective cohort study of the association between the Apgar score and developmental status at 3 years of age: the Japan Environment and Children's Study (JECS)', *European Journal of Pediatrics*: 1-9.
- Tye, Charlotte, Abigail K Runicles, Andrew JO Whitehouse, and Gail A Alvares. 2019a. 'Characterizing the interplay between autism spectrum disorder and comorbid medical conditions: An integrative review', *Frontiers in psychiatry*, 9: 426816.
- . 2019b. 'Characterizing the interplay between autism spectrum disorder and comorbid medical conditions: An integrative review', *Frontiers in psychiatry*, 9: 751.
- Uymaz, Hasibe Gonca, Nezire İnce, and İme Akanyeti. 2024. 'Heavy metal transitions from cooking utensils to different solutions', *International Journal of Environmental Health Research*: 1-11.

- Veatch, Olivia J, Angela C Maxwell-Horn, and Beth A Malow. 2015. 'Sleep in autism spectrum disorders', *Current Sleep Medicine Reports*, 1: 131-40.
- Vecchione, Rachel, Siwen Wang, Juliette Rando, Jorge E. Chavarro, Lisa A. Croen, M. Daniele Fallin, Irva Hertz-Picciotto, Craig J. Newschaffer, Rebecca J. Schmidt, and Kristen Lyall. 2022. 'Maternal Dietary Patterns during Pregnancy and Child Autism-Related Traits: Results from Two US Cohorts', *Nutrients*, 14: 2729.
- Wang, L., B. Wang, C. Wu, J. Wang, and M. Sun. 2023. 'Autism Spectrum Disorder: Neurodevelopmental Risk Factors, Biological Mechanism, and Precision Therapy', *Int J Mol Sci*, 24.
- Wang, Shaoxia, Zhang Xiang, Ding Yanru, Wang Yanrong, Wu Chujun, Lu Shihao, and Jianqun and Fang. 2024. 'From OCD Symptoms to Sleep Disorders: The Crucial Role of Vitamin B12', *Neuropsychiatric disease and treatment*, 20: 2193-201.
- Weir, Elizabeth, Carrie Allison, Ken K. Ong, and Simon Baron-Cohen. 2021. 'An investigation of the diet, exercise, sleep, BMI, and health outcomes of autistic adults', *Molecular Autism*, 12: 31.
- Wiertsema, S. P., J. van Bergenhenegouwen, J. Garssen, and L. M. J. Knippels. 2021. 'The Interplay between the Gut Microbiome and the Immune System in the Context of Infectious Diseases throughout Life and the Role of Nutrition in Optimizing Treatment Strategies', *Nutrients*, 13.
- Wiśniowiecka-Kowalik, Barbara, and Beata Anna Nowakowska. 2019. 'Genetics and epigenetics of autism spectrum disorder—current evidence in the field', *Journal of applied genetics*, 60: 37-47.
- Worsham, Whitney, Susan Dalton, and Deborah A Bilder. 2021. 'The prenatal hormone milieu in autism spectrum disorder', *Frontiers in psychiatry*, 12: 655438.
- Wu, S, F Wu, Y Ding, J Hou, J Bi, and Z Zhang. 2017. 'Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis', *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 135: 29-41.
- Xie, Zhenzhen, Songlin Sun, Honglei Ji, Maohua Miao, Wanhong He, Xiuxia Song, Wencheng Cao, Qihan Wu, Hong Liang, and Wei Yuan. 2024. 'Prenatal exposure to per-and polyfluoroalkyl substances and DNA methylation in the placenta: A prospective cohort study', *Journal of Hazardous Materials*, 463: 132845.
- Yano, Nozomu, and Kenji Hosokawa. 2023. 'The importance of comprehensive support based on the three pillars of exercise, nutrition, and sleep for improving core symptoms of autism spectrum disorders', *Frontiers in psychiatry*, Volume 14 - 2023.
- Yap, Chloe X., Anjali K. Henders, Gail A. Alvares, David L. A. Wood, Lutz Krause, Gene W. Tyson, Restuadi Restuadi, Leanne Wallace, Tiana McLaren, Narelle K. Hansell, Dominique Cleary, Rachel Grove, Claire Hafekost, Alexis Harun, Helen Holdsworth, Rachel Jellett, Feroza Khan, Lauren P. Lawson, Jodie Leslie, Mira Levis Frenk, Anne Masi, Nisha E. Mathew, Melanie Muniandy, Michaela Nothard, Jessica L. Miller, Lorelle Nunn, Gerald Holtmann, Lachlan T. Strike, Greig I. de Zubicaray, Paul M. Thompson, Katie L. McMahon, Margaret J. Wright, Peter M. Visscher, Paul A. Dawson, Cheryl Dissanayake, Valsamma Eapen, Helen S. Heussler, Allan F. McRae, Andrew J. O. Whitehouse, Naomi R. Wray, and Jacob Gratten. 2021. 'Autism-related dietary preferences mediate autism-gut microbiome associations', *Cell*, 184: 5916-31.e17.
- Yasuda, Yuka, Junya Matsumoto, Kenichiro Miura, Naomi Hasegawa, and Ryota Hashimoto. 2023. 'Genetics of autism spectrum disorders and future direction', *Journal of Human Genetics*, 68: 193-97.

- Yoon, Sang Hoon, Joonhyuk Choi, Won Ji Lee, and Jeong Tae Do. 2020. 'Genetic and Epigenetic Etiology Underlying Autism Spectrum Disorder', *Journal of Clinical Medicine*, 9: 966.
- Yu, Hai-ying, Yuan-yue Zhou, Li-ya Pan, Xue Zhang, and Hai-yin Jiang. 2022. 'Early Life Antibiotic Exposure and the Subsequent Risk of Autism Spectrum Disorder and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis', *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 52: 2236-46.
- Yui, Kunio, Nasoyuki Tanuma, Hiroshi Yamada, and Yohei Kawasaki. 2017. 'Decreased total antioxidant capacity has a larger effect size than increased oxidant levels in urine in individuals with autism spectrum disorder', *Environmental Science and Pollution Research*, 24: 9635-44.
- Zaboski, Brian A, and Eric A Storch. 2018. 'Comorbid autism spectrum disorder and anxiety disorders: a brief review', *Future neurology*, 13: 31-37.
- Zare, Mohammad Javad, Afsane Ahmadi, Sara Dehbozorgi, Morteza Zare, and Najmeh Hejazi. 2024. 'The Association Between Children's Dietary Inflammatory Index (C-DII) and Nutrient Adequacy with Gastrointestinal Symptoms, Sleep Habits, and Autistic Traits', *Journal of Autism and Developmental Disorders*.
- Zeidan, Jinan, Eric Fombonne, Julie Scora, Alaa Ibrahim, Maureen S Durkin, Shekhar Saxena, Afifah Yusuf, Andy Shih, and Mayada Elsabbagh. 2022. 'Global prevalence of autism: A systematic review update', *Autism Research*, 15: 778-90.
- Zhang, Yiting, Nathaniel W Hodgson, Malav S Trivedi, Hamid M Abdolmaleky, Margot Fournier, Michel Cuenod, Kim Quang Do, and Richard C Deth. 2016. 'Decreased brain levels of vitamin B12 in aging, autism and schizophrenia', *PloS one*, 11: e0146797.
- Zhao, Mingxia, Houzhen Tuo, Shuhui Wang, and Lin Zhao. 2020. 'The effects of dietary nutrition on sleep and sleep disorders', *Mediators of inflammation*, 2020: 3142874.
- Zhong, Caichen, Jillian Tessing, Brian K Lee, and Kristen Lyall. 2020. 'Maternal dietary factors and the risk of autism spectrum disorders: a systematic review of existing evidence', *Autism Research*, 13: 1634-58.
- Zwierz, Mateusz, Maria Suprunowicz, Katarzyna Mrozek, Jacek Pietruszkiewicz, Aleksandra Julia Oracz, Beata Konarzewska, and Napoleon Waszkiewicz. 2025. 'Vitamin B12 and Autism Spectrum Disorder: A Review of Current Evidence', *Nutrients*, 17: 1220.

7. PRILOZI

Prilog 1 Opći upitnik

Ime i prezime djeteta: _____ Datum ispunjavanja: _____

PITANJA ZA RODITELJE

Zaokružite tvrdnju koja se odnosi na Vas.

1. Kada smo dobili dijete s autizmom, supruga (majka djeteta) je imala:
 - Manje od 18 godina
 - 18 – 25 godina
 - 25 – 35 godina
 - 35 – 45 godina
2. Kada smo dobili dijete s autizmom, suprug (tata djeteta) je imao:
 - 18 – 25 godina
 - 25 – 35 godina
 - 35 – 45 godina
 - 45 – 55 godina
 - 55 + godina
3. Trudnoća je ostvarena:
 - Spontanom trudnoćom
 - Postupcima medicinski potpomognute oplodnje
4. Tijekom trudnoće majka je koristila hormonsku podršku za očuvanje trudnoće (Progesteron, Utrogestan, Duphaston...) preporučenu od strane ljekara.
 - DA
 - NE
5. Trudnoća je bila visoko rizična.
 - DA
 - NE
6. Dijete je:
 - Terminalski rođena beba
 - Do 4 tjedna prijevremeno rođena beba
 - 4 do 8 tjedana prijevremeno rođena beba
 - 8 + tjedana prijevremeno rođena beba
7. Porod je bio:
 - Vaginalni
 - Carski rez
8. Porod je bio:
 - Brz i jednostavan

- Srednje težak
 - Uz komplikacije, dugo je trajao
9. Prije i tijekom trudnoće, majka dijeta je bila u potpunosti zdrava (bez pridruženih bolesti):
- DA
 - NE
10. Ako je odgovor na prethodno pitanje NE, molim odaberite bolest:
- Narušena funkcija štitne žlijezde
 - Šećerna bolest tip 1
 - Šećerna bolest tip 2
 - Trudnički (gestacijski) šećer
 - Inzulinska rezistencija
 - Epilepsija
 - Reumatoidni artritis
 - Celijakija
 - Bakterijske infekcije tijekom trudnoće
 - Virusne infekcije (Rubeola ili Citomegalovirus) tijekom trudnoće
 - Parkinsonova bolest
 - Policistični jajnici
 - Povišen krvni tlak
 - Depresija
 - Drugo (navesti što) _____
11. Da li je majka tijekom trudnoće razvila:
- Gestacijski dijabetes (Tzv. trudnički šećer)
 - Preeklamsiju (povišen krvni tlak)
 - Ništa od navedenog
12. Da li je majka tijekom trudnoće uzimala neki od navedenih lijekova?
- Antibiotike, navesti koje _____
 - Talidomid
 - Valproat
 - Levotiroksin (nadmjestak hormona štitne žlijezde)
 - Antidepresivi (SSSR-i)
13. Tjelesna masa majke prije trudnoće je bila:
- Pothranjena (jako mršava)
 - Normalna
 - Povećana tjelesna masa
 - Pretilost (debljina)

14. Prije začeca, tata dijeta je bio u potpunosti zdrav (bez pridruženih bolesti):

- DA
- NE

15. Ako je odgovor na prethodno pitanje NE, molim odaberite bolest:

- Narušena funkcija štitne žlijezde
- Šećerna bolest tip 1
- Šećerna bolest tip 2
- Epilepsija
- Reumatoidni artritis
- Celijakija
- Bakterijske infekcije
- Virusne infekcije
- Parkinsonova bolest
- Povišen krvni tlak
- Depresija
- Drugo (navesti što) _____

16. Tjelesna masa tate prije začeca je bila:

- Pothranjen (jako mršav)
- Normalna
- Povećana tjelesna masa
- Pretilost (debljina)

17. Majka je tijekom trudnoće pila multi vitaminske dodatke prehrani.

- DA
- NE

18. Koji oblik vitamina B9 je majka pila tijekom trudnoće?

- Metilfolat (aktivni oblik folata)
- Običnu Folnu kiselinu
- Vitamin B9 je bio u multivitaminu, nisam pila odvojeno

19. Majka je tijekom trudnoće imala deficite vitamina i minerala, poput:

- Vitamina D
- Željeza
- Drugo (navesti) _____

20. Da li je majka tijekom trudnoće pila preparate magnezija?

- DA
- NE

21. Da li je majka tijekom trudnoće pila probiotike?
- DA
 - NE
22. Da li je majka tijekom trudnoće pila preparate omega-3 masnih kiselina?
- DA
 - NE
23. Da li je majka tijekom trudnoće konzumirala cigarete ili bila pasivno izložena duhanskom dimu?
- DA
 - NE
24. Majka je redovito obavljala liječničke preglede, na kojima je sve bilo u redu.
- DA
 - NE
25. Tijekom trudnoće majka se hranila zdravo.
- DA
 - NE
 - Moglo je zdravije
26. Da li je majka tijekom trudnoće jela povrće i voće pretežno domaće ili iz organskog/bio uzgoja?
- DA
 - NE
27. Majka je tijekom trudnoće redovito konzumirala pšenične proizvode.
- DA
 - NE
28. U kućanstvu koristimo posuđe od teflona i aluminijsa.
- DA
 - NE
 - Povremeno
29. Da li se tijekom trudnoće dogodilo nešto (veliki stres ili trauma) što povezujete s pojavom autizma?
- DA
 - NE
30. Ako je odgovor na prethodno pitanje bio DA, molim navedite što?

Sljedeća pitanja se odnose na dijete s autizmom:

IME I PREZIME DJETETA _____

1. Molim upišite dob djeteta: _____ godina. Spol djeteta _____.
2. Dužina dojenja iznosila je do _____ mjeseci djeteta.
3. Porođajna masa djeteta je iznosila _____.
4. Trenutna visina djeteta _____ cm, a masa _____ kg.
5. U kojoj dobi je dijagnosticiran autizam. _____ godina
6. Na ADOS skali procjene djetetovih društvenih i govornih vještina rezultat je: _____ stupanj autizma.
7. Koliko vremena je prošlo od posljednje ADOS ocjene? 1 / 2 / 3 ili više godina
8. Da li u užoj ili široj obitelji ima osoba s autizmom?
 - DA
 - NE
9. Ako je odgovor na prethodno pitanje DA, molimo navedite tko _____.
10. Da li su kod djeteta potvrđeni deficiti:
 - Vitamina B12
 - Folne kiseline (B9)
 - Vitamina D
 - Željeza
 - Drugo (navedite): _____
11. Da li je dijete na nekom posebnom režimu prehrane?
 - DA
 - NE
12. Ako je odgovor na prethodno pitanje DA, molim Vas odaberite neki od sljedećih ponuđenih odgovora:
 - Bezglutenska prehrana
 - Prehrana bez laktoze
 - Keto prehrana
 - Organska/Bio
 - S niskim udjelom šećera
13. Da li dijete redovito jede 3 do 5 obroka?
 - DA
 - NE
14. Da li je dijete izbirljivo pri unosu hrane, tj. ne jede raznoliko?
 - DA
 - NE

15. Da li dijete jede svježe povrće i voće svaki dan?
- DA
 - NE
16. Da li dijete pokazuje pojačanu želju za mliječnim proizvodima?
- DA
 - NE
17. Da li dijete pokazuje pojačanu želju za slanom hranom?
- DA
 - NE
18. Da li dijete pokazuje pojačanu želju za slatkišima?
- DA
 - NE
19. Da li dijete često jede obojene slatkiše ili pije obojene sokove?
- DA
 - NE
20. Da li je dijete slabog imuniteta, pa često dobije virusnu ili bakterijsku infekciju?
- DA
 - NE
21. Da li je u periodu od rođenja do 2 godine dijete pilo antibiotik?
- DA
 - NE
22. Ako DA, navedite koji? _____
23. Da li se djetetu daju suplementi i dodaci prehrani?
- DA
 - NE
24. Suplemente i dodatke prehrani dajemo:
- Samoinicijativno
 - Po preporuci ljekara
 - Po preporuci ljekarnika
 - Po preporuci drugih roditelja djece s autizmom
 - Po preporuci reklama s TV-a ili Instagrama
25. Molim Vas navedite sve suplemente koje dijete uzima u zadnja tri (3) mjeseca, kao i doze i učestalost. (Primjer Vitamin C 500 mg, svaki dan)
- _____
- _____
- _____
- _____

26. Molim Vas zaokružite suplemente koje dijete uzima (pije)? Ako sve pije, sve zaokružite.
- Vitamin D
 - Omega 3 masne kiseline
 - Vitamin B12
 - Melatonin
 - Probiotici
27. Da li ste od ljekara dobili preporuku za lijek ili suplement Melatonin koji poboljšava kvalitetu sna kod djeteta?
- DA
 - NE
28. Da li razvoj autizma povezujete s nekim specifičnim događajem u životu djeteta?
- DA
 - NE
29. Ako je odgovor na prethodno pitanje DA, molim navedite kojim?
-
30. Da li je dijete cijepljeno?
- DA
 - NE
31. Da li se dijete fizički normalno razvija i raste?
- DA
 - NE
32. Da li dijete osim autizma, ima neku bolest?
- DA
 - NE
33. Ako DA, koju? _____
34. Da li je rađen „Full scan mozga“?
- DA
 - NE
35. Ako je odgovor na prethodno pitanje DA, molim Vas priložite kopiju nalaza.

Prilog 2 Trodnevni dnevnik prehrane

Bilježite sve što Vaše dijete u toku dana pojede i popije. Ukoliko dijete više sati provodi u nekoj ustanovi (npr. vrtić, škola) potrebno je zabilježiti informaciju o obroku/obrocima koji su taj dan bili servirani (uglavnom su dostupni unaprijed). Idealno bi bilo bilježiti prehranu djeteta dva radna dana i jedan dan vikenda.

Primjer bilježenja jednog dana:

Datum popunjavanja upitnika _____ Dan u tjednu na koji se upitnik odnosi _____

Obrok	Namirnica/jelo	Količina
Doručak vrijeme		
Međuobrok vrijeme		
Ručak vrijeme		
Međuobrok vrijeme		
Večera vrijeme		
Kasni obrok vrijeme		

Datum popunjavanja upitnika _____ Dan u tjednu na koji se upitnik odnosi _____

Obrok	Namirnica/jelo	Količina
Doručak vrijeme		
Međuobrok vrijeme		
Ručak vrijeme		
Međuobrok vrijeme		
Večera vrijeme		
Kasni obrok vrijeme		

Datum popunjavanja upitnika _____ Dan u tjednu na koji se upitnik odnosi _____

Obrok	Namirnica/jelo	Količina
Doručak vrijeme		
Međuobrok vrijeme		
Ručak vrijeme		
Međuobrok vrijeme		
Večera vrijeme		
Kasni obrok vrijeme		

Prilog 3 Upitnik o navikama spavanja kod djece i Dnevnik vođenja spavanja**UPITNIK O NAVIKAMA SPAVANJA KOD
DJECE (SKRAĆENA VERZIJA)**

Sljedeće tvrdnje opisuju navike spavanja i moguće poteškoće sa spavanjem vašeg djeteta. Prilikom odgovaranja, prisjetite se proteklog tjedna. Ako je, iz nekog razloga, protekli tjedan bio neuobičajen, prisjetite se prvog mogućeg tipičnog tjedna. Ako nije drugačije navedeno, odaberite uvijek za događaj koji se ponavlja svaku večer, odaberite najčešće ako se događaj ponavlja 5 ili 6 puta tjedno, odgovor ponekad odaberite za događaj koji se ponavlja 2 do 4 puta tjedno, rijetko ako se događa jednom tjedno i nikada ako se događa rjeđe od jednom tjedno.

ODLAZAK NA SPAVANJE

Upišite kada vaše dijete najčešće odlazi na spavanje: Uvečer radnim danima: _____:_____ (sati i minuta)

Uvečer vikendom: _____:_____ (sati i minuta)

	7 Uvijek	5-6 Najčešće	2-4 Ponekad	1 Rijetko	0 Nikada
1. Dijete odlazi na spavanje svaku večer u isto vrijeme.	()	()	()	()	()
2. Dijete usniva 20 minuta nakon odlaska na spavanje.	()	()	()	()	()
3. Dijete usniva samo u svom krevetu.	()	()	()	()	()
4. Dijete usniva u krevetu roditelja ili brata/sestre.	()	()	()	()	()
5. Dijete usniva uz ljuljuškanje ili ritmičke pokrete.	()	()	()	()	()
6. Kako bi usnulo, djetetu treba poseban predmet (lutka, posebna dekica, plišana igračka itd.).	()	()	()	()	()
7. Kako bi dijete usnulo, roditelj mora biti u sobi.	()	()	()	()	()
8. Dijete se opire odlasku na spavanje kad za to dođe vrijeme.	()	()	()	()	()
9. Dijete se boji spavati u mraku.	()	()	()	()	()

NAVIKE SPAVANJA

Upišite ukupno vrijeme koje vaše dijete obično provede spavajući svaki dan

(uračunati san tijekom noći i dana): _____ sati i _____ minuta

	7 Uvijek	5-6 Najčešće	2-4 Ponekad	1 Rijetko	0 Nikada
10. Dijete svaki dan spavajući provede približno istu količinu vremena.	()	()	()	()	()
11. Dijete je nemirno i jako se okreće u snu.	()	()	()	()	()

	7 Uvijek	5-6 Najčešće	2-4 Ponekad	1 Rijetko	0 Nikada
12. Tijekom noći, dijete odlazi u tuđi krevet (roditelja, brata, sestre itd.).	()	()	()	()	()
13. Tijekom noći, dijete škrguće zubima (možda vas je na to upozorio stomatolog).	()	()	()	()	()
14. Dijete glasno hrče.	()	()	()	()	()
15. Dijete se tijekom noći budi vrišteći, ožnojeno je i neutješno.	()	()	()	()	()
16. Tijekom dana, dijete odrijeva.	()	()	()	()	()
Upišite koliko minuta to obično traje: _____minuta					

BUĐENJE TIJEKOM NOĆI

	7 Uvijek	5-6 Najčešće	2-4 Ponekad	1 Rijetko	0 Nikada
17. Dijete se budi jednom tijekom noći.	()	()	()	()	()
18. Dijete se budi nekoliko puta tijekom noći.	()	()	()	()	()

BUĐENJE UJUTRO

Upišite vrijeme kada se dijete obično budi ujutro: Radnim danom _____:_____(sati i minuta)

Vikendom: _____:_____(sati i minuta)

	7 Uvijek	5-6 Najčešće	2-4 Ponekad	1 Rijetko	0 Nikada
19. Dijete su budi samo.	()	()	()	()	()
20. Dijete se budi jako rano ujutro (ili ranije nego što je potrebno ili se želi).	()	()	()	()	()
21. Dijete izgleda umorno tijekom dana.	()	()	()	()	()
22. Dijete usniva za vrijeme aktivnosti.	()	()	()	()	()

Dnevnik vođenja spavanja

Ispunite dnevnik svako jutro ("Dan 1" će biti vaše prvo jutro). Nemojte previše brinuti o davanju točnih odgovora, procjena će biti dovoljna.

Ime _____

Datum prvog dana _____

	Unesite dan u tjednu (Pon, Uto, Sri, itd.)	Dan 1	Dan 2	Dan 3	Dan 4	Dan 5	Dan 6	Dan 7
1	U koje vrijeme ste sinoć otišli na spavanje?							
2	Koliko vremena je proteklo nakon što ste se legli dok niste zaspali?							
3	Nakon što ste zaspali, otprilike koliko puta ste se budili tokom noći?							
4	Nakon što ste zaspali, koliko ste ukupno vremena bili budni tokom noći?							
5	U koje vrijeme ste se konačno probudili?							
6	U koje vrijeme ste ustali iz kreveta?							
7	Koliko vremena ste proveli u krevetu sinoć (od odlaska na spavanje, do konačnog ustajanja)?							
8	Kako biste ocijenili <u>kvalitetu</u> spavanja sinoć? 1 2 3 4 5 Jako loša Odlična							