

**медицински третман**

**ЕПИДЕМИОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА АУТИЗМОТ ВО РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА**

*Владимир ТРАЈКОВСКИ*<sup>1</sup>  
*Кристијан ВАСИЛЕВСКА*<sup>2</sup>  
*Љупчо АЈДИНСКИ*<sup>1</sup>  
*Мирко СПИРОСКИ*<sup>3</sup>

Филозофски факултет  
Институт за дефектологија,<sup>1</sup>

Медицински факултет  
Институт за епидемиологија и биостатистика  
со медицинска информатика,<sup>2</sup>

Медицински факултет  
Институт за имунобиологија со хумана  
генетика<sup>3</sup>

**Резиме**

Детскиот аутизам претставува первазивно развојно нарушување кај кое постои ненормален или оштетен психички развој кој се манифестира пред третата година од животот, со карактеристичен облик на патолошко функционирање во социјалните интеракции, во комуникациите со околината и со повторувачко однесување.

Цел на трудот е да покаже дел од демографските и епидемиолошките карактеристики на популацијата лица со аутизам регистрирани во Република Македонија.

Адреса за сепаратите:

*Владимир ТРАЈКОВСКИ*  
Институт за дефектологија  
Филозофски факултет  
бул. „Крсте Мисирков“ бб  
1000 Скопје  
Република Македонија  
E-mail: [vladotra@fzf.ukim.edu.mk](mailto:vladotra@fzf.ukim.edu.mk)

**medical treatment**

**EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF AUTISM IN REPUBLIC OF MACEDONIA**

*Vladimir TRAJKOVSKI*<sup>1</sup>  
*Kristin VASILEVSKA*<sup>2</sup>  
*Ljupcho AJDINSKI*<sup>1</sup>  
*Mirko SPIROSKI*<sup>3</sup>

Faculty of Philosophy  
Institute of Special Education and Rehabilitation<sup>1</sup>

Faculty of Medicine  
Institute for Epidemiology and Biostatistics with  
Medical Informatics<sup>2</sup>

Faculty of Medicine  
Institute for Immunobiology and Human Genetics<sup>3</sup>

**Abstract**

Infantile autism is pervasive developmental disorder with abnormal or damaged psychical development manifested after the second or third year of life, with characteristics in the shift of pathological functioning in the sphere of social interactions, in communications with the environment, and with repetitive behavior.

The aim of this article is to show a part of demographic and epidemiological characteristics of the population with autism registered in the Republic of Macedonia.

Address requests for reprint to:

*Vladimir TRAJKOVSKI*  
Institute of Special Education and Rehabilitation  
Faculty of Philosophy  
Bull. "Krstе Misirkov" bb  
1000 Skopje  
Republic of Macedonia  
E-mail: [vladotra@fzf.ukim.edu.mk](mailto:vladotra@fzf.ukim.edu.mk)

Истражувањето претставува ретроспективна студија и е направено на подрачјето на Република Македонија, а опфати 50 лица со аутизам. Испитаниците имаат верифицирана дијагноза според ICD-10 класификацијата и DSM-IV критериумите во некоја од дефектолошките и медицинските установи во нашата држава.

Од анализата на испитуваниот аутистичен синдром во примерокот се утврди дека преваленцијата на аутизмот во РМ изнесува 0.25 лица на 10.000 жители. Машкиот пол е 2.5 пати почесто застапен од женскиот. Средната возраст на испитаниците изнесува 11 години. Социјално-економскиот статус не игра улога во настанокот на аутизмот. Сезоната на раѓање не е поврзана со појавата на нарушувањето. Податокот за болести на мајката во тек на бременоста ( $p=0.04$ ), како и патолошкиот тек на истата ( $p=0.02$ ) е ризик фактор за појава на синдромот. Патолошкото породување и компликациите во перинаталниот период не претставуваат ризик фактори во оваа студија ( $p>0.05$ ). Времетраењето на доењето и предвременото одбивање на мајчиното млеко се сигнификантно асоцирани со појавата на аутизмот ( $p<0.01$ ).

Резултатите од оваа студија можат да се искористат како добра основа за понатамошни епидемиолошки истражувања, откривање на нови ризикофактори во настанувањето на аутизмот и во планирањето на превенцијата на овој тежок синдром.

**Клучни зборови:** аутизам, епидемиолошки карактеристики, Република Македонија

### **Вовед**

Аутизмот е тешко развојно нарушување, се јавува во најраното детство и ја загрозува неговата адаптација во општеството.

Како сложен општествен проблем, го поттикнува интересот кај голем број научници од целиот свет во многу домени, особено медицината, имунологијата, социологијата, а неговата мултикаузалност бара епидемиолошко-дефектолошки истражувања на можните етиолошки чинители. Едукацијата и рехабилитацијата

This research is a retrospective study, followed on the territory of the Republic of Macedonia, which covered 50 people with autism. All examined people have a verified diagnosis according to ICD-10 classification of diseases and DSM-IV criteria made in the special educational and medical institutions in our country.

From the analysis of examined autistic people in the sample it has confirmed that the prevalence of autism in RM is 0.25 people up to 10.000 inhabitants. The male gender is 2.5 times more frequent than the female gender. The mean age of patients is 11 years. The socio-economic condition does not take part in the genesis of autism. The season of birth is not connected with the appearance of the disturbance. Data for mothers disease during the pregnancy ( $p=0.04$ ), as well as the pathological course of the pregnancy ( $p=0.02$ ) is a risk factor for appearance of the syndrome. The pathological delivery and the complications in the perinatal period are not the risk factors in this study ( $p>0.05$ ). The duration of nursing and the preliminary rejection of mother's milk are significantly associated with the appearance of autism ( $p<0.01$ ).

The results from this study may be useful as a good base for further epidemiological researching, revealing new risk factors in the genesis of autism, and for planning the prevention of this severe syndrome.

**Key Words:** epidemiological characteristics, Republic of Macedonia

### **Introduction**

Autism is a very severe pervasive disorder diagnosed in the early childhood which made impossible the adaptation in the society.

It is a very complex socio-economic problem, and intrigues a lot of scientists in the whole world, in many scientific areas, exceptionally medical doctors, immunologists, sociologists, as well as its multicausality needs enlarged epidemiological and defectological examinations of every possible etiological factors. Education and rehabilitation of

литацијата на овие лица се од посебен општествен интерес.

Според Светската здравствена организација (СЗО), детскиот аутизам претставува первазивно развојно нарушување кај кое постои ненормален или оштетен психички развој кој се манифестира дури пред третата година од животот, со карактеристичен облик на патолошко функционирање во социјалните интеракции, во комуникациите со околината и со повторувачко однесување кон истата (1).

Американската психијатриска асоцијација (АПА) во 1994 год. го дефинира аутизмот како широк континуум на поврзани когнитивни и невробихејвиорални нарушувања, вклучувајќи три карактеристики:

- нарушувања во социјализацијата,
- нарушувања во вербалната и невербалната комуникација и
- рестриктивни и репетитивни шеми на однесување (2).

Цел на трудот е да покаже дел од демографските и епидемиолошките карактеристики на популацијата лица со аутизам регистрирани во Република Македонија.

### **Материјал и методи**

Истражувањето претставува ретроспективна студија и е направено на подрачјето на Република Македонија, а опфати 50 лица со аутизам за кои постојат податоци во Заводот за ментално здравје во Скопје, Заводот за рехабилитација на слух, говор и глас во Скопје, Специјалниот завод во Демир Капија, ПОУ „Д-р Златан Сремац“ во Скопје, како и Центрите за социјална работа и Медицинските центри во РМ. Веродостојни податоци се добиени само за 39 лица и тие ја сочинуваат сржта на информациите за оваа состојба во Републикава.

Сите испитаници со аутизам имаат верифицирана дијагноза според ICD-10 класификацијата и DSM-IV критериумите во некоја од дефектолошките и медицинските установи во нашата држава. Истражувањето е извршено на територијата на Република Македонија во периодот од април 2000 до април 2002 година.

these people are of a special social interest.

WHO definition defines the syndrome of autism in childhood as pervasive disorder with abnormal or damaged psychological development manifested after the second or third year of life, with characteristics in the shift of pathological functioning in the sphere of social interactions, in communications with the environment (meaning parents, and others), with repeated conduction to the one (1).

American psychiatric association (APA) in 1994 yr. defines the autism as a wide continuum of connected cognitive and neurobehavioral disorders with three characteristics:

- disorders in socialization,
- disorders in verbal and nonverbal communication and
- Restrictive and repetitive schemas of relations (2).

The aim of this article is to show a part of demographic and epidemiological characteristics of the population with autism registered in Republic of Macedonia.

### **Material and methods**

This research is a retrospective study, followed on the territory of the Republic of Macedonia, which covered 50 people with autism which data exists in the Department for Mental Health in Skopje, Institute for Rehabilitation of hearing, speech and voice in Skopje, Special Institution in Demir Kapija, Special School “Dr Zlatan Sremac” in Skopje, as well as Centers for social work and Medical centers in the Republic of Macedonia. Accurate data were obtained only for 39 people, and this group is a core informational cohort for the examined problem in the Republic.

All examined people with autism have a verified diagnosis (ICD-10 classification of diseases and DSM-IV criteria) made in the already mentioned defectological and medical institutions in the country. The research has been followed in the period from April 2000 till April 2002.

Податоците од истражувањето беа депонирани, групирани и обработени со статистичкиот програм SPSS за Windows 7.5 верзија и Statgraphics Plus за Windows 2.1 верзија. Од дескриптивната статистика претставени се: мерките на централна тенденција, варијабилитет и процентите на структура. Разликите меѓу дефинирани нумерички варијабли се анализирани со Student-ов t-тест. Непараметриските тестови на Колмогоров-Смирнов, Mann-Whitney и Kruskal-Wallis-овиот тест беа употребени при асиметрична статистичка дистрибуција на податоците. Како значајни беа земени разликите при ниво на значајност  $p < 0.05$ .

### Резултати

Во студијата за аутизмот во Македонија анализирани се 39 случаи со дијагностициран аутизам од кои 2 беа еднојајцеви близнаци од женски пол и еден двојајцев близнак од машки пол. Вкупно испитаници од машки пол имаше 28 (72%) кое споредено со 11 (28%) девојчиња даде коефициент на однос од 2.5 машки на едно женско лице со аутизам.

Според возраст дистрибуцијата на испитаниците е асиметрична заради што најдобар нумерички показател за централна тенденција е медијаната која изнесува 10 години. Минималната возраст на испитаниците беше 4 години со учество од 10% (4 испитаници). Максималната возраст изнесуваше 25 години, со учество од 5% (2 испитаници). Претпоставената амплитуда на централните вредности за децата со аутизам општо во Македонија се движи помеѓу 9 и 13 години (95% интервал на доверба).

**Табела 1.** Распоред на испитаниците според пол и возраст

Возраст (години) Age (years)	Пол (Gender)		Вкупно (Total)
	Машки (Male)	Женски (Female)	
0-4	3 (75%)	1 (25%)	4 (10.3%)
5-9	10 (77%)	3 (23%)	13 (33.3%)
10-14	9 (69%)	4 (31%)	13 (33.3%)
15-19	3 (60%)	2 (40%)	5 (12.9%)
20-24	2 (100%)	0	2 (5.1%)
25>	1 (50%)	1 (50%)	2 (5.1%)
Вкупно (Total)	28 (72%)	11 (28%)	39 (100%)

The data were analyzed with the statistical program SPSS for Windows ver. 7.5 and Statgraphics Plus for Windows ver. 2.1. The descriptive statistics pointed out the measures for central tendencies, variability and rates. The differences between defined numerical variables are analyzed with Student's t-test. Nonparametric tests of Kolmogorov-Smirnov, Mann-Whitney and Kruskal-Wallis were used in the case of asymmetrical distribution of data. The statistical significance was at level of  $p < 0.05$ .

### Results

In the study of autism in Macedonia 39 cases with diagnosed autism were analyzed, two of them were monozygotic female siblings and one person was dizygotic male sibling. Males were 28 (72%) and compared with 11 (28%) females give the relation rate of 2.5 males versus one female.

The age distribution was asymmetric and we used the Median value for age (10 years). Minimal age was 4 years with proportion of 10% (4 cases). Maximal age was 25 years with proportion of 5% (2 cases). The estimated range of the measures for central tendencies is between 9 and 13 years (95% Confidence Interval).

**Table 1.** Distribution of examined persons by sex and age

Некои од демографските варијабли како местото на живеење, вероисповеста и националноста ги анализираме според процентите на структура со кои истите би можеле да нè упатат на дел од можностите кои би требало да бидат ефект од обработката на податоци за овие лица со основна цел што поефикасно да се придонесе во нивната рехабилитација, социјална помош и морално-етичка поддршка на семејствата.

Најголем процент се жители од град (79%). Според вероисповед христијаните се застапени со 87%.

**Табела 2.** Карактеристики на испитаниците според местото на живеење и вероисповедта

Белег (Variable)	Модалитет (Modality)	Број (Number)	Процент (Percentage)
Место на живеење (Place of living)	Град (Urban)	31	79.5
	Село (Rural)	8	20.5
Вероисповед (Faith)	Христијани (Christian)	34	87.2
	Муслимани (Muslims)	5	12.8

Децата со аутизам се најчесто родени во брак (95%), кое се совпаѓа со фактот дека најголем дел од нив се посакувани (97%). Од претходните информации следува дека најмногу контакти при анкетањето се направени токму со обата родители (37%), од кои се добиени податоци за карактеристиките на состојбата кај нивното дете.

Децата со аутизам во нашата студија во најголем процент се родени при првата и втората бременост (73%).

Кај мајките постои податок за спонтано абортирање само во 12.2%.

Патолошки тек на бременоста се случил кај 8 жени (23%). Тоа се покажа дека има статистички сигнификантно влијание врз плодот и манифестирањето на аутизам по раѓањето ( $\chi^2=5.04$ ;  $df=1$ ;  $p=0.02$ ).

Some demographical variables as the place of living, religion and nationality were analyzed with proportions. This can be useful for further examination, which will be effective for following rehabilitation, social welfare and ethical support for their families.

The people with autism in 79% are from urban areas. Christians are presented with 87%.

**Table 2.** Characteristic of examined people by place of living and religion

These children are born in married inhabitants in 95%, and there is a fact that they are in 97% attended babies. From this information we can tell that mostly (37%) the research have been done by direct contact and questioning both parents. They obviously give all the data for their child and described the real characteristics of its disease.

In this study in 73% of children with autism are born in the first and second pregnancy. Data for previous spontaneous abortion was detected only in 12% of mothers. Pathological pregnancies were detected in 8 mothers (23%). This was highly statistically significance of influence on fetus and manifestation of autism after the delivery (Chi square=5.04; DF=1; p=0.02).

При анализа на информациите за болести на мајката во текот на бременоста со помош на  $\chi^2$  тест се покажа дека има статистички значајна асоцијација меѓу аутизмот и здравјето на мајката ( $\chi^2=3.92$ ;  $df=1$ ;  $p=0.04$ ). Од анамнезата добивме податок дека кај 9.1% од мајките постојат психијатриски, или било какви други телесни заболувања (18%).

Децата со аутизам во 33.3% се родени како првородени во врската меѓу нивните родители. Најголем процент се второродени деца (53%). Направената статистичка анализа не покажа статистички значајна разлика во редот на раѓањето ( $\chi^2=4.46$ ;  $df=2$ ;  $p=0.11$ ). Мал број од 6 деца (16%) се родени на патолошки начин, но преку тестирање со  $\chi^2$  патолошките раѓања имаат сигнификантно учество во подоцнежното јавување на аутизмот.

Родилната тежина како нумерички белег покажува минимум од 2000 грама и максимум 4350 грама. Просекот е  $3414 \pm 517.2$  гр. Медијаната (3600 гр.) и модалната вредност (3650 гр.) се наоѓаат близу до просекот.

Најважно во оваа анализа е да се покаже дека 12% новородени биле под граничната точка на пресек за нормална вредност на родилната тежина (2700 гр.), а над горната граница од 3600 грама се наоѓаат дури 54% од новородените. Во оваа група се издвојува само едно дете (3%) со родилна тежина од 4350 гр. која се смета за висока родилна тежина.

In the analysis of information for the diseases in mother during the pregnancy we obtain significant association with the mother's health in that period (Chi-square=3.92; DF=1; p=0.04). In 9% of mothers there is existence of psychiatric diseases and in 18% other physical conditions.

First-borne child in the relationship of parents was found in 33% of children with autism. Half of people are second-born children (53%). Statistical analysis does not show any significant difference (Chi-square=4.46; DF=2; p=0.11).

Small number of children (6-16%) is born in a pathological delivery, but testing with Chi-square supported significant influence of these deliveries on appearance of autism later in the life.

The birth weight was minimum 2000 grams and maximum 4350 grams. The average of  $3414 \pm 517.2$  grams was calculated. Median value was 3600 grams and mode of 3650 grams show that this group has almost normal distribution.

The most important in this analysis is that 12% of newborn were under the limit of 2700 grams, and over the highest limit of 3600 grams are 54% of examined children. Only one child has 4350 grams, which is the highest weight in this group.

**Табела 3.** *Компликацији во периналниот период*

**Table 3.** *Complications in the perinatal period*

Белег (Variable)	Модалитет (Modality)	Број (Number)	Процент (Percentage)
Инкубатор (Incubator)	Да (Yes)	7	18.9
	Не (No)	30	81.1
Компликации (Complications)	Има (Yes)	11	29.7
	Нема (No)	26	70.3

Во табела 3 се забележува дека во инкубатор престојувале само 19%. Општо земено компликации во перинаталниот период се регистрирани кај 30% од лицата со аутизам испитани во нашата серија. Компликациите не учествуваат значајно во настанокот на аутизмот ( $\chi^2=2.78$ ;  $df=1$ ;  $p=0.09$ ).

Исхраната со мајчиното млеко е многу важен чинител во развојот на детето. Заради тоа делува зачудувачки фактот што дури 35% деца биле доени само 3 месеци. Во анализата според тешкотии во хранењето не најдовме дека постои значајна разлика меѓу децата кои имаат или немаат вакви потешкотии. Неможноста да се хранат со цицање се покажа преку спонтаното одбивање од дојка (59%). Детето како самостоен фактор за одбивање од дојка учествува во 15%. Тоа се покажа сигнификантно асоцирано со времетраењето на доењето преку анализа со тестот на Kruskal-Wallis ( $\chi^2=11.1$ ;  $df=3$ ;  $p<0.01$ ). Деца со потешкотии во исхраната се декларирани во 42.4% од испитаниците.

Вакциналниот статус е испитан кај сите деца со аутизам. Во табела 4 преку податоците за вакцинацијата може да се види дека е таа аплицирана кај 97% од испитаниците. Едно дете не е вакцинирано затоа што било запуштено, оставено на старател, кој дава несоодветни податоци. Кај 5 деца (15%) е соопштена реакција по вакцинирање—кај едно дете реакцијата се појавила по првата доза, а кај другото по третата доза на DiTePer-Polio вакцина. Кај третото дете реакцијата била бурна (висока температура и фиксиран поглед), а се јавила по втората ревакцинација со вакцина против Pertussis.

Во групата испитаници имаше дете со Turner-ов синдром, кај кое се јавила реакција на DiTePer-Polio вакцината, а во петтиот случај се развила реакција кон истата вакцина при сите три вакцинирања. Со тестот на Fisher не се покажа дека овие реакции имаат било какво значење во настанокот на синдромот ( $p=0.84$ ).

Seven children (19%) who were in incubator are notified in table 3. Complications in perinatal period at a whole were registered in 30% of people with autism examined in our study, but this is not highly significant ( $\text{Chi-square}=2.78$ ;  $DF=1$ ;  $p=0.09$ ).

Breast-feeding is very important for children's development, but in this study it was discovered that 35% of children were breast feeding only 3 months. In the analysis of difficulties in feeding there was no significant difference between these children and the children without difficulties in the process of feeding. In 59 % has been discovered spontaneous canceling of breast-feeding. In this process there were 15% of children who did active canceling by them. This is significantly associated with duration time of breast feeding (Kruskal-Wallis Chi-square=11.1;  $DF=3$ ;  $p<0.01$ ). Children with feeding difficulties are reported in 42.4%.

Vaccine status was examined in all people with autism in this study. In table 4 the data show that all the vaccines were applied in 97% of children. One child has not been vaccinated because it was left in the home of his grandmother, who does not know what have to be done with child who has been diagnosed autistic. Only in 5 children (15%) have been reported reaction after vaccination (one child has reacted after the first dose and the second child after the third dose of DiTePer-Polio vaccine). There was a child with very high temperature with fixed eyes. This reaction was notified after the revaccination against Pertussis.

Turner's syndrome is reported in one child. This child has reacted after the first dose of vaccine DiTePer-Polio. The fifth child has reacted to the same vaccine after all three time of vaccination procedure. Fisher's test does not show that all these reactions have any significant influence on the appearance of the syndrome of autism ( $p=0.84$ ).

**Табела 4.** *Вакцинација и реакција на вакцинацијата***Table 4.** *Vaccination and reaction to vaccination*

Вакцинација (Vaccination)	Реакција (Reaction)		Вкупно (Total)	p
	Не (No)	Да (Yes)		
Не (No)	1	0	1	p=0.84
Да (Yes)	27	5	32	
Вкупно (Total)	28	5	33	

### Дискусија

Првата студија во Македонија се однесува на комплетна анализа на аутизмот и се покажа дека сознанијата што ги имаат Центрите за социјална работа и Медицинските центри, понекогаш се недоволни. Комплексноста во поставувањето на дијагноза, недоволна информираност на популацијата и немање званичен законски национален регистер за аутизам се дел од факторите кои допрва треба да се решаваат тимски.

Оваа студија започна во 2000 година. Епидемиолошки истражувања за аутизмот во светот започнале кон средината на минатиот век во Англија (3). Епидемиолошките истражувања се користат за да се утврди преваленцијата на первазивните развојни нарушувања и да се идентификува потребата од специјално образование и медицинско згрижување за оваа група на деца.

Од нашите истражувања се покажа дека преваленцијата на раниот детски (Канеров) аутизам во Република Македонија изнесува 0.25 лица на 10.000 жители, што е сигнификантно помалку во однос на европските држави, Америка и земјите од Азискиот континент. Оваа бројка е далеку под реалната. Тоа веројатно се должи на: недоволното препознавање на синдромот на аутизам од страна на лекарите, дефектолозите и психолозите, недоволната евиденција и непосредноста на национален регистар за оваа состојба, регистрирање под други дијагнози како што се ментална ретардација, шизофренија и други патолошки состојби, како и криењето на овие лица од страна на родителите.

### Discussion

This is a first study with complete analysis of autism in the Republic of Macedonia, which has shown that in the Centers for social welfare and in the Medical centers, sometime the data for children with autism are inconvenient. The complex in diagnosis making procedures, insufficiency of information of the population, absence of a legislative registration and National register for autism, are part of tasks for a team who must work on this problem.

The study began in 2000 year. Epidemiological studies of autism in the world had begun in the middle of 20-th century in England (3). This examination can be used for determining the prevalence of pervasive disorders of development in childhood and to identify all needs of special education, medical protection and to ensure the possibilities of social acceptance of this special group of people.

From our examination we can say that the prevalence rate of the early infant (Kaner's) autism in the Republic of Macedonia is 0.25 people in 10.000 habitants, a number significantly lower than in the European countries, America and Asia. We know that the real number is underestimated. This is probably due to insufficient recognizing of the syndrome of autism by medical doctors, special educators and psychologists, inappropriate evidence and nonexistence of National Register for this kind of disability, registration with other diagnoses as well as mental retardation, schizophrenia, or other pathological conditions, and hopeless hiding of these people by their parents.

Досега вака ниска преваленција од 0.7 на 10.000 жители објавуваат Trefferet и сор. во далечната 1970 година, што се должи на различните приоди во дефинирањето на аутизмот и методите за пронаоѓање на случаите (4). Honda и сор. во 1996 година објавуваат преваленција на Канеровиот аутизам од 21.1 на 10.000 жители во Јапонија, што е многу висока преваленција и не кореспондира со другите студии (5). Во други епидемиолошки студии во Англија, Шведска, Данска, Франција и САД преваленцијата на аутизмот изнесува 4-5 деца на 10.000 живородени (6, 7). Други автори (8, 9) заклучуваат дека преваленцијата е 10 на 10.000 деца, при што вклучуваат пошироки критериуми во дијагностицирањето.

Во земјите од поранешна Југославија се мошне ретки податоците за преваленцијата на аутизмот. Сепак, истражувањата на аутизмот во Хрватска укажуваат на преваленција од 7 на 10.000 деца во 1986 година (10).

Водечкиот епидемиолог Eric Fombonne ја направил досега најопфатната епидемиолошка студија (11) за периодот меѓу 1966 и 1998 година. Тој дава предвидена медијална вредност за преваленцијата на аутизмот од 5.2 на 10.000 деца. Стапката на преваленција за предучилишни деца изнесува 0.81, за училишни деца 1.30 и стапка од 0.99 за младинска возраст.

Во нашата студија испитани се 39 случаи со дијагностициран аутизам. Од машки пол беа 28 (72%), што споредено со 11 (28%) девојчиња даде коефициент на однос од 2.5 машки на едно женско лице со аутизам. Во односот на полот во други студии се забележува дека машките се почесто засегнати од женските (2.1:1 до 3.9:1) (12). Fombonne (11), односот машки/женски го презентира од 1.33 до 16.0:1 (13) со медијална вредност од 2.6, што е многу слично на нашата студија. Ниту една епидемиолошка студија не покажала повисок однос на женските спрема машките деца (14).

Until now so low prevalence rate of 0.7 /10.000 is referred by Trefferet and coll. in the early 70-th, due to different approaches in definition of autism and methods for recognition of real cases (4). Honda and coll. in 1996 in Japan report the prevalence of Kaner's autism of 21.1 / 10.000, which is a very high prevalence and does not correspond with other studies (5). Other epidemiological studies made in England, Sweden, France and USA show that the prevalence rate of autism is 4-5 children in 10.000 newborn (6, 7). Other authors (8, 9) give a conclusion that the prevalence of 10 / 10.000 children can be obtained by including larger criteria for diagnosis.

In the countries of Former Yugoslavia information for prevalence rate of autism are rare. Only in Croatia this kind of research made in 1986-year pointed out the prevalence of 7 in 10.000 children (10).

Eric Fombonne, one of the leaders in this field has done the most fulfilled epidemiological study until now (11) for the period 1966 to 1998, with the estimated median value for prevalence of autism of 5.2 in 10.000 children. The rate of prevalence for preschool children is 0.81, for school children 1.30 and 0.99 for teenagers.

In this study 39 cases are examined with diagnosed autism. Males were 28 (72%), and compared with 11 (28%) females gave the coefficient of 2.5 males to one female person with autism. Concerning the sex of the people in other studies it can be confirmed that males are more frequently attended than females (from 2, 1:1 till 3, 9:1) (12). Fombonne (11) presents this relationship from 1, 33 till 16, 0:1 (13) with median value of 2.6, which is very similar with our study. There is no epidemiological study, which has shown higher relationship (14).

Аутизмот кај машките деца се презентира со повисок IQ и класични аутистични симптоми. Кај тешко ретардираните групи, женските деца со аутизам имаат потешки оштетувања на мозокот отколку машките.

Амплитудата на возраста за децата со аутизам во Македонија се движи меѓу 9 и 13 години. Средната вредност за возраста е  $11 \pm 5.77$  години во времето на истражувањето, што е многу слично со една француска епидемиолошка студија, каде средната вредност на децата со аутизам е  $11.6 \pm 2.6$  години (15).

Сезоната на раѓање главно не е поврзана со појавата на аутизмот, иако во некои истражувања може да се сретне дека тој зачестено се појавува во пролетта и раното лето (16). Сметаме дека нашиот примерок не е доволен за временска сериска анализа, но спеак нотираме дека најмногу деца (18%) се родени во месец јуни, а во февруари само 15% од децата, што не ги издвојува овие месеци како ризични.

Во нашата држава во Републичкиот завод за статистика не е регистриран смртен случај настанат како последица на аутизам. Но, стапката на морталитетот претставува интерес на авторите Shavelle и Strauss во студија во Калифорнија, каде што се испитувани лица со аутизам во периодот од 1980 до 1996 година. Тие покажуваат глобална стапка на локалниот морталитет од 21.3% (17).

Децата со аутизам во нашата студија во најголем процент се родени при првата или втората бременост (73%). Податок за спонтано абортирање е регистриран кај 12%. Патолошки тек на бременоста се случил кај 23% од жените, кој се манифестирал со крвавење, хипотензија, психотрауми, инфекции на гениталиите, покачување на гликемијата, ниско поставена плацента и слично. Тоа покажа дека има статистички значајно влијание врз плодот и манифестирањето на аутизам после раѓањето ( $p=0.02$ ). Најголем процент се второродени деца (53%).

Autism in males is presented with higher IQ, and with more classical symptoms. In heavy retarded groups of people, female children with autism have more brain damages than males.

The range of age for children with autism in Macedonia is between 9 and 13 years. The mean value for age is  $11 \pm 5.77$  years in the time of questioning and this value is very similar with a French study of autism ( $11.6 \pm 2.6$  years) (15).

Season of birth is not usually connected with the appearance of this syndrome. However, it can be found in some examinations that it frequently happened in spring and early summer (16). We consider that in our study the sample size is not as much appropriate for this reasoning. We can only report that most of the children (18%) are born in June and February (15%).

In the Republic Institute for statistics there has not been yet reported a case of death from autism. Rate of local mortality of 21.3% in California in the period of 1980 to 1996 has been reported from Shavelle and Strauss (17).

Data from this study shows that children with autism were born mostly in first and second pregnancy (73%). Spontaneous abortion was registered in 12%. Pathological pregnancy have 23% of mothers, manifested with bleeding, hypotension, psychotrauma, infection of genital organs, increase of glucose in the blood, bad position of placenta etc. This association was statistically significant with appearance of autism after delivery ( $p=0.02$ ). In 53% the children are second-born.

Ваквиот податок е дијаметрално спротивен на Pomeroy и сор. (6) кои ја поставуваат хипотезата дека децата со аутизам се раѓаат најчесто како првородени или многу подоцна родени (четврти по ред итн.). Слични резултати на нашата студија објавуваат Švel Ivo и сор. Кои наоѓаат дека најчесто се раѓаат како второродени деца (37.5%), а првородени 28.1% (10). Статистичката анализа не ги издвои второродените деца како ризик за појава на аутизам, односно редот на раѓањето во оваа студија нема никакво влијание во настанувањето на аутизмот.

Породувањето кај мал број од 6 деца (16%) се одвивало на патолошки начин (со вакуум, форцепс и др.). Родилната тежина во испитуваната серија покажува минимум од 2000 грама и максимум 4350 грама. Само 12% од новородените со аутизам биле под граничната нормална вредност за родилна тежина (2500 грама). Над горната граница од 4000 грама се наоѓаат само 3% од новородените. Ова покажува дека недоносеноста и високата родилна тежина не се издвојуваат како ризик фактори. Во Хрватската студија 10% од децата со аутизам имале ниска родилна тежина под 2500 грама, што е многу слично со нашите резултати. Нешто повисок е процентот деца со висока родилна тежина над 4100 грама (10%), но авторите не ја посочуваат како можен предиктор на развојното нарушување (10).

Исхраната со мајчиното млеко е многу важен чинител во развојот на детето. Познато е дека во мајчиното млеко има доста хранливи материи и антимицробни фактори, како што е секреторниот IgA. Интересно е да се напомене фактот дека 35% од децата биле доени само 3 месеци, што е многу краток период. Деца со потешкотии во исхраната има 42% од испитаниците.

Анализата според тешкотии во хранењето не покажа дека постои значајна разлика меѓу децата кои имаат или немаат вакви потешкотии. Неможноста да се хранат со цицање се покажа преку спонтаното одбивање од дојка кај 59%. Детето како самостоен фактор за одбивање од дојка учествува во 15%.

This data is opposite to the reports of Pomeroy and coll. (6). They establish the hypothesis that these children more often are first-born or born in the later pregnancies (i.e. as the fourth-born baby). Similar results to our study report Švel Ivo and coll. 37.5% are second-born, and first-born are 28.1% (10). With the statistical analysis the data about the order of pregnancies is not significant ( $p>0.05$ ).

The delivery with vacuum and forceps has happened in 6 children (16%). The weight at birth in this study shows minimum of 2000 grams and maximum of 4350 grams. Only in 12% of newborn with autism were under the normal value of 2500 grams. Over 4000 grams are only 3% of examined people, but this data do not show any relationship with the disease. In a Croatian study, 10% of children have low weight at birth (under 2500 grams), that is very similar to our results. The same percent are the people born with weight over 4100 grams, but these authors do not indicate the weight at birth as a risk factor for this kind of disability (10).

The breast-feeding is very important factor in the child development. It is known that in the mother's milk there are enough nutritious materials and antimicrobial factors, like the secretory IgA. It is interesting to mention the fact that 35% of the children were breast feeding only 3 months, which is very short period. Children with difficulties in the nutrition are 42% from the examinees.

The analysis according the difficulties in the nutrition did not show that there was a significantly difference between the children who have or do not have these difficulties. The non-possibility to feed with sucking has shown over the spontaneously rejection from the breast at 59%. The child as autonomous factor for rejection from the breast participates in 15%.

Тоа се покажа сигнификантно асоцирано со времетраењето на доењето преку анализа со тестот на Kruskal-Wallis ( $p < 0.01$ ). Во литературата не е најдена слична студија за да може да се споредат овие резултати.

Во литературата ставовите за улогата на вакцинациите во генезата на аутизмот се поделени. На пример: Gupta наоѓа високи нивоа на противтела против вирусот на рубеола кај мајките на децата со аутизам (18). Тој смета дека овие високи нивоа на противтела преминуваат преку плацентата и може да перзистираат подолго време кај детето. Ако детето прима вакцина против рубеола, додека противтелата се сè уште присутни, тие можат да реагираат со вирусот на рубеола од вакцината формирајќи имуни комплекси кои го „збунуваат“ имуниот систем. Hugh Fudenberg (19), клинички имунолог укажува дека некои пациенти со аутизам „развијаат симптоми на аутизам уште во првата недела по вакцинацијата со MPR вакцината (морбили, паротит и рубеола)“. Тој исто така наоѓа дека некои деца имаат екстремно висока температура или грчеви во првиот ден по вакцинацијата. Reed и сор. (20) мислат дека децата со имунолошки дефицит не се во можност да ги отстранат вирусите комплетно пред истите да навлезат во ЦНС. Се претпоставува дека вирусната инфекција (со потекло од жива вакцина) предизвикува определена малфункција на ентероцитите во нивната продукција на секретин или пептидази кои што се потребни во превенцијата на токсичните ефекти на пептидите од млекото и пченицата.

Тоа меѓу првите го открива Andrew Wakefield, Британски гастроентеролог, чии што истражувања ја поврзуваат MPR вакцината со аутизмот и воспалителните цревни заболувања кај некои деца (21).

That has shown significantly associated with the time duration of breastfeeding over analysis with the Kruskal-Wallis test ( $p < 0.01$ ). In the literature any similar study has not been found so that it can be compared with these results.

In the literature attitudes for the part of vaccines in the genesis of autism are divides. For example: Gupta found high levels of antibodies against rubella virus at mothers of children with autism (18). He thought that these high levels of antibodies pass through the placenta and could persist for a long time at the child. If the child receives a vaccine against rubella, while the antibodies are still present, they can react with the virus of rubella from the vaccine constituting immune complexes which “confuse” the immune system. Hugh Fudenberg (19), the clinical immunologist indicates that some patients with autism “develop symptoms of autism already in the first week after the vaccination with MMR vaccine”. He also finds that some children have extremely high temperature or convulsions in the first day after the vaccination. Reed et al. (20) thinks that children with immunological shortage are not in possibility to eliminate the viruses completely before the same get into the CNS. It is presumed that the virus infection (with descent of living vaccine) causes defined small function of the enterocytes in their production of secretin or peptidase which are need into the prevalence of toxic effects of the peptide from the milk and wheat.

Among the first that have been discovered this is Andrew Wakefield, a British gastroenterologist, whose researches connect MMR vaccine with autism and inflamed intestinal diseases at some children (21).

Врз основа на повеќе прикази на случаи, родителите кои веќе имаат дете со аутизам кое реагира несоодветно на вакцинацијата, размислуваат кај следното дете да ја применат вакцинацијата по втората година од животот или да побараат вакцините да бидат дадени посебно, а не во комбинирана форма како што е тоа вакцината MPR (22).

Наодите од пред 5-6 години на Reed (20) и Gupta (18) за етиопатогенетската поврзаност на аутизмот со MPR вакцината, во последните 2-3 години се отфрлаат. Имено, повеќе епидемиолошки студии спроведени со анализа на временски трендови не откриваат врска меѓу MPR вакцинацијата и аутизмот (23, 24, 25). Во студија од Велика Британија кај деца од 2 до 5 години родени во периодот од 1988-1993 година, кои биле вакцинирани со MPR вакцина, не е пронајдена поврзаност меѓу преваленцијата на вакцинацијата и зголемената инциденција на аутизам во тој период од истражувањето (26).

Нашите резултати не можат со сигурност да ја потврдат или отфрлат хипотезата за поврзаноста на вакцинациите и аутизмот. Потребна е поопсежна анализа, поголем примерок и подолг временски период за следење на овие нарушувања.

### **Заклучоци**

- Од анализата на испитуваниот аутистичен синдром кај 39 пациенти опфатени во примерокот се утврди дека:
- Преваленцијата на аутизмот во РМ изнесува 0.25 лица на 10.000 жители;
- Машкиот пол е 2.5 пати почесто застапен од женскиот;
- Средната возраст на испитаниците изнесува 11 години;
- Социјално-економскиот статус не игра улога во настанокот на аутизмот ;
- Сезоната на раѓање не е поврзана со појавата на нарушувањето ;
- Податокот за болести на мајката во тек на бременоста, како и патолошкиот тек на истата е ризик-фактор за појава на синдромот ;

On the basis of more performed cases, the parents who already have a child with autism who had reacted non-appropriate of the vaccination, think at the next child to apply the vaccination after the second year of life or to ask for vaccine to be given particularly, not in the combined form as it is the vaccine MMR (22).

The findings since 5-6 years ago of Reed (20) and Gupta (18) for the ethiopatogenesis connection with autism in MMR vaccine, in the last 2-3 years are excluded. Indeed, more epidemiological studies compared with analysis of time trends did not discover connection between MMR vaccination and autism (23, 24, 25). In the study from Great Britain at children from 2 till 5 years born in the period of 1988-1993 year, who were vaccinated with MMR vaccine, connection between the prevalence of the vaccination and increased incidence of autism in that period from the research (26) was not discovered.

Our results are not able to confirm or refuse the hypothesis of the link of vaccines and autism. A more extensively analysis, a larger example and a longer time period for following these disturbances is necessary.

### **Conclusions**

- From the analysis of examined autistic syndrome at 39 patients included in the study it has confirm that:
- The prevalence of autism in RM is 0.25 people up to 10.000 inhabitants;
- The male sex is 2.5 times more frequently than the female sex;
- The middle age of the examines is 11 years;
- The social-economic status does not take part in the genesis of autism;
- The season of birth is not connected with the appearance of the disturbance;
- The statistics for mothers disease during the pregnancy, as well as its pathological course is a risk factor for appearance of the syndrome;

- 
- Патолошкото породување и компликациите во перинаталниот период не претставуваат ризик-фактори во оваа студија;
  - Времетраењето на доењето и предвременото одбивање на мајчиното млеко се сигнификантно асоцирани со појавата на аутизмот ;
  - The pathological birth and the complications in perinatal period are not the risk factors in this study;
  - The time duration of the breast-feeding and the preliminary refusal of mother's milk are significantly associated with the appearance of autism;

Резултатите од оваа студија можат да се користат како добра основа за понатамошни епидемиолошки истражувања, откривање на нови ризикуфактори во настанувањето на аутизмот и во планирањето на превенцијата на овој тежок синдром.

The results from this study may be useful as a good base for further epidemiological researching, revealing new risk factors in the genesis of autism, and for planning the prevention of this severe syndrome.

**Литература / References**

1. **World Health Organization.** The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Health Disorders: *Clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva, 1992.
2. **American Psychiatric Association.** Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4<sup>th</sup> ed.), Washington, DC, 1994.
3. **Lotter V.** Epidemiology of autistic conditions in young children: I. Prevalence. *Social Psychiatry* 1966; 1: 124-137.
4. **Treffert DA.** Epidemiology of infantile autism. *Arch Gen Psychiatry* 1970; 22: 431-438.
5. **Honda H, Shimizu Y, Misumi K, Niimi M, Ohashi Y.** Cumulative incidence and prevalence of childhood autism in children in Japan. *Br J Psychiatry* 1996; 169: 228-235.
6. **Pomeroy JC.** Infantile Autism and Childhood Psychosis. In: Garfinkel BD, Charlson GA, Wellen EB. *Psychiatric Disorders in Children and Adolescents*. W.B. Saunders Company, 1990; Ch 16: 271-289.
7. **Fombonne E & Du Mazaubrun C.** Prevalence of infantile autism in four French regions. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 1992; 27: 203-210.
8. **Bryson SE, Smith IM.** Epidemiology of autism: prevalence, associated characteristics, and implications for research and service delivery. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 1998; 4: 97-103.
9. **Gilberg C.** Neuropsychiatric disorders. *Curr Opin Neurol* 1998; 11: 109-114.
10. **Švel I, Čturić N, Šikić N, Pašiček Lj, Brečević L.** Multidisciplinarni pristup autizmu u Zavodu za zaštitu majki i dece u Zagrebu. U: *Autizam-dijagnostika i diferencijalna dijagnostika*. Medicinska akademija zbora liječnika Hrvatske, Centar za autizam, Zagreb, 1987; 23-30.
11. **Fombonne E.** The epidemiology of autism: a review. *Psychological medicine* 1999; 29: 769-786.
12. **Gillberg C, Wing L.** Autism: not an extremely rare disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1999; 99: 399-406.
13. **Wing L, Gould J.** Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children. Epidemiology and classification. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 1979; 9: 11-29.
14. **Lord C, Schopler E, & Rebecki D.** Sex differences in autism. *Journal of Autism and Dev Disord* 1982; 12: 317-330.
15. **Fombonne E, Du Mazaubrun C, Cans C, Grandjean H.** Autism and associated medical disorders in a French epidemiological survey. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36 (11): 1561-1569.
16. **Konstantareas M, Hauser P, Lennox C & Homatidis S.** Season of birth in infantile autism. *Child Psychiat Hum Dev* 1986; 17: 53-65.
17. **Wecker L, Miller SB, Cochran SR, Dugger DL, & Johnson WD.** Trace element concentrations in hair from autistic children. *Journal of Mental Deficiency Research* 1989; 29: 15-22.
18. **Gupta S, Aggarwal and Heads C.** Dysregulated immune system in children with autism. Beneficial effects of intravenous immune globulin on autistic characteristics. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 1996; 26: 439-452.
19. **Fudenberg H.** Dialyzable lymphocyte extract in infantile onset autism: a pilot study. *Biotherapy* 1996; 9: 144.
20. **Warren RP, Foster A, Margaretten NC, and Pace NC.** Immune abnormalities in patients with autism. *Journal of Autism Developmental Disorders* 1986; 16 (2):189-197.
21. **Wakefield A.** MMR-autism link will be confirmed this year. *Looking up* 2002; 3(2):8.
22. **Warren RP, Singh VK, Cole P, Odell JD, Pingree CB, Warren WL, & White E.** Increased frequency of the null allele at the complement C4B locus in autism. *Clin Exp Immunol* 1991; 83: 438-440.
23. **Singh VK, Fudenberg HH, Emerson D, Coleman M.** Immunodiagnosis and immunotherapy in autistic children. *Ann NY Acad Sci* 1988; 540: 602-604.
24. **Petola H, Patja A, Leinikki P, Valle M, Davidkin I, Paunio M.** No evidence for measles, mumps, and rubella vaccine-associated inflammatory bowel disease or autism in a 14-year prospective study. *Lancet* 1998; 351: 1327-1328.
25. **Bower H.** New research demolishes link between MMR vaccine and autism. *British Medical Journal* 1999; 318: 1643.
26. **Kaye JA, Melero-Montes MM, Jick H.** Mumps, measles, and rubella vaccine and the incidence of autism recorded by general practitioners: a time trend analysis. *British Medical Journal* 2001; 322: 460-463.