

UNIVERZITET U BEOGRADU  
BIOLOŠKI FAKULTET

Marijana S. Rakonjac

**ANALIZA GOVORNO-JEZIČKOG,  
SOCIO-EMOCIONALNOG I  
KOGNITIVNOG RAZVOJA  
BOLESNIKA SA HETEROZIGOTNOM  
MIKRODELECIJOM REGIONA q11.2  
NA HROMOZOMU 22**

doktorska disertacija

Beograd, 2019

UNIVERSITY OF BELGRADE  
FACULTY OF BIOLOGY

Marijana S. Rakonjac

**ANALYSIS OF SPEECH AND  
LANGUAGE, SOCIAL-EMOTIONAL AND  
COGNITIVE DEVELOPMENT OF  
PATIENTS WITH HETEROZYGOUS  
MICRODELETION OF THE REGION  
q11.2 OF CHROMOSOME 22**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2019

## **MENTORI:**

**dr Danijela Drakulić**, naučni saradnik

Univerzitet u Beogradu-Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo

**akademik Milena Stevanović**, naučni savetnik

Univerzitet u Beogradu-Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo  
redovni profesor,

Univerzitet u Beogradu - Biološki fakultet

## **ČLANOVI KOMISIJE:**

**dr Danijela Drakulić**, naučni saradnik

Univerzitet u Beogradu-Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo

**akademik Milena Stevanović**, naučni savetnik

Univerzitet u Beogradu-Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo  
redovni profesor,

Univerzitet u Beogradu - Biološki fakultet

**dr Goran Čuturilo**, docent

Univerzitet u Beogradu- Medicinski fakultet,  
Univerzitetska dečja klinika

**dr Katarina Zeljić**, vanredni profesor

Univerzitet u Beogradu- Biološki fakultet

**dr Mile Vuković**, redovni profesor

Univerzitet u Beogradu - Fakultet za specijalnu edukaciju i rehabilitaciju

Datum odbrane: \_\_\_\_\_2019. godine

## Zahvalnica

*Ova doktorska disertacija predstavlja rezultat saradnje tri institucije u Beogradu, stoga veliku zahvalnost osećam prema mnogima.*

*Pre svega bih se zahvalila mentoru, akademiku Mileni Stevanović, koja me je kao rukovodilac Labaratorije za humanu molekularnu genetiku Instituta za Molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo primila u svoj kolektiv, dala nove zadatke, postavila nova pitanja i tako doprinela da proširim svoje naučno-istraživačke vidike. Zahvaljujem se svim članovima ove labaratorije koji su učinili da se osećam kao ravnopravni član.*

*Posebnu i neizrecivu zahvalnost dugujem mentoru dr Danijeli Drakulić koja mi je bila mnogo više od mentora. Hvala za sve sugestije, za sve domaće zadatke i pitanja. Hvala za znanje, volju, godine, vreme, snagu, poštovanje, prijateljstvo. Hvala za svaku reč.*

*Zahvaljujem se dr Goranu Čuturilu, rukovodiocu odeljenja Genetike iz UDK Tiršova koji je, iako ne na papiru, jedan od mojih mentora od samog početka. Hvala za ideje i poverenje svih ovih godina. Zahvalila bih se kolektivu odeljenja Genetike UDK Tiršova, Jeleni Ruml, Aleksandri Miletić, dr Mariji Mijović, Nikoli Borlji, dr Igoru Stefanoviću, na vremenu, trudu i neizmernoj pomoći.*

*Ovom prilikom bih se zahvalila i članovima komisije, profesorima dr Miletu Vukoviću i dr Katarini Zeljić na uloženom trudu, vremenu i sugestijama.*

*Ova doktorska disertacija je realizovana jednim delom kao deo projekata Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja pod nazivom "Intedisciplinarna istraživanja kvaliteta verbalne komunikacije" na kom sam angažovana, a čiji je neposredni rukovodilac dr Miško Subotić, te mu se ovom prilikom zahvaljujem na pruženoj prilici da se bavim naučno-istraživačkim radom u oblasti genetike.*

*Posebno se zahvaljujem direktoru Instituta za eksperimentalnu fonetiku i patologiju govora "Đorđe Kostić", dr Mirjani Sovilj, koja me je uputila na genetiku, verujući u mene, onda kad ni ja sama nisam. Takođe bih se zahvalila svojim kolegama sa ovog Instituta koji su me podržavali, razumevali i bodrili. Hvala dr Stokić Miodragu.*

*Najzad, zahvaljujem se svojoj porodici, posebno majci i ocu. Svoj uspeh dugujem, prevashodno, svojoj majci koja me je upoznavši sa dr Goranom Čuturilom prvo put otvorila, a onda mi je svojom bezuslovnom ljubavlju bila snaga i oslonac.*

*Hvala mom Borisu na podršci, razumevanju i strpljenju.*

*Hvala mojoj deci, za koju živim.*

## **Analiza govorno-jezičkog, socio-emocionalnog i kognitivnog razvoja bolesnika sa heterozigotnom mikrodelecijom regiona q11.2 na hromozomu 22**

### **Sažetak:**

Sindrom delecije 22q11.2 (22q11.2DS) karakteriše prisustvo heterozigotne mikrodelecije regiona q11.2 na hromozomu 22. Pokazano je da deca sa 22q11.2DS često kasne na polju govorno-jezičkog, socio-emocionalnog i kognitivnog razvoja. Kako u literaturi nema podataka o ovim sposobnostima kod bolesnika sa 22q11.2DS govornika južno-slovenskih jezika, u okviru ove doktorske disertacije analizirane su govorno-jezičke, kognitivne i socio-emocionalne sposobnosti bolesnika sa 22q11.2DS izvornih govornika srpskog jezika.

Dijagnoza 22q11.2DS postavljena je na osnovu prisustva najmanje dve od pet najčešćih fenotipskih karakteristika 22q11.2DS (urođene srčane malformacije konotrunkalnog tipa (KSM), facijalna dismorfija, aplazija/hipoplazija timusa, rascep nepca, hipokalcemije). Za detekciju mikrodelecije 22q11.2 primenjene su fluorescentna *in situ* hibridizacija (FISH) i metoda višestrukog umnožavanja proba koje je zavisno od ligacije (MLPA). Na osnovu rezultata FISH i/ili MLPA metoda, bolesnici sa kliničkom dijagnozom 22q11.2DS svrstani su u eksperimentalne grupe E1 (kod kojih je detektovana mikrodelecija 22q11.2) i E2 (kod kojih mikrodelecija 22q11.2 nije detektovana). Familijarna forma 22q11.2DS utvrđena je kod četiri porodice. Kako su kod svih bolesnika grupa E1 i E2 detektovane KSM i kako one mogu da utiču na razvoj govorno-jezičkih, kognitivnih i socio-emocionalnih sposobnosti istraživanjem su bila obuhvaćena i bolesnici sa nesindromskim KSM kod kojih mikrodelecija 22q11.2 nije detektovana FISH metodom (grupa E3). Govorno-jezičke, kognitivne i socio-emocionalne sposobnosti bolesnika grupa E1, E2 i E3 su poređene sa ovim sposobnostima vršnjaka urednog govorno-jezičkog, socio-emocionalnog i kognitivnog razvoja, dobrog zdravstvenog stanja bez prisutnih hroničnih bolesti (grupa K). Rezultati istraživanja su pokazali da bolesnici grupe E1 imaju lošije govorno-jezičke sposobnosti u poređenju sa bolesnicima grupa E2 i E3 i ispitanicima grupe K. Niži nivo psihofizioloških sposobnosti detektovan je kod bolesnika grupe E1 u poređenju sa bolesnicima grupa E2 i E3 i ispitanicima grupe K. Procenjivanjem kognitivnih sposobnosti uočeno je da su ove sposobnosti kod 38,9% bolesnika grupe E1, 18,8% bolesnika grupe E2 i 25% bolesnika grupe E3 bile ispod očekivanih za njihov

hronološki uzrast. Analizom bolesnika sa familijarnom formom 22q11.2DS uočena je inter- i intrafamilijarna varijabilnost u nivou govorno-jezičkog razvoja i interfamilijarna varijabilnost u nivou kognitivnog i socio-emocionalnog razvoja. Takođe, rezultati ukazuju da na osnovu veličine mikroleucije 22q11.2 nije moguće predvideti nivo govorno-jezičkog, senzomotornog i socio-emocionalnog razvoja.

Dobijeni rezultati ukazuju da bolesnici sa mikroleucijom 22q11.2, izvorni govornici srpskog jezika, predstavljaju rizičnu kategoriju za pojavu govorno-jezičke patologije i neophodno ih je uključiti u program rane stimulacije govorno-jezičkog, kognitivnog i socio-emocionalnog razvoja u cilju poboljšanja njihovih komunikativnih, kognitivnih i socio-emocionalnih sposobnosti.

**Ključne reči:** sindrom delecije 22q11.2, mikroleucija 22q11.2, govorno-jezičke sposobnosti, kognitivne sposobnosti, socio-emocionalne sposobnosti

**Naučna oblast:** Biologija

**Uža naučna oblast:** Genetika

## **Analysis of speech and language, social-emotional and cognitive development of patients with heterozygous microdeletion of the region q11.2 of chromosome 22**

### **Abstract:**

22q11.2 deletion syndrome (22q11.2DS) is caused by a heterozygous microdeletion of region q11.2 of chromosome 22. It has been shown that speech and language, cognitive and socio-emotional impairments are very common in children with 22q11.2DS. To the best of our knowledge, there are no published data about these abilities in children with 22q11.2DS, native speakers of South-Slavic languages. Therefore, the main goal of this Doctoral Dissertation is to analyze speech and language, cognitive and socio-emotional abilities of children with 22q11.2DS, monolingual native speakers of the Serbian language.

Enrollment of patients was based on the presence of at least two out of the five major characteristics of 22q11.2DS (congenital heart malformations (CHM), facial dysmorphism, thymic aplasia/hypoplasia, palatal clefts and hypocalcemia). Fluorescent *in situ* hybridization (FISH) and multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) have been applied in order to detect 22q11.2 microdeletion. Based on FISH/MLPA results, patients with phenotypic features of 22q11.2DS were divided into experimental groups E1 (with 22q11.2 microdeletion) and E2 (without the 22q11.2 microdeletion). A familial form of 22q11.2DS was detected in four families. Patients with non-syndromic CHM (group E3) were included in the study since literature data implies that these children may exhibit a speech and language, cognitive and socio-emotional impairments. Applying FISH, 22q11.2 microdeletion was not detected in these patients. Speech-language, cognitive and socio-emotional abilities of patients from the groups E1, E2 and E3 were compared to their age peers with proper speech-language, cognitive and socio-emotional development, and good general health condition without chronic diseases (group K). Obtained results revealed that patients from group E1 have less developed speech and language skills and psychophysiological abilities compared to patients from group E2 and E3 and children from group K. Also, cognitive abilities of 38.9% of patients from group E1, 18.8% of patients from group E2 and 25% of patients from group E3 did not reach levels expected for their calendar age. Results obtained by analyzing families with the inherited form of 22q11.2DS revealed inter- and intrafamilial variability in the level of speech and language development and

interfamilial variability in the level of cognitive and socio-emotional development. Also, presented results indicated no correlation between the level of speech-language, cognitive and socio-emotional development and the size of 22q11.2 microdeletion.

Obtained results imply that patients with the 22q11.2 microdeletion, native speakers of Serbian language, should be considered at risk for speech and language delay and, should be included in an early stimulation of speech-language, cognitive and socio-emotional development in order to improve their communication, cognitive and socio-emotional skills.

**Key words:** 22q11.2 deletion syndrome, 22q11.2 microdeletion, speech and language abilities, cognitive abilities, social-emotional skills

**Scientific field:** Biology

**Special topic:** Genetics



## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
1.1. Jezik i govor.....	1
1.1.1. Jezik.....	1
1.1.2. Govor.....	1
1.2. Karakteristike srpskog jezika.....	3
1.2.1. Fonološki sistem srpskog jezika.....	3
1.2.2. Gramatika srpskog jezika.....	3
1.2.2.1. Morfološki sistem srpskog jezika.....	4
1.2.2.2. Sintaksički sistem srpskog jezika.....	4
1.2.3. Leksičko-semantički sistem srpskog jezika.....	5
1.3. Razvoj govora i jezika, kognitivnih i socio-emocionalnih sposobnosti.....	5
1.3.1. Razvoj govora i jezika.....	6
1.3.2. Razvoj kognitivnih sposobnosti.....	7
1.3.3. Razvoj socio-emocionalnih sposobnosti.....	8
1.3.4. Razvojne faze u usvajanju govora i jezika.....	9
1.3.4.1. Prelingvalna faza.....	10
1.3.4.2. Lingvalna faza.....	10
1.3.4.3. Razvoj fonema.....	12
1.3.5. Faktori koji dovode do poremećaja u razvoju govorno-jezičkih, kognitivnih i socio-emocionalnih sposobnosti.....	14
1.3.6. Regioni mozga uključeni u realizaciju govorno-jezičkih, kognitivnih i socio-emocionalnih aktivnosti.....	16
1.4. Genetička osnova govora i jezika, kognitivnih sposobnosti i socio-emocionalnog razvoja.....	18
1.4.1. Regioni hromozoma povezani sa poremećajima govora i jezika, kognitivnih i socio-emocionalnih sposobnosti.....	19
1.4.2. Potencijalni geni kandidati uključeni u razvoj govora i jezika, kognitivnih i socio-emocionalnih sposobnosti.....	24

1.4.3. Genetički sindromi koje karakterišu poremećaji govorno-jezičkih, kognitivnih i socio-emocionalnih sposobnosti .....	30
1.5. Sindrom delecije 22q11.2 .....	34
1.5.1. Fenotipske karakteristike sindroma delecije 22q11.2 .....	35
1.5.2. Govorno-jezičke sposobnosti bolesnika sa 22q11.2DS .....	36
1.5.2.1. Ekspresivni jezik.....	38
1.5.2.2. Receptivni jezik .....	40
1.5.3. Kognitivne sposobnosti bolesnika sa 22q11.2DS.....	40
1.5.4. Socio-emocionalne sposobnosti bolesnika sa 22q11.2DS .....	42
1.5.5. Geni u okviru regiona q11.2 na hromozomu 22 .....	43
<b>2. CILJEVI.....</b>	<b>59</b>
<b>3. MATERIJAL I METODE .....</b>	<b>61</b>
3.1. Ispitanici .....	61
3.1.1. Odabir bolesnika i saglasnost za učešće u istraživanju .....	61
3.2. Biološki materijal .....	62
3.3. Metode.....	63
3.3.1. Klinička ispitivanja.....	63
3.3.2. Detekcija mikrolecije 22q11.2 primenom FISH metode .....	63
3.3.3. Izolacija genomske DNK .....	65
3.3.4. Provera kvaliteta izolovane genomske DNK .....	65
3.3.5. Detekcija mikrolecije 22q11.2 primenom MLPA metode.....	66
3.3.6. Procena govorno-jezičkih, kognitivnih i socio-emocionalnih sposobnosti .....	68
3.3.6.1. Testovi za procenu govorno-jezičkih sposobnosti .....	69
3.3.6.1.1. Skala za procenu psihofizioloških sposobnosti deteta starosti od 0-7 godina .....	69
3.3.6.1.2. Globalni artikulacioni test.....	71
3.3.6.1.3. Test govorno-jezičke produkcije - "Strip priča".....	72
3.3.6.1.4. Test za ispitivanje govorne razvijenosti (Test definicija i opozita) .....	73

3.3.6.1.5. Test za procenu verbalnog pamćenja.....	74
3.3.6.1.6. Test za procenu glasovne analize i sinteze reči.....	75
3.3.6.2. Testovi za procenu senzomotornog i psihomotornog razvoja sa akcentom na grafomotorni razvoj.....	76
3.3.6.2.1. Skala za procenu psihofizioloških sposobnosti deteta starosti od 0-7 godina.....	76
3.3.6.2.2. Test oralne praksije.....	76
3.3.6.2.3. Test za procenu vizuelne percepcije.....	77
3.3.6.3. Testovi za procenu kognitivnog i socio-emocionalnog razvoja.....	77
3.3.6.3.1. Test Crtež ljudske figure.....	77
3.3.7. Statistička obrada podataka.....	78
<b>4. REZULTATI.....</b>	<b>80</b>
4.1. Rezultati kliničkog ispitivanja bolesnika.....	80
4.2. Citogenetičko ispitivanje bolesnika.....	84
4.3. Analiza prisustva mikrolelecije 22q11.2 primenom FISH i MLPA metoda.....	84
4.3.1. Analiza prisustva mikrolelecije 22q11.2 primenom FISH metode kod dece sa fenotipskim karakteristikama 22q11.2DS.....	84
4.3.2. Analiza prisustva mikrolelecije 22q11.2 primenom FISH metode kod dece sa nesindromskim urođenim srčanim manama.....	88
4.3.3. Analiza prisustva mikrolelecije 22q11.2 primenom MLPA metode kod dece sa fenotipskim karakteristikama 22q11.2DS.....	89
4.3.4. Analiza prisustva mikrolelecije 22q11.2 primenom FISH i MLPA metoda kod bolesnika sa familijarnom formom 22q11.2DS.....	92
4.4. Analiza socio-ekonomskog statusa porodica bolesnika.....	97
4.5. Analiza govorno-jezičkog, socio-emocionalnog i kognitivnog razvoja.....	100
4.5.1. Analiza vremena progovaranja.....	101
4.5.2. Analiza sposobnosti oralne praksije.....	103
4.5.3. Analiza sposobnosti artikulacije glasova.....	104
4.5.4. Ispitivanje povezanosti razvijenosti oralne praksije i artikulacije.....	107
4.5.5. Utvrđivanje najčešće patološki izgovorenih glasova.....	108

4.5.6. Analiza sposobnosti verbalnog pamćenja .....	111
4.5.7. Analiza sposobnosti vizuelne percepcije .....	112
4.5.8. Analiza sposobnosti govorno-jezičke produkcije .....	113
4.5.9. Analiza razvijenosti govora primenom Testa za ispitivanje govorne razvijenosti ..	117
4.5.10. Analiza psihofizioloških sposobnosti bolesnika .....	119
4.5.11. Ispitivanje povezanosti nivoa govorno-jezičkog razvoja i sposobnosti artikulacije.....	123
4.5.12. Procenjivanje nivoa razvijenosti auditivne analize i sinteze glasova u reči .....	124
4.5.13. Ispitivanje povezanosti između vremena progovaranja i nivoa razvijenosti sposobnosti auditivne analize i sinteze reči .....	127
4.5.14. Procena kognitivnog razvoja bolesnika .....	128
4.5.15. Analiza povezanosti između nivoa razvijenosti psihofizioloških sposobnosti i kognitivnog razvoja.....	129
4.5.16. Analiza povezanosti nivoa kognitivnog razvoja i sposobnosti artikulacije.....	131
4.5.17. Analiza govorno-jezičkog, socio-emocionalnog i kognitivnog razvoja bolesnika sa familijarnom formom 22q11.2DS .....	133
<b>5. DISKUSIJA.....</b>	<b>141</b>
5.1. Odabir ispitanika za učešće u istraživanju .....	142
5.2. Analiza prisustva mikrodelecije 22q11.2 kod bolesnika grupa E1, E2 i E3 .....	143
5.2.1. Analiza prisustva mikrodelecije 22q11.2 primenom FISH metode kod bolesnika grupa E1, E2 i E3 .....	145
5.2.2. Analiza prisustva mikrodelecije 22q11.2 primenom MLPA metode kod bolesnika sa kliničkim manifestacijama 22q11.2DS.....	146
5.3. Bolesnici sa familijarnom formom mikrodelecije 22q11.2.....	148
5.4. Govorno-jezički, kognitivni i socio-emocionalni razvoj bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2.....	149
5.4.1. Početak lingvalne faze (vreme progovaranja) kod bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2.....	149
5.4.2. Sposobnost oralne praksije kod bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2.....	150
5.4.3. Sposobnost artikulacije kod bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2 .....	151
5.4.4. Sposobnost verbalnog pamćenja kod bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2.....	154

5.4.5. Vizuelno-perceptivne i grafomotorne sposobnosti bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2.....	155
5.4.6. Obim i kvalitet sintaksičkih konstrukcija kod bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2.....	157
5.4.7. Receptivna sposobnost govora i jezika kod bolesnika sa 22q11.2 .....	158
5.4.8. Sposobnost definisanja pojmova kod bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2 .....	160
5.4.9. Psihofiziološke sposobnosti bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2 .....	162
5.4.10. Sposobnost auditivne analize i sinteze kod bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2.....	167
5.4.11. Kognitivni razvoj bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2.....	169
5.5. Govorno-jezički, kognitivni i socio-emocionalni razvoj bolesnika sa familijarnom formom mikrodelecije 22q11.2.....	172
<b>6. ZAKLJUČCI.....</b>	<b>177</b>
<b>7. REFERENCE.....</b>	<b>181</b>
<b>8. PRILOZI.....</b>	<b>234</b>

# 1. UVOD

## *1.1. Jezik i govor*

### **1.1.1. Jezik**

Jezik predstavlja sistem znakova ili simbola čija je funkcija izražavanje čovekovih misli (Crystal, 1997). U osnovi jezika je komunikacija među ljudima koja omogućava čoveku da razvije društveni i duševni život (Bugarski, 1996). Razlikuju se ekspresivni i receptivni jezik. Ekspresivni jezik se odnosi na proces produkcije jezika, odnosno jezičko enkodiranje. Proces produkcije jezika podrazumeva pretvaranje misli i ideja u sistem leksičkih jedinica (semantičko enkodiranje), organizovanje leksičkih jedinica u niz prema gramatičkim pravilima jezika (gramatičko enkodiranje) i selekciju i produkciju fonema koje obrazuju jezički izraz (fonološko enkodiranje) (Kašić Z, 2003; Kostić, 1964). Receptivni jezik predstavlja sposobnost čoveka da razume saopštenu poruku (proces percepcije jezika, odnosno jezičko dekodiranje). Proces percepcije (razumevanja) jezika obuhvata detekciju i diskriminaciju fonema (fonološko dekodiranje), razumevanje međusobnog odnosa i načina organizacije niza leksičkih jedinica u iskazu (gramatičko dekodiranje) i razumevanje značenja jezičkog izraza (semantičko dekodiranje) (Kašić Z, 2003; Kostić, 1964).

Realizacija jezika ostvaruje se govorom, pismom i gestom (Bugarski, 1996).

### **1.1.2. Govor**

Govorni izraz ili govorenje je primarni, najprirodniji i najpotpuniji način konkretne realizacije jezika (Bugarski, 1996). Kostić ukazuje da se govor formira i razvija kao potreba za realizacijom jezičkog sistema, dok jezik nastaje i razvija se kao produkt govora (Kostić, 1964). Bugarski navodi da jezik i govor stoje u

odnosu koda i poruke, sistema i procesa, odnosno govor predstavlja jezik u akciji (Bugarski, 1996). Jezik i govor se ne mogu poistovećivati, međusobno isključivati niti odvajati; oni predstavljaju dva neodvojiva dela procesa komunikacije (Kostić, 1964). Kašić definiše govor kao zvučnu signalnu supstancu jezika čija je funkcija prenos sadržaja verbalne poruke (Kašić, 2000). Takođe, u literaturi se navodi da govor predstavlja proces produkcije glasova i reči kome prethodi misao koja se razvija, konkretizuje i realizuje rečima (Kašić, 2000). Pored toga, Vasić definiše govor kao oblik naučenog čovekovog ponašanja koji koristi kao sredstvo ličnog izraza i opštenja (Vasić, 1980). Prema istom autoru, govor predstavlja značajan faktor razvitka ličnosti i njene socijalizacije.

Govorni izraz se sastoji od segmenata i suprasegmenata. Segmenti su stalni delovi govora i čine ih glasovi, slogovi, izgovorene reči, fonetske fraze i rečenice. Suprasegmenti su varijabilni delovi govora i čine ih zvučnost-bezvučnost, jačina, visina, boja, registar glasa, obim i opseg glasa (Kašić, 2000). Varijabilni delovi govora omogućavaju promenu govornog toka variranjem tempa, glasnosti, ritma, kao i smenjivanjem akcentovanih i neakcentovanih slogova (Kašić, 2000).

U realizaciji govora učestvuju delovi organizma čoveka koji imaju svoje primarne fiziološke funkcije u disanju i ishrani. Ovi organi se prema ulozi u govornoj aktivnosti dele na generatore i modulatore govora. Generatore čine induktori (dušnik i pluća) i fonatori (grkljan i glasnice) (Kašić, 2000). U okviru modulatora govora razlikujemo artikulare (jezik, usne, vilice, zubi, nepca i resica) i rezonatore (ždreona, nosna i usna duplja). Artikulatori koordinisanim pokretima usmeravaju i regulišu fonacionu struju, formiraju glasove, a rezonatori u zavisnosti od veličine i mogućnosti promene oblika i zapremine, služe za modeliranje konačnih govornih segmenata (Kašić, 2000).

## ***1.2. Karakteristike srpskog jezika***

Srpski jezik pripada porodici indoevropskih jezika, jednoj od najrasprostranjenijih jezičkih porodica (Bugarski, 1996). U okviru indoevropske porodice jezika, srpski jezik pripada grupi slovenskih jezika i to njenoj južnoj grani, zajedno sa bošnjačkim, bugarskim, makedonskim, slovenačkim, hrvatskim i crnogorskim jezikom (Bugarski, 1996).

Srpski jezik je sistem simboličke komunikacije, sastavljen od više hijerarhijski organizovanih nivoa: fonološkog, gramatičkog i leksičko-semantičkog i pragmatičkog nivoa (Kašić Z, 2003).

### **1.2.1. Fonološki sistem srpskog jezika**

Fonologija proučava glasovne sisteme jezika. Fonološki ili glasovni sistem srpskog jezika sadrži 30 glasova (25 konsonanata i 5 vokala) (Kašić Z, 2003; Kašić, 2003). Fonološki sistem srpskog jezika je uređen po principu jedan glas (fonem) - jedan znak (slovo, grafem). Pored toga, u srpskom jeziku svi vokali su oralni glasovi; ne postoje nazalni vokali. Takođe, srpski jezik ne sadrži nijedan dvojni znak (digraf), a svako slovo se čita samo na jedan način, kao jedan glas (Bugarski, 1996).

### **1.2.2. Gramatika srpskog jezika**

Gramatika je skup pravila i normi jednog jezika. Gramatički ispravne rečenice u srpskom jeziku podrazumevaju pravilnu upotrebu predloga, priloga, glagola, zamenica, množine, jednine, padeža, roda i broja (Bugarski, 1996; Klajn, 2005). Gramatika obuhvata morfologiju i sintaksu (Bugarski, 1996; Klajn, 2005).



### **1.2.2.1. Morfološki sistem srpskog jezika**

Morfološki sistem ili morfologija srpskog jezika se zasniva na morfemama. Morfema je najmanja jezička jedinica koja ili ima samostalno značenje ili je nosilac gramatičke službe u rečenici (Bugarski, 1996). Skup fonema i njihove kombinacije sačinjavaju morfemu (Kašić, 2000).

Srpski jezik pripada grupi fleksivnih jezika čija je karakteristika stapanje (fuzija) različitih morfema u celinu. Reč može da se sastoji od jedne ili više morfema. Morfološku strukturu srpskog jezika odlikuju pre svega reči koje se sastoje od dve morfeme, ali su takođe prisutne i reči koje sadrže tri ili četiri morfeme (Kostić, 1964).

U srpskom jeziku postoji deset vrsta reči koje se dele na promenljive (imaju deklinaciju i konjugaciju) i nepromenljive. Promenljive reči su imenice, zamenice, pridevi, brojevi i glagoli. Nepromenljive vrste reči su prilozi, predlozi, veznici, uzvici i rečce. Imenice, zamenice, pridevi i brojevi imaju gramatičke kategorije rod, broj i padež. Glagoli se menjaju kroz lica, brojeve i glagolske oblike (Kostić, 1964).

### **1.2.2.2. Sintaksički sistem srpskog jezika**

Sintaksički sistem izučava principe na osnovu kojih se od reči formiraju rečenice. Sintaksičke jedinice su reč, sintagma, predikatska (rečenica u užem smislu) i komunikativna rečenica (rečenica u širem smislu) (Kašić, 2000). Reči mogu da budu punoznačne (mogu same da vrše neku funkciju u rečenici) i nepunoznačne ili pomoćne. U srpskom jeziku punoznačne reči su imenice, glagoli, pridevi, zamenice, brojevi i prilozi, dok su pomoćne reči pomoćni glagoli, veznici, predlozi, uzvici i rečce (Bugarski, 1996). Sintagma je grupa od dve ili više reči koje su povezane po značenju i gramatičkim funkcijama (Klajn, 2005). Rečenica, osnovna jezička jedinica koja prenosi informaciju, poseduje gramatičku strukturu, red reči i intonaciju (Bugarski, 1996). Isti autor ukazuje da

ovladavanje pravilima sintakse određenog jezika podrazumeva sposobnost formiranja i modifikovanja rečenice (sintakse).

### **1.2.3. Leksičko-semantički sistem srpskog jezika**

Leksički nivo jezika čine reči (lekseme) kao samostalne jezičke jedinice sastavljene od fonema koje skupa imaju pojmovni sadržaj (Kašić Z, 2003). Leksičko-semantički nivo jezičkog sistema obuhvata plan jezičkog sadržaja i proučavanje značenja reči. Stoga, leksičko-semantička kompetencija podrazumeva sposobnost za izbor odgovarajućih leksema kojima je pridruženo značenje (Kašić Z, 2003).

### **1.2.4. Pragmatički nivo srpskog jezika**

Najviši nivo organizacije jezičkog sistema je pragmatika koja proučava principe upotrebe jezika u procesu komunikacije (Vuković, 2010). Socijalna kompetentnost jezičkih veština deteta, tj. način na koji će se usvojene sintaksičke konstrukcije primenjivati u različitim praktičnim situacijama, zavisi od nivoa razvoja funkcionalnosti govora i jezika, tj. nivoa razvoja pragmatike kod deteta (Bugarski, 1996). Poremećaj razvoja pragmatike je detektovan kod dece sa poremećajima iz autističnog spektra, kada se naučene sintaksičke konstrukcije koriste van konteksta i trenutne situacije (Bugarski, 1996).

## ***1.3. Razvoj govora i jezika, kognitivnih i socio-emocionalnih sposobnosti***

Rezultati istraživanja ukazuju da se razvoj govora i jezika ne može posmatrati izolovano, niti se može isključiti i poistovetiti sa kognitivnim i socio-emocionalnim razvojem. Naime, govorno-jezičke, kognitivne i socio-emocionalne sposobnosti su međusobno povezane, zavisne i neodvojive (Nip, 2011).

### 1.3.1. Razvoj govora i jezika

Postoji veliki broj teorija koje opisuju razvoj govora i jezika (Snyder, 2014; Vladisavljević, 1997).

Vladisavljević sugerira da se razvoj govora i jezika odvija u okviru biološkog (neurofiziološkog) i psihološkog razvoja deteta, koji podrazumevaju razvoj opšte motorike tela i motorike govornih organa, auditivne i vizuelne percepcije, verbalne memorije i koncentracije, uz adekvatnu stimulaciju i govorni model (Vladisavljević, 1997). Ovaj autor ukazuje da neadekvatni fiziološki uslovi, kao i nestimulativna porodična i socijalna sredina mogu rezultovati govorno-jezičkom patologijom, kao i poremećajima u kognitivnom i socio-emocionalnom razvoju (Vladisavljević, 1997).

Teorija Noama Čomskog, odnosno nativistička teorija jezičkog razvoja, ima stajalište da čovek poseduje urođenu, naslednu, univerzalnu osnovu za razvoj govora i jezika. Pristalice ove teorije smatraju da je nasledni faktor odlučujući za razvoj govora i jezika (Chomsky, 1986; Snyder, 2014).

Pijaževa teorija kognitivnog razvoja zastupa stanovište da veliki broj faktora utiču na razvoj jezika kao što su razvoj mišljenja, mentalna sposobnost i uzrast (Piaget, 1977). Pijaže smatra da je razvijeno mišljenje nužan preduslov razvoja jezika, dok je pojava govora uslovljena razvojem senzomotorne inteligencije (Piaget, 1977).

Mnogobrojni literaturni podaci ističu značaj sredinskih faktora za razvoj govora i jezika (Brkovic, 2011; Walker et al., 2007). Smatra se da su adekvatni govorni modeli i stimulativna porodična sredina neophodni za razvoj adekvatne govorno-jezičke sposobnosti deteta (Brkovic, 2011; Walker et al., 2007). Naime, psiholingvistička teorija Vigotskog (Vigotski, 1977) posmatra socijalne i kulturne faktore kao izuzetno bitne za razvoj govora i jezika u ranom detinjstvu. Po ovoj teoriji razvoj govora i jezika zavisi od interakcije sa drugim ljudima i njihovih kulturnih i socijalnih normi, odnosno okolina i odnos sa drugim ljudima stimuliše komunikaciju (Vigotski, 1977). Locke (Locke, 1993) sugerira da je razvoj deteta rezultat posmatranja i imitiranja modela. Ovaj autor ističe da socijalne i kulturološke interakcije tokom sazrevanja doprinose da dečji iskazi postaju

uobličeni, a time se značajno razvijaju rečnik (semantika) i funkcionalnost jezika (pragmatika). Hoff (Hoff, 2003) smatra da pored adekvatne socijalne podrške, i socio-ekonomski status porodice takođe može uticati na razvoj govora i jezika. Skinnerova teorija razvoja govora i jezika polazi sa stajališta da se govor i jezik, kao i drugi vidovi ponašanja, razvijaju putem kondicionalnih i nekondicionalnih stimulusa od strane osoba iz detetove okoline, odnosno putem nagrade (de Lourdes, 2012). Kostić ističe da se kod dece kod kojih su ispunjeni neophodni biološko-fiziološki i socijalno-stimulativni uslovi, govor i jezik razvijaju u isto vreme; ceo proces njihove izgradnje je usko povezan pri čemu se jezik izgrađuje kroz govor, dok je govor u toku formiranja istovremeno i nosilac formiranja jezika (Kostić, 1964).

### **1.3.2. Razvoj kognitivnih sposobnosti**

Razvoj kognitivnih sposobnosti je složen proces koji obuhvata razvoj sposobnosti percepcije, pamćenja, mišljenja, mašte, zaključivanja i govorenja (Brkovic, 2011).

Najsveobuhvatnija teorija kognitivnog razvoja je Pijaževa konstruktivistička teorija. Stanovište ove teorije je da se razvoj sastoji u prilagođavanju kognitivnih struktura, osnovnih strukturnih elemenata inteligencije, zahtevima sredine kroz procese asimilacije i adaptacije (Pijaže, 1978). Na osnovu ove teorije razvoj se odvija kroz interakciju organizma i sredine, u kojoj organizam svojim aktivnostima usvaja sredinu i informacije (asimilacija), a zatim se prilagođava u skladu sa osobenostima sredine (adaptacija). Prema ovoj teoriji, dete se rađa bez ikakvog znanja, a zatim, posmatrajući svet oko sebe, postepeno usvaja saznanja (Pijaže, 1978). Prema Pijažeu kognitivni razvoj deteta obuhvata 4 stadijuma. U toku senzo-motornog stadijuma (od rođenja do 2 godine starosti) dete spoznaje stvarnost kroz svoja čulna iskustva i motorno izvršavanje radnji. Zatim sledi preoperacionalni stadijum (od 2 do 6/7 godine starosti) u toku koga dete ovladava govorom i hodom, povećava se sposobnost pamćenja i dolazi do razvoja egocentričnog mišljenja. Stadijum konkretnih operacija ili logičkog mišljenja (od 7 do 12 godine

starosti) karakteriše pojava logičkog mišljenja, vršenje mentalnih operacija, kao i ovladavanje pojmovima konzervacije, serijacije i klasifikacije. Stadijum formalno-logičkih operacija ili apstraktnog mišljenja (od 12 godine starosti) karakteriše razvoj apstraktnog mišljenja (Pijaže, 1978). Sa stanovišta ove teorije svaki pojedinac prolazi kroz sve faze nepromenjenim redosledom uz minimalna odstupanja u apsolutnoj dobi kada se javljaju. Takođe prema ovoj teoriji, razvoj govora i jezika je povezan sa kognitivnim razvojem deteta, te razvoj govora i jezika predstavlja refleksiju stupnja kognitivnog razvoja (Pijaže, 1978).

Socijalno-kognitivna teorija Vigotskog smatra da su socijalne interakcije između deteta i roditelja ključne za kognitivni razvoj deteta. Njegovo stanovište je da se razvoj kognitivnih sposobnosti, kao i razvoj govora i jezika ne razvijaju u okviru pojedinca, već predstavljaju posledice socijalnih interakcija (Vigotski, 1977). Takođe, ovaj autor ukazuje da su u začetku kognitivnog razvoja, govor i misaoni procesi potpuno odvojeni i da oni postaju povezani tek krajem druge godine života kada govor počinje značajno da utiče na mišljenje i socijalne interakcije deteta.

### **1.3.3. Razvoj socio-emocionalnih sposobnosti**

Socio-emocionalni razvoj tokom najranijeg detinjstva je opisan kao "kapacitet deteta da doživi, kontroliše i izražava osećanja, formira međuljudske veze, istraži okolinu i uči kako u krugu porodice, tako i u društvu" (Hinshaw-Fuselier S, 2009). Rezultati istraživanja ukazuju da emocije i socijalno ponašanje utiču na sposobnost deteta da istraje u ciljanim aktivnostima, da traži pomoć kada mu je potrebna, kao i da komunicira sa drugima za svoje potrebe (Tomasello i Carpenter, 2007).

Smatra se da na proces emocionalnog sazrevanja utiču kako genetički faktori, tako i socijalna sredina (Van Hulle et al., 2007). Locke smatra da se emocije i emocionalne reakcije razvijaju kao posledica socijalnih interakcija i sazrevanja neuroanatomskih struktura, a onda u svrhu komunikacije razvijaju se i govor i jezik (Locke, 1993). Teorija privrženosti naglašava značaj emocionalne

vezanosti novorođenčeta i negovatelja, odnosno majke, na socio-emocionalni razvoj (Melges i Bowlby, 1969).

Rezultati istraživanja ukazuju da su deca do druge godine starosti u stanju da shvate svoje i tuđe emocije, kao i da se angažuju u cilju komunikacije (Thompson, 2010). Utvrđeno je da su emocije do predškolskog uzrasta uglavnom veoma intenzivne i kratkotrajne. U ovom razvojnom periodu dominantan je oblik emocionalnog reagovanja bez emocionalne kontrole što se menja pod uticajem socijalizacije kao i usled funkcionalne zrelosti frontalnih regiona korteksa (Piaget, 1986). Zrelost socio-emocionalnog razvoja se ogleda u učenju kontrole sopstvenih emocija, kao i učenju socijalno prihvatljivog ispoljavanja emocionalnih reakcija (Grinspen S, 1998).

Poremećaji socio-emocionalnog razvoja kod odojčadi i male dece se mogu ogledati kroz niz fizičkih simptoma, kao što su neutešno plakanje, izraženi strahovi, poremećaj sna, agresivno i/ili impulsivno ponašanje i kašnjenje na polju psihomotornog razvoja (Hinshaw-Fuselier i Larrieu, 2009).

Literaturni podaci ukazuju da različita neprijatna iskustva tokom ranog detinjstva ili netretirani poremećaji mentalnog zdravlja mogu ometati dečji socio-emocionalni razvoj i dodatno otežati rano učenje i društvene odnose (Egger i Angold, 2006).

#### **1.3.4. Razvojne faze u usvajanju govora i jezika**

Početno učenje i usvajanje govora i jezika povezano je sa određenim uzrasnim periodom, označenim kao kritični period (Grantham-McGregor et al., 2007). Kritični period predstavlja raspon vremena (do 5,5 godine) unutar koga mora doći do međusobnog uticaja naslednih faktora i faktora sredine da bi došlo do normalnog razvoja govora i jezika (Grantham-McGregor et al., 2007).

Keromitčijevski posmatra razvoj sposobnosti govora i jezika kao zakonomerni proces koji počinje prvim plačem na rođenju, a završava se sredinom treće decenije života (Keromitčijevski, 1990). Ovaj autor ukazuju da se razvoj sposobnosti verbalne komunikacije može podeliti na prelingvalnu i lingvalnu fazu (Keromitčijevski, 1990).

### **1.3.4.1. Prelingvalna faza**

Faza prejezičkog izražavanja, prelingvalna faza, traje tokom prve godine života i prethodi pojavi prve reči. Karakteriše je gukanje (od 1-4 meseca starosti), glasovna igra-brbljanje (od 4-6 meseca starosti), kao i slogovna vokalizacija i tepanje (6-10 meseca starosti) (Locke, 1993). U ovom periodu počinje i fonološki razvoj (razvijaju se prednji vokali, bilabijalni, labiodentalni i alveolarni konsonanti) (Vuletić, 1990). Aktivnom upotrebom prve reči obeležava se završetak prelingvalne i početak jezičke tj. lingvalne faze na početku koje pojedinačne reči imaju funkciju celih rečenica (holofraza).

### **1.3.4.2. Lingvalna faza**

Period progovaranja se karakteriše pojavom prve svesno izgovorene reči. Do produkcije prve reči obično dolazi između jedanaestog i trinaestog meseca života (Crystal, 1997). Ove reči su i dalje ograničene po obimu i nisu stabilne sve dok dete ne usvoji repertoar od deset reči koje stalno produkuje (Shaffer et al., 2009). Period naglog povećanja broja reči sa značenjem i njihovo smisleno povezivanje u jednostavnu rečenicu koju razume okolina nastupa oko osamnaestog meseca starosti deteta. Od tog perioda dete svakodnevno uči oko sedam novih reči. Do druge godine većina dece izgovara sintaksičke konstrukcije, rečenice od 2 - 3 reči (npr: mama sok, nema lopte, nema + imenica) (Pinker, 1994).

Prema Pinkeru krajem druge godine očekuje se da dete u svom aktivnom rečniku ima oko 300 reči od kojih se formiraju dvočlani iskazi, a zatim i šire konstrukcije (Pinker, 1994). Prve sintaksičke konstrukcije se odlikuju stalnom detetovom potrebom da imenuje; u njima preovlađuju imenice. Imenice su u početnom razvoju govora zastupljene sa oko 60%, dok su glagoli zastupljeni sa oko 20%. Sa učestalijom upotrebom glagola u detetovim rečeničkim iskazima dolazi do bržeg razvoja gramatičkih kategorija (Pinker, 1994).

Tokom treće godine života usvajaju se pojmovi koji određuju prostorne relacije (predlozi - u, na, pored, dole, gore), veličinu (prilozi - veliko, malo,

dugačko, kratko) i osnovne boje (2-3 boje) (Whitehead, 2010). U ovom periodu koriste se upitne reči i zamenice, javljaju se veznici, pomoćni glagoli, upotreba vremena i negacije (Kostić, 1964).

Od četiri i po godine starosti govor se odlikuje gramatičkom pravilnošću i fluentnošću. U tom periodu dete se upoznaje sa prostornim odnosima, pojmovima vremena, uzroka i posledice (Whitehead, 2010).

Na uzrastu od 5 do 6 godine starosti dete aktivno razvija govor i jezik i koristi ga za izražavanje ideja, misli, osećanja i želja. Literaturni podaci ukazuju da deca na ovom uzrastu razumeju više nego što mogu da govorno-jezički izraze (Whitehead, 2010). Njihov rečnik se kreće od 5000 do 20000 reči. Uspešno izvršavaju seriju od 3 uzastopna naloga u nizu. Razumeju rime i pokušavaju da konstruišu iste. Istraživanja su pokazala da deca na ovom uzrastu shvataju šale, zagonetke i uživaju u njima (Pinker, 1994). Pored toga, na ovom uzrastu deca unapređuju pragmatske veštine (socijalna kompetentnost njihovih jezičkih veština), odnosno u mogućnosti su da razumeju razliku između toga da budu pitana da urade nešto i naredbe da urade nešto (Whitehead, 2010). Ovaj period karakteriše i sposobnost dece da samouvereno koriste prošlo, sadašnje i buduće vreme u opisu događaja. Njihove rečenične konstrukcije sadrže više od 8 reči kojima mogu detaljno opisivati objekte i događaje. Pokazano je i da se deca na ovom uzrastu služe višesložnim rečima i složenim rečenicama (Whitehead, 2010). Takođe, u ovom periodu izgovor svih glasova maternjeg jezika treba da bude u potpunosti korektan (Kašić, 2003; Pinker, 1994).

Na uzrastu od 6 do 7 godine starosti deca razumeju složenija pitanja i daju adekvatne odgovore na njih. Priče koje imaju niz događaja prepričavaju logičnim sledom (Whitehead, 2010). Razvijaju sposobnost analize i sinteze glasova u rečima. Leksički razvoj karakteriše ubrzan razvoj rečnika (oko 3000 novih reči naučenih tokom godine) (Petty, 2016).

Na uzrastu od 7 do 8 godine starosti deca imaju kompletno usvojenu gramatiku maternjeg jezika, kao i izuzetke gramatičkih pravila. Zastupljenija je upotreba složenih rečenica u spontanoj komunikaciji (Pinker, 1994). Započinju sa korišćenjem sinonima i kategorišu definicije (sadržaj iskaza ima najmanje 5 gramatičkih elemenata) (Kašić, 2003). Na ovom uzrastu prisutno je i učestalije



figurativno izražavanje (Shaffer et al., 2009). Razumeju višesložne i manje frekventne reči. Koriste fonetske strategije prilikom čitanja (glas, slog, reč, fraza). Pri čitanju prepoznaju više reči pogledom. Identifikuju i koriste pravopisne obrasce (Petty, 2016).

Na uzrastu od 8 do 9 godine starosti deca se suočavaju sa jezičkim zahtevima školskog okruženja. Fokus ove starosne grupe je razumevanje formalnog i neformalnog govora i jezika. Mogu da ispričaju detaljno niz događaja, kao i da hronološkim redosledom prepričaju minule događaje (Shaffer et al., 2009). Dramatizuju govor imitirajući govor svojih roditelja ili govor odraslih iz neposrednog okruženja. Na ovom uzrastu mogu "čitati" i tumačiti grafikone, tabele, mape i dijagrame. Uviđaju vezu između njihovog čitanja i pisanja. Prepoznaju sufikse i prefikse (Kostić, 1964).

Na uzrastu od 9 do 10 godine starosti deca konsoliduju svoje ekspresivne jezičke veštine, uče da se izraze u različitim situacijama i veoma su zainteresovana za diskusiju o svojim ličnim osećanjima i mišljenju. Formiraju apstraktno mišljenje i izražavaju se apstraktnijim pojmovima (Kašić, 2003; Pinker, 1994). Prate instrukcije bez vizuelne podrške. Shvataju logičnost u govornom redosledu. Pragmatika postaje sve značajnija. Identifikuju sleng, i znaju kada treba da ga koriste. Devetogodišnjaci i desetogodišnjaci takođe mogu da prilagode svoj govor govoru mlađe dece tj. da pojednostave reči prilikom obraćanja toj populaciji (Daniels, 2016).

Na uzrastu od 10 do 11 godine starosti deca govore apsolutno tačno i koriste odgovarajuću igru reči, obimniji rečnik, pauze sa naglaskom, intonacijom i pravilnu dikciju. U ovom periodu deca unapređuju već razvijene veštine, slušaju informacije, ali ih i kritički analiziraju koristeći svoje veštine. Takođe, razumeju društvene konvencije, kao što su ljubazno ponašanje, izvinjenje i čitanje neverbalnih signala ("govor tela") (Goleman, 1998).

#### **1.3.4.3. Razvoj fonema**

Razvoj fonema/glasova je neodvojivi deo razvoja govora. Proces razvoja fonema obuhvata nekoliko faza: racionalizaciju, omisiju, supstituciju i normalan

izgovor. U toku prve faze označene kao racionalizacija, glasovi koje dete izgovori su neprecizni, akustički i artikulaciono neodređeni; pojedini liče jedni na druge. U okviru ove faze dolazi do objedinjavanja artikulacionih elemenata u određene glasove. U drugoj fazi razvoja fonema, fazi omisije, dolazi do izostanka jednog ili više glasova iz strukture reči. U toku faze označene kao supstitucija, dolazi do zamene glasa/foneme drugim glasom koji se izgovara na sličan način. U četvrtoj fazi razvoja foneme (normalan izgovor glasa), izgovor foneme se približava korektnom izgovoru uz prisustvo određenih pomeranja mesta artikulatora ili pravca vazdušne struje (distorzije) (Vladisavljević, 1981).

U toku razvoja govora deca najpre izgovaraju glasove jednostavnije za izgovor, a kasnije one koji zahtevaju složenije pokrete govornih organa (posebno jezika) i imaju složenije akustičke karakteristike (Tabela 1) (Kašić Z, 2003; Vuletić, 1990). Prvi glasovi koje dete usvaja u srpskom jeziku su vokali (a, e, i, o, u), plozivi (p, b, t, d, k, g) i sonanti (m, n, nj). Vladisavljević (Vladisavljević, 1981) ukazuje da u trećoj godini života deca obično pravilno izgovaraju sve vokale i desetak konsonanata. Ostale glasove izostavljaju, zamenjuju drugim razvijenim glasovima ili ih izgovaraju umekšano. Posle ovog perioda glasovi se postepeno usavršavaju, da bi se do 5 i po godina života izgovarali pravilno u svim glasovnim pozicijama (Kostić, 1964).

Uzrasne norme za razvoj glasova date su u Tabeli 1 (Kašić Z, 2003; Vuletić, 1990).

**Tabela 1. Uzasne norme za razvoj glasova** (Kašić Z, 2003; Vuletić, 1990)

<b>Uzrast (godine)</b>	<b>Pravilan izgovor</b>	<b>Dozvoljena odstupanja</b>
3 - 3,5	Vokali- a, e, i, o, u Poluvokali- j, v Plozivi- p, b, t, d, k, g Frikativi- f, h Sonanti- m, n, l	Distorzije glasova - s, z, c, č, dž, š, ž, ć, đ Nedovoljna vibrantnost glasa r Supstitucije glasova- Lj (L) i Nj (N)
3,5 - 4	Vokali- a, e, i, o, u Poluvokali- j, v Plozivi- p, b, t, d, k, g Frikativi- f, h Sonanti- m, n, nj, l	Distorzije glasova - s, z, c, š, ž, ć, đ, č, dž Nedovoljna vibrantnost glasa r Supstitucija glasa- Lj (L)
4 - 4,5	Vokali- a, e, i, o, u Poluvokali- j, v Plozivi- p, b, t, d, k, g Frikativi- f, h Sonanti- m, n, nj, l, lj, r	Distorzije glasova - s, z, š, ž, c, č, dž, ć, đ Nedovoljna vibrantnost glasa r
4,5 - 5,5	Vokali- a, e, i, o, u Poluvokali- j, v Plozivi- p, b, t, d, k, g Frikativi- f, h, s, z Sonanti- l, m, n, nj, lj, r Afrikati- c, ć, đ	Distorzije glasova (vrlo blaga palatalizovanost, tj. umekšanost) - š, ž, č, dž

### **1.3.5. Faktori koji dovode do poremećaja u razvoju govorno-jezičkih, kognitivnih i socio-emocionalnih sposobnosti**

Literaturni podaci pokazuju da brojni faktori mogu dovesti do poremećaja u razvoju govora i jezika, kognitivnih i socio-emocionalnih sposobnosti.

Ovi faktori se mogu svrstati u dve grupe: biološke i sredinske faktore (Van Hulle et al., 2007). Biološkim faktorima pripadaju nasledni faktori i faktori koji utiču na biohemijske procese u organizmu kao što su hipoksija (Martinez et al., 2014), hronične bolesti majke (Azad et al., 2017), infekcije bakterijama i virusima, hronične upale srednjeg uha (Jafari et al, 2016; Korvel-Hanquist et al., 2016), hiperbilirubinemija (Gokdogan et al., 2016), hipoglikemija (Avatapalle et

al., 2013), respiratorni poremećaji novorođenčeta i odojčeta (Hopkins et al., 2004), epilepsije (Laurent et al., 2014), cerebralna paraliza (Nip et al., 2018), meningitis (de Brito et al., 2013), encephalitis (Martinez et al., 2014) i cerebralne ishemije (Greenham et al., 2017). Pored navedenih faktora, do poremećaja u razvoju verbalne komunikacije mogu dovesti i promene na nivou anatomske strukture perifernih govornih organa, kao što su nepravilan odnos vilica i zuba, rascepi usana i/ili nepca i visoko tvrdo nepce (Grigos et al., 2015).

Neadekvatna stimulacija i sredinska izolacija pripadaju sredinskim faktorima koji mogu dovesti do poremećaja govorno-jezičkog, socio-emocionalnog i kognitivnog razvoja (Murray i Cooper, 1997; Van Hulle et al., 2007; Vladisavljević, 1997). Takođe, literaturni podaci ukazuju da i bilingvizam kao faktor sredine može dovesti do poremećaja razvoja govora i jezika. Naime, pokazano je da deca iz bilingvalnih porodica imaju lošija postignuća na leksičkom (vokabular) i sintaksičkom planu (repeticija složenih rečenica) u poređenju sa decom iz monolingvalnih sredina (Schroeder i Marian, 2017).

Pored podele na osnovu etiologije, faktori koji mogu dovesti do poremećaja govorno-jezičkog, socio-emocionalnog i kognitivnog razvoja se na osnovu vremena delovanja svrstavaju u prenatalne, perinatalne i postnatalne (Robinson, 1991). Faktori koji mogu dovesti do poremećaja govorno-jezičkog, socio-emocionalnog i kognitivnog razvoja u toku trudnoće označeni su kao prenatalni faktori. Pored naslednih faktora (Lewis et al., 2007), u prenatalne faktore ubrajaju se i virusne (rubeola, citomegalovirus) i bakterijske infekcije majke (Korndewal, 2017; Martinez et al., 2014), hronične bolesti majke (hipertenzija, dijabetes, kardopatije) (Avatapalle et al., 2013; Sato et al., 2003), uzimanje lekova, stresni događaji u toku trudnoće (Ehsan, 2016), kao i bolesti zavisnosti (Irner, 2012). Perinatalni faktori su oni koji deluju u trenutku rađanja deteta ili neposredno pre ili posle toga, i u njih se ubrajaju asfiksija novorođenčeta, hiperbilirubinemija, hipoglikemija, respiratorni poremećaji, niska telesna težina na rođenju (Rudolph C, 2011), prevremeni porođaj i moždana krvarenja (Brierley, 2004). U literaturi se kao postnatalni faktori koji mogu dovesti do poremećaja govorno-jezičkog, socio-emocionalnog i kognitivnog razvoja navode česte ili komplikovane upale srednjeg uha, uvećani treći krajnik,

meningitis, febrilne konvulzije, česte infekcije respiratornih organa, povrede glave, različite intoksikacije, različiti senzomotorni poremećaji, kao i neadekvatna senzorna i verbalna stimulacija okoline (Brierley, 2004; Korvel-Hanquist et al., 2016).

### **1.3.6. Regioni mozga uključeni u realizaciju govorno-jezičkih, kognitivnih i socio-emocionalnih aktivnosti**

Identifikaciji regiona mozga koji su odgovorni za adekvatan razvoj govora i jezika, kognitivnih i socio-emocionalnih sposobnosti doprinela su istraživanja sprovedena kod osoba sa oštećenjima različitih regiona mozga (Buckner, 2011; Metzger et al., 2010; Wernicke, 1874). Prva istraživanja su ukazala na postojanje dve zone unutar mozga, Brokina i Vernikeova zona, koje su bitne za realizaciju govornih i jezičkih funkcija (Wernicke, 1874). Ne postoji konsenzus u literaturi po pitanju anatomske lokacije ovih zona. Većina autora smatra da Brokina zona obuhvata *pars triangularis* i *pars opercularis* inferiornog frontalnog girusa (Tremblay, 2016), dok je najčešće zastupljen stav da Vernikeova zona obuhvata posteriorni deo superiornog temporalnog girusa i deo supramarginalnog girusa (Tremblay, 2016). Pretpostavlja se da je Brokina zona odgovorna za produkciju govora i procesiranje jezika (Mesulam, 1990; Skipper, 2007). Nasuprot tome, Vernikeova zona omogućava adekvatno auditivno razumevanje govora, kao i adekvatne leksičke, semantičke i fonološke sposobnosti (Wernicke, 1874). Takođe, literaturni podaci ukazuju da Vernikeova zona ima ulogu i u produkciji govora (Binder, 2015). Brokina i Vernikeova zona su međusobno povezane snopom asocijativnih vlakana (*arcuate fasciculus*) koji ima ulogu prenosioca informacija od Vernikeove do Brokine zone (Wilson, 2012).

U poslednje vreme sve je više podataka koji ukazuju da pored Brokine i Vernikeove zone, unutar mozga postoji još nekoliko regiona koji su bitni za govornu i jezičku funkciju. Ovi regioni obuhvataju frontalni (čeoni), parijetalni (temeni) i temporalni (slepoočni) režanj na medijalnoj strani hemisfera (Crosson, 2013; Tremblay, 2016). Pokazano je da ventralni deo senzomotornog korteksa parijetalnog reznja ima ključnu ulogu u neuralnoj kontroli artikulacije. Naime,

povrede u okviru ove zone dovode do neuromotornog poremećaja govora označenog kao dizartrija (poremećaj koji se ispoljava smetnjama u produkciji glasova) (Conant, 2014). Rezultati istraživanja su ukazali da je leva hemisfera dominantna za govor u više od 90% desnorukih osoba (Knecht et al., 2000). Smatra se da je leva hemisfera specijalizovana za najvažnije aspekte govornih i jezičkih funkcija, odnosno za procese produkcije govora, razumevanja govora, čitanje i pisanje, kao i za složene motorne aktivnosti (Rosen, 2011). Takođe, uočeno je i da desna moždana hemisfera ima izvesnu ulogu u procesu govora (Kohler et al., 2015). Literaturni podaci ukazuju da desna hemisfera, ima ulogu u građenju i reprodukcovanju prozodijskih elemenata, automatskom govoru i narativnom diskursu (Gainotti, 2016). Naime, kod bolesnika sa desnostranim lezijama mozga detektovani su poremećaji narativne sposobnosti, kao i problem prilikom prepričavanja redosleda događaja u nekoj priči (Gillespie, 2006; Newman et al., 2010). Pored toga, ovi bolesnici teško formulišu poentu priče, teško razumeju višeznačne reči, metaforička i figurativna značenja. Takođe, ispoljavaju teškoće u razumevanju facijalne ekspresije, emocije i gestova kao i u razumevanju prozodijskih znakova u konverzaciji (razumevanje različite intonacije govora) (Newman et al., 2010). Ova hemisfera je dominantnija pri obradi neverbalnih i vizuelno-prostornih informacija (Gillespie, 2006; Newman et al., 2010).

Literaturni podaci ukazuju da je kora velikog mozga najznačajniji „organ“ govora, jezika, kognicije (pamćenja, učenja, opažanja itd.), ali da se sveukupna obrada informacija, ne odvija samo na nivou kortikalnih aktivnosti (Lai, 2015; Tremblay, 2016). Uočeno je da i subkortikalne strukture, kao što su bazalne ganglije, amigdala, talamus, hipokampus i mali mozak (*cerebellum*), doprinose funkcionalnosti govorno-jezičkih, kognitivnih i socio-emocionalnih procesa (Beck et al., 2018; Buckner, 2013; Hickok, 2007; Metzger et al., 2010). Rezultati istraživanja ukazuju da su bazalne ganglije uključene u regulaciju fine motorike (inicijaciju pokreta i njihovo korektno izvođenje) (Lim, 2014), kao i kognitivnih i emocionalnih aktivnosti (Beck et al., 2018; Metzger et al., 2010).

Smatra se da su amigdaloidna jedra odgovorna za procesiranje i regulisanje emocionalnih i socijalno-relevantnih informacija (Brierley, 2004).

Uočeno je da su ova jedra uključena u automatske, nesvesne odgovore na emocionalne stimulse. Naime, literaturni podaci ukazuju da povrede amigdala dovode do neadekvatnih reakcija na emociju strah (Brierley, 2004). Takođe, u literaturi se navodi povezanost adekvatnog funkcionisanja amigdala i sposobnosti prepoznavanja facijalne ekspresije (Kann, 2017).

Pokazano je da nespecifična jedra talamusa imaju funkciju u kognitivnim procesima. Naime, rezultati istraživanja ukazuju da pulvinar i talamička retikularna jedra učestvuju u različitim kognitivnim aspektima, kao što su regulacija pažnje i memorije (Beck et al., 2018; Metzger et al., 2010). Pored toga, uočeno je da oštećenja talamusa mogu da dovedu do poremećaja leksičkih, sintaksičkih i semantičkih sposobnosti (anomija, perseveracija) i poremećaja artikulacije (Hickok, 2007).

Hipokampus je uključen u regulaciju kognitivnih procesa kao što su pamćenje, prostorno planiranje i emocionalno učenje (Igloi et al., 2015; Lee, 2016). Pored toga, uočena je i veza između zapremine hipokampusa i postignuća na testovima za procenu verbalnog i neverbalnog pamćenja (Bonner-Jackson, 2015). Naime, pokazano je da je verbalno pamćenje korelisano sa zapreminom levog hipokampusa, dok je neverbalno pamćenje korelisano sa zapreminom desnog hipokampusa (Bonner-Jackson, 2015).

Pored uloge u motornoj kontroli (obezbeđivanje preciznosti i koordinacije pokreta) i proceduralnom učenju, rezultati istraživanja ukazuju da mali mozak ima funkciju i u senzornoj obradi (vizuelna i auditivna percepcija) (Baumann et al., 2015), jezičkim (Ackermann et al., 2007), kao i mnogim kognitivnim funkcijama (učenje, planiranje, inicijacija akcije) (Buckner, 2013).

#### ***1.4. Genetička osnova govora i jezika, kognitivnih sposobnosti i socio-emocionalnog razvoja***

U poslednjih nekoliko godina napredak u tehnikama molekularne genetike omogućio je identifikaciju regiona hromozoma, kao i gena čije su promene povezane sa poremećajima u razvoju govora i jezika, kognitivnih i socio-emocionalnih sposobnosti (Barnett i van Bon, 2015; Deriziotis i Fisher, 2013).

### **1.4.1. Regioni hromozoma povezani sa poremećajima govora i jezika, kognitivnih i socio-emocionalnih sposobnosti**

Dosadašnja istraživanja ukazuju da su promene u nekoliko hromozomskih regiona povezane sa nastankom govorno-jezičke patologije, kao i sa poremećajima kognitivnih i socio-emocionalnih sposobnosti (Tabela 2) (Barnett i van Bon, 2015; Deriziotis i Fisher, 2013).



**Tabela 2. Hromozomski regioni čije su promene povezane sa poremećajima govorno-jezičkih, kognitivnih i socio-emocionalnih sposobnosti**

<b>Hromozomski region</b>	<b>Detektovane promene</b>	<b>Klinička slika</b>	<b>Reference</b>
1p21.3	mikrodelecija	<ul style="list-style-type: none"> <li>- normalna do laka mentalna ometenost</li> <li>- poremećaj komunikacije iz okvira autističnog spektra</li> </ul>	(Barnett i van Bon, 2015)
3p14.1	mikrodelecija	<ul style="list-style-type: none"> <li>- značajno kašnjenje u govorno-jezičkom razvoju</li> <li>- jaka emocionalna i afektivna osetljivost</li> <li>- autoagresivnost i agresivnost prema drugima</li> <li>- hiperaktivnost</li> <li>- dispraksija</li> <li>- poremećaj pažnje</li> <li>- težak poremećaj socijalnih interakcija (nemogućnost uspostavljanja socijalnih kontakata, neadekvatna spontanost pri komunikaciji, neadekvatni socijalni i emocionalni odgovori u komunikaciji)</li> </ul>	(Palumbo et al., 2013)
7q11.23	mikroduplicacija	<ul style="list-style-type: none"> <li>- prosečna inteligencija do lake mentalne ometenosti</li> <li>- dismorfija</li> <li>- hipotonija</li> <li>- težak oblik ekspresivnog govorno-jezičkog poremećaja</li> <li>- dizartrija (poremećaj ritma govora)</li> <li>- aortopatija</li> <li>- razvojni poremećaji</li> </ul>	(Barnett i van Bon, 2015)

	mikrodelecija	- blaži do srednji stepen mentalne ometenosti - odložena faza brbljanja (engl. babbling) - poremećaj pragmatike (nefunkcionalna upotreba govora u komunikativnim situacijama)	
7q31	translokacija t(2;7)(p23;q31.3)	- poremećaj ekspresivnog govora u okviru razvojne disfazije - poremećaj komunikacije i recipročnih interakcija - autizam	(Warburton et al., 2000)
	translokacija t(5;7)(q22;q31.2)	- orofacijalna dispraksija - jezički deficiti	(Lai et al., 2001)
	delecija regiona 7q31.2-q32.2	- orofacijalna dispraksija - blago zaostajanje u razvoju - facijalna dismorfija	(Zeesman et al., 2006)
	der(7)del(7)(q31.1-q31.31)ins(10;7)(q24.3;q31.1q31.31)mat	- srednji stepen intelektualne ometenosti - govorno-jezički poremećaji (razvojna verbalna dispraksija, značajno lošije ekspresivne sposobnosti u odnosu na receptivne) - facijalna dismorfija	(Lennon et al., 2007)
8p23.1-p23.2	duplikacija veličine 6.78 Mb	- govorno-jezički poremećaji - teškoće u učenju - autizam - epilepsija	(Glancy et al., 2009)
10q22-q23	mikrodelecija	- granične do prosečne kognitivne sposobnosti - poremećaji u govorno-jezičkim sposobnostima (poremećaji i ekspresivnih i receptivnih sposobnosti) - facijalna dismorfija - makrocefalija - hipertelorizam	(Barnett i van Bon, 2015)

		<ul style="list-style-type: none"> <li>- arahnodaktilija</li> <li>- srčane malformacije</li> <li>- anomalije malog mozga</li> </ul>	
12p12.1	mikrodelecija	<ul style="list-style-type: none"> <li>- prosečne intelektualne sposobnosti do srednje mentalne ometenosti</li> <li>- oštećenje ekspresivnih govorno-jezičkih sposobnosti</li> <li>- hiperkinetski poremećaj sa poremećajem pažnje (engl. <i>AttentionDeficit/Hyperactivity Disorder</i> - ADHD)</li> <li>- agresivno ponašanje</li> </ul>	(Barnett i van Bon, 2015)
12p13.33	mikrodelecija	<ul style="list-style-type: none"> <li>- prosečne intelektualne sposobnosti do lake mentalne ometenosti</li> <li>- govorno-jezički poremećaji (verbalna apraksija)</li> <li>- ADHD</li> <li>- razvojni poremećaji</li> </ul>	(Barnett i van Bon, 2015)
14q12	mikroduplikacija	<ul style="list-style-type: none"> <li>- razvojni poremećaji</li> <li>- kognitivni poremećaji</li> </ul>	(Brunetti-Pierrri et al., 2011)
15q11.2-q13	mikroduplikacija	<ul style="list-style-type: none"> <li>- prosečne intelektualne sposobnosti do srednje mentalne ometenosti</li> <li>- govorno-jezički poremećaji</li> <li>- apraksija</li> <li>- disleksija</li> <li>- hipotonija</li> <li>- poremećaji iz autističnog spektra</li> </ul>	(Barnett i van Bon, 2015)
15q11.2	mikrodelecija	<ul style="list-style-type: none"> <li>- govorno-jezički poremećaji</li> <li>- motorni poremećaji</li> <li>- normalne ili granične intelektualne sposobnosti</li> <li>- ADHD</li> <li>- poremećaji iz autističnog spektra</li> <li>- epilepsija</li> <li>- urođene srčane malformacije</li> </ul>	(Barnett i van Bon, 2015)

16p11.2	mikrodelecija	<ul style="list-style-type: none"> <li>- govorno-jezički poremećaji (poremećaji ekspresivnog i receptivnog govora, odložen sintaksički razvoj, odloženo vreme progovaranja)</li> <li>- poremećaji iz autističnog spektra</li> <li>- kognitivni poremećaji</li> </ul>	(Gerundino et al., 2014) (Hanson et al., 2015)
17p11.2-p11.2	mikroduplicacija	<ul style="list-style-type: none"> <li>- prosečne intelektualne sposobnosti do lake i umerene mentalne ometenosti</li> <li>- govorno-jezički poremećaji (bolje neverebalne od verbalnih sposobnosti)</li> <li>- poremećaji iz autističnog spektra</li> <li>- hipotonija</li> <li>- teškoće pri gutanju</li> <li>- poremećaji ponašanja</li> <li>- urođene srčane malformacije</li> <li>- aortopatija</li> <li>- verbalna apraksija</li> </ul>	(Barnett i van Bon, 2015) (Gulhan Ercan-Sencicek et al., 2012)
22q11.2	mikrodelecija	<ul style="list-style-type: none"> <li>- urođene srčane mane konotrunkalnog tipa</li> <li>- facijalna dismorfija</li> <li>- aplazija/hipoplazija timusa sa poremećajima ćelijskog imuniteta</li> <li>- aplazija/hipoplazija paratireoidnih žlezda sa hipokalcemijama</li> <li>- velofaringealna insuficijencija sa nazalnim govorom i/ili rascepom nepca</li> <li>- poremećaji u razvoju govora i jezika, ponašanju i učenju</li> <li>- intelektualna ometenost kod dela obolelih</li> <li>- psihijatrijski poremećaji u adolescenciji i odraslom dobu</li> </ul>	(McDonald-McGinn et al., 2015; Antshel et al., 2008; Fung et al., 2010)

#### **1.4.2. Potencijalni geni kandidati uključeni u razvoj govora i jezika, kognitivnih i socio-emocionalnih sposobnosti**

Savremene metode molekularne genetike značajno su doprinele saznanju o genetičkoj osnovi poremećaja govora i jezika, kognitivnih i socio-emocionalnih sposobnosti i omogućile su otkrivanje potencijalnih gena kandidata čija funkcija je bitna za razvoj govora i jezika, kognitivnih i socio-emocionalnih sposobnosti. Do sada sprovedena istraživanja ukazuju da je funkcionisanje više gena bitno za razvoj govora i jezika, kognitivnih i socio-emocionalnih sposobnosti (Mirnics et al., 2000; Onnis, 2017; Robinson et al., 2008). Promene u genima detektovane kod osoba sa poremećajima verbalne komunikacije, kognitivnih i socio-emocionalnih sposobnosti detaljno su prikazane u Tabeli 3.

**Tabela 3. Geni i genske varijante koje se povezuju sa poremećajima verbalne komunikacije, kognitivnih i socio-emocionalnih sposobnosti**

<b>Gen</b>	<b>Detektovane promene gena/proteina</b>	<b>Klinička slika</b>	<b>Referenca</b>
<i>AUTS2</i>	delecija veličine 62 kb koja obuhvata egzon 6	- težak oblik govorno-jezičkog poremećaja	(Amarillo et al., 2014)
<i>BCL11A</i>	heterozigotna mikrodelecija veličine 0.2 Mb	- verbalna apraksija i dizartrija - dispraksija, hipotonija mišića i kašnjenje u razvoju grube motorike - laka intelektualna ometenost	(Peter et al., 2014)
<i>DYX1C1</i> ( <i>EKN1</i> )	translokacija t(2;15)(q11;q21)	- disleksija	(Taipale et al., 2003)
	-3G→A u 5' netranslatirajućem regionu gena	- disleksija	
	1249G > T (E417X)	- disleksija	
<i>CNTNAP2</i>	genska varijanta rs2710102	- asocijacija sa vremenom progovaranja - autizam	(Alarcon et al., 2008)
	homozigotna "frameshift" mutacija 3709delG	- kortikalna displazija - fokalna epilepsija - makrocefalija - regresija govorno-jezičkog razvoja - hiperaktivnost - impulsivno i agresivno ponašanje - intelektualna ometenost	(Strauss et al., 2006)
<i>CTNNA2</i>	delecija veličine 108 kb u okviru introna 7	- facijalna dismorfija - kongenitalne malformacije - nizak rast - izraženi poremećaji u razvoju	(Paganelli et al., 2017)

		ekspresivnog govora i jezika	
<i>DCDC2</i>	delecija unutar STR (kratki tandemski ponovci engl. <i>short tandem repeat</i> ) BV677278	- asocijacija sa rizikom za pojavu disleksije	(Meng et al., 2011)
	genske varijante rs1419228, rs1091047, rs9467075, rs9467076, rs7765678, rs6922023, rs793862, rs870601, rs807724, rs1087266	- asocijacija sa sposobnostima čitanja i pisanja	(Lind et al., 2010)
<i>FMRI</i>	ekspanzija više od 230 trinukleotidnih ponovaka u 5'- netranslatirajućem regionu gena	- intelektualna ometenost	(Nokelainen i Flint, 2002)
<i>FOXG1</i>	c.1248C>G (p.Y416X)	- teški neurološki poremećaji sa hipotonijom mišića	(Bahi-Buisson et al., 2010)
	c.460_461dupG (p.E154GfsX300)	- kašnjenje u razvoju grube motorike - odsustvo govora na uzrastu od 5 godina - konvergentni strabizam	
	heterozigotna mutacija c.924A>G (p.Trp308X)	- epilepsija - mioklonični napadi - odsustvo govora i u adultnom periodu - Ret sindrom	
	heterozigotna mutacija c.1200C>G (p.Tyr400X)	- razvojni poremećaji (poremećaj iz autističnog spektra) - Ret sindrom	(Philippe et al., 2010)
<i>FOXP1</i>	heterozigotna delecija c.1267_1268delGT (p.V423Hfs*37)	- blaža intelektualna ometenost - govorno-jezički poremećaji ekspresivnog tipa sa agramatizmom, eholalijama i poremećajima artikulacije - teška hipotonija - autizam	(Lozano et al., 2015)

	delecije veličine 498 kb (delecija svih egzona sem prvog), 659 kb i 1047 kb (delecije celog kodirajućeg regiona)	- govorno-jezički poremećaji usled kognitivnog deficita (ekspresivne sposobnosti lošije razvijene u odnosu na receptivne: odloženo progovaranje, oskudan sintaksički, leksički, gramatički i fonetsko-fonološki nivo govora i jezika)	(Horn et al., 2010)
<i>FOXP2</i>	R553H	- govorno-jezički poremećaji ekspresivnog i receptivnog tipa - poremećaji pisanja - lošije neverbalne kognitivne sposobnosti	(Watkins et al., 2002) (Vernes et al., 2006)
	R328X	- govorno-jezički poremećaji (odložen početak lingvalne faze, oskudan sintaksički, semantički, leksički, pragmatički i fonetsko-fonološki nivoi govora i jezika) - poremećaji u ponašanju iz autističnog spektra	(MacDermot et al., 2005)
	Q17L	- verbalna dispraksija	(MacDermot et al., 2005)
	heterozigotna insercija sekvence CAGCAGCAACAA u egzonu 5 - dovodi do ekspanzije poliglutaminskog niza	- verbalna dispraksija	(MacDermot et al., 2005)
<i>GNPTAB</i>	heterozigotna mutacija c.1363G→T (Ala455Ser)	- mucanje	(Kang et al., 2011)
<i>GRIN2A</i>	c.2A>G (p. Met1Thr)	- epilepsija	(Carvill et al., 2013)
	c.1592G>A (p. Thr531Met)	- afazija (stečeni gubitak govora i jezika) - prosečna, granična ili laka intelektualna	



		ometenost - govorno-jezički poremećaji (dizartrija, oralna dispraksija, poremećaj prozodije, poremećaj artikulacije, hipernazalnost)	
<i>NAGPA</i>	homozigotna mutacija c.982C→T (p.Arg328Cys)	- mucanje	(Kang et al., 2010)
<i>NR4A2</i>	delecija veličine 89 kb (obuhvata ceo kodirajući region)	- govorno-jezički poremećaji - poremećaji u ponašanju - deficiti u kognitivnom razvoju	(Reuter et al., 2017)
<i>NRXN1</i>	delecije unutar egzona	- izražena govorno-jezička patologija - razvojni poremećaji - poremećaji iz autističnog spektra - srčane anomalije - hipotonija	(Dabell et al., 2013)
<i>ROBO1</i>	genske varijante rs331142 i rs12495133	- asocijacija sa rizikom za razvoj poremećaja čitanja	(Tran et al., 2014)
	genske varijante rs6803202 i rs4535189	- asocijacija sa sposobnošću ponavljanja ne-reči	(Bates et al., 2010)
<i>ROBO2</i>	genska varijanta rs7642482	- asocijacija sa rizikom za usporeni razvoja vokabulara u fazi posle progovaranja	(Tran et al., 2014)
<i>SHANK3</i>	translokacija 46,XY,t(12;22)(q24.1;q13.3) - prekid u egzonu 21	- govorno-jezički poremećaji - usporen psihomotorni razvoj - poremećaj u domenu socijalnih veština i interakcija	(Bonaglia et al., 2006)
<i>SOX5</i>	hetrezigotne delecije veličine od 72 do 466 kb  balansirana translokacija	- usporeni psihomotorni razvoj - poremećaji ekspresivnog (poremećaj artikulacije i dispraksija) i receptivnog jezika - poremećaj ponašanja (agresivnost)	(Lamb et al., 2012)

	46,XX,t(11;12)(p13;p12.1)dn - mesto prekida unutar <i>SOX5</i>	- intelektualna ometenost i otežano učenje - facijalna dismorfija	
<i>TCF4</i>	heterozigotna mutacija 1726C→T (R576W)  heterozigotna mutacija 1727G→A (R576Q)	- teški psihomotorni poremećaji - usporeni postnatalni rast i mikrocefalija - facijalne karakteristike Pit-Hopkins sindroma - potpuno odsustvo govora i jezika ili upotreba svega par reči u komunikaciji	(Amiel et al., 2007)
	delecija veličine 0,5 Mb	- težak oblik intelektualne ometenosti - odsustvo govora - mišićna hipotonija - ataksija - specifične karakteristike lica kao što su krupne crte lica sa širokim nosnim grebenom i širokim ustima - napadi sa hiperventilacijama (duboko disanje)	(Brockschmidt et al., 2007)
<i>TM4SF2</i>	translokacija 46, X, t(X;2)(p11.4; p21.3) – mesto prekida u trećem intronu	- laka mentalna ometenost - blage karakteristike poremećaja iz autističnog spektra	(Zemni et al., 2000)
	c.652G→T (G218X)	- kognitivni poremećaji	
	P172H	- kognitivni poremećaj - govorno-jezički poremećaji	
<i>TM4SF20</i>	heterozigotna delecija veličine 4 kb - dovodi do gubitka egzona 3	- govorno-jezički poremećaji	(Wiszniewski et al., 2013)
<i>SETBP1</i>	delecije manje od 1 Mb	- usporen celokupni psihomotorni razvoj - govorno-jezički poremećaji ekspresivnog tipa - minimalna facijalna dismorfija	(Filges et al., 2011)

### **1.4.3. Genetički sindromi koje karakterišu poremećaji govorno-jezičkih, kognitivnih i socio-emocionalnih sposobnosti**

Među najčešće opisivane sindrome kod kojih su detektovani poremećaji govorno-jezičkih, kognitivnih i socio-emocionalnih sposobnosti ubrajamo Angelman, Prader-Villi, Potocki–Lupski, Daun, Nunan, Vilijams i Klinefelter sindrom, kao i sindrome XXX i XYY, sindrom fragilnog X, sindrom delecije 22q13.3, kao i sindrom delecije 22q11.2 (22q11.2DS).

Angelman sindrom može da nastane kao rezultat delecije regiona q11.2-q13 na hromozomu 15 poreklom od majke, ili kao rezultat mutacije gena *UBE3A* poreklom od majke, paternalne uniparentalne dizomije ili kao posledica poremećaja imprintinga u regionu q11.2-q13 na hromozomu 15 poreklom od majke (Aguilera et al., 2017). Kod osoba sa ovim sindromom detektovana je intelektualna ometenost sa epilepsijom, zaostajanje u govorno-jezičkom razvoju i neuromišićni poremećaji (ataksija, konvulzije) (Shprintzen, 2000). Kod dece sa ovim sindromom detektovani su poremećaji ekspresivnog (u aktivnoj upotrebi je par reči) i receptivnog (razumeju samo jednostavne verbalne naloge) jezika. Pored toga, uočeno je da su izraženije teškoće u ekspresivnom u poređenju sa receptivnim jezikom (Laan et al., 1996; Williams, 2010). Kognitivne sposobnosti dece sa Angelman sindromom su očuvanije u odnosu na njihove govorno-jezičke sposobnosti (Laan et al., 1996; Williams, 2010).

Prader-Villi sindrom može da nastane kao rezultat delecije regiona q11.2-q13 na hromozomu 15 porekom od oca, uniparentalne dizomije (oba hromozoma poreklom od majke), ili kao posledica poremećaja imprintinga u regionu q11.2-q13 na hromozomu 15 poreklom od oca (Briegel, 2018). Kliničku sliku Prader-Villi sindroma karakteriše hipotonija, gojaznost, nizak rast, hipogonadotropni hipogonadizam, strabizam, male ruke i noge i govorno-jezički poremećaji usled intelektualnog deficita (Dobrescu et al., 2016). Govor ovih bolesnika se manifestuje visokim piskavim glasom, lošom oralnom praksijom, često prisutnim mucanjem i kašnjenjem govorno-jezičkih razvojnih faza (Akefeldt et al., 1997). Pokazano je da su tokom njihovog socio-emocionalnog razvoja često prisutna

promenljiva raspoloženja, napadi besa, opsesivno-kompulsivno ponašanje, kao i psihotične epizode (Briegel, 2018).

Kod bolesnika sa Potocki–Lupski sindromom (Gulhan Ercan-Sencicek et al., 2012) (nastaje usled heterozigotne mikroduplicacije regiona p11.2 na hromozomu 17) detektovani su kognitivni deficiti, teži oblik poremećaja ekspresivnog jezika, facijalna dismorfija, hipotonija, teškoće pri gutanju, poremećaji iz okvira autističnog spektra, anksioznost, kao i poremećaj pažnje (Yusupov et al., 2011).

Daun sindrom (u 95% slučajeva nastaje kao rezultat klasične trizomije hromozoma 21; u preostalih 5% slučajeva je reč ili o mozaičnoj trizomiji 21 ili trizomiji 21 koja nastaje kao rezultat Robertsonove translokacije, odnosno jedan hromozom 21 je u višku i translociran na drugi akrocentrični hromozom grupe D (13-15) ili G (21-22) (Plaiasu, 2017) karakterišu kognitivni deficiti različitog stepena, kongenitalne srčane i druge malformacije i facijalna dismorfija (Chapman, 2006). Kod osoba sa ovim sindromom u zavisnosti od kognitivnih potencijala, uočava se i razlika u razvoju govora i jezika (Deckers et al., 2017). Grub ili piskav glas, izraženi artikulacioni poremećaji usled zadebljanja jezika, poremećaj razumevanja naloga, hipersenzitivnost na zvukove, redukovana auditivna memorija, kao i teškoće u ovladavanju sintaksičkim i gramatičkim pravilima (telegrafski stil govora) uočeni su kod bolesnika sa Daun sindromom (Martin et al., 2009). Usled teškoća u komunikaciji sa vršnjacima, često su socijalno izolovani, iako su vrlo emotivno topli i zainteresovani za druge ljude (Kent i Vorperian, 2013).

Nunan sindrom nastaje kao rezultat mutacija unutar jednog od gena iz RAS-MAPK signalnog puta: *PTPN11* (kod 50% osoba sa ovim sindromom), *SOS1* (kod oko 13%), *RAF1* (kod 5%), *RIT1* (kod 5%), *KRAS* (manje od 5%) i *NRAS*, *BRAF* i *MAP2K1* gena (kod manje od 1% osoba sa ovim sindromom) (Allanson, 2016). Karakterišu ga nizak rast, karakteristične crte lica, kriptorhizam, deformiteti skeleta, kongenitalne srčane malformacije, kognitivni deficiti i poremećaji ponašanja kod dela obolelih (Perrino et al., 2018). Većina bolesnika sa ovim sindromom ima poremećaj razvoja govora i jezika, poremećaj memorije, pažnje i učenja (Roelofs et al., 2016). Njihova komunikacija, kao i socijalizacija je

ograničena usled teškoća u razvoju pragmatike - socijalnih veština, poremećaja u razvoju semantike, kao i nerazumljivog govora usled neprecizne, patološke artikulacije (Selas i Helland, 2016). Literaturni podaci ukazuju da su različite govorno-jezičke sposobnosti kod dece sa ovim sindromom više posledica kognitivnih, perceptivnih i motornih faktora nego specifičnih jezičkih deficita (Pierpont et al., 2010).

Vilijams sindrom (nastaje usled mikroleucije regiona q11.23 na hromozomu 7) se manifestuje kardiovaskularnim oboljenjima, zaostatkom u ranom razvoju, karakterističnom facijalnom dismorfijom i blagom mentalnom ometenošću (Mervis i Becerra, 2007). Takođe, uočeni su i ADHD, anksioznost i govorno-jezički poremećaji (Mervis i Becerra, 2007). Detaljnom analizom govorno-jezičkog razvoja bolesnika sa Vilijams sindromom je uočeno da su rečnik, verbalna memorija i gramatičke sposobnosti ovih osoba u skladu sa očekivanim za osobe sa prosečnim intelektualnim sposobnostima istog hronološkog uzrasta (Mervis i Velleman, 2011). Nasuprot tome, kod osoba sa ovim sindromom detektovani su značajni poremećaji u pragmatičkim sposobnostima (Mervis i Velleman, 2011). Takođe, osobe sa Vilijams sindromom se razlikuju od vršnjaka urednog razvoja po učestalijoj pojavi disfluentnosti, odnosno nemogućnosti započinjanja govora, ponavljanju reči i pauzama prilikom davanja odgovora (klonični i tonični grčevi) (Rossi et al., 2012). Prilikom definisanja pojmova bolesnici sa ovim sindromom na ranijem uzrastu imaju približno ista postignuća kao deca urednog razvoja, ali na kasnijem uzrastu, kada se očekuju mnogo složenije definicije, uočena su odstupanja u poređenju sa postignućima osoba istog uzrasta i urednog razvoja (Purser et al., 2011). Takođe, bolesnici sa Vilijams sindromom ne razumeju metaforička značenja što je posledica teškoća razumevanja apstraktnih pojmova. Osobe sa Vilijams sindromom imaju snažnu volju za interakcijom i socijalizacijom i pored teškoća u razumevanju osnovnih socijalnih pravila (Fishman et al., 2011).

Sindrome koji nastaju usled viška polnih hromozoma, kao što su Klinefelter sindrom (47,XXY) i sindromi XXX i XYY, karakterišu poremećaji u govorno - jezičkom razvoju, motornim sposobnostima i učenju (kao što su čitanje, pisanje, računanje) (Leggett et al., 2010).

Kod osoba sa Klinefelter sindromom detektovani su poremećaji sposobnosti enkodiranja verbalne informacije, kao i poremećaji u auditivnom procesiranju, razumevanju i brzini obrade informacije. Ekspresivni govor i verbalna fluentnost takođe mogu biti narušeni kod osoba sa ovim sindromom. Intelektualni kapaciteti bolesnika sa Klinefelter sindromom mogu biti prosečni ili u donjem opsegu normalnoga. Kod oko 50% osoba se ovim sindromom je dijagnostikovao ADHD (Hong i Reiss, 2014; Leggett et al., 2010).

Poremećaji verbalne komunikacije kod osoba sa sindromom XYY su slični onima detektovanim kod osoba sa Klinefelter sindromom (Hong i Reiss, 2014). Kod osoba sa sindromom XYY uočene su teškoće prilikom imenovanja, oskudan vokabular i verbalna disfluentnost. Intelektualne sposobnosti osoba sa ovim sindromom su prosečne ili granične (Hong i Reiss, 2014). Ekstrovertno, impulsivno ponašanje i ADHD su dijagnostikovani u oko 62% slučajeva sa ovim sindromom (Hong i Reiss, 2014).

Žene i devojčice sa sindromom XXX mogu imati poremećaje i ekspresivnog (poremećaji u jezičkom procesiranju i verbalnoj fluentnosti) i receptivnog jezika, ali su u većini slučajeva poremećaji ekspresivnog jezika izraženiji u poređenju sa poremećajima receptivnog jezika (Hong i Reiss, 2014; Tartaglia et al., 2010). Takođe, kod osoba sa ovim sindromom uočeni su poremećaji pragmatičkih sposobnosti (Tartaglia et al., 2010). Prosečan intelektualni skor kod ovih osoba je između 85 i 90 jedinica (Tartaglia et al., 2010). ADHD je dijagnostikovao u 25–35% slučajeva bolesnika sa ovim sindromom (Tartaglia et al., 2010).

Sindrom fragilnog X nastaje usled ekspanzije CGG tripleta u 5' netranslatirajućem regionu gena *FMRI*. Kod zdravih osoba broj tripleta varira od 7 do 60; broj tripleta u mutiranim alelima kreće se između 60 i 230 (premutacija) i preko 230 (puna mutacija). U slučaju pune mutacije dolazi do hipermetilacije CpG ostrvaca i gašenja ekspresije gena *FMRI* (Jin i Warren, 2000). Kod bolesnika sa ovim sindromom u slučaju pune mutacije uočena je intelektualna ometenost kod svih muškaraca i kod dela žena (Huddleston et al., 2014). Takođe, kod bolesnika sa sindromom fragilnog X detektovani su govorno-jezički poremećaji, facijalna dismorfija, makroorhidizam, autizam i problemi u ponašanju (Saul i

Tarleton, 1993). Ekspresivne, receptivne i pragmatičke sposobnosti osoba ženskog pola sa sindromom fragilnog X nisu u skladu sa njihovim hronološkim uzrastom (Finestack et al., 2009). Kod osoba muškog pola sa sindromom fragilnog X detektovani su morfosintaksički poremećaji (Estigarribia et al., 2012).

Sindrom delecije 22q13.3 (nastaje kao rezultat delecije regiona q13.3 na hromozomu 22) (Phelan i McDermid, 2012) se manifestuje teškim oblikom ekspresivnog govorno-jezičkog poremećaja, globalnim razvojnim poremećajima i autizmom. Takođe, kod ovih bolesnika detektovani su i hipotonija, normalan do viši rast i blage dismorfične karakteristike (Phelan i McDermid, 2012).

### ***1.5. Sindrom delecije 22q11.2***

Sindrom delecije 22q11.2 (22q11.2DS) pripada grupi mikrodelecionih sindroma koje karakterišu male delecije hromozomskih regiona (<5Mb) (Squarcione et al., 2013). 22q11.2DS je najčešći mikrodelecioni sindrom kod ljudi (Squarcione et al., 2013) sa učestalošću 1 osoba na 2000-4000 živorođenih (Kobrynski i Sullivan, 2007; Shprintzen, 2008). Karakteriše ga prisustvo heterozigotne mikrodelecije regiona q11.2 na hromozomu 22.

Kod većine (90%) bolesnika sa 22q11.2DS detektovana je mikrodelecija 22q11.2 regiona veličine 3 Mb; kod oko 8% bolesnika 22q11.2 mikrodelecija je veličine 1,5 Mb, dok su kod veoma malog broja bolesnika uočene delecije ili mutacije pojedinačnih gena unutar regiona 22q11.2 (Beaujard et al., 2009). Pored toga, rearanžmani i drugih hromozomskih regiona (4q35, 8p23, 9q34.3, 10p15, 17p13.3) mogu dovesti do fenotipa sličnog fenotipu 22q11.2DS. Literaturni podaci ukazuju da u oko 72-94% slučajeva mikrodelecija 22q11.2 nastaje *de novo*, dok je u oko 6-28% bolesnika delecija nasleđena od jednog roditelja (Carelle-Calmels et al., 2009; McDonald-McGinn et al., 2013). Obrazac nasleđivanja 22q11.2 mikrodelecije je autozomno dominantni (McDonald-McGinn et al., 2013). Ukoliko je ova mikrodelecija nasleđena od roditelja, rizik od vertikalne transmisije iznosi 50% (Belangero et al., 2009; McDonald-McGinn et al., 2013).

### 1.5.1. Fenotipske karakteristike sindroma delecije 22q11.2

U literaturi je opisana povezanost 22q11.2DS sa preko 190 različitih fenotipskih karakteristika (Cancrini et al., 2014; Shprintzen, 2008). Pokazano je da je spektar kliničkih manifestacija kod bolesnika sa ovim sindromom veoma varijabilan, čak i unutar iste familije (Cirillo et al., 2014; Digilio et al., 2003). Najčešće su prisutne urođene srčane mane konotrunkalnog tipa (KSM), facijalna dismorfija, aplazija/hipoplazija timusa sa poremećajima ćelijskog imuniteta, aplazija/hipoplazija paratireoidnih žlezda sa hipokalcemijama, velofaringealna insuficijencija sa nazalnim govorom i/ili rascepom nepca, poremećaji u razvoju govora i jezika, ponašanju i učenju (Digilio et al., 2003; McDonald-McGinn et al., 2015). Takođe umerena do blaga mentalna ometenost je detektovana kod oko 60% bolesnika; oko 54% slučajeva sa 22q11.2DS ima najmanje jednu psihijatrijsku dijagnozu, uključujući ADHD (37,5%) i poremećaje iz autističnog spektra (26%) (Niarchou et al., 2014). Pored toga, kod oko 25% osoba sa 22q11.2DS detektovana je šizofrenija, dok je učestalost ovog oboljenja u opštoj populaciji oko 1% (Owen i Doherty, 2016).

22q11.2DS je po učestalosti drugi genetički sindrom, posle Daun sindroma, povezan sa urođenim srčanim manama (Bassett i Chow, 1999). Urođene srčane mane su detektovane kod 79% bolesnika sa 22q11.2DS (Cancrini et al., 2014). Literaturni podaci ukazuju da su urođene srčane mane u 80% slučajeva konotrunkalnog tipa (KSM) (Keyte et al., 2014; McDonald-McGinn et al., 2015). Najčešća KSM detektovana kod osoba sa mikrodelecijom 22q11.2 je tetralogija Fallot. Ova KSM je uočena kod 22% dece sa 22q11.2DS. Sledeće urođene srčane mane po učestalosti su prekid aortnog luka detektovan kod 15% dece sa 22q11.2DS i ventrikularni septalni defekt uočen kod 13% dece sa ovim sindromom (McDonald-McGinn et al., 1999). Pored toga, kod bolesnika sa 22q11.2DS detektovan je i zajednički arterijski trunkus, vaskularni ring, atrijalni septalni defekt, kao i anomalije aortnog luka (McDonald-McGinn et al., 1999).

Facijalna dismorfija je prisutna kod 90% bolesnika sa 22q11.2DS (Bassett et al., 2011). Karakteristična facijalna dismorfija za ovaj sindrom podrazumeva



naglašen nosni greben bez uobičajenog ulegnuća nosnog korena, mala usta, manje abnormalnosti uha, kao i uže i kraće očne proreze (Cancrini et al., 2014).

Literaturni podaci ukazuju da se kod dve trećine bolesnika sa 22q11.2DS mogu detektovati abnormalnosti nepca (McDonald-McGinn et al., 1999), kao što je rasep nepca, urođeni nedostatak *musculus uvulae* ili palatofaringealna disproporcija (Solot et al., 2000).

Kod 35-40% bolesnika sa 22q11.2DS detektovan je poremećaj ćelijskog imuniteta (Bassett et al., 2011). Rezultati istraživanja ukazuju da se T-ćelijska imunodeficijencija menja sa uzrastom i većina obolelih normalizuje broj i funkciju T limfocita do druge godine starosti (Firth H, 2005). Do tog uzrasta kod velikog broja bolesnika sa 22q11.2DS uočene su ponavljane, uglavnom blage, respiratorne infekcije (Firth H, 2005). Takođe, kod oko 40% bolesnika sa 22q11.2 mikrodelecijom detektovan je neki vid deficijencije antitela (IgG, IgA, IgM) (Firth H, 2005).

Idiopatska trombocitopenija predstavlja najčešći hematološki poremećaj detektovan kod osoba sa 22q11.2DS (Lawrence et al., 2003).

Kod dece sa 22q11.2DS neonatalne hipokalcemije su detektovane u 43-60% slučajeva (Cancrini et al., 2014; Lima et al., 2011). Van neonatalnog perioda detektovane su u 30-42% slučajeva (Lima et al., 2011). Literaturni podaci sugerišu da hipokalcemije u neonatalnom periodu mogu biti značajan prediktor javljanja težeg oblika intelektualne ometenosti kod bolesnika sa 22q11.2DS (Cheung et al., 2014).

Veoma često deca sa ovim sindromom kasne na polju govorno-jezičkog, socio-emocionalnog i kognitivnog razvoja (Kummer et al., 2007; Shprintzen, 2008).

### **1.5.2. Govorno-jezičke sposobnosti bolesnika sa 22q11.2DS**

Jedna od često uočenih karakteristika kod bolesnika sa 22q11.2DS jesu i poremećaji govorno-jezičkih sposobnosti (Kummer et al., 2007; Persson et al., 2012). Ovi poremećaji su detektovani kod oko 70% bolesnika sa ovom

mikrodelecijom (Cancrini et al., 2014) i nisu neophodno povezani sa kognitivnim deficitom (Gerdes et al., 2001).

Kod bolesnika sa 22q11.2DS uočavaju se poremećaji i ekspresivnih i receptivnih govorno-jezičkih sposobnosti. U literaturi postoje kontradiktorni podaci o tome koje su (ekspresivne ili receptivne) govorno-jezičke sposobnosti lošije. Naime, rezultati istraživanja Gerdes-a i saradnika, kao i Moss-a i saradnika ukazuju da su kod bolesnika sa ovim sindromom ekspresivne govorno-jezičke sposobnosti lošije u poređenju sa receptivnim govorno-jezičkim sposobnostima (Gerdes et al., 1999; Moss et al., 1999). Nasuprot njihovim istraživanjima, rezultati koji su dobili Glaser i saradnici ukazuju da su receptivne govorno-jezičke sposobnosti bolesnika sa 22q11.2DS značajno lošije u odnosu na njihove ekspresivne govorno-jezičke sposobnosti (Glaser et al., 2002). U prilog lošijim receptivnim govorno-jezičkim sposobnostima bolesnika sa 22q11.2DS idu i rezultati dobijeni primenom magnetne rezonance. Naime, primenom magnetne rezonance kod bolesnika sa 22q11.2DS detektovano je smanjenje levog parijetalnog režnja i temporalnog režnja, regiona bitnih za receptivne govorno-jezičke sposobnosti, dok nisu detektovane značajne promene u veličini frontalnog režnja, regiona povezanog sa ekspresivnim govorno-jezičkim sposobnostima (Eliez et al., 2000).

Literaturni podaci ukazuju da bolesnici kod kojih je mikrodelecija 22q11.2 na hromozomu poreklom od majke imaju teži oblik ekspresivnih i receptivnih govorno-jezičkih poremećaja u poređenju sa bolesnicima kod kojih je mikrodelecija 22q11.2 na hromozomu poreklom od oca i kod kojih je detektovan blaži oblik ekspresivnih i receptivnih govorno-jezičkih poremećaja (Glaser et al., 2002).

Govorno-jezički poremećaji su detektovani kod bolesnika sa 22q11.2DS i u odraslom dobu. Naime, kod bolesnika sa ovim sindromom i u odraslom dobu detektovani su poremećaji ekspresivnih i receptivnih komunikativnih sposobnosti. Ekspresivne sposobnosti ovih bolesnika karakterišu blage do srednje teškoće u respiraciji (kratak dah), fonaciji (visok, piskav glas), oralnoj praksi (slabost mišića, loša koordinacija pokreta), velofaringealnoj funkciji, artikulaciji (izmešteno mesto artikulacije usled slabosti mišića oralne muskulature) i prozodiji

(produženo trajanje reči, ubacivanje fraza i pauze u govoru). Prilikom procene njihovih receptivnih sposobnosti uočeno je da bolesnici sa 22q11.2DS i u odraslom dobu imaju teškoće u razumevanju verbalnih naloga. Takođe, kod nekih bolesnika sa ovim sindromom u odraslom dobu detektovane su i teškoće prilikom čitanja (Persson et al., 2017).

### **1.5.2.1. Ekspresivni jezik**

Podaci iz literature ukazuju na značajna odstupanja na planu ekspresivnog jezika (produkcije) kod bolesnika sa 22q11.2DS (Scherer et al., 1999; Solot et al., 2000). Poremećaji ekspresivnih govorno-jezičkih sposobnosti kod bolesnika sa ovim sindromom podrazumevaju odloženo progovaranje, poremećaje artikulacije, prozodije, rezonancije i glasa (Solot et al., 2000).

Kod bolesnika sa 22q11.2DS zabeleženo je značajno kašnjenje prelingvalnih i lingvalnih faza razvoja govora i jezika. Roizen i saradnici (Roizen et al., 2007) su kod bolesnika sa 22q11.2DS detektovali odložene faze brbljanja i progovaranja. Na uzrastu od 6 meseci kod dece sa ovim sindromom detektovana su postignuća karakteristična za uzrast od 4 meseca (33% kašnjenje), dok su na uzrastu od 30 meseci detektovana postignuća odgovarajuća za uzrast od 15 meseci (50% kašnjenje) (Scherer et al., 1999). Većina ovih bolesnika (69%) na uzrastu od 2 godine i dalje ne govori ili je njihov govor veoma oskudan sa upotrebom svega par reči ili gestova (Solot et al., 2000). Do progresije u produkciji govora dolazi u periodu između 3 i 10 godine starosti (D'Antonio et al., 2001). Do školskog uzrasta većina bolesnika sa ovim sindromom govori, ali i dalje se uočavaju poremećaji govorno-jezičkih sposobnosti (Solot et al., 2000).

Solot i saradnici (Solot et al., 2000) su poremećaje artikulacije detektovali kod 77% bolesnika sa 22q11.2DS. Rezultati istraživanja ovih saradnika (Solot et al., 2000) ukazuju da je kod 75% bolesnika sa 22q11.2DS intraoralni pritisak značajno snižen što rezultuje poremećajima u artikulaciji glasova. Persson i saradnici (Persson et al., 2003) ukazuju da bolesnici na uzrastu od 3 godine imaju adekvatan izgovor 58% glasova, a da na uzrastu od 6 godina postižu adekvatan izgovor 90% glasova.

Usled velofaringealne insuficijencije kod bolesnika sa ovim sindromom detektovane su supstitucije zadnjonepčanih ploziva, frikativa i afrikata (Golding-Kushner et al., 1985). D'Antonio i saradnici (D'Antonio et al., 2001) opisuju distorzije konsonanata, posebno nazala, kao i obezvučavanje prednjih ploziva /P/ i frikativa /F/ i /S/ u ranom periodu (do 3 godine) kod dece sa 22q11.2DS. Gerdes i saradnici (Gerdes et al., 1999) takođe ukazuju na poremećaje artikulacije zadnjonepčanih ploziva, kao i na slabiji intraoralni pritisak koji se odražava na produkciju ostalih oralnih konsonanata i nazala. Različite vrste rascepa nepca i/ili velofaringealna insuficijencija mogu dovesti do hipernazalnog govora usled nosne emisije vazduha (Persson et al., 2012). Pored toga, rezultati istraživanja ukazuju da se patološka artikulacija i stepen razumljivosti govora značajno poboljšava sa starošću deteta (Persson et al., 2012).

Poremećaji fine motorike govornih organa kao što je apraksija ili dispraksija su zabeleženi u većem procentu kod bolesnika sa 22q11.2DS (Kummer et al., 2007). Kada su uporedili motorne poremećaje bolesnika sa 22q11.2DS i bolesnika sa izolovanim rascepom nepca i/ili usne Kummer i saradnici (Kummer et al., 2007) su uočili da govor bolesnika sa 22q11.2DS ima više apraksičnih karakteristika od govora bolesnika sa rascepom nepca i/ili usne. Ove apraksične karakteristike i patološki motorni obrasci se mogu sanirati intenzivnim tretmanom koji se zasniva na velikom broju ponavljanja što značajno može doprineti razumljivijem govoru bolesnika sa 22q11.2DS (Bauman-Waengler, 2012; Robin i Shprintzen, 2005).

Takođe, uočeno je da su artikulacioni (motorni) poremećaji kod bolesnika sa 22q11.2 mikrolecijom udruženi sa fonološkim poremećajima (Golding-Kushner et al., 1985; Solot et al., 2000). Naime, Solot i saradnici (Solot et al., 2000) su detektovali fonološke deficite uz artikulacione poremećaje kod 2 od 10 ispitanika sa 22q11.2DS na uzrastu do pete godine.

Rezultati istraživanja ukazuju na narušenost prozodijskih elemenata govora, kao što su intonacija, ritam i tempo govora, kod bolesnika sa 22q11.2DS (Solot et al., 2000).

Pored poremećaja u produkciji glasova, kod bolesnika sa 22q11.2DS, uočeni su i jezički poremećaji. Naime, kod bolesnika sa ovim sindromom

detektovani su poremećaji na sintaksičkom (formiranje rečenice) i leksičkom nivou (oskudan vokabular), kao i teškoće prilikom formiranja narativnog diskursa (organizacija i reprodukcija događaja ili priče) (Golding-Kushner et al., 1985; Solot et al., 2000). Tokom prepričavanja događaja ili priče, ovi bolesnici obično zahtevaju dodatno vreme i pomoćna pitanja (Persson et al., 2006b). Njihove rečenice su obično oskudne i kratke (Persson et al., 2006b). Kod 75% bolesnika sa 22q11.2DS detektuju se i agramatične rečenice (Persson et al., 2006b).

Rezultati istraživanja Rossetti-ja i saradnika ukazuju da kod bolesnika sa ovim sindromom adekvatna stimulacija od strane majke tokom ranog razvojnog perioda značajno doprinosi adekvatnom razvoju faza lingvističkog razvoja (Rossetti, 1991). I drugi autori sugerišu da je neophodno da se poremećaji govora kod bolesnika sa ovim sindromom tretiraju na što ranijem uzrastu i veoma intenzivno kako bi se mogli postići adekvatni rezultati na planu razumljivosti i fluentnosti govora (Solot et al., 2000).

### **1.5.2.2. Receptivni jezik**

Scherer i saradnici (Scherer et al., 1999) ukazuju da bolesnici sa 22q11.2 mikrodelecijom starosti između 6-30 meseci pokazuju značajne poremećaje receptivnog jezika. Takođe, bolesnici sa 22q11.2DS na uzrastu od 6-10 godina starosti imaju manji obim pasivnog rečnika. Rezultati istraživanja Roizen-a i saradnika ukazuju da ukoliko su prisutni deficiti na planu receptivnog jezika, postoje i veći izgledi za deficite na planu kognitivnog razvoja tokom kasnijeg perioda (Roizen et al., 2007).

### **1.5.3. Kognitivne sposobnosti bolesnika sa 22q11.2DS**

Poremećaji govora i jezika su često povezani sa kognitivnim deficitom kod dece sa 22q11.2DS (Gerdes et al., 2001). Cancrini i saradnici su detektovali poremećaje psihomotornog razvoja kod oko 53% bolesnika sa 22q11.2DS, a poremećaj učenja kod 65% bolesnika sa ovim sindromom (Cancrini et al., 2014).

Poremećaji pažnje, pamćenja (vizuospacijalno i verbalno pamćenje) i izvršnih funkcija (kao što su organizovanje, planiranje) su takođe često detektovani kod osoba sa 22q11.2DS (Campbell et al., 2010b; Tang et al., 2015). Literaturni podaci ukazuju na lošiju vizuelnu memoriju u odnosu na verbalnu memoriju kod ovih bolesnika (Bearden et al., 2001; Swillen et al., 1999). Takođe, teškoće u pamćenju se ogledaju i prilikom pamćenja lica, oblika, prostornog rasporeda ili geometrijskih oblika (Campbell et al., 2010b).

U literaturi se navodi da među bolesnicima sa 22q11.2DS postoji velika varijabilnost u kognitivnim sposobnostima. Naime, prilikom procene njihovog globalnog koeficijenta inteligencije (IQ), beleže se slučajevi sa graničnim kognitivnim sposobnostima, kao i slučajevi sa blažim i umerenim stepenima kognitivne ometenosti (Swillen, 2016). Istraživanja DeSmedt i saradnika (De Smedt et al., 2007) pokazuju da je kod 60% bolesnika sa 22q11.2DS globalni  $IQ > 70$ , dok je kod 40% slučajeva detektovan  $IQ < 70$ , ukazujući na intelektualno zaostajanje. Takođe, detektovano je da bolesnici sa naslednom formom ovog sindroma imaju značajno niži IQ skor u odnosu na decu koja nemaju naslednu formu ovog sindroma (De Smedt et al., 2007; Swillen, 2016). Pored toga, rezultati njihovog istraživanja ukazuju da nivo obrazovanosti roditelja bolesnika sa naslednom formom 22q11.2 značajno utiče na globalni IQ skor, te ovi autori pretpostavljaju da je kognitivni razvoj bolesnika sa ovim sindromom uslovljen ne samo genetičkim, već i sredinskim faktorima (De Smedt et al., 2007). Pored toga, rezultati istraživanja ukazuju da je verbalni domen kognitivne funkcije (verbalni IQ) kod bolesnika sa 22q11.2DS na višem nivou funkcionisanja u poređenju sa neverbalnim domenom (Wong et al., 2014). Oko 75% mladih bolesnika sa ovim sindromom ima viši verbalni koeficijent inteligencije (VIQ) u odnosu na manipulativni (PIQ) (De Smedt et al., 2007) te se njihov kognitivni fenotip ogleda u boljoj verbalnoj nego vizuo-spacijalnoj memoriji, kao i boljim postignućima prilikom čitanja u poređenju sa rešavanjem matematičkih zadataka (Furniss et al., 2011; Wong et al., 2014).

Kognitivni profil bolesnika sa 22q11.2DS se menja tokom vremena, tj. sa uzrastom opadaju njihove kognitivne sposobnosti. Literaturni podaci ukazuju da je nazadovanje vidljivije kada su u pitanju neverbalne sposobnosti u poređenju sa

verbalnim (Duijff et al., 2012). Antshel i saradnici (Antshel et al., 2010) ukazuju na značajno pogoršanje na planu matematičkih sposobnosti, dok se sposobnosti čitanja značajno poboljšavaju. Takođe, literaturni podaci ukazuju da je kognitivno nazadovanje najuočljivije kod bolesnika sa 22q11.2DS kod kojih su detektovani psihički poremećaji (Vorstman et al., 2015).

#### **1.5.4. Socio-emocionalne sposobnosti bolesnika sa 22q11.2DS**

Literaturni podaci ukazuju da bolesnici sa 22q11.2DS imaju oskudne socijalne veštine, kao i neadekvatne socio-emocionalne sposobnosti u odnosu na vršnjake tipičnog razvoja (Norkett et al., 2017), kao i u odnosu na vršnjake sa nekim drugim hroničnim oboljenjem (Looman et al., 2010). Poremećaji socio-emocionalnih sposobnosti su detektovani kod 50% bolesnika sa 22q11.2DS i asocirani su sa anksioznošću i ADHD kod ovih bolesnika (Shashi et al., 2012).

Kod bolesnika sa 22q11.2DS detektovana je smanjena emocionalna ekspresivnost i socijalno povlačenje (Schneider et al., 2012). Literaturni podaci ukazuju na statuse ekstremne stidljivosti, introvertnosti, ograničenih reakcija u "afektu", neadekvatnog razumevanja emocionalnih reakcija i stanja druge osobe, kao i nemogućnost spoznaje emocije drugoga na osnovu izraza lica kod osoba sa ovim sindromom (Campbell et al., 2015; Norkett et al., 2017). Takođe, literaturni podaci ukazuju na pojavu impulsivnosti i otvorenosti u ranom detinjstvu, dok u adolescenciji kod ovih bolesnika dolazi do promene u ponašanju u vidu ekstremnog povlačenja (depresija, anksioznost, povučenost) (Swillen et al., 1999). Iako se poremećaji u iniciranju i održavanju socijalnih odnosa kod osoba sa 22q11.2DS često povezuju sa postojanjem depresije, anksioznosti i ADHD, uočava se da se poremećaji socijalnih interakcija javljaju na svim starosnim uzrastima i bez obzira na postojanje psihijatrijskih dijagnoza (Norkett et al., 2017). Pored toga, literaturni podaci ukazuju da socijalna kompetencija ovih bolesnika zavisi od uzrasta (sa uzrastom se pogoršava), govorno-jezičkih sposobnosti, socijalnih kompetencija njihovih roditelja, kao i emocionalne stabilnosti (Campbell et al., 2015). Sa druge strane, Klaassen i saradnici (Klaassen et al., 2013), ukazuju da emocionalni poremećaji, kao i poremećaji u

ponašanju kod bolesnika sa 22q11.2DS nisu povezani sa njihovim govorno-jezičkim poremećajima i kognitivnim deficitom.

Rezultati istraživanja ukazuju da bolesnici sa 22q11.2DS pri prepoznavanju sedam emocija na osnovu izraza lica (sreća, tuga, strah, gađenje, iznenađenje, bes i neutralan izraz lica) postižu značajno lošije rezultate pri prepoznavanju emocija straha, besa i gađenja u odnosu na vršnjake tipičnog razvoja (Campbell et al., 2015). U literaturi se navodi da bolesnici sa ovim sindromom najteže prepoznaju emociju straha na osnovu izraza lica druge osobe (Campbell et al., 2015; Klaassen et al., 2013; Norkett et al., 2017).

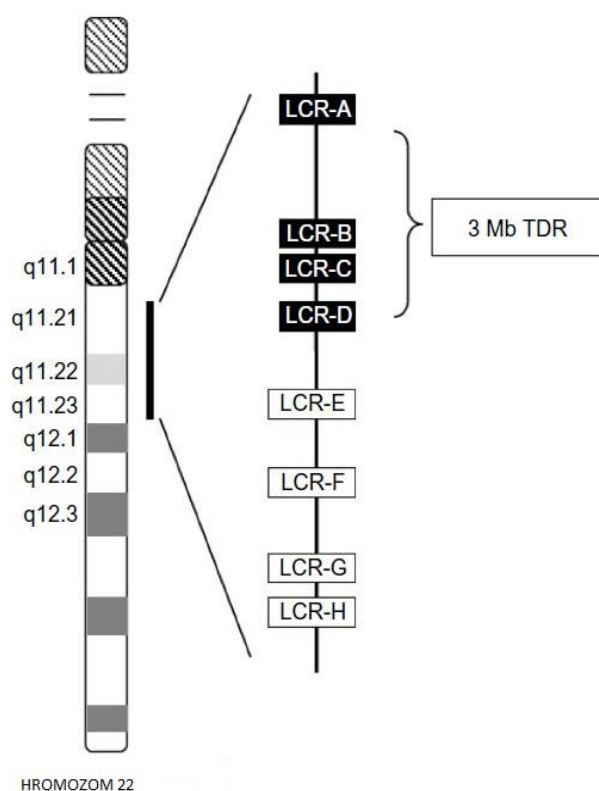
Pojedini autori su primenom tehnologije za praćenje pokreta očiju, detektovali da bolesnici sa 22q11.2DS značajno manje gledaju drugu osobu u oči, usled čega neadekvatno prepoznaju emotivno stanje druge osobe (Norkett et al., 2017). Takođe, literaturni podaci ukazuju da su teškoće prilikom socijalnih interakcija i procesiranja emocionalnih informacija na osnovu izraza lica posledica abnormalnih aktivnosti određenih regiona mozga, kao što je fusiformni girus (Andersson et al., 2008).

### **1.5.5. Geni u okviru regiona q11.2 na hromozomu 22**

Region 22q11.2 karakterišu ponovljeni nizovi prisutni u malom broju kopija (engl. *low copy repeats*, LCR) (Emanuel, 2008). LCR-ovi se sastoje iz nekoliko modula (dupliciranih segmenata) (Emanuel, 2008; Shaikh et al., 2000). Različiti LCR blokovi sadrže module koji su u različitim kombinacijama prisutni i u drugim LCR blokovima. LCR-ovi se međusobno razlikuju po broju, tipu i orijentaciji modula. Pokazano je da homologija DNK sekvenci između različitih LCR blokova dostiže čak 97-98% (Shaikh et al., 2000). Modularna građa i visok stepen sličnosti u nukleotidnim sekvencama LCR-a dovode do nepravilnog sparivanja hromozoma. Ne-aleleske homologne rekombinacije između ovih nizova predstavljaju uzrok nastanka mikroleucija i mikroduplikacija (Feuk et al., 2006). Unutar regiona q11.2 na hromozomu 22 detektovano je osam LCR-ova (označenih od A-H) (Slika 1) (Emanuel, 2008). Dele se na distalne i proksimalne LCR-ove. Proksimalni LCR-ovi su označeni sa A, B, C i D (Emanuel, 2008). Distalno od LCR-D, nalaze se ostala četiri LCR označena sa E, F, G i H

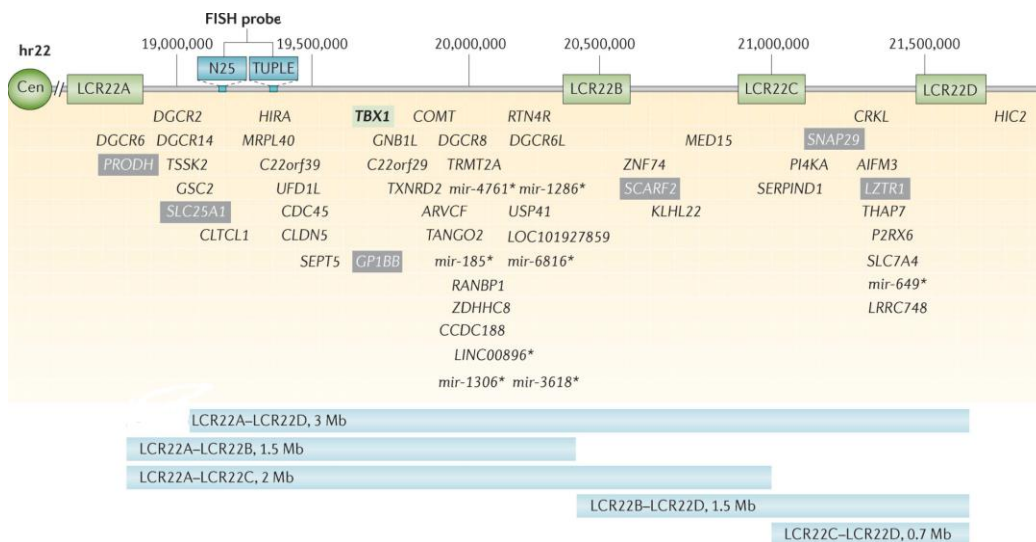


(Emanuel, 2008). Kod oko 90% osoba sa mikrodelecijom 22q11.2 proksimalni kraj mikrodelecije se nalazi u okviru LCR-A, a distalni kraj u okviru LCR-D, tako da se ovaj segment DNK veličine oko 3Mb označava kao tipični delecioni region (TDR) (Beaujard et al., 2009; Emanuel, 2008; Weisfeld-Adams et al., 2012). Kod oko 8% nosioca, mikrodelecija 22q11.2 je veličine 1,5 Mb i locirana je između LCR-A i B (Beaujard et al., 2009; Emanuel, 2008; Weisfeld-Adams et al., 2012). Region između LCR-ova A i B označava se kao kritični region 22q11.2DS imajući u vidu da ovaj region ulazi u sastav i mikrodelecije veličine 1,5 i 3Mb (Tokuyasu et al., 2007). Literaturni podaci ukazuju da ne postoje razlike u fenotipskim karakteristikama između nosilaca 22q11.2 mikrodelecije veličine 1,5 Mb i nosilaca ove mikrodelecije veličine 3 Mb (Digilio et al., 2003). Za razliku od proksimalnih LCR A, B, C i D, rearanžirani distalnih LCR-ova su retki (Emanuel, 2008).



**Slika 1. Region q11.2 na hromozomu 22.** Region q11.2 na hromozomu 22 karakteriše prisustvo osam LCR-ova (označenih od A-H). LCR - ponovljeni nizovi prisutni u malom broju kopija (engl. *low copy repeats*); TDR - tipični delecioni region (preuzeto od (Hacihamdioglu et al., 2015)).

Unutar regiona q11.2 na hromozomu 22 veličine 3Mb (LCR-A - LCR-D) detektovano je oko 60 poznatih gena, dok je unutar regiona veličine 1,5Mb (LCR-A – LCR-B) detektovano oko 35 poznatih gena (Karayiorgou et al., 2010). Deo gena unutar ovog regiona je prikazan na Slici 2.



**Slika 2. Shema regiona q11.2 na hromozomu 22 veličine 3 Mb (deletiran kod većine bolesnika sa 22q11.2DS).** LCR - ponovljeni nizovi prisutni u malom broju kopija; N25 i TUPLE1 – probe za detekciju mikrodelecije 22q11.2 primenom fluorescentne *in situ* hibridizacije; \* - nekodirajući geni; U sivim poljima se nalaze geni koji su asociirani sa poznatim oboljenjima kod ljudi (*PRODH* - hiperprolinemija tip 1; *SLC25A1* - kombinovana D-2 i L-2-hidroksiglutarična acidurija; *GP1BB* - Bernard–Soulier sindrom; *SCARF2* - Van den Ende–Gupta sindrom; *SNAP29* - CEDNIK sindrom; *LZTR1*- Švanomatoza 2) (preuzeto od (McDonald-McGinn et al., 2015).

***DGCR6* (DiGeorge syndrome critical region gene 6)** - kodira fosfoprotein jedra koji je visoko eksprimiran u srcu, jetri i skeletnim mišićima (Pfuhl et al., 2005). Pokazano je da ima ulogu u migraciji ćelija nervne kreste i razviću faringealnih lukova, kao i u regulaciji ekspresije gena *TBX1* i *UFD1L* (Hierck et al., 2004). Eksperimenti na model sistemu pileta su pokazali da smanjenje ekspresije gena *DGCR6* u visokom procentu rezultuje kardiovaskularnim anomalijama koje podsećaju na kardivaskularne anomalije detektovane kod bolesnika sa 22q11.2DS (Hierck et al., 2004). Chakraborty i saradnici su uočili, kada su bolesnike sa 22q11.2DS svrstali u tri grupe na osnovu ekspresije gena *DGCR6*, povećanu učestalost anksioznih poremećaja kod bolesnika sa niskom ekspresijom ovog gena (Das Chakraborty et al., 2012).

***PRODH (proline dehydrogenase)*** - kodira prolin dehidrogenazu, mitohondrijski enzim koji katalizuje konverziju prolina u delta1-pirolin-5-karboksilnu kiselinu, što predstavlja prvi korak u konverziji prolina u glutamat (Mitsubuchi et al., 2008). Smanjena aktivnost prolina dehidrogenaze može da rezultuje povećanjem nivoa prolina u plazmi, odnosno hiperprolinemijom, što može značajno izmeniti glutatom-posredovanu neurotransmisiju (Cohen i Nadler, 1997). Kod oko polovine bolesnika sa 22q11.2DS usled hemizigotne delecije gena *PRODH* detektovan je povećan nivo prolina u plazmi (Bender et al., 2005). Literaturni podaci ukazuju na povezanost funkcionalnih polimorfizama, kao i heterozigotne mikrodelecije ovog gena sa rizikom za pojavu šizofrenije (Bender et al., 2005). Rezultati istraživanja Kempf-a i saradnika ukazuju da genske varijante gena *PRODH* koje imaju za rezultat modulaciju aktivnosti prolina dehidrogenaze doprinose riziku za pojavu šizofrenije preko delovanja na fronto-strijatalne strukture (Kempf et al., 2008). Takođe, pokazano je da su bolesnici sa 22q11.2DS kod kojih su detektovane teže hiperprolinemije lošiji u obavljanju većeg broja kognitivnih funkcija i imaju veći rizik za pojavu psihoza u poređenju sa ostalim bolesnicima sa 22q11.2DS (Raux et al., 2007).

***DGCR2 (DiGeorge syndrome critical region gene 2)*** – kodira lektin-sličan transmembranski protein tipa C. Poremećaji lokomotornih aktivnosti, motorne koordinacije i motornog učenja, kao i delimičan gubitak Purkinjevih ćelija detektovani su kod *DGCR2* "knock-out" miševa (Mugikura et al., 2016). Ovi rezultati sugerišu da su poremećaji motorike, uočeni kod bolesnika sa 22q11.2DS, posledica hemizigotne delecije gena *DGCR2* (Mugikura et al., 2016).

***DGCR14 (DiGeorge syndrome critical region gene 14)*** – kodira protein jedra (Lindsay et al., 2001). Literaturni podaci ukazuju na povezanost određenih polimorfizama u promotoru gena *DGCR14* sa rizikom za pojavu šizofrenije u populaciji Kineza (Wang et al., 2006). Takođe, gubitak ekspresije ovog gena i gena *Gsc2* u interpedunkularnim jedrima miševa dovodi do promene regulacije REM faze sna (Funato et al., 2010).

***TSSK2*** (*testis-specific serine kinase 2*) – član familije serin/treonin kinaza specifičnih za testise. Ekspimiran u testisima i neophodan za formiranje i funkciju sperme kod miševa (Zhang et al., 2010). Haploinsuficijencija ovog gena prouzrokuje infertilitet kod miševa. Literaturni podaci ukazuju da su genske varijante c.80A>G (rs3747052) i c.774C>T (rs1052756) povezane sa muškim idiopatskim infertilitetom kod ljudi (Zhang et al., 2010).

***GSC2*** (*goosecoid homeobox 2*) – pripada familiji "homeoboks" gena. Ekspimiran je tokom ranog embrionalnog razvića (Gottlieb et al., 1997). Gubitak ekspresije ovog gena i *Dgcr14* kod miševa u interpedunkularnim jedrima dovodi do promene regulacije REM faze sna (Funato et al., 2010).

***SLC25A1*** (*solute carrier family 25 member 1*) - kodira citratni transportni protein lociran u unutrašnjoj membrani mitohondrija (Nota et al., 2013). Posreduje u razmeni citrata ili izocitrata mitohondrija za malat iz citoplazme (Palmieri, 2004); citrat transportovan u citoplazmu se konvertuje u acetil koenzim A koji je neophodan za sintezu masnih kiselina i sterol (Mycielska et al., 2009). Literaturni podaci ukazuju da "missense" mutacije u ovom genu mogu da prouzrokuju neurometaboličko oboljenje označeno kao D, L-2-hidroksiglutarička acidurija koju karakteriše mišićna hipotonija, teški neurorazvojni poremećaji, napadi usled respiratornog distresa i često smrt u ranom periodu (Majd et al., 2018; Muhlhausen et al., 2014).

***CLTCL1*** (*Clathrin Heavy Chain Like 1*)- kodira klatrinski teški lanac CHC22 (Vassilopoulos et al., 2009). Visoka ekspresija ovog gena detektovana je u mišićnom tkivu (Liu et al., 2001), kao i u mozgu u toku razvića (Nahorski et al., 2015). Povećanje ekspresije gena *CLTCL1* detektovano je tokom miogeneze što ukazuje na ulogu CHC22 u reparaciji i regeneraciji mišića (Towler et al., 2004). Kod osoba kod kojih je detektovana homozigotna "missense" mutacija ovog gena koja uslovljava promenu p.E330K detektovano je odsustvo osetljivosti na bol, nemogućnost osećanja dodira i kognitivno zaostajanje (Nahorski et al., 2015).

***HIRA (Histone Cell Cycle Regulator)*** – kodira histonski šaperon odgovoran za vezivanje H3.3 histona za DNK koje je nezavisno od replikacije (Dilg et al., 2016). Podaci iz literature ukazuju da gen *HIRA* poseduje značajne funkcije tokom embrionalnog razvića. Uključen je u gastrulaciju, angiogenezu, progresiju kroz ćelijski ciklus, razviće srca i senescenciju (Dilg et al., 2016). Odsustvo ekspresije ovog gena dovodi do oštećenja DNK, limitirane su *de novo* metilacije i dolazi do aberantne transkripcije gena (Nashun et al., 2015). Smanjenje ekspresije gena *HIRA* značajno inhibira neovaskularizaciju, smanjuje proliferaciju neuralnih progenitora i dovodi do prevremene neuronalne diferencijacije (Dutta et al., 2010). Podaci iz literature ukazuju da je ekspresija ovog gena i proteina smanjena u miokardu bolesnika sa tetralogijom Fallot u poređenju sa ekspresijom detektovanom kod kontrolne grupe ispitanika (Ju et al., 2016).

***MRPL40 (mitochondrial ribosomal protein L40)*** – kodira protein mitohondrija. Ekspimiran je u prvom i drugom faringealnom luku i mozgu tokom razvića (Funke et al., 1998). Literaturni podaci ukazuju da hemizigotna delecija ovog gena dovodi do poremećaja u kratkoročnoj radnoj memoriji što se često može detektovati kod bolesnika sa 22q11.2DS (Devaraju et al., 2017).

***C22orf39 (Chromosome 22 Open Reading Frame 39)*** – nepoznata funkcija

***UFD1L (ubiquitin fusion degradation 1 like)*** – kodira protein koji ulazi u sastav kompleksa koji je neophodan za ubikvitin zavisnu degradaciju proteina (Amati et al., 2002). Eksperimenti na model sistemu pileta su pokazali da je ovaj gen ekspimiran u nervnoj cevi u toku razvića, kranijalnim ćelijama nervne kreste, mezenhimu glave i faringealnim lukovima, kao i u izlaznom traktu srca (Yamagishi et al., 2003). Embrioni miša koji ne ekspimiraju gen *Ufd1l* umiru pre organogeneze (Yamagishi et al., 2003). Funkcionalno utišavanje gena *Ufd1l* pileta u kranijalnim ćelijama nervne kreste povećava učestalost konotrunkalnih srčanih mana (Yamagishi et al., 2003). Pored toga, smanjena ekspresija gena *UFD1L* detektovana je kod bikuspidne aortne valvule (Mohamed et al., 2005). Literaturni podaci ukazuju i na povezanost polimorfizma -277A/G u

nekodirajućem regionu uzvodno od prvog egzona gena *UFDIL* i rizika za pojavu šizofrenije (De Luca et al., 2001).

***CDC45 (cell division cycle 45)*** - kodira komponentu CMG (CDC45/MCM2-7/GINS) kompleksa koji funkcioniše kao replikativna DNK helikaza (Broderick i Nasheuer, 2009). Cdc45 protein ima centralnu ulogu u regulaciji inicijacije i elongacije DNK replikacije (Broderick i Nasheuer, 2009). Podaci iz literature ukazuju da je ovaj protein uključen u modulaciju ćelijskog ciklusa tokom razvića mozga. Mutacije u genu *CDC45* prouzrokuju Meier-Gorlin sindrom sa kraniosinostozom (Fenwick et al., 2016).

***CLDN5 (claudin 5)*** – kodira transmembranski protein koji je glavni adhezivni molekul tesnih veza (engl. *tight junctions*) između endotelijalnih ćelija krvno-moždane barijere (Ma et al., 2017). Pokazano je da *klaudin-5* reguliše permeabilnost krvno-moždane barijere preko efekta na proliferaciju, migraciju i adheziju mikrovaskularnih endotelijalnih ćelija mozga (Ma et al., 2017). Literaturni podaci ukazuju da smanjenje ekspresije gena *Cldn5* indukuje ponašanje slično depresiji (Menard et al., 2017). Rezultati istraživanja Menard i saradnika sugerišu da hronični socijalni stres menja integritet krvno-moždane barijere preko smanjenja ekspresije proteina kludin-5 (Menard et al., 2017).

***SEPT5 (septin 5)*** - kodira protein vezikula i membrane; poseduje značajne funkcije u inhibiciji egzocitoze (Son et al., 2005) i moduliše dopaminsku neurotransmisiju (Barr et al., 2004). Visok nivo ekspresije gena *SEPT5* detektovan je u trombocitima i neuralnom tkivu (Yagi et al., 1998). Literaturni podaci ukazuju da smanjenje ekspresije gena *Sept5* u neuronima hipokampusu u toku razvića narušava rast aksona (Tsang et al., 2011). Pored toga, kod *Sept5* "knock-out" miševa detektovano je smanjenje socijalnih interakcija (Suzuki et al., 2009), dok povećana ekspresija ovog gena u hipokampusu ili amigdali povećava nivo aktivnih socijalnih interakcija kod miševa (Harper et al., 2012). Kod deteta sa homozigotnom delecijom *SEPT5* i *GP1BB* gena detektovan je Bernard-Soulier

sindrom, polimikrogirija desne moždane hemisfere, poremećaj razvoja govora i jezika, kao i poremećaj socio-emocionalnog razvoja (Bartsch et al., 2011).

***GP1BB (glycoprotein Ib beta polypeptide)*** - kodira glikoprotein GPIb $\beta$  koji je sastavni deo transmembranskog receptora na trombocitima za von Willebrand faktor (Sivapalaratnam et al., 2017). Ovaj gen je visoko eksprimiran u megakariocitima (Watkins et al., 2009) i ima funkciju u kontroli aktivnosti trombocita (Kunishima et al., 2003). Homozigotna delecija *SEPT5* i *GP1BB* gena prouzrokuje Bernard-Soulier sindrom, polimikrogiriju desne moždane hemisfere, poremećaj razvoja govora i jezika, kao i poremećaj socio-emocionalnog razvoja (Bartsch et al., 2011).

***TBX1 (T-box 1)*** - kodira T-boks homeodomen regulatorni protein za koji se smatra da je ključni faktor u etiologiji 22q11.2DS (Pan et al., 2015). Literaturni podaci ukazuju da su mutacije ovog gena dovoljne da izazovu većinu kliničkih manifestacija 22q11.2DS (Paylor et al., 2006). Mutacije u ovom genu detektovane su kod i nekoliko bolesnika sa fenotipom 22q11.2DS kod kojih nije detektovana mikrodelecija 22q11.2 (Zweier et al., 2007). Kod heterozigotnih *Tbx1* "null" miševa detektovane su kraniofacijalne malformacije, anomalije timusa, srčane mane i deformiteti paratiroidnih žlezda, slično malformacijama detektovanim kod bolesnika sa 22q11.2 (Lindsay et al., 2001). Pokazano je da je funkcionisanje ovog proteina neophodno za pravilnu kardiovaskularnu morfogenezu, razviće jednjaka i nepca (Pan et al., 2015). Pored toga, smanjen nivo ovog proteina kod miša dovodi do poremećaja u socijalnim interakcijama (Hiramoto et al., 2011).

***GNB1L (guanine nucleotide binding protein, beta 1-like)*** - kodira protein sličan beta subjednici G-proteina (Gong et al., 2000). Ovaj protein pripada familiji proteina koja ima bitne uloge u različitim ćelijskim procesima, kao što su progresija kroz ćelijski ciklus, signalna transdukcija, kontrola genske ekspresije i apoptoza (Ishiguro et al., 2010). Detektovano je da je ekspresija gena *GNB1L* relativno visoka u fetalnom mozgu i relativno niska u adultnom mozgu (Ishiguro

et al., 2010). Literaturni podaci ukazuju na asocijaciju između polimorfizama u genu *GNB1L* i rizika za pojavu šizofrenije, bipolarnog poremećaja i ASD (Williams et al., 2008). Takođe, detektovano je da je ekspresija ovog gena smanjena u prefrontalnom korteksu bolesnika sa šizofrenijom u poređenju sa ekspresijom detektovanom u kontrolnim uzorcima (Ishiguro et al., 2010).

**C22orf29 (Chromosome 22 Open Reading Frame 29)** – član Bcl-2 familije proteina; lokalizovan u mitohondrijama. Literaturni podaci ukazuju na funkciju u indukciji apoptoze (Zhang et al., 2012).

**TXNRD2 (Thioredoxin Reductase 2)** – kodira protein mitohondrija selenoprotein tioredoksin reduktazu 2 (Prasad et al., 2014). Pokazano je da *Txnrd2* "knockout" miševi umiru u toku embrionalnog razvića usled hematopoetskih poremećaja i srčanih mana (Sibbing et al., 2011). Sa druge strane, nedostatak proteina TXNRD2 kod ljudi dovodi do nedostatka glukokortikoida (Prasad et al., 2014). Literaturni podaci ukazuju da odsustvo funkcije ovog proteina narušava metabolički i funkcionalni integritet mitohondrija i rezultuje metaboličkim poremećajima i kontraktilnom disfunkcijom srca kod starijih miševa (Kiermayer et al., 2015). Mutacije u genu *TXNRD2* povezane su sa dilatativnom kardiomiopatijom (Sibbing et al., 2011).

**ARVCF (armadillo repeat gene deleted in Velo-Cardio-Facial syndrome)** - kodira protein član kateninske familije gena. Ekspresija ovog gena detektovana je u srcu, mišićima skeleta, plućima, mozgu, jetru, pankreasu i bubrezima (Sirotkin et al., 1997). Vezuje se za kadherine i ima ključnu ulogu u formiranju adherentnih veza između ćelija (Sirotkin et al., 1997). Literaturni podaci ukazuju na povezanost određenih genskih varijanti ovog gena sa rizikom za pojavu šizofrenije (Sim et al., 2012).

**TANGO2 (Transport And Golgi Organization 2 Homolog)** - Literaturni podaci ukazuju da smanjena ekspresija ovog gena prouzrokuje fuziju Goldžijevog



aparata sa endoplazmatičnim retikulomom (Lalani et al., 2016). Bi-alelske mutacije ovog gena detektovane su kod osoba sa rabdomiolizom, hipoglikemijom i hiperamonemijom (Lalani et al., 2016). Takođe, bi-alelske mutacije gena *TANGO2* identifikovane su i kod osoba sa encefalopatijom, aritmijama i kognitivnim deficitom (Kremer et al., 2016).

***mir-185*** – kodira mikroRNK 185. Ekspresija mikroRNK-185 i njenih ciljnih gena detektovana je u sinapsama neurona (Earls et al., 2012). Smanjena ekspresija ove mikroRNK doprinosi poremećaju razvoja dendrita i akcionih potencijala u neuronima hipokampusa (Xu et al., 2013). Podaci iz literature ukazuju da su ciljni geni ove mikroRNK geni kandidati za pojavu šizofrenije (Xu et al., 2013). Pored toga, pokazano je da ova mikroRNK utiče na razviće imunog sistema (Yu et al., 2010). Literaturni podaci ukazuju da mikroRNK 185 učestvuje u aktivaciji B ćelija (Yu et al., 2010). Pored toga mikroRNK 185 inhibira angiogenezu u humanim mikrovaskularnim endotelijalnim ćelijama (Yu et al., 2010). Smanjena ekspresija ove mikroRNK detektovana je u miokardijalnim ćelijama tokom hipertrofije srca (Kim et al., 2015).

***RANBP1 (RAN binding protein 1)*** - kodira Ran-vezujući protein-1 koji formira kompleks sa Ran GTPazom, uključenom u kontrolu procesa kao što je replikacija DNK, ulazak i izlazak iz mitoze, progresija kroz ćelijski ciklus, ulazak proteina u jedro i izlazak RNK iz jedra (Battistoni et al., 1997). Ovaj gen nije eksprimiran u neproliferišućim ćelijama; ekspresija se aktivira u toku G1/S tranzicije, a maksimalni nivo ekspresije se detektuje tokom S faze. Konstitutivna ekspresija gena *RanBP1* dovodi do inhibicije replikacije DNK, poremećaja izlaska ćelija iz mitoze, nemogućnosti dekondezacije hromatina tokom tranzicije od telofaze do interfaze (Battistoni et al., 1997). Literaturni podaci ukazuju da promene u ekspresiji ovog gena mogu da doprinesu izmeni neurogeneze (Paronett et al., 2015).

***ZDHHC8 (zinc finger DHHC- type containing 8)*** - kodira transmembransku palmitoiltransferazu (Mukai et al., 2004). Ovaj gen je eksprimiran u humanom

mozgu (Liu et al., 2002). Visok nivo ekspresije gena *ZDHHC8* detektovan je u korteksu i hipokampusu adultnog mozga miša (Mukai et al., 2004). Kod *ZDHHC8* "knockout" miševa detektovano je smanjenje dendritskih potencijala (Mukai et al., 2004). Takođe, podaci iz literature ukazuju da pojedine genske varijante ovog gena mogu dovesti do poremećaja u izvođenju finih pokreta očiju (Shin et al., 2010).

**CCDC188** (*coiled-coil domain-containing 188*) - nepoznata funkcija

**LINC00896** (*long intergenic non-protein-coding RNA 896*) – nepoznata funkcija

**mir-1306** – kodira mikroRNK 1306. Ekspimirana u mozgu (Hu et al., 2011). Podaci iz literature ukazuju da je 12 predikovanih ciljnih gena ove mikroRNK uključeno u Alchajmerovu bolest i neurodegenerativna oboljenja (Augustin et al., 2012).

**mir-3618** – kodira mikroRNK 3618. Ekspresija ciljnih gena ove mikroRNK detektovana je tokom razvića kardiovaskularnog sistema (Merico et al., 2014).

**COMT** (*Catechol-O-methyltransferase*) – kodira enzim katehol-O-metiltransferazu uključenu u degradaciju kateholamina dopamina, epinefrina i norepinefrina (Heinz i Smolka, 2006). Ovaj enzim reguliše metabolizam dopamina u prefrontalnom korteksu (Scheggia et al., 2012). Literaturni podaci ukazuju da polimorfizam Val158Met u genu *COMT* moduliše aktivnost katehol-O-metiltransferaze i utiče na kognitivnu funkciju. Kod osoba koje na oba alela imaju valin na poziciji 158 detektovana je veća aktivnost ovog enzima i niža dopaminergička transmisija u prefrontalnom korteksu u poređenju sa osobama koje na oba alela imaju metionin na poziciji 158 (Dauvilliers et al., 2015). Smanjena aktivnost enzima je povezana sa poboljšanjem radne memorije, izvršnog funkcionisanja i kontrole pažnje, ali i sa većim rizikom za pojavu anksioznih poremećaja (Heinz i Smolka, 2006). Pored uticaja na kogniciju,

pokazano je da COMT utiče i na emocionalne reakcije, uključujući procesiranje i regulaciju emocija (Farrell et al., 2012; Witte i Floel, 2012). Naime, pokazano je da osobe koje na oba alela poseduju metionin na poziciji 158 sporije i manje precizno procesiraju negativne emocije na osnovu ekspresije lica (Weiss et al., 2007) i imaju veće poteškoće u verbalizovanju osećanja (Swart et al., 2011). Literaturni podaci ukazuju da aktivnost COMT enzima utiče i na procesiranje bola, regulaciju sna, i na pojavu neurodegeneracije (Bastos et al., 2017).

***DGCR8 (DiGeorge syndrome critical region gene 8)*** - kodira subjedinicu mikroprocesorskog kompleksa neophodnog za biogenezu mikroRNK (Macias et al., 2013). Podaci iz literature ukazuju na značajne funkcije mikroRNK u diferencijaciji embrionalnih matičnih ćelija, organogenezi, kardiogenezi, razviću mozga i apoptozi (Kawahara et al., 2012). Kod miša model sistema za 22q11.2DS detektovan je poremećaj u biogenezi mikroRNK i pokazano je da haploinsuficijencija gena *DGCR8* može doprineti tom poremećaju preko smanjenja ekspresije mikroRNK (Forstner et al., 2013). Pored toga, uočeno je da miševi sa heterozigotnom delecijom gena *Dgcr8* imaju poremećaje radne memorije, deficite u obradi senzornih informacija i neurorazvojne poremećaje. Kod ovih miševa je detektovano smanjenje gustine kortikalnih neurona (Fenelon et al., 2011).

***TRMT2A (tRNA methyltransferase 2 homolog A)*** – kodira protein regulator ćelijskog ciklusa (Hicks et al., 2010). Literaturni podaci ukazuju na asocijaciju SNP-a rs1633445 ovog gena i rizika za pojavu poremećaja pažnje kod bolesnika sa šizofrenijom (Liu et al., 2007).

***mir-4761*** - kodira mikroRNK 4761. Nepoznata funkcija

***RTN4R (Reticulon 4 Receptor)*** - kodira NOGO receptor 1 koji funkcioniše kao inhibitor rasta aksona kod odraslih osoba (Zhang et al., 2008). Za ovaj receptor se vezuju tri inhibitora rasta aksona: Nogo-66, mijelin-asocirani glikoprotein i oligodendrocit-mijelin glikoprotein (David et al., 2008). Literaturni podaci ukazuju da je ovaj receptor eksprimiran u neuronima, kao i da moduliše odgovore

makrofaga tokom inflamacije nakon povrede perifernih nerava (David et al., 2008).

***DGCR6L (DiGeorge syndrome critical region gene 6 like)*** – kodira visoko homolognu funkcionalnu kopiju gena *DGCR6* sa razlikom u 7 amino kiselina (Edelmann et al., 2001). Literaturni podaci ukazuju da *DGCR6L* i *DGCR6* imaju redundantne funkcije (Edelmann et al., 2001). Ekspimiran je u fetalnom i adultnom tkivu (Edelmann et al., 2001).

***mir-1286*** - kodira mikroRNK 1286. Nepoznata funkcija

***USP41 (Ubiquitin-Specific-Processing Protease 41)*** – nepoznata funkcija

***LOC101927859*** - nepoznata funkcija

***mir-6816*** - kodira mikroRNK 6816. Nepoznata funkcija

***ZNF74 (zinc finger protein 74)*** – kodira protein matriksa jedra koji poseduje RNK-vezujuće osobine (Grondin et al., 1996). Ekspresija ovog gena detektovana je u toku embrionalnog razvića (tkiva poreklom od nervne kreste, neuroepitelijum kičmene moždine, zid plućne arterije, aorta, mozak), ali ne i u adultnim tkivima (Ravassard et al., 1999).

***SCARF2 (Scavenger Receptor Class F Member 2)*** – kodira receptor protein. Ekspimiran u branhijalnim i faringealnim lukovima, srcu, plućima, ovarijumu, placenti, folikulu dlake, koži i timusu (Anastasio et al., 2010). Homozigotne mutacije u ovom genu detektovane su kod bolesnika sa Van den Ende-Gupta sindromom (karakterišu ga kraniofacijalne i skeletne manifestacije) (Bedeschi et al., 2010).

***KLHL22 (Kelch-like family member 22)*** - kodira BTB-KELCH adapter protein koji reguliše hromozomsko poravnanje (Beck et al., 2013).

***MED15 (Mediator Complex Subunit 15)*** – kodira subjedinicu transkripcionog kofaktora (Mediator-a) koji ima ključnu ulogu u transkripciji eukariotskih gena (Schiano et al., 2014). Posедуje značajne funkcije u metabolizmu lipida i glukoze (Schiano et al., 2014). Podaci iz literature ukazuju da je *MED15* uključen u supresiju promena (indukovanih stresom) u transkripciji gena (Miller et al., 2012).

***CRKL (v-crk sarcoma virus CT10 oncogene (avian)-like)*** - kodira protein adapter (ten Hoeve et al., 1993) koji poseduje značajne uloge u hematopoetskim ćelijama (Guris et al., 2001). Kod miševa kojima nedostaje gen *CRKL* detektovani su poremećaji u razviću nervne kreste, što prouzrokuje poremećaje u razviću tkiva koja vode poreklo od kranijalnih ćelija nervne kreste i ćelija nervne kreste srca, kao i do poremećaja u razviću tkiva i organa čije razviće zavisi od ćelija nervne kreste (timus, tiroidne i paratiroidne žlezde) (Guris et al., 2001).

***SNAP29 (synaptosomal-associated protein 29 kDa)*** - kodira sinaptosomalni vezani protein od 25 kDa koji je uključen u fuziju membrane vezikula (Steehmaier et al., 1998). Ekspresija ovog proteina detektovana je u sinapsama, prevashodno u sinaptičkim vezikulama (Steehmaier et al., 1998). Podaci iz literature ukazuju na značajnu funkciju ovog proteina u endocitozi, egzocitozi, fagocitozi, autofagiji, kao i u epidermalnoj diferencijaciji (Pan et al., 2005). Povećana ekspresija gena *SNAP29* u presinaptičkim neuronima inhibira sinaptičku transmisiju, dok smanjenje ekspresije ovog gena povećava efikasnost sinaptičke transmisije (Pan et al., 2005). Ovi rezultati sugerišu da *SNAP29* funkcioniše kao negativni modulator oslobađanja neurotransmitera (Pan et al., 2005). Smanjena ekspresija gena *SNAP29* prouzrokuje CEDNIK sindrom (karakterišu ga teški poremećaji razvoja nervnog sistema i poremećaji u diferencijaciji epidermisa) (Sprecher et al., 2005).

***PI4KA (phosphatidylinositol 4-kinase type III $\alpha$ )*** – kodira fosfatidilinozitol 4 kinazu tipa III $\alpha$  koja katalizuje konverziju fosfatidilinozitola u fosfatidilinozitol-4-fosfat. Ekspresija ove kinaze je detektovana uglavnom u endoplazmatičnom

retikulumu (Ilboudo et al., 2014) i podaci iz literature ukazuju da je PI4KA neophodna za održavanje nivoa fosfatidilinozitol-4,5-bifosfata u plazma membrani (Bojjireddy et al., 2014). Farmakološka blokada i genetička inaktivacija ove kinaze dovode do smrti (Bojjireddy et al., 2014). Heterozigotne mutacije ovog gena mogu da prouzrokuju polimikrogiriju (dolazi do strukturnih promena mozga, uključujući cerebralni korteks, usled narušene migracije neurona) (Pagnamenta et al., 2015).

**SERPIND1** (*Serpin Family D Member 1*) – kodira inhibitor serin proteaze koji je uključen u inhibiciju ateroskleroze (Aihara et al., 2009). Pored toga, podaci iz literature ukazuju da je SERPIND1 inhibitor trombina u zidovima krvnih sudova (Aihara et al., 2009).

**AIFM3** (*apoptosis-inducing factor mitochondrion-associated 3*) – kodira protein mitohondrija (Mutharasan et al., 2011). Ekspresija gena *AIFM3* je detektovana u mozgu, debelom crevu, srcu, bubrezima, plućima, mišićima, jajnicima, pankreasu, placenti, tankom crevu i testisima (Xie et al., 2005). Podaci iz literature ukazuju da povećana ekspresija ovog gena indukuje kaspaza-zavisnu apoptozu (Xie et al., 2005).

**LZTR1** (*leucine-zipper-like transcription regulator 1*) – kodira protein lokalizovan u Goldžijevom aparatu koji pripada BTB-Kelch superfamiliji proteina (Frattini et al., 2013). Mutacije u ovom genu nađene su kod 22% glioblastoma tumora (Frattini et al., 2013). Podaci iz literature ukazuju da *LZTR1* funkcioniše kao tumor-supresor (Frattini et al., 2013). Mutacije u ovom genu detektovane kod bolesnika sa švanomatozom (Frattini et al., 2013), kao i kod nekih bolesnika sa Nunan sindromom (Yamamoto et al., 2015).

**THAP7** (*THAP domain-containing 7*) - kodira protein koji pripada THAP (engl. *Thanatos-associated protein*) familiji proteina. Podaci iz literature ukazuju da se ovaj protein vezuje za hromatin i reprimira transkripciju (Macfarlan et al., 2005).

***P2RX6 (Purinergic Receptor P2X 6)*** - kodira subjedinicu purinergičkog receptora (Collo et al., 1996). Ekspresija P2RX6 receptor proteina je detektovana u mozgu (adultnom i u toku embrionalnog razvića), enteričnim senzornim neuronima gastrointestinalnog trakta, bešici, bubrezima i timocitima (Yu et al., 2010). Ovaj protein povećava permeabilnost P2X2 receptora za kalcijum (Egan i Khakh, 2004). Pored toga, pokazano je da je ekspresija gena *P2RX6* povećana kod ishemijske bolesti srca (Banfi et al., 2005).

***SLC7A4 (Solute Carrier Family 7 Member 4)*** – kodira transporter koji pripada porodici proteina transportera katjonskog oblika aminokiselina (Sperandeo et al., 1998). Ovi transporteri predstavljaju glavnu rutu za ulazak aminokiselina u katjonskom obliku u većinu tipova ćelija (Sperandeo et al., 1998). Ekspresija gena *SLC7A4* je detektovana u mozgu, testisima i placenti (Sperandeo et al., 1998).

***mir-649*** - kodira mikroRNK 649. Nepoznata funkcija

***LRRC748*** - Nepoznata funkcija

***HIC2 (hypermethylated in cancer 2)*** – kodira regulatorni protein (Deltour et al., 2001). Podaci iz literature ukazuju da je ovaj protein neophodan za normalno razviće srca (Dykes et al., 2014). Hemizigotni gubitak gena *HIC2* prouzrokuje urođene srčane mane kod miša i perinatalnu smrt (Dykes et al., 2014). Rezultati istraživanja Dykes-a i saradnika ukazuju da regulatorni protein Hic2 funkcioniše kao represor transkripcije u srcu (Dykes et al., 2014).

## 2. CILJEVI

U literaturi postoje podaci o govorno-jezičkim i kognitivnim sposobnostima, kao i nivou socio-emocionalne zrelosti bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2, izvornih govornika engleskog jezika. Pretragom literature nije moguće pronaći podatke o ovim sposobnostima kod bolesnika sa 22q11.2DS izvornih govornika srpskog jezika i drugih južno-slovenskih jezika. Imajući u vidu specifičnost i kompleksnost srpskog jezika, kao i literaturne podatke koji ukazuju da se kašnjenje faza razvoja govora i jezika kod dece može odraziti na njihov kognitivni i celokupni psihosocijalni razvoj, cilj ove doktorske disertacija je analiza ovih sposobnosti kod bolesnika sa 22q11.2DS monolingvalnih govornika srpskog jezika. Kako bi se realizovao navedeni cilj istraživanja, definisani su specifični ciljevi:

1. Formiranje kohorte bolesnika (starosti 1-12 godina) sa fenotipskim karakteristikama 22q11.2DS (prisustvo KSM i još najmanje jedne od pet najčešćih fenotipskih karakteristika 22q11.2DS) kod koje će biti analizirano prisustvo ili odsustvo mikrodelecije 22q11.2.
2. Formiranje kohorte bolesnika (starosti 1-12 godina) sa nesindromskim KSM imajući u vidu literaturne podatke koji ukazuju da urođene srčane malformacije mogu da utiču na razvoj govora i jezika, kognitivnih i socio-emocionalnih sposobnosti.
3. Formiranje kontrolne grupe dece (starosti 1-12 godina) urednog govorno-jezičkog, socio-emocionalnog i kognitivnog razvoja, dobrog opšte zdravstvenog stanja, bez prisutnih neuroloških i psihijatrijskih oboljenja, urođenih srčanih oboljenja i drugih hroničnih bolesti.
4. Ispitivanje prisustva mikrodelecije 22q11.2 kod bolesnika sa fenotipskim karakteristikama 22q11.2DS.
5. Ispitivanje prisustva mikrodelecije 22q11.2 kod bolesnika sa nesindromskim KSM.



6. Ispitivanje prisustva mikrodelecije 22q11.2 kod roditelja bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2.
7. Upoređivanje govorno-jezičkih, kognitivnih i socio-emocionalnih sposobnosti bolesnika sa fenotipskim karakteristikama 22q11.2DS, bolesnika sa nesindromskim KSM i kontrolne grupe ispitanika.
8. Procenjivanje govorno-jezičkih i kognitivnih sposobnosti, kao i nivoa socio-emocionalne zrelosti bolesnika sa familijarnom formom 22q11.2DS.
9. Ispitivanje uticaja veličine mikrodelecije 22q11.2 na nivo govorno-jezičkog, socio-emocionalnog i kognitivnog razvoja bolesnika sa 22q11.2DS.
10. Ispitivanje interfamilijarne i/ili intrafamilijarne varijabilnosti u nivou razvoja govorno-jezičkih sposobnosti, kao i interfamilijarne varijabilnosti u nivou kognitivnih sposobnosti, kao i u nivou socio-emocionalne zrelosti bolesnika sa familijarnom formom 22q11.2DS.

Predloženo istraživanje predstavlja prvu studiju o govorno-jezičkim i kognitivnim sposobnostima i nivou socio-emocionalne zrelosti bolesnika sa 22q11.2DS, izvornih govornika srpskog jezika. Takođe, ovo je i prvo istraživanje o ovim sposobnostima kod govornika južno-slovenskih jezika. Utvrđivanje postojanja govorno-jezičke patologije kod bolesnika sa 22q11.2DS izvornih govornika srpskog jezika, vodilo bi ka formiranju protokola za ranu stimulaciju i tretman govorno-jezičkih poremećaja kod ove grupe bolesnika, što bi značajno unapredilo njihov kognitivni i celokupni psihosocijalni razvoj. Istraživanje navedenih sposobnosti kod bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2 i poređenje sa ovim sposobnostima kod bolesnika sa fenotipskim karakteristikama 22q11.2DS ali bez mikrodelecije 22q11.2 i bolesnika sa nesindromskim KSM, doprineće boljem razumevanju relativnog doprinosa mikrodelecije 22q11.2 nastanku poremećaja ovih sposobnosti.

## 3. MATERIJAL I METODE

### 3.1. *Ispitanici*

#### 3.1.1. Odabir bolesnika i saglasnost za učešće u istraživanju

Klinička evaluacija bolesnika je sprovedena u periodu od 2005 do 2017. godine, dok je ispitivanje govorno-jezičkih, socio-emocionalnih i kognitivnih sposobnosti bolesnika urađeno u periodu od 2015. do 2017. godine u Univerzitetnoj dečjoj klinici u Beogradu. Za ispitivanje ovih sposobnosti kod bolesnika primenjivana je baterija testova Instituta za eksperimentalnu fonetiku i patologiju govora (IEFPG) "Đorđe Kostić" u Beogradu. Molekularno-citogenetička ispitivanja primenom fluorescentne *in situ* hibridizacije (FISH) i metode višestrukog umnožavanja proba koje je zavisno od ligacije (MLPA) su rađena u Institutu za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo (IMGGI), Univerziteta u Beogradu.

Kriterijum za postavljanje dijagnoze 22q11.2DS bilo je prisustvo najmanje dve od pet glavnih fenotipskih karakteristika sindroma delecije 22q11.2: KSM, facijalna dismorfija, hipokalcemija, rascep nepca i/ili usne i hipoplazija timusa. Na osnovu rezultata dobijenih primenom FISH i MLPA metoda, bolesnici su svrstani u dve eksperimentalne grupe (E):

E1 - deca sa fenotipskim karakteristikama 22q11.2DS (KSM i još najmanje jedna od pet glavnih fenotipskih karakteristika 22q11.2DS) kod kojih je mikrodelecija 22q11.2 detektovana FISH i/ili MLPA metodom. Ova grupa je obuhvatala 22 bolesnika, od kojih 15 muškog pola i 7 bolesnika ženskog pola.

E2 - deca sa fenotipskim karakteristikama 22q11.2DS (KSM i još najmanje jedna od pet glavnih fenotipskih karakteristika 22q11.2DS) kod kojih mikrodelecija 22q11.2 nije detektovana FISH i/ili MLPA metodom. Ova grupa je obuhvatala 22 bolesnika, od kojih 15 bolesnika muškog pola i 7 bolesnika ženskog pola.

Imajući u vidu literaturne podatke koji ukazuju da urođene srčane malformacije mogu da utiču na razvoj govora i jezika, kao i na razvoj kognitivnih

i socio-emocionalnih sposobnosti (Marino et al., 2012), istraživanjem su bila obuhvaćena i deca sa nesindromskim KSM kod kojih mikrodelecija 22q11.2 nije detektovana FISH i/ili MLPA metodom. Ovi bolesnici su svrstani u treću eksperimentalnu grupu (E3). Ova grupa je obuhvatala 22 bolesnika od kojih je 14 bolesnika bilo muškog pola i 8 bolesnika ženskog pola.

Kontrolnu grupu (K) činili su ispitanici urednog govorno-jezičkog, socio-emocionalnog i kognitivnog razvoja, dobrog opšteg zdravstvenog stanja, bez prisutnih neuroloških i psihijatrijskih oboljenja, urođenih srčanih oboljenja i drugih hroničnih bolesti. Ispitanici su bili istog hronološkog uzrasta kao bolesnici iz grupa E1, E2 i E3. Ova grupa je obuhvatala 22 ispitanika od kojih je 14 ispitanika bilo muškog pola i 8 ispitanika ženskog pola.

Na osnovu uvida u postojeću medicinsku dokumentaciju, bolesnici koji su imali oštećenje sluha i/ili odsustvo govora bili su isključeni iz istraživanja.

Bolesnici su bili uzrasta od 1 do 12 godina. Odnos polova, uzrast, kao i socio-ekonomski status bolesnika među grupama je bio približno ujednačen.

Roditelji/staratelji svih bolesnika obavješteni su o načinu, razlozima i povoljnostima sprovođenja ovog istraživanja, te je svaki roditelj/staratelj dao pismenu saglasnost za učešće u studiji. Predočeno im je da u svakom momentu mogu povući svoju saglasnost, ali to pravo niko od njih nije iskoristio. Ovo istraživanje je odobreno od strane Etičkog odbora Univerzitetske dečje klinike i Etičkog odbora IEFPG.

### ***3.2. Biološki materijal***

Za izolaciju genomske DNK, kao i za kultivisanje limfocita periferne krvi za pripremu citogenetičkih preparata korišćena je periferna krv bolesnika. MLPA analiza rađena je na genomskoj DNK bolesnika, dok su citogenetički preparati korišćeni za FISH. Volumen uzorkovane krvi je bio 4,5 ml uz dodatak antikoagulansa (natrijum citrat za izolaciju genomske DNK, heparin za pripremu citogenetičkih preparata).

### **3.3. Metode**

#### **3.3.1. Klinička ispitivanja**

U cilju odabira bolesnika za učešće u studiji, sprovedena su sledeća klinička ispitivanja i prikupljeni podaci iz medicinske dokumentacije:

- Anamneza i pedijatrijski pregled
- Kompletna krvna slika
- Biohemijski pregled krvi koji je uključivao i određivanje vrednosti serumskog kalcijuma
- Ultrazvučni pregled srca
- Ultrazvučni pregled abdomena
- Određivanje vrednosti paratiroidnog hormona u krvi kod bolesnika koji su imali verifikovanu hipokalcemiju
- ispitivanja prisustva ili odsustva rascepa nepca (primarni/sekundarni/submukozni)

T ćelijska deficijencija i/ili operativni nalaz odsustva timusa uzet je kao kriterijum za hipoplaziju timusa.

#### **3.3.2. Detekcija mikrolelecije 22q11.2 primenom FISH metode**

Za detekciju mikrolelecije 22q11.2 kod bolesnika grupa E1, E2 i E3 korišćena je molekularno-citogenetička FISH metoda, koja predstavlja "zlatni standard" za detekciju ove mikrolelecije (Fernandez et al., 2005; Stachon et al., 2007). FISH metoda se zasniva na hibridizaciji fluorescentno obeležene DNK probe i odgovarajuće komplementarne ciljne DNK na preparatima metafaznih hromozoma ili interfaznih jedara; nakon formiranja nastali hibridi se vizualizuju korišćenjem fluorescentnog mikroskopa (Brunet et al., 2006). Za analizu su korišćene komercijalno dostupne FISH probe (Vysis): lokus-specifična proba TUPLE1, specifična za region 22q11.2 (HIRA lokus), kao i kontrolna ARSA proba, specifična za telomerni region hromozoma 22 (22q13.3). TUPLE1 proba je bila obeležena crvenim fluorescentnim obeleživačem (SpectrumOrange

bojom), dok je kontrolna ARSA proba bila obeležena zelenim fluorescentnim obeleživačem (SpectrumGreen bojom). TUPLE1 proba hibridizuje sa lokusom unutar regiona 22q11.2 i omogućava detekciju mikrodelecije veličine i 1,5Mb i 3Mb. Kod svakog bolesnika analizirano je najmanje 30 mitozu u metafazi ćelijskog ciklusa.

Citogenetički preparati za FISH analizu pripremljeni su u Univerzitetnoj dečjoj klinici u Beogradu. Nakon pripreme preparata, dijamantskom iglom je obeleženo hibridizaciono polje koje je bilo odgovarajuće čistoće i mitotskog indeksa. Posle toga, preparati su uronjeni u rastvor (2xSSC/0,5% NP-40 pH 7.0) 30 minuta na 37°C. Zatim je urađena dehidracija preparata u seriji hladnih etanola (2 minuta u 70% etanolu, 2 minuta u 80% etanolu i 2 minuta u 95% etanolu), a nakon toga i sušenje na sobnoj temperaturi. Denaturacija DNK hromozoma fiksiranih na mikroskopskoj pločici urađena je u denaturacionom rastvoru (70% formamid/2xSSC pH 7,0-8,0) 5 minuta na 73°C. Nakon denaturacije, usledila je dehidracija preparata u seriji hladnih etanola (1 minut u 70% etanolu, 1 minut u 85% etanolu i 1 minut u 95% etanolu) i sušenje na sobnoj temperaturi. Za vreme sušenja preparata, pripremane su fluorescentne probe (TUPLE1 i ARSA) za hibridizaciju, odnosno u mikrotubu je dodato 7 µl pufera za hibridizaciju (LSI/WCP), 2 µl ddH<sub>2</sub>O i 1 µl smeše TUPLE1 i ARSA probe. Probe su denaturisane na 73°C 5 minuta, nakon čega je mikrotuba stavljena odmah na led, kako bi se sprečila renaturacija lanaca DNK proba. Denaturisane probe su, zatim, nanešene na pokrovno staklo. Ovo pokrovno staklo je pokriveno obeleženim hibridizacionim poljem, višak probe je istisnut i hibridizaciono polje je zatopljeno gumom. Hibridizacija se odvijala preko noći (12-16h) u vlažnoj komori na 37°C. Nakon hibridizacije pokrovno staklo je odstranjeno i višak probe i nespecifično vezana proba su uklonjeni inkubacijom 2 minuta na 73°C u rastvoru 0.4xSSC/0.3% NP-40 i inkubacijom 30 sekundi na sobnoj temperaturi u rastvoru 2xSSC/0.1% NP-40. Usledilo je sušenje u mraku na sobnoj temperaturi. Posle sušenja hromozomi su bojani pomoću fluorescentne boje 4',6'-diamidino-2-fenilindol (DAPI) (0,8 µl koncentracije 100 µg/ml) koja je pomešana sa 20 µl "VECTASHIELD Mounting" medijuma. Za vizualizaciju signala korišćen je

fluorescentni mikroskop (Olympus BX51) uz primenu tri filtera za vizualizaciju DAPI, SpectrumGreen i SpectrumOrange boja i softvera CytoVision 7.3.1.

### **3.3.3. Izolacija genomske DNK**

U mikrotubu sa 400  $\mu$ l periferne krvi dodato je 700  $\mu$ l pufera za lizu (sastav: 10,95% saharoza, 10mM TrisHCl pH 7.5, 1% Triton X-100, 5 mM MgCl<sub>2</sub>). Nakon resuspendovanja ćelija krvi u puferu za lizu, usledilo je centrifugiranje u mikrofugi 30 sekundi na 13200 rpm (engl. *rotations per minute*). Nakon centrifugiranja supernatant je uklonjen, a u talog je dodato 1 ml pufera za lizu. Nakon resuspendovanja i ponovnog centrifugiranja 30 sekundi na 13200 rpm, supernatant je uklonjen, talog je resuspendovan u 300  $\mu$ l pufera (sastav: 10 mM TrisHCl pH 8, 0,4 M NaCl, 2 mM EDTA pH 8) i dodato je 10  $\mu$ l 20% SDS, 10  $\mu$ l proteinaze K (20 mg/ml) i 20  $\mu$ l ddH<sub>2</sub>O. Nakon digestije u trajanju od 30 minuta na 56°C, dodato je 120  $\mu$ l 5M NaCl i usledilo je mešanje od 30 sekundi i centrifugiranje 3 min na 13200 rpm. Supernatant koji sadrži solubilnu DNK je prebačen u novu mikrotubu i dodato je 1 ml hladnog apsolutnog etanola. Nakon pažljivog mešanja usledilo je centrifugiranje 2 min na 13200 rpm. Dobijeni supernatant je uklonjen, na talog je dodato 1 ml 70% etanola. Nakon mešanja i centrifugiranja 2 minuta na 13200 rpm, supernatant je uklonjen i talog je osušen pod lampom. Nakon sušenja talog je resuspendovan u 50  $\mu$ l ddH<sub>2</sub>O.

### **3.3.4. Provera kvaliteta izolovane genomske DNK**

Provera kvaliteta DNK je vršena na 1% gelu od agaroze. Kao pufer za elektroforezu i pripremu gelova korišćen je 1x tris-acetat-EDTA (TAE) pufer (40 mM Tris baza, 20 mM glacijalna sirćetna kiselina, 1 mM EDTA pH 8,0). U gel je dodavan etidijum bromid (koncentracije 0.5  $\mu$ g/ $\mu$ l) koji se interkalira u DNK i na taj način omogućava vizualizaciju DNK pod UV svetlom. Kao marker za procenu kvaliteta DNK korišćena je DNK  $\lambda$  bakteriofaga.

### 3.3.5. Detekcija mikrodelecije 22q11.2 primenom MLPA metode

MLPA (engl. *multiplex ligation-dependent probe amplification*) je molekularno-genetička metoda kojom je istovremeno moguće utvrditi broj kopija do 50 različitih DNK sekvenci (Grandone et al., 2016). MLPA reakcija se sastoji od nekoliko koraka: denaturacije DNK, hibridizacije MLPA proba za ciljne sekvence, ligacije proba, PCR (lančana reakcija polimeraze) amplifikacije ligiranih MLPA proba, razdvajanja amplifikovanih produkata kapilarnom elektroforezom i analize podataka (Stuppia et al., 2012).

Za MLPA analizu su bila korišćena tri kita: SALSA P250-A1 MLPA DiGeorge sindrom kit (MRC Holland), SALSA P250-B2 MLPA DiGeorge sindrom kit (MRC Holland) i SALSA MLPA P245-B1 kit za mikrodelecione sindrome. SALSA P250-A1 MLPA kit sadrži 57 proba od kojih je 30 proba specifično za region 22q11.2 (14 od 30 proba je specifično za TDR koji obuhvata region između LCR A i D), 18 proba specifičnih za dodatnih pet genomskih lokusa (4q34-qter, 8p23, 9q34.3, 10p15, 17p13.3) čije se promene u broju kopija u literaturi povezuju sa nastankom fenotipa sličnog fenotipu karakterističnom za 22q11.2DS, i 9 kontrolnih proba koje služe za proveru količine i kvaliteta DNK uzorka. SALSA MLPA P250-A1 omogućava karakterizaciju pozicije i veličine 22q11.2 mikrodelecije, kao i detekciju kriptičnih mikrodelecija 22q11.2 regiona. SALSA P250-B2 MLPA DiGeorge sindrom kit (MRC Holland) kit sadrži takođe 57 proba od kojih je 29 proba specifično za region 22q11.2, 19 proba specifično za dodatnih pet genomskih lokusa (22q13, 4q, 8p, 10p, 17p) čije se promene u broju kopija u literaturi povezuju sa nastankom fenotipa sličnog fenotipu karakterističnom za 22q11.2DS, i 9 kontrolnih proba koje služe za proveru količine i kvaliteta DNK uzorka. SALSA MLPA P245-B1 kit za mikrodelecione sindrome sadrži 50 proba od kojih je 5 proba specifično za region 22q11.2.

U mikrotube je dodato 50 ng ispitivane ili kontrolne genomske DNK u finalnoj zapremini od 5 µl, a zatim su uzorci denaturisani 5 minuta na 98°C. Nakon toga, na temperaturi od 25°C u mikrotube sa uzorcima je dodato 1,5 µl MLPA pufera (KCl, Tris-HCl, EDTA, PEG-6000, pH 8,5) i 1,5 µl smeše MLPA proba. Posle toga, usledila je inkubacija uzoraka 1 minut na 95°C, a zatim

hibridizacija preko noći (oko 16h) na 60°C. Nakon hibridizacije, usledila je reakcija ligacije proba. Pripremljena je ligaciona smeša koja je po jednom uzorku sadržavala 25 µl ddH<sub>2</sub>O, 3 µl ligaza pufera A (koenzim nikotinamid adenin dinukleotid (NAD)), 3 µl ligaza pufera B (Tris-HCl, nejonski deterdžent, MgCl<sub>2</sub>, pH 8,5) i 1 µl ligaze; ligaciona smeša je dodata u uzorke na 54°C, a zatim je usledila inkubacija uzoraka 15 minuta na 54°C. Nakon isteka 15 minuta, ligaza je inaktivirana inkubacijom 5 minuta na 98°C. Po inaktivaciji ligaze usledila je amplifikacija ligiranih proba. Pripremljena je PCR smeša koja je po jednom uzorku sadržavala 7,5 µl ddH<sub>2</sub>O, 2 µl SALSA oligonukleotida (2 oligonukleotida - jedan od oligonukleotid je bio fluorescentno obeležen) i 0,5 µl SALSA polimeraze. Na sobnoj temperaturi u uzorke je dodata PCR smeša. Nakon toga, usledilo je 35 ciklusa PCR umnožavanja (ciklusi su se sastojali od 30 sekundi denaturacije na 95°C, 30 sekundi renaturacije na 60°C i 60 sekundi elongacije na 72°C). Zatim je usledila završna elongacija 20 minuta na 72°C. Amplifikovani produkti su razdvojeni kapilarnom elektroforezom. PCR smeša (0,7 µl) je pomešana sa 9 µl dejonizovanog formamida (engl. HiDi formamide) i 0,2 µl standarda veličine (Gene Scan-500 LIZ Size Standard). Nakon toga, smeša je inkubirana 3 minuta na 86°C, prebačena na led 2 minuta i naneta na aparat za automatsko sekvenciranje 3130 Genetic Analyser (Applied Biosystems). Podaci dobijeni nakon razdvajanja amplifikovanih produkata kapilarnom elektroforezom (elektroferogrami) su analizirani primenom "Coffalyzer" softvera (MRC Holland). Visina pika svakog amplifikovanog produkta predstavlja količinu detektovane fluorescencije, odnosno predstavlja količinu svakog amplifikovanog produkta. Količina svakog amplifikovanog produkta odražava broj kopija analizirane sekvence. Prilikom softverske obrade, relativna visina pika svakog amplifikovanog produkta ispitivanog uzorka je poređena sa relativnom visinom pika svakog amplifikovanog produkta različitih kontrolnih uzoraka. Ovo poređenje omogućava utvrđivanje da li je došlo do delecija ili duplikacija analiziranog genomskog regiona. Naime, delecija jedne ili više ciljnih sekvenci je vidljiva kao relativno smanjenje visine pika, dok povećanje relativne visine pika odražava amplifikaciju. Nakon softverske obrade preporučene, empirijski definisane granične vrednosti (engl. *thresholds*) su korišćene za određivanje broja



kopija analizirane sekvence - dobijene vrednosti ispod 0,7 ukazivale su na hemizigotnu deleciju analiziranog regiona, a vrednosti iznad 1,3 su ukazivale na hemizigotnu duplikaciju analiziranog regiona (ukoliko je normalan status diploidan).

### **3.3.6. Procena govorno-jezičkih, kognitivnih i socio-emocionalnih sposobnosti**

Za procenu određenih podsistema govorno-jezičkih sposobnosti, socio-emocionalnog i kognitivnog razvoja bolesnika sa kliničkim karakteristikama 22q11.2DS korišćena je dostupna medicinska dokumentacija iz istorije bolesti bolesnika, podaci dobijeni od roditelja/staratelja (porodična i lična anamneza vezana za usvajanje i razvoj govora), kao i rezultati postignuća bolesnika na testovima iz baterije testova Instituta za eksperimentalnu fonetiku i patologiju govora. Bolesnici su unutar svake grupe na osnovu uzrasta bili svrstani u 3 podgrupe (od 1 do 3 godine starosti, 3 - 5,5 godina starosti i od 5,5 do 12 godina starosti). Primena određenog testa zavisila je od uzrasta i nivoa razvijenosti govora i jezika deteta (npr. kod bolesnika starosti 6 godina čiji procenjeni nivo govorno-jezičkog razvoja ne odgovara uzrastu, tj. odgovara uzrastu deteta od 3 godine, nije primenjivan test za procenu glasovne analize i sinteze reči).

Kako bi se procenio govorno-jezički, kognitivni i socio-emocionalni status bolesnika primenjene su tri grupe testova:

- Testovi za procenu govorno-jezičkog statusa (Skala za procenu psihofizioloških sposobnosti deteta starosti od 0-7 godina (za primenu od rođenja do 7 godine starosti) - podtest govor, Globalni artikulacioni test, Test govorno-jezičke produkcije - "Strip priča", Test za ispitivanje govorne razvijenosti (Test definicija i opozita), Test za procenu verbalnog pamćenja i Test za procenu glasovne analize i sinteze reči)

- Testovi za procenu senzomotornog i psihomotornog razvoja sa akcentom na grafomotorni razvoj (Skala za procenu psihofizioloških sposobnosti deteta starosti od 0-7 godina - podtest senzomotorni razvoj, Test oralne praksije i Test za procenu vizuelne percepcije)

- Testovi za procenu kognitivnog i socio-emocionalnog razvoja (Test Crtež ljudske figure, Skala za procenu psihofizioloških sposobnosti deteta starosti od 0-7 godina - podtest socio-emocionalno ponašanje)

Ovi testovi su razvijeni u Institutu za eksperimentalnu fonetiku i patologiju govora (Kostic, 1983; Stevanković, 1993; Stuppia et al., 2012; Subota, 2003; Vasić, 1980).

Navedeni testovi se koriste u kliničkoj praksi Instituta za eksperimentalnu fonetiku i patologiju govora već 30 godina za procenu govorno-jezičkih, kognitivnih i socio-emocionalnih sposobnosti. Neophodno je naglasiti da testovi u ovoj studiji nisu imali dijagnostički značaj, već su primenjivani u svrhu međusobnog poređenja govorno-jezičkih, kognitivnih i socio-emocionalnih sposobnosti eksperimentalnih grupa i kontrolne grupe.

### **3.3.6.1. Testovi za procenu govorno-jezičkih sposobnosti**

#### ***3.3.6.1.1. Skala za procenu psihofizioloških sposobnosti deteta starosti od 0-7 godina (Subota, 2003)***

Skala za procenu psihofizioloških sposobnosti deteta starosti od 0-7 godina (Prilog 1) je primenjivana u cilju procene govorno-jezičkog, senzomotornog i socio-emocionalnog razvoja deteta u odnosu na hronološki uzrast deteta i ostale sfere razvoja. Ovim testom procenjivana je koordinacija govorne muskulature, razvoj slušne sposobnosti i auditivne percepcije, razvoj vokala i konsonanata, razvoj receptivnog i ekspresivnog jezika, motorna koordinacija ruku, vizuo-motorna percepcija, grafomotorni razvoj, kao i socio-emocionalno ponašanje kao posledica učenja (na koji način dete usvaja nova saznanja i da li je usvajanje efikasno).

Skala za procenu psihofizioloških sposobnosti deteta sadrži podskale specifične za određeni hronološki uzrast. Pri izvođenju testa ispitivač procenjuje da li dete razume zadate naloge, da li ih izvršava i kako ih izvršava u zavisnosti od njegovog hronološkog uzrasta. Pri izvedbi testa koriste se drvene bojice, rotor od

tri elementa (krug, trougao, kvadrat koje ispitanik stavlja u osnovnu podlogu), kocke različite veličine i boje, slike-slagalice od 3 do 6 delova, kao i slikovni materijal za imenovanje predmeta i radnji. Od ispitanika se prilikom izvođenja testa traži da izvrši određene naloge, kao što je imenovanje boja, da izbroji kocke, poređa kocke po veličini, stavi ih ispod/iznad stola, na/u ruku; na ovaj način ispitivač dolazi do informacija (kao što su da li ispitanik razlikuje boje, da li ih imenuje, da li ima pojam broja, da li zna komparaciju prideva, da li ima aktivnu i pasivnu upotrebu predloga na, u, ispod, iznad) bitnih za procenu psihofizioloških sposobnosti deteta. Podaci o pojedinim sposobnostima koje se ne mogu ispitati u test situaciji, a koje se odnose na senzomotorni i socio-emocionalni razvoj, dobijaju se od roditelja i zapisuju.

Kod svakog od tri segmenta psihofiziološkog razvoja sabirani su tačni odgovori. Broj tačnih odgovora je preračunavan u odnosu na 100%, te je na taj način dobijen procentualni skor pozitivno ocenjenih ispitivanih jedinica na testu predviđenom za određeni hronološki uzrast. Na osnovu ovog podatka izračunavan je procenjeni nivo govorno-jezičkog razvoja (PNGJ), procenjeni nivo senzomotornog razvoja (PNSM) i procenjeni nivo socio-emocionalne zrelosti (PNSE) na sledeći način:

PNGJ = hronološki uzrast u mesecima pomnožen sa procentualnim skorom pozitivno ocenjenih ispitivanih jedinica na podtestu za procenu govorno-jezičkog razvoja predviđenom za taj hronološki uzrast (npr. dete starosti od 5 godina (60 meseci) koje ima 75% pozitivno ocenjenih ajtema, ima procenjeni nivo razvoja 45 meseci (60 meseci x 0,75), odnosno njegov procenjen govorno-jezički razvoj odgovara detetu starosti od 3 godine i 9 meseci)

PNSM = hronološki uzrast u mesecima pomnožen sa procentualnim skorom pozitivno ocenjenih ispitivanih jedinica na podtestu za procenu senzomotornog razvoja predviđenom za taj hronološki uzrast

PNSE = hronološki uzrast u mesecima pomnožen sa procentualnim skorom pozitivno ocenjenih ispitivanih jedinica na podtestu za procenu socio-emocionalnog razvoja predviđenom za taj hronološki uzrast

Na osnovu procenjenih nivoa razvoja preračunavan je relativni nivo govorno-jezičkog razvoja (RNGJ), relativni nivo senzomotornog razvoja (RNSM) i relativni nivo socio-emocionalne zrelosti (RNSE) prema formuli:

$$\text{RNGJ} = 1 - (\text{hronološki uzrast u mesecima} - \text{PNGJ}) / \text{hronološki uzrast u mesecima}$$
$$\text{RNSM} = 1 - (\text{hronološki uzrast u mesecima} - \text{PNSM}) / \text{hronološki uzrast u mesecima}$$
$$\text{RNSE} = 1 - (\text{hronološki uzrast u mesecima} - \text{PNSE}) / \text{hronološki uzrast u mesecima}$$

Test Skala za procenu psihofizioloških sposobnosti deteta i njegovi podtestovi za decu hronološkog uzrasta starosti od 0-7 godina su preuzeti iz poznatih standardizovanih razvojnih skala kao što su Andersonova skala (Andersen, 1989), Bruner-Lezine skala razvojnog kvocijenta (Bruner, 1983a), Minhenska skala razvoja (Hellbrügg, 1995) i Vekslerova skala (Wechsler, 2014).

### **3.3.6.1.2. Globalni artikulacioni test (Kostic, 1983)**

Globalni artikulacioni test (Prilog 2) je primenjivan za procenu kvaliteta izgovora glasova srpskog jezika. Primenom ovog testa evidentiraju se odstupanja artikulacije u odnosu na norme predviđene za određeni uzrasni period.

Test se sastoji od 30 akcentovanih reči u kojima su ispitivani glasovi na inicijalnoj poziciji u reči (konsonanti) ili na drugoj poziciji u reči (vokali). Procena kvaliteta izgovora glasova primenom Globalnog artikulacionog testa se zasniva na audio-vizuelnoj evaluaciji; dete izgovara reč nakon što je ispitivač izgovori. Kvalitet izgovora se vrednuje ocenama od 1 do 7. Glasovi čiji izgovor je u skladu sa predviđenim normama za određeni hronološki uzrast označavaju se ocenama 1, 2 ili 3, zavisno od stepena njihovog kvaliteta. Glasovi ocenjeni ocenom 4 jedva primetno odstupaju od normale (granični izgovor), i to često zbog lakog obezvučavanja, slabe nazalizacije, slabijeg izgovora ili malog artikulacionog pomeranja. Glasovi ocenjeni ocenom 5 su distorzovani. Takvi glasovi su znatnije obezvučeni, nazalizovani, labavo izgovoreni sa neodgovarajućom eksplozijom ili šumom, umekšani, izgovoreni interdentalno

(sigmatizam), lateralno, ali se i pored oštećenja mogu prepoznati. Ocnom 6 se ocenjuju glasovi koji toliko odstupaju od pravilnog izgovora da se van konteksta ne mogu prepoznati. Izgovor takvih glasova pripada distorzijama težeg stepena. Ocnom 7 ocenjuju se glasovi koji se omituju (7o, ne izgovaraju se) ili supstituišu (7s, zamenjuju nekim drugim glasom).

Po završenom testiranju, sabiran je ukupan broj adekvatno izgovorenih glasova, kao i ukupan broj distorzija, omisija i supstitucija.

### ***3.3.6.1.3. Test govorno-jezičke produkcije - "Strip priča" (Kostic, 1983; Vasić, 1980)***

Test govorno-jezičke produkcije (Prilog 3) je primenjivan za procenu govorno-jezičke razvijenosti. Ovim testom procenjivana je adekvatnost rečnika, gramatike i sintakse, mogućnost logičkog povezivanja slika i njihovog tumačenja.

Test se izvodi korišćenjem priče u slikama, tzv. strip priče koja omogućava spontano izražavanje zapažanja, samostalnu jezičku formulaciju, povezivanje i interpretaciju različitih događaja kroz spontano izlaganje. U okviru testa su četiri slike u sledu, međusobno povezane redosledom događaja. Slike se postavljaju ispred deteta i detetu se kaže da pogleda pažljivo u slike i da opiše šta je prikazano na slikama. Odgovori se stenografski zapisuju (sve što dete kaže, čak i ponavljanje reči ili fraze). Ukoliko dete nije u stanju da samostalno ispriča priču, detetu se postavljaju pitanja (npr. Šta je ovde prikazano? Šta se desilo posle toga?) koja se takođe beleže. Na osnovu zabeleženih odgovora dobijeni su podaci o ukupnom broju izgovorenih reči, o ukupnom broju izgovorenih rečenica (gramatički pravilnih i nepravilnih), kao i podatak o tome da li je ispitanik razumeo postavljena pitanja u vezi sa radnjom na slici.

#### **3.3.6.1.4. Test za ispitivanje govorne razvijenosti (Test definicija i opozita) (Kostić, 1983; Vasić, 1980)**

Test za ispitivanje govorne razvijenosti (Prilog 4) se sastoji iz dva testa: testa definicija i testa opozita.

Test definicija je upotrebljavan za procenu toka govornog razvoja kod dece starosti od 3-14 godina. Primenom ovog testa se dobijaju kvantitativni i kvalitativni podaci o razvijenosti rečnika deteta, kao i o semantičkom i leksičkom nivou razvoja. Ovaj test se sastoji iz pet najfrekventnijih konkretnih i apstraktnih imenica u dečjem vokabularu (majka, kuća, čovek, sunce, život). Ispitanicima se postavljaju pitanja npr. "Šta je majka?", a dobijeni odgovor se beleži u formularu testa u potpunosti i celini prema navodu ispitanika. Na osnovu testa definicije dobija se podatak o nivou zrelosti odgovora, odnosno pripadnost dobijene definicije određenoj kategoriji. Razlikuje se nekoliko kategorija definicija i svaka od njih se vrednuje ocenama od 0 do 8:

0 - omisije - odsustvo odgovora

1 – eholalije - ponavljanje pitanja ili samo reči koja treba da se definiše

2 - pogrešni odgovori - odgovori koji nemaju veze sa osnovnim pojmom (npr. Sunce je oblak)

3 - funkcionalne definicije - odgovori u kojima se daje funkcija predmeta, tj. šta radi, čemu služi, kome koristi pojam koji se definiše (npr. U kući se živi)

4 - literarne definicije - tipične su za školsku populaciju; to je naučeni tip definicije (npr. kada dete kaže: Čovek su ljudi, ljudsko biće)

5 - deskriptivne definicije - sastoje se u isticanja bilo kog svojstva pojma koji se definiše (npr. kada dete kaže: Čovek ima glavu, ruke, noge)

6 - logičke definicije – imenice se definišu samo sa opštim pojmom (npr. kada dete kaže: Sunce je planeta)

7 - logičke definicije sa specifičnom karakteristikom, tj. karakterističnom osobinom po kojoj je dati predmet prepoznatljiv i po kojoj se dati predmet ili pojam razlikuju od drugih (npr. kada dete kaže: Sunce daje svetlost i toplotu)

8 - potpune logičke definicije koje u sebi sadrže i opšti pojam i svojevrsno svojstvo (npr. kada dete kaže: Sunce je nebesko telo (zvezda) koje greje i daje svetlost)

Test opozita je upotrebljavan za procenu sposobnosti usvajanja značenja pridevskih suprotnosti, kao i za procenu tempa usvajanja suprotnosti prideva sa konkretnim i apstraktnim značenjem. Test opozita se sastoji iz četiri prideva koji ulaze u prvih 50 najfrekventnijih u srpskom jeziku (veliki, dobar, crn, slobodan). Prema rečniku savremenog srpskog jezika (Vasić, 1980) na uzrastu od tri godine dete bi trebalo da koristi ove prideve u komunikaciji, kao i da razume značenja njihovih suprotnosti. Test se sastoji u tome da ispitivač izgovara pridev, uz predhodno objašnjenje da se od ispitanika očekuje da kaže koja reč je suprotna od izgovorene, npr. "Šta je suprotno od... (veliki, dobar...)" Ukoliko dete nije razumelo postavljeno pitanje ispitivač formuliše pitanje na sledeći način, npr. "Neko je veliki (dobar, crn, slobodan), a neko je.....?". Svaki odgovor se vrednuje određenom ocenom:

0 - omisija (nema odgovora)

1 - eholalija (ponavlja zadati pridev)

2 - pogrešan odgovor (npr. kada dete kaže: velika je lopta)

3 - sintagmatski odgovor (npr. kada dete kaže: nije dobar)

4 - drugi pridev suprotnog značenja (npr. kada dete kaže: manji, nedobar, nevaljao, neslobodan)

5 - tačan odgovor (npr. kada dete kaže: mali, zao, loš, rđav, beo, bel, zatvoren)

### ***3.3.6.1.5. Test za procenu verbalnog pamćenja (Kostić, 1983)***

Test za procenu verbalnog pamćenja (Prilog 5) u ovoj studiji je upotrebljavan za ispitivanje neposrednog verbalnog pamćenja. Pored toga, ovim testom je procenjivan opseg auditivne percepcije (govorna percepcija verbalnih jezičkih stimulusa (simbola)). U okviru testa je 55 verbalnih podsticaja raspoređenih prema težini zahteva u 6 grupa (u okviru prve grupe su slogovi, u okviru druge grupe su dvosložne smislene reči, treće dvosložne besmislene reči,

četvrte proste rečenice, pete proširene rečenice, a u okviru šeste grupe su složene rečenice). Grupe od 1 do 5 sadrže po 10 verbalnih podsticaja, dok šesta grupa sadrži 5 verbalnih podsticaja. Procenjivanje neposrednog verbalnog pamćenja se izvodi tako što se od ispitanika traži da odmah ponovi dati verbalni stimulus. Kvalitet izgovora glasova (artikulacija) se zanemaruje. Reč ili rečenica smatra se potpunom ako ima odgovarajući broj slogova, odnosno celovitost kompozicije iskaza. Svaki tačan odgovor se vrednuje jednim poenom. Ukoliko rečenica nije doslovno ponovljena (npr. nedostaje pomoćni glagol, predlog, padežni nastavak ili je izmenjen redosled), takav iskaz se ocenjuje sa 0. Maksimalan broj dobijenih poena u okviru grupa 1, 2, 3, 4 i 5 je deset poena, dok je u šestoj grupi maksimalan broj dobijenih poena 5.

Na osnovu definisanih normi, deca između šeste i sedme godine starosti bi trebalo da reprodukuju bez odlaganja sve verbalne stimulse prvih pet grupa.

### ***3.3.6.1.6. Test za procenu glasovne analize i sinteze reči (Stevanković, 1993)***

Test za procenu glasovne analize i sinteze reči (Prilog 6) je primenjivan za procenu kvalitativnog i kvantitativnog nivoa razvijenosti glasovne analize i sinteze reči auditivnim putem. Primenom ovog testa dobijaju se podaci o eventualnom odstupanju auditivne analize i sinteze reči od normi predviđenih za određeni uzrasni period.

Test se sastoji iz dva dela, jednog za procenu sposobnosti analize i drugog za procenu sposobnosti sinteze glasova u zadatim rečima.

Deo za procenu sposobnosti analize glasova u zadatim rečima se sastoji iz devet zahteva svrstanih po nivou složenosti. Izvodi se tako što ispitivač počinje sa zahtevima manje složenosti i postavlja pitanja (npr. "Koji glas prvi čuješ kada kažem uvo?"). Ukoliko nema pozitivnog odgovora, ispitivač ponovi zahtev tako što prvi glas izgovori naglašeno i produženo (npr: "Koji glas prvi čuješ kada kažem U...vo?"). Tokom izvođenja testa prelazi se na sve složenije sposobnosti analize reči (npr. analizu drugog, trećeg ili poslednjeg glasa u reči). Tačni odgovori se sabiraju. Na uzrastu od 5 godina se očekuje sposobnost analize



inicijalnog glasa u reči (samo prvi glas u reči), dok se na uzrastu od 7 godina očekuje sposobnost analize reči od tri glasa i više (Panić, 2015).

Deo za procenu sposobnosti sinteze glasova u zadatim rečima sastoji se od jednosložnih, dvosložnih i višesložnih reči. Ovim delom testa ispitivač procenjuje sposobnost ispitanika da prepozna reč na osnovu izgovorenih glasova. Prilikom izvedbe testa, ispitivač izgovara glasove i beleži sposobnost ispitanika da navedene glasove izgovori zajedno, tj. da prepozna reč. Ukoliko nema pozitivnog odgovora, prelazi se na kratku obuku od nekoliko primera (npr: ponove se glasovi jedne reči, a zatim se izgovori ta reč - "V-O-Z" to je "VOZ"). Ako ispitanik ni posle obuke na novozadatoj reči iste složenosti ne sintetizuje glasove u reč, odgovor se beleži kao 0, dok se pozitivni odgovor označava sa 1. Na uzrastu od pete godine starosti se očekuje razvijena sposobnost auditivne sinteze dva glasa u reči (Panić, 2015).

### **3.3.6.2. Testovi za procenu senzomotornog i psihomotornog razvoja sa akcentom na grafomotorni razvoj**

*3.3.6.2.1. Skala za procenu psihofizioloških sposobnosti deteta starosti od 0-7 godina* (opisano u 3.3.6.1.1)

*3.3.6.2.2. Test oralne praksije (Stevanković, 1993)*

Test oralne praksije (Prilog 7) je primenjivan kako bi se procenila sposobnost deteta za izvođenje motornih obrazaca po modelu. Ovim testom se procenjuje snaga oralnog pritiska, koordinacija pokreta, kao i simetrija i tonus mišića govornih organa (mekog nepca, usana, jezika i donje vilice). Sastoji se iz 31 motornog obrasca koji su različitog stepena složenosti. Test se izvodi tako što ispitivač demonstrira ispitaniku zadati motorni obrazac prilagođen uzrastu deteta (npr. naduvaj obraze, pokušaj jezikom da dodirneš nos) i notira sposobnost ispitanika da ponovi demonstrirani motorni obrazac. Sposobnost ispitanika da

ponovi zadati nalog se notira sa + ukoliko je motorni obrazac pravilno izveden, odnosno sa – ukoliko je nepravilno izveden.

Na kraju se sabiraju svi pravilno i nepravilno izvedeni motorni obrasci.

### **3.3.6.2.3. Test za procenu vizuelne percepcije (Kostic, 1983; Vasić, 1980)**

Test za procenu vizuelne percepcije (Prilog 8) se sastoji iz 5 figura (krug, kvadrat, trougao, obrnuti trougao i romb) koje dete treba da nacрта. Test se primenjuje od treće godine starosti. Dete sa tri godine starosti bi trebalo da reprodukuje krug po modelu, sa četiri godine starosti i krug i kvadrat, sa pet godina starosti krug, kvadrat i trougao, sa šest godina i obrnuti trougao, dok bi na uzrastu od sedam godina dete trebalo da razvije sposobnost da reprodukuje sve zadate modele.

Prilikom izvedbe testa ispitivač beleži koje figure dete uspešno reprodukuje, kojom rukom dete izvodi zadatak, da li se brzo zamara, da li okreće list, traži dodatna objašnjenja, da li nacrtana veličina odgovara zadatom modelu, kao i da li redosled odgovara zadatom modelu. Na osnovu ovog testa dobijaju se podaci o lateralizovanosti odnosno dominantnosti ruke, o savladanoj vizuo-motornoj koordinaciji i sposobnosti vizuelne percepcije u odnosu na hronološki uzrast deteta.

### **3.3.6.3. Testovi za procenu kognitivnog i socio-emocionalnog razvoja**

#### **3.3.6.3.1. Test Crtež ljudske figure (Goodenough, 1963)**

Test Crtež ljudske figure omogućava psihološku procenu mentalnog uzrasta deteta. Pored mogućnosti da proceni ličnost, predstavlja i tehniku za ispitivanje i trijažnu procenu intelektualne zrelosti deteta. U ovoj disertaciji je primenjivan sa ciljem procene da li je mentalni uzrast bolesnika u skladu sa njegovim hronološkim uzrastom, a ne za kvantifikaciju inteligencije i dobijanje IQ skora. Literaturni podaci ukazuju na visoku korelaciju rezultata dobijenih

primenom ovog testa sa rezultatima dobijenih primenom standaradizovanog testa Brune-Lezinova skala za procenu inteligencije (Bruner, 1983b). Pogodan je za primenu zbog svoje jednostavnosti, posebno kod dece koja imaju određene govorno-jezičke poremećaje ili oštećenje sluha. Može se primeniti kod dece starosti do 15 godina (Imuta et al., 2013). Nije primenjiv kod nadarene dece starosti iznad 10 godina, kao ni kod dece koja idu na časove crtanja. Izvodi se tako što ispitanik dobije zadatak da nacrtava crtež ljudske figure na listu hartije. Nakon toga, ispitivač prebrojava koliko je ispitanik nacrtao elemenata na glavi (npr. kosa, uši, obrve, trepavice, vrat, čelo, minđuše), trupu i nogama. Maksimum poena je 51. Na osnovu ukupnog broja poena, a prema tabeli (Prilog 9), procenjuje se nivo kognitivnog razvoja ispitanika u odnosu na hronološki uzrast.

### **3.3.7. Statistička obrada podataka**

U ovoj studiji korišćeni su parametarski i neparametarski testovi.

Od parametarskih testova primenjena je One way ANOVA (procenjivanje razlika u aritmetičkim sredinama između grupa) prilikom analize hronološkog uzrasta, psihofizioloških sposobnosti i vremena progovaranja bolesnika, kao i pri ispitivanju sposobnosti oralne praksije, artikulacije, govorno-jezičke produkcije, verbalnog pamćenja i definisanja konkretnih i apstraktnih pojmova. Ovaj test je primenjivan i prilikom analize vizuelno-perceptivnih i grafomotornih sposobnosti. Upoređivane su aritmetičke sredine ispitivanih grupa E1, E2, E3 i K koristeći  $F$  (Fišerov varijansni količnik) distribuciju. Pored toga, post hoc testovi sa Bonferroni korekcijom su korišćeni za međusobno poređenje E1, E2, E3 i K grupa u ispitivanim sposobnostima. Za procenu uticaja veličine uzorka korišćena je "eta squared" ( $\eta^2$ ).

Prilikom ispitivanja sposobnosti vizuelne percepcije i auditivne analize i sinteze, kao i razumevanja jezičkog sadržaja strip priče i kognitivnog razvoja primenjen je Hi-kvadrat test.

Primenom korelacione analize je ispitivana povezanost sposobnosti oralne praksije sa sposobnošću artikulacije, nivoa govorno-jezičkog razvoja sa

sposobnošću artikulacije, kognitivnog razvoja sa sposobnošću artikulacije, kognitivnog razvoja sa sposobnošću vizuelne percepcije, psihofizioloških sposobnosti (govor, senzomotorni razvoj i socio-emocionalno ponašanje) sa kognitivnim razvojem i vremena progovaranja sa sposobnošću auditivne analize i sinteze. Oblik zavisnosti korelisanih sposobnosti određivan je regresionom analizom. Vrednosti  $p < 0.05$  smatrane su statistički značajnim.

## 4. REZULTATI

### *4.1. Rezultati kliničkog ispitivanja bolesnika*

Ova studija je obuhvatala 66 bolesnika sa operisanim urođenim srčanim manama (Tabela 4) i 22 ispitanika koji su, na osnovu intervjua sa roditeljima bili urednog govorno-jezičkog, socio-emocionalnog i kognitivnog razvoja, dobrog opšteg zdravstvenog stanja, bez prisutnih neuroloških i psihijatrijskih oboljenja, srčanih oboljenja i drugih hroničnih bolesti. Kod 44 od 66 bolesnika kliničkim ispitivanjem je, pored urođene srčane mane, utvrđeno prisustvo još najmanje jedne od pet najčešćih fenotipskih karakteristika 22q11.2DS (urođena srčana malformacija, facijalna dismorfija, deficijencija T-limfocita, rascep nepca, hipokalcemije). Kod preostala 22 od 66 bolesnika je kliničkim ispitivanjem utvrđeno prisustvo nesindromskih urođenih srčanih malformacija.

**Tabela 4. Rezultati kliničkog i citogenetičkog ispitivanja 66 bolesnika**

Redni broj bolesnika	Kariotip	Srčana mana	Facijalna dismorfija	Hipokalcemije	Hipoplazija timusa	Rascep nepca/usne	Druge anomalije
1	46,XY	TF	+	+	-	-	-
2	46,XY	TF, ASD, MAPCA	+	-	-	-	-
3	46,XY	AP, VSD	+	-	-	-	-
4	46,XY	TAC tip I	-	+	-	-	-
5	46,XY	TF	+	-	+	-	NG
6	46,XY	AP, VSD, MAPCAs, DAL	-	+	-	-	PEV
7	46,XY	TAC tip III	+	-	-	-	-
8	46,XY,inv(9)(p11q13)	VSD, DAP	+	-	-	-	PEV
9	46,XY	MAPCAs, AP, VSD	+	-	-	-	-
10	np	TGA, VSD	-	-	-	-	-
11	46,XX	TF, MAPCA	+	+	+	-	-
12	46,XY	CPA, VSD, ASD	-	-	+	-	udružena abdominalna urođena mana
13	46,XX	CPA, VSD	-	-	+	-	-
14	46,XY	TF	+	+	-	-	NG
15	46,XX	VSD	+	-	-	-	-
16	46,XY	AP, VSD, DAL, MAPCAs	+	-	+	-	-
17	46,XY	TAC tip I, VSD, ASD	+	-	-	-	-
18	46,XY	DORV	+	-	-	-	-
19	46,XY	AP, SAP, ASD	+	-	-	-	-
20	np	TF, veliki VSD	-	-	-	-	-
21	np	AP, VSD	+	-	+	-	-
22	46,XX	TFsy	+	-	-	-	-
23	46,XY	CPA, APW	+	-	+	-	-

24	46,XY	IAA tip A, APW	+	+	-	-	mikrotija i preaurkularni kožni apendiks
25	np	DORV, SAP	+	np	+	-	-
26	46,XY	DORV, VSD, SAP, MAPCAs	+	-	-	-	-
27	np	TF, SAP	+	+	-	-	-
28	np	DAP, dilatacija bulbusa aorte	+	-	-	-	GN, HeZ, ARH
29	np	TF	-	-	-	-	-
30	np	SAP, DPA	+	np	-	-	-
31	46,XY	IAA tip C, VSD, ASD, DAP	+	+	-	-	NG
32	np	VSD	+	+	-	-	-
33	np	VSD	+	+	+	-	NG
34	np	TF	-	-	-	-	-
35	46,XY	IAA tip B, VSD, ASD	-	-	+	-	-
36	46,XY	MAPCAs, DAP	+	-	-	+	NG
37	np	CPA, SMV, DAP	+	np	-	-	CP
38	np	VSD	+	-	-	-	-
39	46,XY	AP, VSD	+	+	-	-	PEV
40	46,XX	VSD	+	+	-	-	NG
41	46,XX	TF	+	-	-	-	-
42	np	VSD	+	-	+	-	NG
43	np	TF	-	-	-	-	-
44	np	TGA	-	-	-	-	-
45	np	AP	-	-	-	-	-
46	np	DORV, DAP, ASD, VSD	+	np	-	-	-
47	np	SAP, TGA, DAP, ASD	-	-	-	-	-
48	46,XY	TAC tip I, SAP	+	-	-	-	BCP
49	np	TGA	-	-	-	-	-
50	np	TF	-	-	-	-	-
51	np	AP	-	-	-	-	-

52	np	AP, VSD, ASD	-	-	-	-	-
53	np	TGA, SAP	-	-	-	-	-
54	np	IAA-tip A, APW	-	-	-	-	-
55	np	TF	-	-	-	-	-
56	np	TGA	-	-	-	-	-
57	np	VSD	-	-	-	-	-
58	np	CA, VSD	-	-	-	-	-
59	46,XY	ASD, DAP	+	-	-	+	-
60	46,XX	VSD	+	-	-	-	NG
61	np	DORV, VSD	-	-	-	-	-
62	np	AP	-	-	-	-	-
63	np	AvT, ASD, VSD	-	-	-	-	-
64	np	ASD	+	-	-	+	NG
65	np	TF	+	-	-	-	-
66	np	TF	-	-	-	-	-

+ - prisustvo, - - odsustvo, np - nedostupan podatak, TF - Tetralogija Fallot, TFsy-tetralogija Fallot sindrom (VSD, SAP, FOA), AP - atrezija plućne arterije, VSD - ventrikularni septalni defekt, TAC - zajednički arterijski trunkus, DAL - desni aortni luk, MAPCAs - suspektne aortopulmonalne kolaterale, MAPCA - aortopulmonalne kolaterale, CPA - ukrštene grane plućne arterije, IAA - prekid aortnog luka, ASD - atrijalni septalni defekt, DAP - otvoreni arterijski kanal, SAP - stenoza plućne arterije, NG - nazalan govor, PEV - deformitet stopala (pes equinovarus), BCP - brazda četiri prsta, DPA- dilatacija cele plućne arterije, DORV - dvostruki izlaz dva velika krvna suda iz desne komore, APW- aorto-pulmonalni prozor, SMV - stenoza mitralne valvule, GN - gotsko nepce, HeZ - hiperelasticitet zglobova, ARH - arahnodaktilija, CP - cerebralna paraliza, TGA - transpozicija velikih krvnih sudova, CA - koarktacija aorte, AvT - trikuspidalna atrezija (atresia v. tricuspidalis



## ***4.2. Citogenetičko ispitivanje bolesnika***

Bolesnici kod kojih je detektovano prisustvo najmanje dve od pet najčešćih fenotipskih karakteristika 22q11.2DS su upućeni na citogenetičko ispitivanje. Rezultati su bili dostupni za 31 bolesnika. Kod trideset bolesnika detektovan je normalan kariotip, dok je kod bolesnika br. 8 detektovana pericentrična inverzija hromozoma 9 (46,XY,inv(9)(p11q13)) (Tabela 4). Podaci iz literature sugerišu da se inv(9)(p11q13) može smatrati normalnom varijantom kariotipa (Etem Akbas et al., 2010).

## ***4.3. Analiza prisustva mikrolelecije 22q11.2 primenom FISH i MLPA metoda***

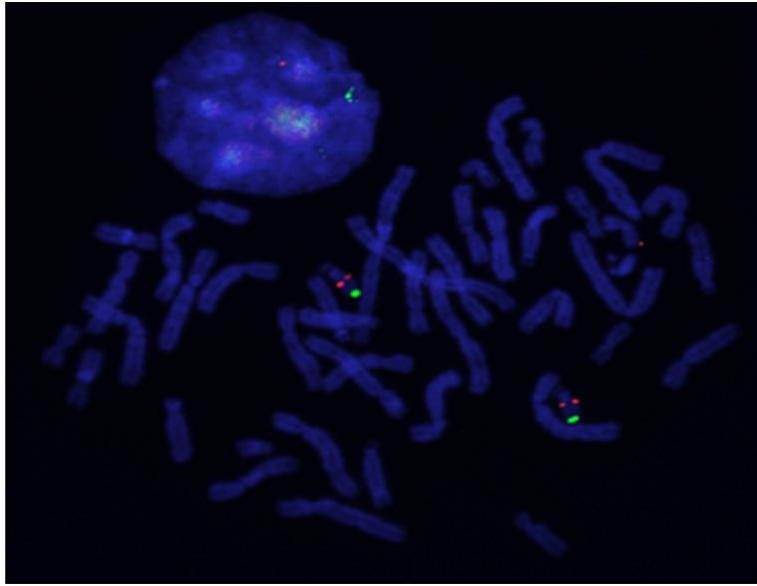
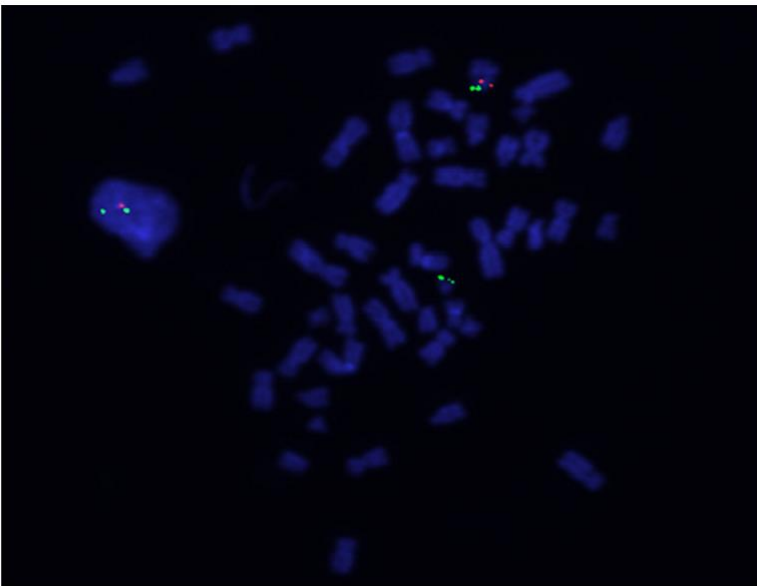
### **4.3.1. Analiza prisustva mikrolelecije 22q11.2 primenom FISH metode kod dece sa fenotipskim karakteristikama 22q11.2DS**

U cilju ispitivanja prisustva mikrolelecije 22q11.2 kod 37 od 44 bolesnika sa kliničkom dijagnozom 22q11.2DS urađena je FISH analiza (Tabela 5). Za ovu analizu je korišćena lokus-specifična proba TUPLE1, koja hibridizuje sa lokusom unutar regiona 22q11.2 (HIRA lokus), i kontrolna ARSA proba koja hibridizuje sa lokusom unutar regiona 22q13.3. Prisustvo ili odsustvo mikrolelecije 22q11.2 kod svakog bolesnika analizirano je na 30 mitoza u metafazi ćelijskog ciklusa. Na hemizigotnu mikroleleciju regiona 22q11.2 ukazivalo je odsustvo crvenog fluorescentnog signala na jednom od dva hromozoma 22 (Slika 3).

Tabela 5. Rezultati molekularno-citogenetičkog ispitivanja bolesnika grupe E1, E2 i E3

E1					E2					E3				
Redni broj bolesnika	FISH	MLPA	Veličina delecije	Referenca	Redni broj bolesnika	FISH	MLPA	Veličina delecije	Referenca	Redni broj bolesnika	FISH	MLPA	Veličina delecije	Referenca
1	+	+	3 Mb	Čuturilo, 2011	2	+	+	-	Čuturilo, 2011	10	+	-	-	ova studija
3	+	+	3 Mb	Čuturilo, 2011	8	+	-	-	ova studija	20	+	-	-	ova studija
4	+	-		Čuturilo, 2011	16	+	+	-	Čuturilo, 2011	29	+	-	-	ova studija
5	+	-		ova studija	17	+	+	-	Čuturilo, 2011	34	+	-	-	ova studija
6	+	-		Čuturilo, 2011	18	+	-	-	ova studija	43	+	-	-	ova studija
7	+	-		Čuturilo, 2011	19	+	-	-	Čuturilo, 2011	44	+	-	-	ova studija
9	-	+	1,5 Mb	ova studija	21	+	-	-	ova studija	45	+	-	-	ova studija
11	+	+	3 Mb	Čuturilo, 2011	22	+	-	-	Čuturilo, 2011	47	+	-	-	ova studija
12	+	+	3 Mb	Čuturilo, 2011	23	+	+	-	Čuturilo, 2011	49	+	-	-	ova studija
13	+	+	3 Mb	Čuturilo, 2011	24	+	-	-	ova studija	50	+	-	-	ova studija
14	+	+	3 Mb	Čuturilo, 2011	25	+	-	-	ova studija	51	+	-	-	ova studija
15	-	+	3 Mb	Čuturilo, 2011	26	+	+	-	Čuturilo, 2011	52	+	-	-	ova studija
31	+	+	1,5 Mb	Čuturilo, 2011	27	+	-	-	ova studija	53	+	-	-	ova studija
33	-	+	3 Mb	ova studija	28	+	-	-	ova studija	54	+	-	-	ova studija
35	+	+	3 Mb	Čuturilo, 2011	30	+	-	-	ova studija	55	+	-	-	ova studija
39	+	-		ova studija	32	-	+	-	ova studija	56	+	-	-	ova studija
40	-	+	1,5 Mb	ova studija	36	+	-	-	ova studija	57	+	-	-	ova studija
42	-	+	3 Mb	ova studija	37	+	-	-	ova studija	58	+	-	-	ova studija
48	+	+	3 Mb	ova studija	38	+	-	-	ova studija	61	+	-	-	ova studija
59	array-CGH				41	+	+	-	Čuturilo, 2011	62	+	-	-	ova studija
60	+	-		ova studija	46	+	-	-	ova studija	63	+	-	-	ova studija
65	+	-		ova studija	64	+	-	-	ova studija	66	+	-	-	ova studija

E1 - bolesnici sa kliničkom dijagnozom 22q11.2DS kod kojih je mikrodelecija 22q11.2 detektovana FISH i/ili MLPA metodom. E2 - bolesnici sa kliničkom dijagnozom 22q11.2DS kod kojih mikrodelecija 22q11.2 nije detektovana FISH i/ili MLPA metodom. E3 - bolesnici sa nesindromskim urođenim srčanim malformacijama kod kojih mikrodelecija 22q11.2 nije detektovana FISH metodom. + - primenjena analiza za detekciju mikrodelecije 22q11.2; - - analiza nije primenjena za detekciju mikrodelecije 22q11.2; array-CGH – komparativna genomska hibridizacija sa upotrebom mikromreža; siva polja – bolesnici kod kojih je prisustvo mikrodelecije 22q11.2 analizirano u ovoj studiji; bela polja - bolesnici kod kojih je prisustvo mikrodelecije 22q11.2 analizirano u okviru doktorske disertacije G. Čuturila (Čuturilo, 2011).

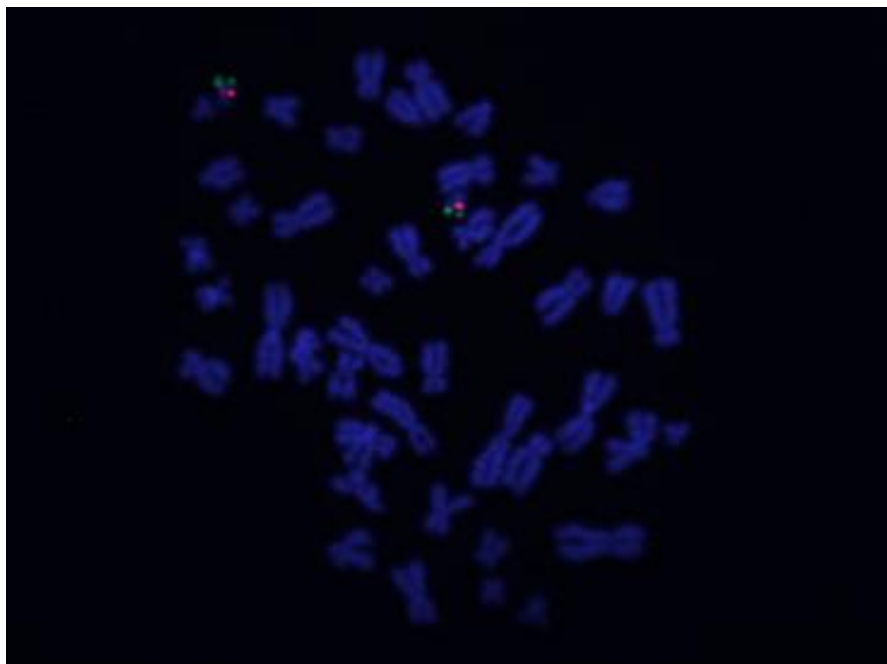
**a****b**

**Slika 3. Rezultati FISH analize kod bolesnika sa kliničkom dijagnozom 22q11.2DS.** Metafazni hromozomi su obojeni DAPI bojom. Crveni signali su specifični za region 22q11.2 (rezultat hibridizacije TUPLE1 probe) dok su zeleni signali specifični za region 22q13.3 (rezultat hibridizacije kontrolne ARSA probe). a) Detekcija dva zelena i dva crvena signala na mitozama u metafazi ćelijskog ciklusa ukazuje da bolesnik br. 46 nema deleciju regiona 22q11.2 b) Detekcija dva zelena i jednog crvenog signala na mitozama u metafazi ćelijskog ciklusa ukazuje da bolesnik br. 65 ima deleciju regiona q11.2 na jednom hromozomu 22.

Kod 19 bolesnika sa kliničkom dijagnozom 22q11.2DS (Tabela 5) prisustvo mikrolelecije 22q11.2 je analizirano primenom FISH metode u okviru doktorske disertacije dr Goran Čaturila (Čaturilo, 2011) i mikrolelecija 22q11.2 je detektovana kod 11 bolesnika (Tabela 5, bolesnici br. 1, 3, 4, 6, 7, 11, 12, 13, 14, 31, 35). U okviru ove studije prisustvo mikrolelecije 22q11.2 analizirano je FISH metodom kod 18 bolesnika sa fenotipskim karakteristikama 22q11.2DS (Tabela 5). Mikrolelecija 22q11.2 je detektovana kod 5 bolesnika (Tabela 5, bolesnici br. 5, 39, 48, 60, 65).

#### **4.3.2. Analiza prisustva mikrolelecije 22q11.2 primenom FISH metode kod dece sa nesindromskim urođenim srčanim manama**

Literaturni podaci ukazuju da urođene srčane malformacije mogu uticati na razvoj govora i jezika, kao i na socio-emocionalni razvoj i sveukupni neurokognitivni razvoj dece (Marino et al., 2012). Pored toga, pokazano je da mikrolelecija 22q11.2 može da bude detektovana i kod bolesnika sa nesindromskim malformacijama srca (Voigt et al., 2002). Imajući u vidu navedene podatke, prvi korak u proučavanju govorno-jezičkih, kognitivnih i socio-emocionalnih sposobnosti bolesnika sa nesindromskim KSM (Tabela 4), obuhvatao je analizu prisustva mikrolelecije 22q11.2 kod ovih bolesnika primenom FISH metode korišćenjem lokus-specifične probe TUPLE1 i kontrolne ARSA probe. Dobijeni rezultati su pokazali da nijedan od 22 bolesnika sa nesindromskim KSM ne poseduje mikroleleciju 22q11.2 (Tabela 5). Reprezentativni primer rezultata FISH analize kod jednog od bolesnika sa nesindromskim KSM prikazan je na Slici br. 4.



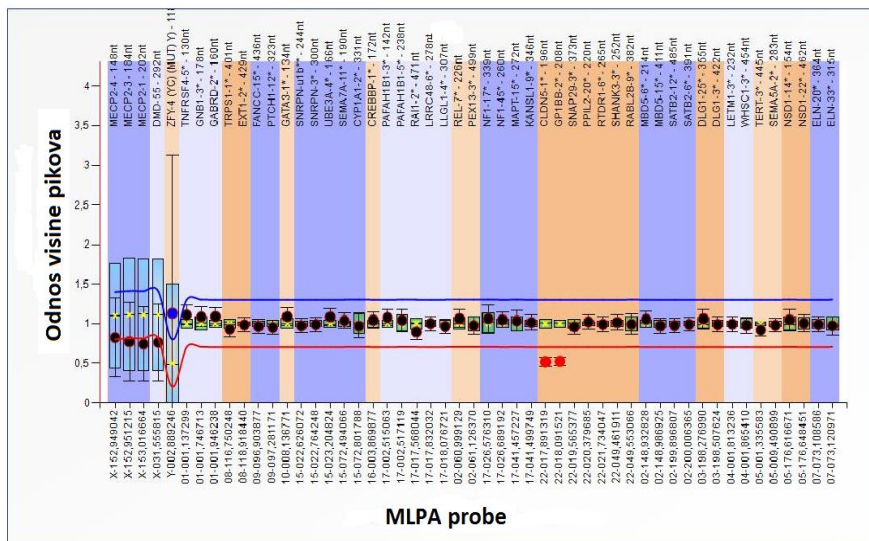
**Slika 4. Rezultati FISH analize kod bolesnika br. 50 sa nesindromskom urođenom srčanom manom konotrunkalnog tipa.** Metafazni hromozomi su obojeni DAPI bojom. Crveni signali su specifični za region 22q11.2 (rezultat hibridizacije TUPLE1 probe) dok su zeleni signali specifični za region 22q13.3 (rezultat hibridizacije kontrolne ARSA probe). Prisustvo dva zelena i dva crvena signala ukazuje da bolesnik br. 50 nema deleciju regiona 22q11.2.

#### **4.3.3. Analiza prisustva mikrodelecije 22q11.2 primenom MLPA metode kod dece sa fenotipskim karakteristikama 22q11.2DS**

Prisustvo mikrodelecije 22q11.2 analizirano je MLPA metodom kod 21 od 44 bolesnika sa fenotipskim karakteristikama 22q11.2DS (Tabela 5, grupa E1 i E2). Kod 15 bolesnika sa kliničkom dijagnozom 22q11.2DS prisustvo mikrodelecije 22q11.2 je analizirano primenom MLPA kita SALSA P250-A1 u okviru doktorske disertacije dr Goran Čaturila (Čaturilo, 2011). MLPA kit SALSA P250-A1 omogućava određivanje pozicije i veličine mikrodelecije, detekciju kriptičnih delecija i duplikacija regiona 22q11.2, kao i detekciju promena u broju kopija u okviru genomskih lokusa 4q34-qter, 8p23, 9q34.3, 10p15 i 17p13.3 koji se u literaturi povezuju sa nastankom fenotipa sličnog fenotipu karakterističnom za 22q11.2DS. Rezultati ove analize pokazuju da 6 bolesnika (Tabela 5, bolesnici br. 2, 16, 17, 23, 26, 41) sa fenotipskim karakteristikama 22q11.2DS, kod kojih

mikrodelecija 22q11.2 prethodno nije detektovana FISH metodom, ne poseduju ni kriptične delecije ili duplikacije regiona 22q11.2, kao ni promene u broju kopija u okviru genomskih lokusa 4q34-qter, 8p23, 9q34.3, 10p15 i 17p13.3. Kod preostalih 9 od 15 bolesnika MLPA analizom je detektovano da 8 bolesnika poseduju deleciju veličine oko 3 Mb (Tabela 5, bolesnici br. 1, 3, 11, 12, 13, 14, 15, 35), lociranu unutar tipičnog delecionog regiona (LCR A-D) između proksimalne CLTCL1 i distalne LZTR1 probe. Kod bolesnika br. 31 (Tabela 5) detektovana je delecija veličine oko 1,5 Mb (mikrodelecija zahvata proksimalni deo TDR-a od LCR A do LCR B).

U okviru ove studije, prisustvo mikrodelecije 22q11.2 analizirano je MLPA metodom (SALSA MLPA P250-B2 kit, SALSA MLPA P245-B1 kit) kod 6 bolesnika sa kliničkom dijagnozom 22q11.2DS (Tabela 5, bolesnici br. 9, 32, 33, 40, 42, 48). Mikrodelecija 22q11.2 je detektovana kod 5 bolesnika (Tabela 5, bolesnici br. 9, 33, 40, 42 i 48), pri čemu je kod 3 bolesnika (bolesnici br. 33, 42 i 48) detektovana mikrodelecija 22q11.2 veličine oko 3 Mb locirana unutar tipičnog delecionog regiona (LCR A-D), dok je kod 2 bolesnika (bolesnici br. 9 i 40) detektovana mikrodelecija 22q11.2 veličine oko 1,5 Mb (Slika 5).



**Slika 5. Rezultat MLPA analize kod bolesnika br. 9 sa kliničkom dijagnozom 22q11.2DS i hemizigotnom mikrodelecijom regiona 22q11.2.** Nakon softverske obrade podataka (Coffalyzer softver) dobijenih kapilarnom elektroforezom utvrđeno je da bolesnik br. 9 poseduje mikrodeleciju 22q11.2 veličine oko 1,5 Mb lociranu unutar TDR-a.

Pored 21 bolesnika kod kojeg je mikrodelecija regiona 22q11.2 detektovana FISH i/ili MLPA metodom, ovoj studiji pridružen je i 1 bolesnik (ispitanik br. 59) kojem je primenom metode komparativna genomska hibridizacija sa upotrebom mikromreža (engl. *array-CGH*) detektovana hemizigotna mikrodelecija regiona 22q11.2 (Tabela 5).

Na osnovu rezultata kliničkog i molekularno-citogenetičkog ispitivanja, bolesnici su podeljeni u grupe E1 (bolesnici sa kliničkom dijagnozom 22q11.2DS kod kojih je mikrodelecija 22q11.2 detektovana FISH i/ili MLPA metodom), E2 (bolesnici sa kliničkom dijagnozom 22q11.2DS kod kojih mikrodelecija 22q11.2 nije detektovana FISH i/ili MLPA metodom) i E3 (bolesnici sa nesindromskim urođenim srčanim malformacijama kod kojih mikrodelecija 22q11.2 nije detektovana FISH metodom) (Tabela 5). Ovom istraživanju priključena je i kontrolna grupa ispitanika (grupa K) (označeni brojevima od 67 do 88) koju su činila deca urednog govorno-jezičkog, socio-emocionalnog i kognitivnog razvoja, dobrog opšte zdravstvenog



stanja, bez prisutnih neuroloških i psihijatrijskih oboljenja, urođenih srčanih oboljenja i drugih hroničnih bolesti.

#### **4.3.4. Analiza prisustva mikrodelecije 22q11.2 primenom FISH i MLPA metoda kod bolesnika sa familijarnom formom 22q11.2DS**

Podaci iz literature ukazuju da mikrodelecija 22q11.2 nastaje *de novo* kod oko 72-94% bolesnika, dok je nasleđena od jednog roditelja kod oko 6-28% bolesnika (Carelle-Calmels et al., 2009; Fernandez et al., 2005; McDonald-McGinn et al., 2013). Prilikom genetičkog savetovanja roditeljima bolesnika kod kojih je detektovana mikrodelecija 22q11.2 je ponuđeno molekularno-citogenetičko ispitivanje. Kod četiri porodice kojima pripadaju bolesnici 15, 31, 40 i 48 (Tabela 5) detektovana je familijarna forma 22q11.2DS.

##### **Prikaz porodice br. 1**

Molekularno-citogenetičko ispitivanje bolesnika br. 15 (Tabela 4 i 5) i njene majke urađeno je u okviru doktorske disertacije dr Gorana Čaturila (Čaturilo, 2011). Bolesnik br. 15 je devojčica koja je u trenutku ispitivanja govorno-jezičkih, kognitivnih i socio-emocionalnih sposobnosti bila stara 8 godina. Kod ove devojčice je dijagnostikovana srčana mana u čijoj osnovi je ventrikularni septalni defekt, kao i specifična facijalna dismorfija sa malim ustima. MLPA analizom je kod bolesnika br. 15 i njene majke detektovana mikrodelecija 22q11.2 veličine oko 3 Mb koja zahvata ceo TDR (između proximalne CLTCL1 i distalne LZTR1 probe). Kod majke je detektovan nazalni govor i granični mentalni deficit, ali nisu detektovane srčane malformacije, niti facijalna dismorfija.

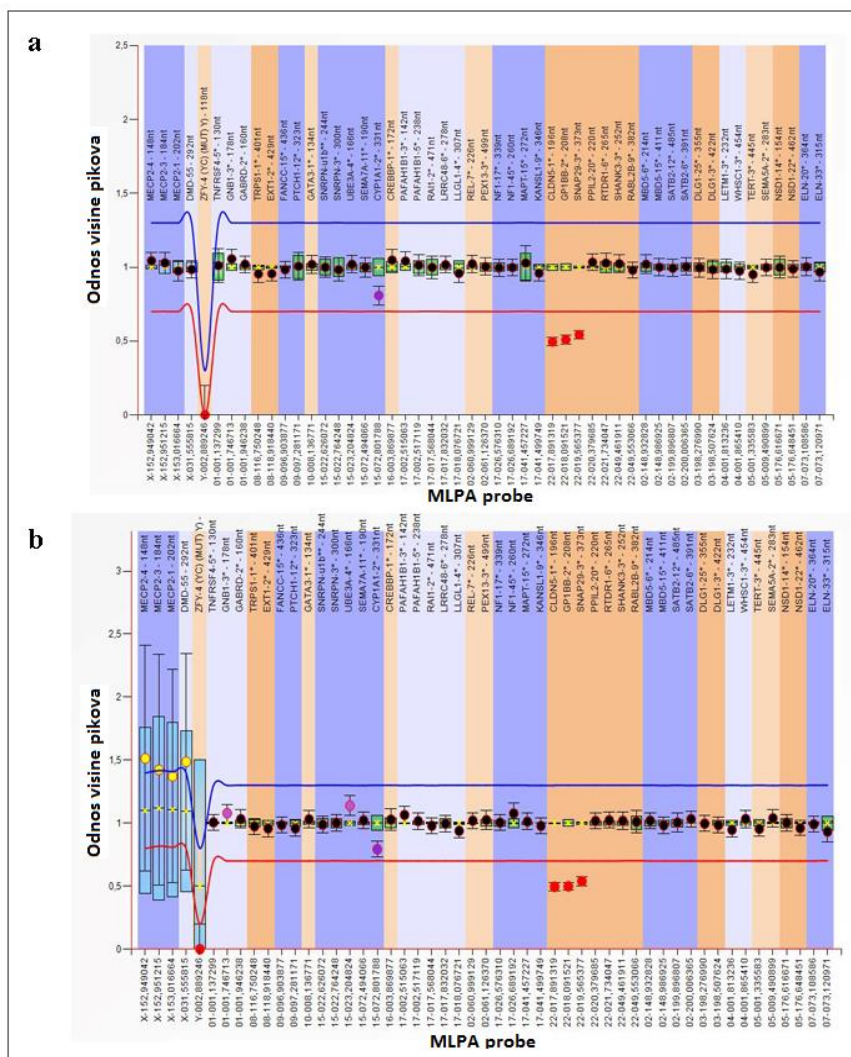
##### **Prikaz porodice br. 2**

Molekularno-citogenetičko ispitivanje bolesnika br. 31 (Tabela 4 i 5) i njegovih roditelja urađeno je u okviru doktorske disertacije dr Goran Čaturila

(Čturiilo, 2011). Bolesnik br. 31 je dečak koji je u trenutku ispitivanja govorno-jezičkih, kognitivnih i socio-emocionalnih sposobnosti bio starosti 7,5 godina. Kliničkim ispitivanjem kod ovog bolesnika konstatovan je prekid aortnog luka tipa C (IAA tip C), ventrikularni i atrijalni septalni defekt (VSD, ASD), otvoreni arterijski kanal (DAP), facijalna dismorfija, hipokalcemije uzrokovane hipoparatiroidizmom i nazalni govor. Primenom FISH analize kod ovog bolesnika detektovana je hemizigotna mikrodelecija 22q11.2. Njegovi roditelji su takođe podvrgnuti molekularno-citogenetičkom ispitivanju primenom FISH metode i rezultati ispitivanja su pokazali da otac nema mikrodeleciju regiona 22q11.2, dok je kod majke detektovana hemizigotna mikrodelecija regiona 22q11.2. Kliničkim pregledom kod majke konstatovan je normalan nalaz, uključujući i odsustvo urođenih anomalija srca. U cilju karakterizacije veličine i pozicije mikrodelecije 22q11.2, primenjena je MLPA analiza. Rezultati MLPA analize su ukazali da bolesnik br. 31 i njegova majka poseduju mikrodeleciju 22q11.2 veličine od oko 1,5 Mb lociranu u proksimalnom delu TDR-a (između proksimalne CLTCL1 i distalne DGCR8 probe (LCR A- LCR B)).

### **Prikaz porodice br. 3**

Bolesnik koji pripada porodici br. 3 (bolesnik br. 40, Tabela 4 i 5) je devojčica starosti 8 godina kojoj je na rođenju dijagnostikovana urođena srčana malformacija ventrikularni septalni defekt. Kliničkim pregledom ove devojčice uočena je tipična facijalna dismorfija za 22q11.2DS, a medicinska dokumentacija je ukazala na prisustvo hipokalcemija u neonatalnom periodu. Primenom MLPA metode kod ove devojčice je detektovana mikrodelecija 22q11.2 veličine oko 1,5 Mb (Slika 6a). Njena majka je takođe podvrgnuta molekularno-genetičkom ispitivanju primenom MLPA metode. Rezultati MLPA analize su pokazali da majka takođe poseduje hemizigotnu mikrodeleciju regiona 22q11.2 veličine oko 1,5 Mb (Slika 6b). Kliničkim pregledom majke nisu detektovane srčane malformacije, niti facijalna dismorfija.

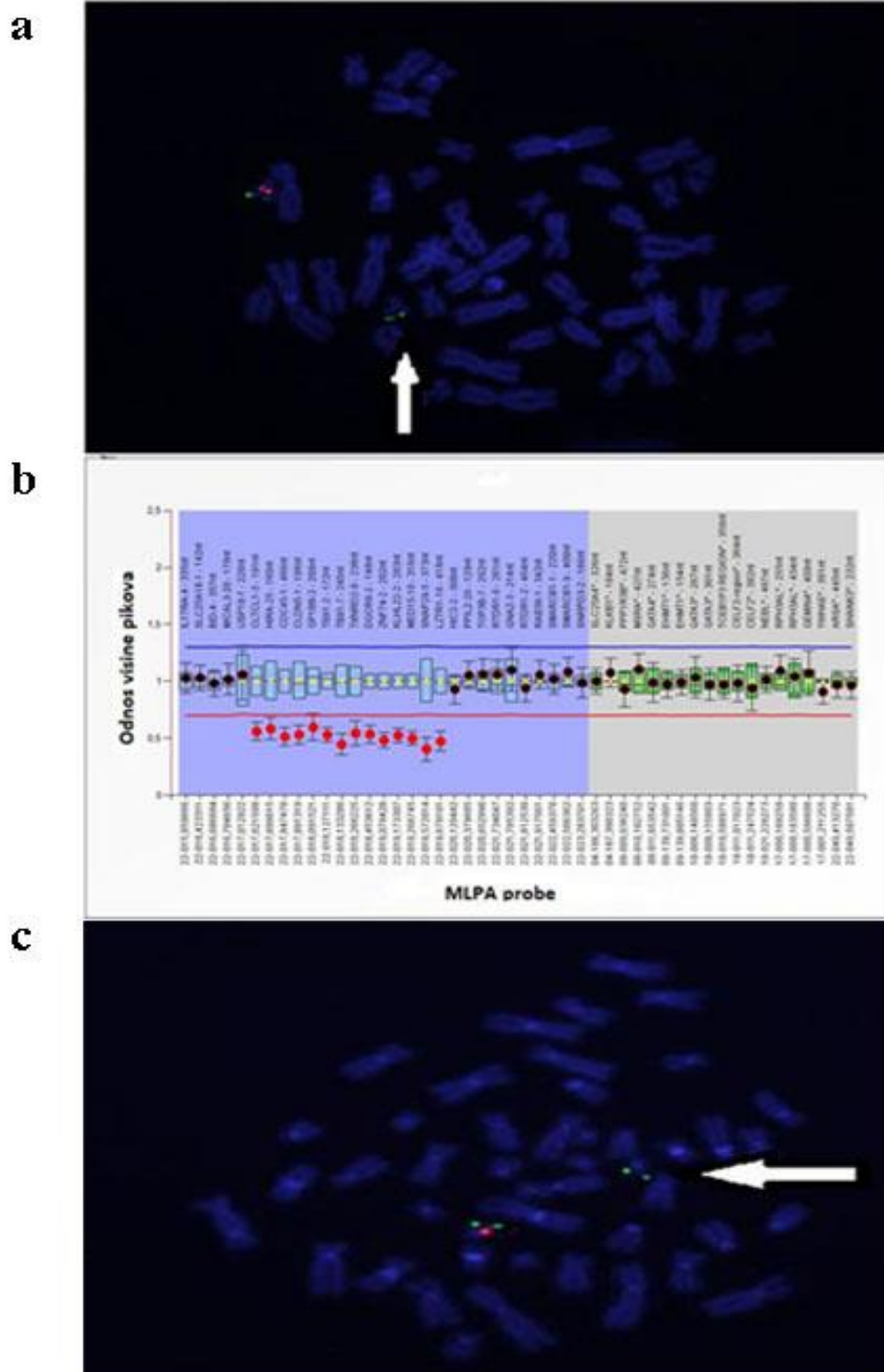


**Slika 6. Rezultat MLPA analize kod bolesnika i majke iz porodice br. 3.** a) Rezultat MLPA analize kod bolesnika br. 40 sa kliničkom dijagnozom 22q11.2DS b) Rezultat MLPA analize kod majke bolesnika br. 40. Nakon softverske obrade podataka (Coffalyzer softer) dobijenih kapilarnom elektroforezom utvrđeno je da bolesnik br. 40 i majka poseduju hemizigotnu mikrodeleciju regiona 22q11.2 veličine oko 1,5 Mb lociranu unutar TDR-a.

### Prikaz porodice br. 4

Bolesnik koji pripada porodici br. 4 (bolesnik br. 48, Tabela 4 i 5) je dečak kod koga je detektovana urođena srčana malformacija zajednički arterijski trunkus tipa 1. Pored toga, kod ovog bolesnika je dijagnostikovano i suženje plućne arterije i tipična facijalna dismorfija za 22q11.2DS. Takođe, na rukama je uočena atipična brazda četiri prsta. Primenom FISH analize kod ovog bolesnika uočena je

hemizigotna mikrolelecija regiona 22q11.2 (Slika 7a), dok je MLPA analizom detektovano da je mikrolelecije 22q11.2 veličine oko 3Mb (Slika 7b). Dečakova majka je takođe upućena na molekularno-citogenetičko testiranje i primenom FISH analize kod majke je detektovana hemizigotna mikrolelecija ovog regiona (Slika 7c). Kliničkim pregledom majke, kao i na osnovu podatka iz anamneze, nisu detektovane srčana malformacija, niti facijalna dismorfija kao ni teškoće u komunikaciji i učenju tokom detinjstva i školovanja.



**Slika 7. Rezultati FISH i MLPA analize bolesnika i majke iz porodice br. 4.** a) Rezultati FISH analize kod bolesnika br. 48 sa kliničkom dijagnozom 22q11.2DS. Metafazni hromozomi su obojeni DAPI bojom. Crveni signali su specifični za region 22q11.2 (rezultat hibridizacije TUPLE1 probe)

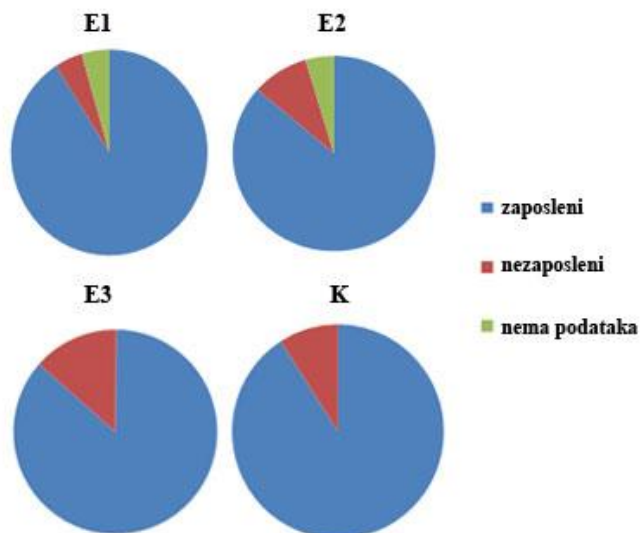
dok su zeleni signali specifični za region 22q13.3 (rezultat hibridizacije kontrolne ARSA probe). Detekcija dva zelena i jednog crvenog signala na mitozama u metafazi ćelijskog ciklusa ukazuje da bolesnik br. 48 ima hemizigotnu mikrodeleciju regiona 22q11.2 (bela strelica). b) Rezultat MLPA analize kod bolesnika br. 48 sa kliničkom dijagnozom 22q11.2DS. Nakon softverske obrade podataka (Coffalyzer softver) dobijenih kapilarnom elektroforezom utvrđeno je da bolesnik br. 48 poseduje hemizigotnu mikrodeleciju regiona 22q11.2 veličine oko 3Mb lociranu unutar TDR-a. c) Rezultati FISH analize majke bolesnika br. 48. Detekcija dva zelena i jednog crvenog signala ukazuje da majka bolesnika br. 48 poseduje hemizigotnu mikrodeleciju regiona 22q11.2 (bela strelica).

#### ***4.4. Analiza socio-ekonomskog statusa porodica bolesnika***

Nakon svrstavanja bolesnika u grupe E1, E2 i E3 na osnovu rezultata kliničkog ispitivanja i molekularno-citogenetičke analize, upoređivan je socio-ekonomski status bolesnika ovih grupa i kontrolne grupe. Naime, literaturni podaci ukazuju da socio-ekonomski status može da utiče na razvoj govorno-jezičkih, kognitivnih i socio-ekonomskih sposobnosti deteta (Hoff, 2003). Pokazano je da socio-ekonomski status može imati kako povoljan efekat (svest o značaju adekvatne komunikacije, bolji uslovi za stimulaciju psihofiziološkog razvoja), tako i nepovoljan efekat na razvoj ovih sposobnosti (prezauzeti roditelji, suviše multimedija, izolovanost od vršnjaka, prezaštićenost) (Hoff, 2003). Takođe, literaturni podaci ukazuju da i tipovi ličnosti majke (introvertni/ekstrovertni tip ličnosti) koja neguje dete tokom prve godine života, vreme koje provodi majka u igri sa detetom, kao i način komunikacije sa detetom može uticati na govorno-jezički razvoj, socio-emocionalne i kognitivne sposobnosti deteta, što ukazuje da visoko obrazovanje roditelja nije nužno povezano sa adekvatnijim uslovima za razvoj ovih sposobnosti (Hoff, 2003).

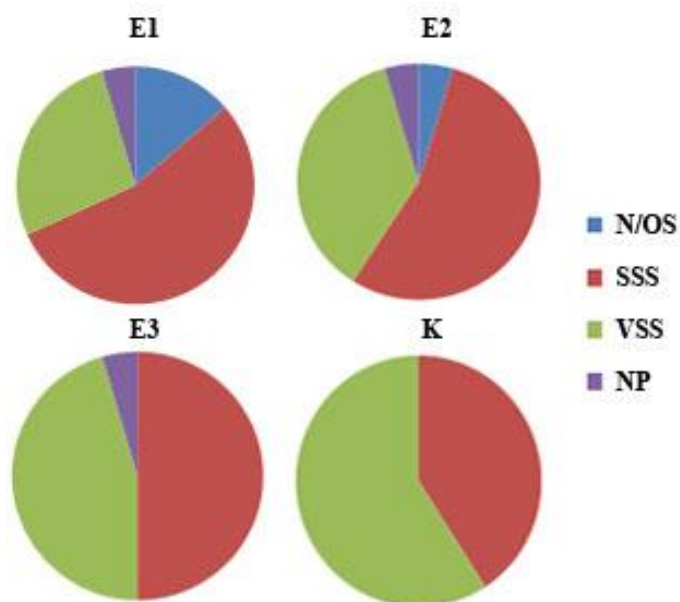
Na osnovu intervjua sa roditeljima dobijene su informacije o socio-ekonomskom statusu porodica bolesnika. Intervju je sadržao pitanja o maternjem jeziku, broju jezika u porodičnoj sredini, trenutnom radnom i obrazovnom statusu roditelja, kao i o mestu stanovanja. Obradom rezultata utvrđeno je da su svi bolesnici grupa E1, E2 i E3, kao i ispitanici grupe K izvorni govornici srpskog jezika i da potiču iz monolingvalne porodične sredine, odnosno svima je srpski jezik prvi i

jedini jezik. Pored toga, uočeno je da je većina roditelja ispitanika eksperimentalnih grupa i kontrolne grupe zaposlena (Slika 8).



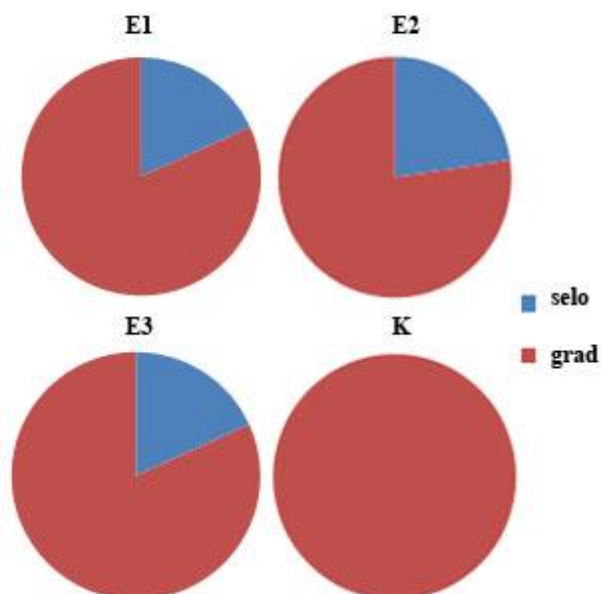
**Slika 8. Radni status roditelja bolesnika grupa E1, E2 i E3 i roditelja ispitanika grupe K.**

Takođe, 54,54% roditelja bolesnika grupa E1 i E2, 50% roditelja bolesnika grupe E3 i 40,9% roditelja ispitanika grupe K ima završenu srednju školu (Slika 9). Tri bolesnika grupe E1 i jedan bolesnik grupe E2 žive sa roditeljima koji su neobrazovani, odnosno koji imaju završenu samo osnovnu školu. Jedan bolesnik grupe E1 i jedan bolesnik grupe E3 živi sa babom i dedom, dok jedan bolesnik grupe E2 živi u hraniteljskoj porodici, tako da nedostaju podaci o obrazovanju roditelja za ove bolesnike (Slika 9).



**Slika 9. Obrazovni status roditelja bolesnika grupa E1, E2 i E3 i roditelja ispitanika grupe K.**  
 N/OS – neobrazovani/završena osnovna škola, SSS – srednja stručna sprema, VSS – visoka stručna sprema, NP – nema podataka

Pored toga, utvrđeno je da većina bolesnika grupe E1 (81,81%), E2 (77,27%) i E3 (81,81%), kao i svi ispitanici grupe K (100%) žive u gradovima (Slika 10).



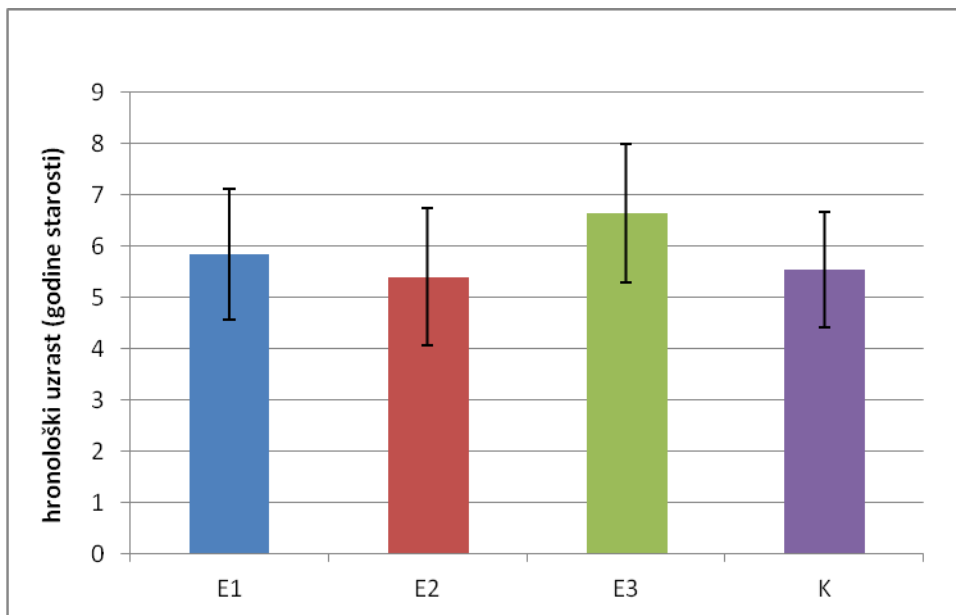
**Slika 10. Mesto stanovanja bolesnika grupa E1, E2 i E3 i ispitanika grupe K**



#### ***4.5. Analiza govorno-jezičkog, socio-emocionalnog i kognitivnog razvoja***

Za procenu govorno-jezičkog, socio-emocionalnog i kognitivnog razvoja bolesnika korišćeni su testovi iz baterije testova IEFPG opisani u odeljku Materijal i metode. Procena govorno-jezičkih, socio-emocionalnih i kognitivnih sposobnosti izvršena je kod svih 88 ispitanika, svrstanih u 3 eksperimentalne grupe (E1, E2 i E3) i kontrolnu grupu. U okviru svake grupe postojala je približno jednaka zastupljenost osoba muškog i ženskog pola.

Svi bolesnici grupa E1, E2 i E3, kao i ispitanici grupe K su bili uzrasta od 1 - 12 godina. Jednofaktorska analiza varijansi (engl. *One-way ANOVA*) ( $F(3,84) = 0.525$ ,  $p = .667$ ,  $\eta^2 = .023$ ) i Bonferroni-jev post hoc test su pokazali da ne postoje statistički značajne razlike u hronološkom uzrastu između bolesnika grupa E1, E2, E3 i ispitanika grupe K (Slika 11). Imajući u vidu razvojne faze govorno-jezičkih, kognitivnih i socio-emocionalnih sposobnosti deteta, kod bolesnika grupa E1, E2 i E3 i ispitanika grupe K starosti od 1 - 3 godine analizirano je vreme progovaranja i procenjivan je kvalitet govorno-jezičkih (verbalne sposobnosti) i senzomotornih sposobnosti (neverbalne sposobnosti), kao i socio-emocionalno ponašanje (Skala za procenu psihofizioloških sposobnosti), dok su kod bolesnika grupa E1, E2 i E3 i ispitanika grupe K na uzrastu od 3 - 5,5 godina korišćeni svi testovi iz baterije IEFPG predviđeni za ovu studiju (opisani u poglavlju Materijal i metode), osim Testa za procenu sposobnosti analize i sinteze koji je primenjivan od predškolskog uzrasta. Za procenu govorno-jezičkog, socio-emocionalnog i kognitivnog razvoja dece uzrasta preko 5,5 godina korišćeni su svi navedeni testovi u Materijal i metodama.

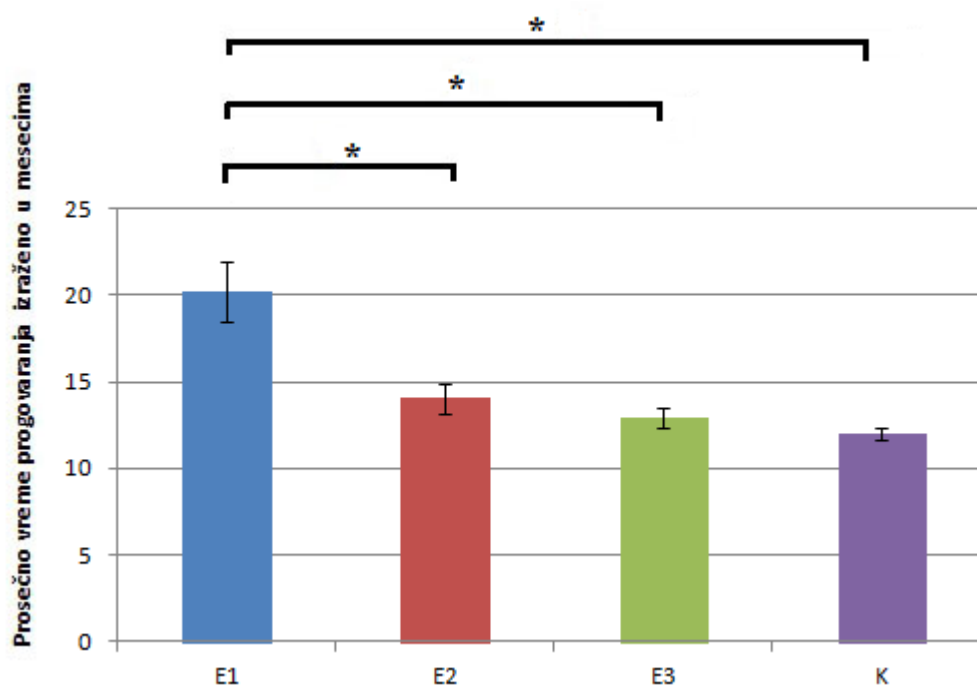


**Slika 11. Analiza hronološkog uzrasta bolesnika grupa E1, E2 i E3 i ispitanika grupe K.** Rezultati ukazuju da nema statistički značajnih razlika u hronološkom uzrastu između bolesnika i ispitanika. E1, E2, E3 – eksperimentalne grupe; K – kontrolna grupa. Rezultati su predstavljeni kao aritmetička sredina  $\pm$  standardna greška aritmetičke sredine (SEM).

#### 4.5.1. Analiza vremena progovaranja

Podaci iz literature ukazuju da se kod dece tipičnog govorno-jezičkog razvoja prva funkcionalna reč može očekivati oko 12-og meseca života (Kuhl et al., 2006; Solot et al., 1998). U okviru ove studije u toku intervjua sa roditeljima/starateljima, pored opštih podataka o ranom senzomotornom razvoju deteta, beleženi su i podaci o vremenu progovaranja, tj. pojavi prve funkcionalne reči sa smislom i značenjem. Roditeljima/starateljima je prethodno objašnjeno šta podrazumeva prva reč i koje su to najčešće prve reči u dečjem vokabularu. Na osnovu prikupljenih podataka, uočeno je da su bolesnici grupe E1 u proseku progovarali na uzrastu od oko 20 meseci, grupe E2 oko 14 meseca života, a grupe E3 na uzrastu od oko 13 meseca (Slika 12). Deca iz kontrolne grupe (K) su svoje prve funkcionalne reči izgovarali prosečno oko 12 meseca starosti. Rezultati jednofaktorske analize varijansi (One-way ANOVA)

ukazuju da su razlike u vremenu progovaranja između grupa statistički značajne ( $F(3,84) = 12.922, p < .001, \eta^2 = .316$ ). Pored toga, rezultati Bonferroni-jevih post hoc testova pokazuju da postoje statističke značajne razlike ( $p < .05$ ) u vremenu progovaranja između bolesnika grupe E1 i grupa E2, E3 i K, dok statistički značajne razlike u vremenu progovaranja nisu detektovane između grupa E2, E3 i K. Na osnovu dobijenih rezultata može se zaključiti da bolesnici grupe E1 imaju odloženi početak lingvalne faze u poređenju sa bolesnicima grupa E2 i E3 i u poređenju sa ispitanicima grupe K.

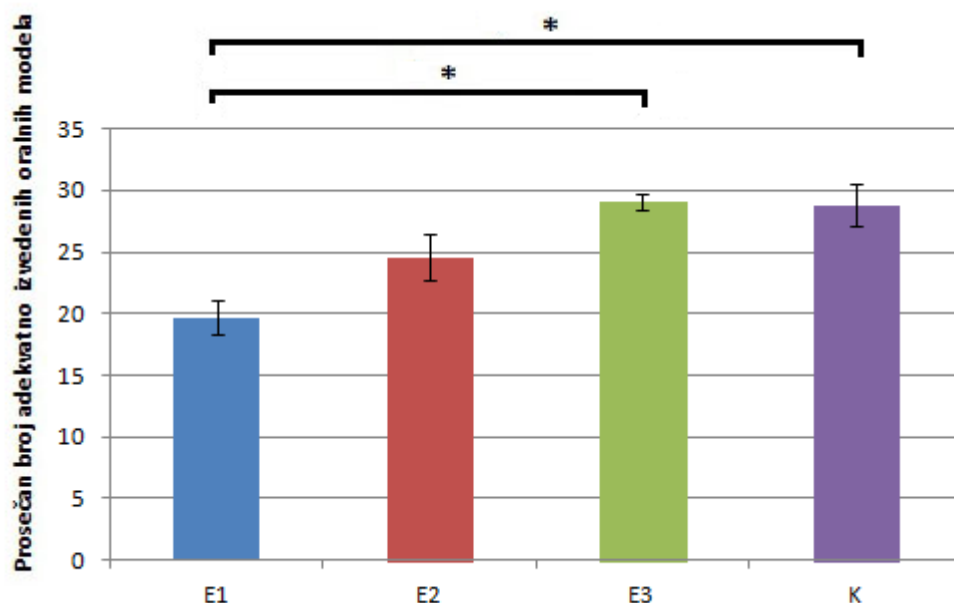


**Slika 12. Prosečno vreme progovaranja bolesnika grupa E1, E2 i E3 i ispitanika grupe K.** Dobijeni rezultati ukazuju da bolesnici grupe E1 imaju odloženi početak lingvalne faze, tj. kasnije su progovarali, u poređenju sa bolesnicima drugih eksperimentalnih grupa (E2, E3) i ispitanicima kontrolne grupe (K). Rezultati su predstavljeni kao aritmetička sredina  $\pm$  standardna greška aritmetičke sredine (SEM). E1, E2, E3 – eksperimentalne grupe; K – kontrolna grupa. \*  $p < .05$

#### 4.5.2. Analiza sposobnosti oralne praksije

Imajući u vidu da je jedan od značajnih preduslova za razvoj govora adekvatno razvijena oralna muskulatura i postojanje koordinisanih pokreta govornih organa (usana, vilica, jezika, mekog nepca), sledeća faza u analizi govorno-jezičkih sposobnosti bolesnika obuhvatala je procenu sposobnost izvođenja motornih obrazaca po modelu. Analiza je obuhvatala sve bolesnike i ispitanike starije od 3 godine.

Dobijeni rezultati su pokazali da je prosečan broj adekvatno izvedenih motornih obrazaca (oralnih modela) niži kod bolesnika grupe E1 u poređenju sa prosečnim brojem adekvatno izvedenih oralnih modela kod bolesnika grupa E2 i E3 i ispitanika grupe K. Naime, kod bolesnika grupe E1 u proseku je detektovano 19,7 adekvatno izvedenih oralnih modela, grupe E2 24,5, grupe E3 29,1 i grupe K 28,8 adekvatno izvedenih oralnih modela (Slika 13). Rezultati jednofaktorske analize varijansi (One-way ANOVA) ukazuju da su detektovane razlike u broju adekvatno izvedenih oralnih modela između grupa statistički značajne ( $F(3,68) = 9.941$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2 = .305$ ). Rezultati Bonferroni-jevih post hoc testova pokazuju da postoje statistički značajne razlike u broju adekvatno izvedenih oralnih modela između grupa E1 i E3, kao i E1 i K ( $p < .05$ ).



**Slika 13. Prosečan broj adekvatno izvedenih oralnih modela kod bolesnika grupa E1, E2 i E3 i ispitanika grupe K.** Rezultati Bonferroni-jevih post hoc testova pokazuju da postoje statistički značajne razlike u prosečnom broju adekvatno izvedenih oralnih modela između grupa E1 i E3 i E1 i K. Rezultati su predstavljeni kao aritmetička sredina  $\pm$  standardna greška aritmetičke sredine (SEM). E1, E2, E3 – eksperimentalne grupe, K – kontrolna grupa. \*  $p < .05$

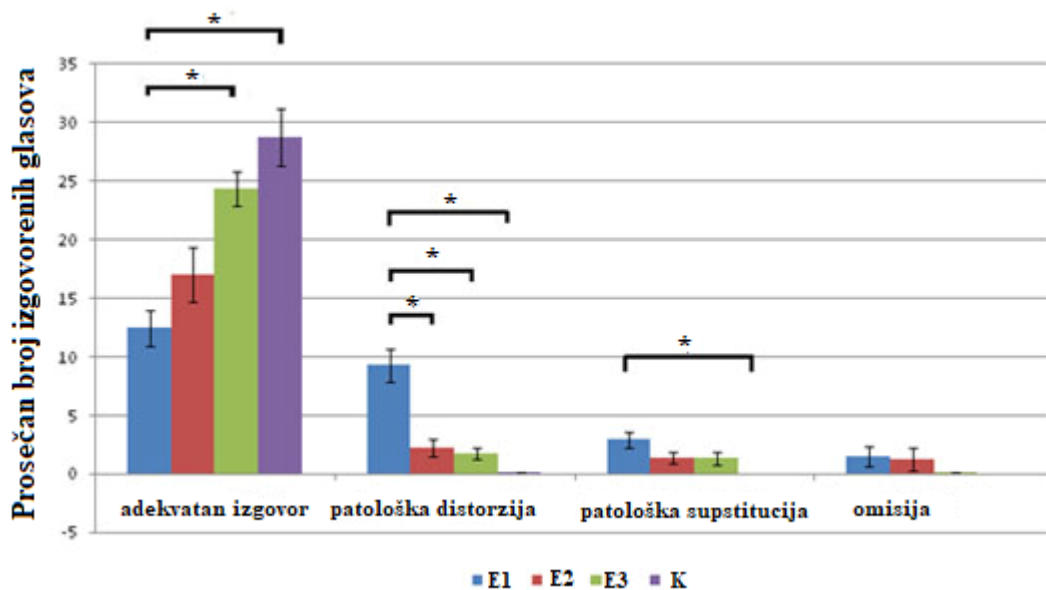
Na osnovu dobijenih rezultata može se zaključiti da je kod bolesnika grupe E1 sposobnost izvedbe i imitacije logomotornih modela, tj. oralna praksija lošija u poređenju sa bolesnicima grupe E3 i ispitanicima grupe K. Istovremeno statistički značajne razlike u oralnoj praksiji nisu detektovane između bolesnika grupa E1 i E2, E2 i E3, E2 i K i E3 i K.

#### 4.5.3. Analiza sposobnosti artikulacije glasova

Nakon procene nivoa razvijenosti oralne praksije, procenjivana je sposobnost artikulacije, tj. kvalitet izgovora glasova srpskog jezika. Procena sposobnosti artikulacije podrazumeva analizu artikulacionih i akustičkih karakteristika glasova (Kostic, 1983). Literaturni podaci ukazuju da se kod deteta na uzrastu od 5,5 godina očekuje adekvatan izgovor svih glasova maternjeg jezika (Crystal, 1997). Poremećaj artikulacije koji se manifestuje nemogućnošću ili nepravilnošću izgovora pojedinih

glasova naziva se dislalija. Dislalija se može ispoljiti kao patološka distorzija (glas postoji, ali je manje ili više distorzovan (oštećen) usled pomenog/neadekvatnog položaja govornih organa), patološka supstitucija (zamena glasa drugim glasom) i omisija (ne postojanje glasa).

Analizom rezultata dobijenih primenom Globalnog artikulacionog testa uočeno je da je prosečan broj adekvatno izgovorenih glasova kod bolesnika grupe E1 niži u poređenju sa prosečnim brojem adekvatno izgovorenih glasova kod bolesnika grupa E2 i E3 i ispitanika grupe K (Slika 14). Rezultati jednofaktorske analize varijansi (One-way ANOVA) ukazuju da su detektovane razlike u prosečnom broju adekvatno izgovorenih glasova između grupa statistički značajne ( $F(3,68) = 17.761$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2 = .439$ ), dok rezultati Bonferroni-jevih post hoc testova ukazuju na postojanje statistički značajnih razlika u broju adekvatno izgovorenih glasova između grupa E1 i E3 i E1 i K. Istovremeno, statistički značajne razlike u prosečnom broju adekvatno izgovorenih glasova nisu detektovane između grupa E1 i E2, E2 i E3, E2 i K i E3 i K (Slika 14).



**Slika 14.** Prosečan broj adekvatno izgovorenih i patološki izgovorenih glasova kod bolesnika grupa E1, E2 i E3 i ispitanika grupe K. Rezultati su predstavljeni kao aritmetička sredina  $\pm$  standardna greška aritmetičke sredine (SEM). E1, E2, E3 – eksperimentalne grupe, K – kontrolna grupa. \*  $p < .05$

Daljom analizom rezultata dobijenih primenom Globalnog artikulacionog testa uočeno je da se analizirane grupe bolesnika razlikuju i po prosečnom broju patološki izgovorenih glasova (patoloških distorzija i patoloških supstitucija) (Slika 14). Naime, rezultati jednofaktorske analize varijansi (One-way ANOVA) ukazuju da su detektovane razlike u prosečnom broju patološki distorzovanih glasova ( $F(3,68) = 27.146, p < .001, \eta^2 = .544$ ) i patološki supstituisanih glasova ( $F(3,68) = 5.638, p = .002, \eta^2 = .199$ ) između grupa statistički značajne. Dodatna testiranja primenom Bonferroni-jevih post hoc testova pokazuju da postoje statističke značajne razlike ( $p < .05$ ) u broju patološki distorzovanih glasova između grupa E1 i E2, E1 i E3 i E1 i K, dok statistički značajne razlike u broju patološki distorzovanih glasova nisu detektovane između grupa E2, E3 i K (Slika 14). Rezultati Bonferroni-jevih post hoc testova su pokazali da je broj izgovorenih patoloških supstitucija kod bolesnika grupe E1 bio statistički značajno veći u poređenju sa brojem ovih glasova kod ispitanika grupe K ( $p < .05$ ), dok statistički značajne razlike u broju izgovorenih patoloških supstitucija nisu detektovane između bolesnika ostalih grupa (Slika 14).

Rezultati dobijeni primenom Globalnog artikulacionog testa su pokazali i da bolesnici grupa E1, E2 i E3 i ispitanici grupe K veoma retko omituju glasove. Pored toga, rezultati jednofaktorske analize varijansi (One-way ANOVA) su pokazali da ne postoje statistički značajne razlike u prosečnom broju omitovanih glasova između grupa ( $F(3,68) = 1.128, p = .344, \eta^2 = .047$ ).

Na osnovu dobijenih rezultata možemo zaključiti da bolesnici grupa E1, E2 i E3 imaju slabije razvijene artikulacione sposobnosti u poređenju sa ispitanicima grupe K. Pored toga, teži stepen poremećaja artikulacije detektovan je kod bolesnika grupe E1 u poređenju sa bolesnicima grupa E2 i E3.

#### 4.5.4. Ispitivanje povezanosti razvijenosti oralne praksije i artikulacije

Nakon procenjivanja oralne praksije i sposobnosti artikulacije, primenom regresione analize ispitivana je međusobna povezanost razvijenosti oralne praksije i sposobnosti artikulacije.

Korišćenjem višestruke linearne regresione analize ("enter" metoda) utvrđena je statistički značajna povezanost između razvijenosti oralne praksije i broja adekvatno izgovorenih glasova ( $F(2, 69) = 39.416, p < .001, R^2 = .532, R^2_{adjusted} = .518$ ). Takođe, pokazano je da i broj adekvatno ( $\beta = .451, t(69) = 3.941, p < .05$ ) i neadekvatno ( $\beta = -.340, t(69) = -2.978, p < .05$ ) izvedenih oralnih modela statistički značajno utiču na broj pravilno izgovorenih glasova. Sa povećanjem broja adekvatno izvedenih oralnih modela povećava se broj pravilno izgovorenih glasova. Sa druge strane, sa povećanjem broja neadekvatno izvedenih oralnih modela smanjuje se broj pravilno izgovorenih glasova. Na osnovu vrednosti standardizovanog regresionog koeficijenta ( $\beta$ ) (za adekvatno izvedene oralne modele iznosi 0.451; za neadekvatno izvedene oralne modele iznosi - 0.34) može se zaključiti da će se za svako povećanje broja adekvatno izvedenih oralnih modela za jedan, broj pravilno izgovorenih glasova povećati za 0.451, a za svako povećanje broja neadekvatno izvedenih oralnih modela za jedan, broj pravilno izgovorenih glasova smanjiti za 0.34.

Rezultati višestruke linearne regresione analize ("enter" metoda) ukazuju i na statistički značajnu povezanost između razvijenosti oralne praksije i broja patološki distorzovanih glasova ( $F(2, 69) = 17.962, p < .05, R^2 = .342, R^2_{adjusted} = .323$ ). Pokazano je da broj adekvatno izvedenih oralnih modela ne utiče na broj patološki distorzovanih glasova ( $\beta = .054, t(69) = .396, p > .05$ ), dok broj neadekvatno izvedenih oralnih modela statistički značajno utiču na broj patološki distorzovanih glasova ( $\beta = .621, t(69) = 4.585, p < .05$ ). Sa povećanjem broja neadekvatno izvedenih oralnih modela povećava se broj patološki distorzovanih glasova. Na osnovu vrednosti standardizovanog regresionog koeficijenta ( $\beta$ ) (0.621) može se



zaključiti da će se za svako povećanje broja neadekvatno izvedenih oralnih modela za jedan, broj patološki distorzovanih glasova povećati za 0.621.

Povezanost razvijenosti oralne praksije i broja izgovorenih patoloških supstitucija takođe je analizirana primenom višestruke linearne regresione analize ("enter" metoda). Rezultati ove analize ukazuju na statistički značajnu povezanost između razvijenosti oralne praksije i broja izgovorenih patološki supstitucija ( $F(2, 69) = 15.465, p < .001, R^2 = .310, R^2_{adjusted} = .290$ ). Daljom statističkom obradom pokazano je da broj adekvatno izvedenih oralnih modela ne utiče značajno na broj izgovorenih patoloških supstitucija ( $\beta = .041, t(69) = .295, p > .05$ ), dok broj neadekvatno izvedenih oralnih modela statistički značajno utiču na broj izgovorenih patoloških supstitucija ( $\beta = .584, t(69) = 4.207, p < .05$ ). Sa povećanjem broja neadekvatno izvedenih oralnih modela povećava se broj izgovorenih patoloških supstitucija. Na osnovu vrednosti standardizovanog regresionog koeficijenta ( $\beta$ ) (0.584) može se zaključiti da će se za svako povećanje broja neadekvatno izvedenih oralnih modela za jedan, broj izgovorenih patoloških supstitucija povećati za 0.584.

Rezultati višestruke linearne regresione analize ("enter" metoda) ukazuju da nema značajne povezanosti između razvijenosti oralne praksije i broja omitovanih glasova ( $F(2, 69) = 3.091, p > .05$ ).

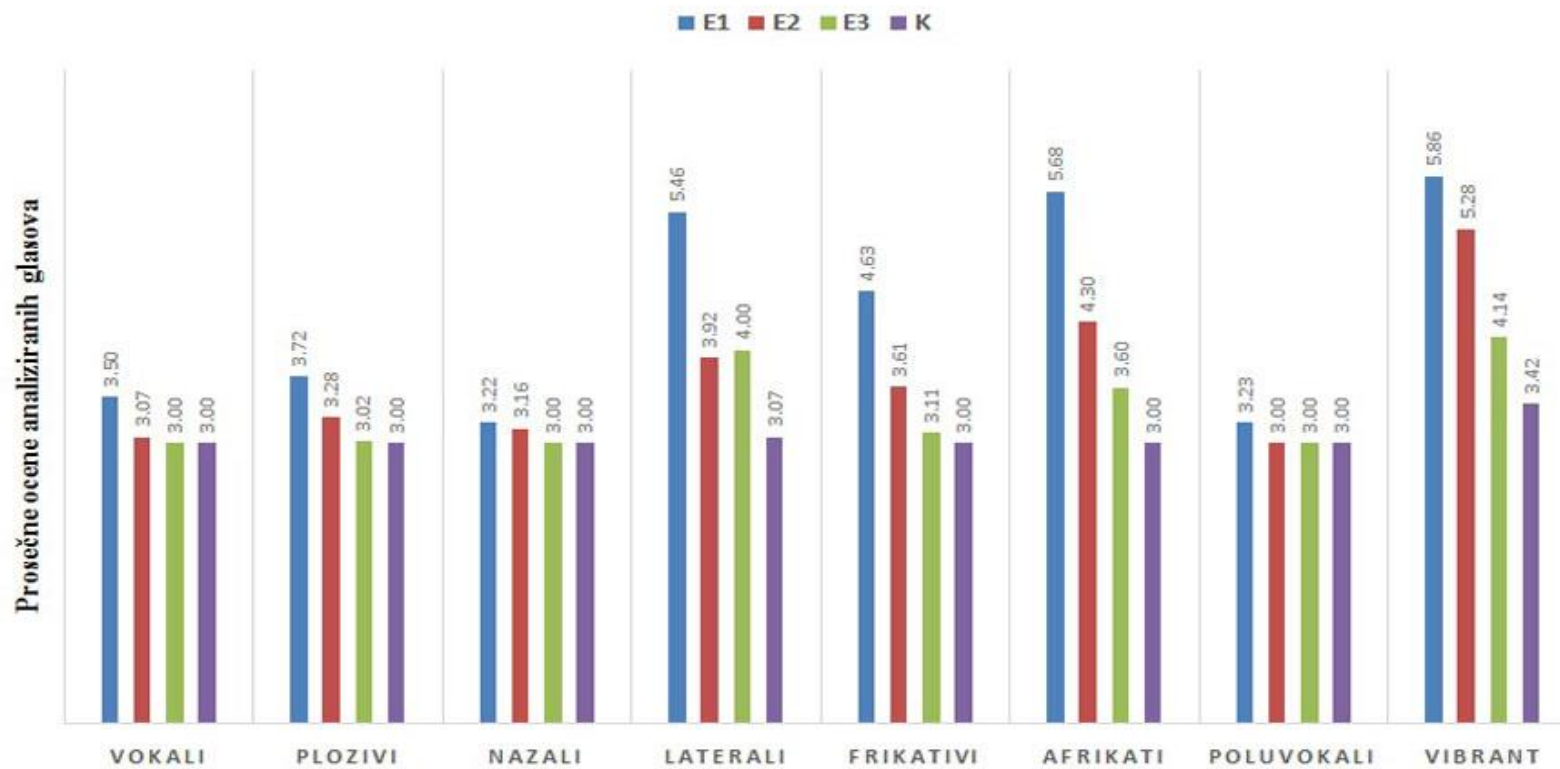
Na osnovu rezultata ispitivanja povezanosti razvijenosti oralne praksije i artikulacije može se zaključiti da oralna praksija utiče na ovu sposobnost kod bolesnika grupa E1, E2 i E3 i ispitanika grupe K.

#### **4.5.5. Utvrđivanje najčešće patološki izgovorenih glasova**

Nakon ispitivanja međusobne povezanosti razvijenosti oralne praksije i artikulacije, sledeći korak u istraživanju je obuhvatao utvrđivanje koje grupe glasova su najčešće patološki izgovorene kod bolesnika grupa E1, E2 i E3 i ispitanika grupe K (način ocenjivanja opisan u odeljku Materijal i metode). Kod bolesnika grupa E1 najčešće patološki izgovoreni glasovi su bili iz grupa laterala, frikativa, afrikata i vibrant R, kod ispitanika grupe E2 iz grupa afrikata i vibrant R, dok su kod bolesnika

grupe E3 najčešće patološki izgovoreni glasovi bili iz grupa laterala i vibrant R. Kod malog broja ispitanika grupe K detektovan je patološki izgovor laterala Lj i vibranta R (Slika 15).

Najčešće patološki izgovoren glas iz grupe laterala kod bolesnika grupe E1 i E3 je bio Lj- patološki izgovor glasa Lj je zabeležen kod oko 80% bolesnika grupe E1 i kod oko 35% bolesnika grupe E3. Kod bolesnika grupe E1 najčešće patološki izgovoreni glasovi iz grupe frikativa (F, S, Z, Š, Ž i H) su bili Š i Ž (86,6% ispitanika). Najčešće patološki izgovoreni glasovi iz grupe afrikata (C, Ć, Đ, Ć i Dž kod bolesnika grupa E1 i E2 su bili Ć, Ć i Dž- patološki izgovor glasova Ć, Ć i Dž je zabeležen kod oko 87% bolesnika grupe E1 i kod oko 43% bolesnika grupe E2. Patološki izgovor vibranta R detektovan je kod oko 74% bolesnika grupe E1, 58% bolesnika grupe E2, 29% bolesnika grupe E3 i kod oko 14% ispitanika grupe K (Slika 15).

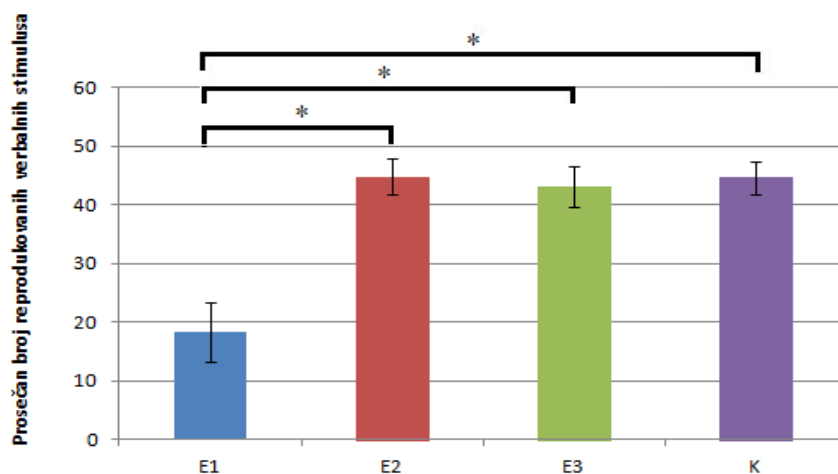


Slika 15. Prosečne ocene grupa glasova kod bolesnika grupa E1, E2 i E3 i ispitanika grupe K. 1, 2, 3 – adekvatno izgovoreni glasovi; 4 – granično izgovoreni glasovi; 5, 6 – glasovi izgovarani po tipu distorzija različitog stepena; 7 - omitovani glasovi i patološki supstituisani glasovi

#### 4.5.6. Analiza sposobnosti verbalnog pamćenja

Sledeći korak u istraživanju govorno-jezičkih sposobnosti bolesnika grupa E1, E2 i E3 i ispitanika grupe K obuhvatao je procenu sposobnosti verbalnog pamćenja primenom Testa za procenu verbalnog pamćenja.

Rezultati istraživanja ukazuju da je prosečan broj reprodukovanih verbalnih stimulusa kod bolesnika grupe E1 niži u poređenju sa prosečnim brojem reprodukovanih stimulusa zabeleženih kod bolesnika grupa E2 i E3 i ispitanika grupe K (Slika 16). Sa druge strane, rezultati jednofaktorske analize varijansi (One-way ANOVA) ukazuju da detektovane razlike u sposobnosti verbalnog pamćenja između grupa E1, E2, E3 i K nisu statističke značajne ( $F(3,68) = 2.332, p = .082, \eta^2 = .034$ ). Dodatna testiranja primenom Bonferroni-jevih post hoc testova pokazuju da samo između grupa E1 i E2, E1 i E3 i E1 i K postoje statistički značajne razlike u broju reprodukovanih verbalnih stimulusa.



**Slika 16.** Prosečan broj reprodukovanih stimulusa pri analizi verbalnog pamćenja kod bolesnika grupa E1, E2 i E3 i ispitanika grupe K. Rezultati su predstavljeni kao aritmetička sredina  $\pm$  standardna greška aritmetičke sredine (SEM). E1, E2, E3 – eksperimentalne grupe; K – kontrolna grupa. \*  $p < .05$

Na osnovu dobijenih rezultata može se zaključiti da je sposobnost verbalnog pamćenja značajno lošija kod bolesnika grupe E1 u poređenju sa bolesnicima grupa E2 i E3 i ispitanicima grupe K.

#### **4.5.7. Analiza sposobnosti vizuelne percepcije**

Imajući u vidu da vizuelna percepcija predstavlja neodvojivi segment govorno-jezičkog, socio-emocionalnog i kognitivog razvoja deteta, nakon procene verbalnog pamćenja procenjivana je sposobnost vizuelne percepcije bolesnika grupa E1, E2 i E3 i ispitanika grupe K primenom Testa za procenu vizuelne percepcije (crtanje kruga, kvadrata, trougla, obrnutog trougla, romba i složene figure prema modelu). Analizom rezultata dobijenih primenom ovog testa uočeno je da je kod 66,7% bolesnika grupe E1, 75% bolesnika grupe E2 i 80% bolesnika grupe E3 sposobnost vizuelne percepcije na nivou koji se očekuje za njihov hronološki uzrast. Kod svih ispitanika kontrolne grupe sposobnost vizuelne percepcije je bila u skladu sa njihovim hronološkim uzrastom (Tabela 6). Rezultati Hi-kvadrat testa pokazuju da detektovane razlike između analiziranih grupa nisu statistički značajne ( $\chi^2(6, N = 72) = 6.881, p = .076$ ). Na osnovu dobijenih rezultata može se zaključiti da se grupe E1, E2, E3 i K međusobno ne razlikuju po sposobnosti vizuelne percepcije.

**Tabela 6. Procena sposobnosti vizuelne percepcije bolesnika grupa E1, E2 i E3 i ispitanika grupe K.**

<b>Grupa</b>		<b>Ispod HU</b>	<b>Na HU</b>	<b>Ukupno</b>
<b>E1</b>	<b>Dobijeno</b>	6 (33,3%)	12 (66,7%)	18 (100%)
	<b>Očekivano</b>	3,5	14,5	18
<b>E2</b>	<b>Dobijeno</b>	4 (25%)	12 (75%)	16 (100%)
	<b>Očekivano</b>	3,1	12,9	16
<b>E3</b>	<b>Dobijeno</b>	4 (20%)	16 (80%)	20 (100%)
	<b>Očekivano</b>	3,9	16,1	20
<b>K</b>	<b>Dobijeno</b>	0 (0%)	18 (100%)	18 (100%)
	<b>Očekivano</b>	3,5	14,5	18
<b>Ukupno</b>	<b>Dobijeno</b>	14 (19,4%)	58 (80,6%)	72 (100%)
	<b>Očekivano</b>	14	58	72

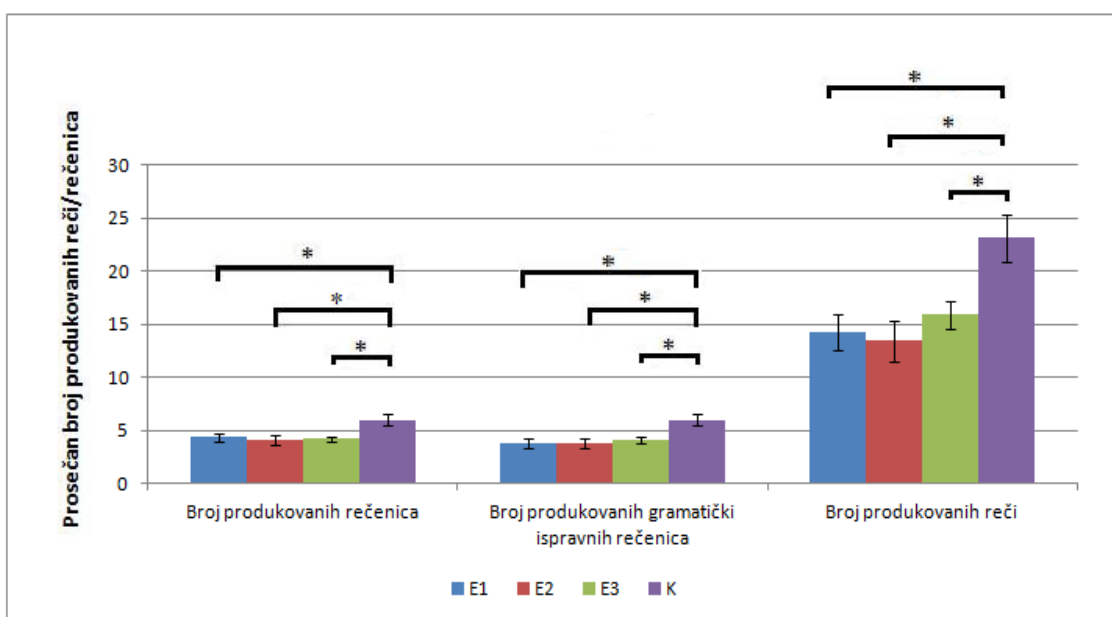
HU - hronološki uzrast; E1, E2, E3 – eksperimentalne grupe; K – kontrolna grupa

#### **4.5.8. Analiza sposobnosti govorno-jezičke produkcije**

Ekspresivni i receptivni govor bolesnika grupa E1, E2 i E3 i ispitanika grupe K procenjivan je i primenom testa "Strip priča". Primenom ovog testa dobijeni su podaci o ukupnom broju izgovorenih rečenica, broju izgovorenih gramatičkih ispravnih rečenica, ukupnom broju izgovorenih reči, kao i podatak o tome da li dete razume radnju na slici.

Prilikom analize broja rečenica produkovanih pri opisivanju događaja na slikama uočeno je da bolesnici grupa E1, E2 i E3 produkuju manji broj rečenica u poređenju sa ispitanicima grupe K (Slika 17). Rezultati jednofaktorske analize varijansi (One-way ANOVA) pokazuju da su razlike između grupa statistički

značajne ( $F(3,68) = 5.030, p = .003, \eta^2 = .182$ ). Daljom analizom primenom Bonferroni-jevih post hoc testova detektovano je da su razlike u broju produkovanih rečenica između bolesnika grupa E1, E2 i E3 i ispitanika grupe K statistički značajne. Pored toga, rezultati ovih testova pokazuju da nema statistički značajnih razlika u broju produkovanih rečenica između bolesnika grupa E1, E2 i E3 (Slika 17).



**Slika 17. Analiza sposobnost govorno-jezičke produkcije bolesnika grupa E1, E2 i E3 i ispitanika grupe K primenom testa "Strip priča".** Rezultati su predstavljani kao aritmetička sredina  $\pm$  standardna greška aritmetičke sredine (SEM). E1, E2, E3 – eksperimentalne grupe; K – kontrolna grupa. \*  $p < .05$

Analizom broja produkovanih gramatički ispravnih rečenica kod bolesnika grupa E1, E2 i E3 i ispitanika grupe K uočeno je da bolesnici grupa E1, E2 i E3 produkuju manji broj gramatički ispravnih rečenica u poređenju sa ispitanicima grupe K (Slika 17). Rezultati jednofaktorske analize varijansi (One-way ANOVA) pokazuju da su razlike između grupa statistički značajne ( $F(3,68) = 5.808, p = .001, \eta^2 = .204$ ). Daljom analizom primenom Bonferroni-jevih post hoc testova detektovano je da su razlike u broju produkovanih gramatički ispravnih rečenica između bolesnika grupa E1, E2 i E3 i ispitanika grupe K statistički značajne, dok

statistički značajne razlike u broju produkovanih gramatički ispravnih rečenica nisu detektovane između bolesnika grupa E1, E2 i E3 (Slika 17).

Prilikom analize ukupnog broja produkovanih reči pri opisivanju događaja na slikama uočeno je da bolesnici grupa E1, E2 i E3 produkuju manji broj reči u poređenju sa ispitanicima grupe K (Slika 17). Rezultati jednofaktorske analize varijansi (One-way ANOVA) pokazuju da su razlike između grupa statistički značajne ( $F(3,68) = 5.920, p = .001, \eta^2 = .207$ ). Primenom Bonferroni-jevih post hoc testova pokazano je da su razlike u ukupnom broju produkovanih reči između bolesnika grupa E1, E2 i E3 i ispitanika grupe K statistički značajne, dok razlike u ukupnom broju produkovanih reči nisu detektovane između bolesnika grupa E1, E2 i E3 (Slika 17).

Nakon procene razvijenosti ekspresivnog govora, sledeći korak u istraživanju je obuhvatao procenu razvijenosti receptivnog govora (razumevanje jezičkog sadržaja slika strip priče) bolesnika grupa E1, E2 i E3 i ispitanika grupe K. Rezultati testa "Strip priča" su pokazali da je u grupi E1 bilo najviše bolesnika koji nisu razumeli sadržaj slika testa, odnosno u grupi E1 61,1%, u grupi E2 18,8%, a u grupi E3 5% bolesnika nije razumelo sadržaj slika testa "Strip priča" (Tabela 7). Za razliku od dece eksperimentalnih grupa, svi bolesnici kontrolne grupe (100%) su razumeli sadržaj slika na testu (Tabela 7). Jednog bolesnika grupe E2 nije bilo moguće testirati (6,2%), dok su u drugim grupama svi bolesnici mogli biti testirani. Rezultati Hi-kvadrat testa pokazuju da postoje statistički značajne razlike u razvijenosti receptivnog govora bolesnika u zavisnosti od toga kojoj grupi pripadaju ( $\chi^2(3, N = 72) = 33.207, p < .001$ ).



**Tabela 7. Analiza razvijenosti receptivnog govora bolesnika grupa E1, E2 i E3 i ispitanika grupe K.**

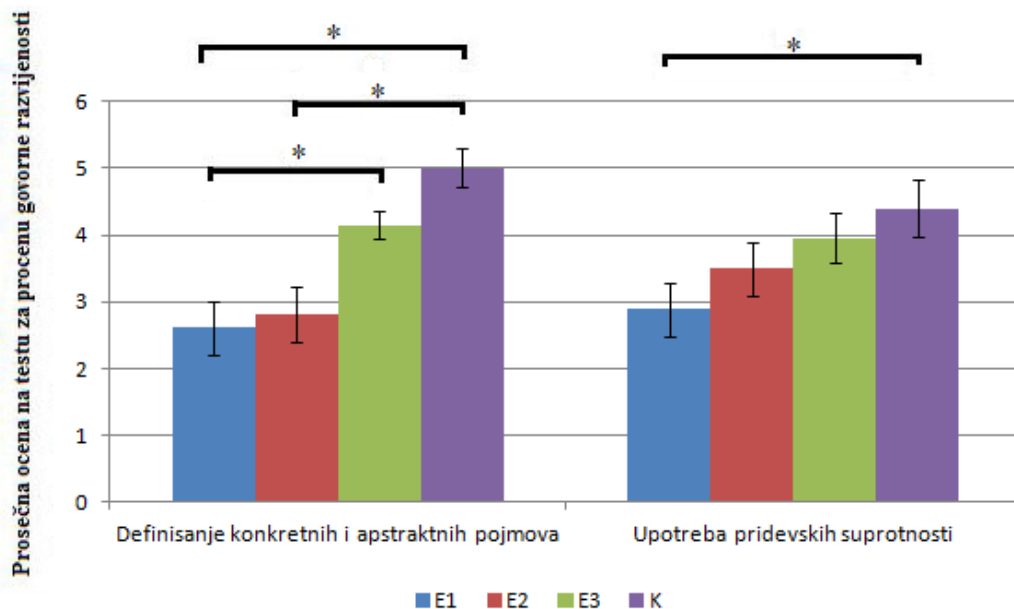
Grupa		Atestabilan	Razume sadržaj	Ne razume sadržaj	Ukupno
<b>E1</b>	Dobijeno	0 (0%)	7 (38,9%)	11 (61,1%)	18 (100%)
	Očekivano	1,3	13	3,8	18
<b>E2</b>	Dobijeno	1 (6,2%)	12 (75%)	3 (18,8%)	16 (100%)
	Očekivano	1,1	11,6	3,3	16
<b>E3</b>	Dobijeno	0 (0%)	19 (95%)	1 (5%)	20 (100%)
	Očekivano	1,4	14,4	4,2	20
<b>K</b>	Dobijeno	0 (0%)	18 (100%)	0 (0%)	18 (100%)
	Očekivano	1,3	13	3,8	18
<b>Ukupno</b>	Dobijeno	1 (1,4%)	56 (77,8%)	15 (20,8%)	72 (100%)
	Očekivano	5	52	15	72

Na osnovu dobijenih podataka može se zaključiti da je među bolesnicima grupe E1 bilo najviše bolesnika čije shvatanje sadržaja slika u strip priči nije bilo u skladu sa očekivanim. Dobijeni rezultati ukazuju da bolesnici grupe E1 pored poremećaja na nivou ekspresivnog, imaju poremećaj i na nivou receptivnog govora i jezika, tj. razumevanja sadržaja slika u strip priči. Bolesnici grupe E2 su na ovom testu pokazali bolje razumevanje sadržaja slika u strip priči u odnosu na bolesnike grupe E1, a lošije razumevanje sadržaja slika u odnosu na bolesnike grupe E3 i ispitanike grupe K.

#### **4.5.9. Analiza razvijenosti govora primenom Testa za ispitivanje govorne razvijenosti**

Nakon procene sposobnosti govorno-jezičke produkcije, sledeći korak u istraživanju obuhvatao je procenu razvijenosti semantičkog i leksičkog nivoa razvoja govora kod bolesnika grupa E1, E2 i E3 i ispitanika grupe K. Za procenu razvijenosti ovih nivoa govora korišćena su dva testa (Test definicija i Test opozita) koji su sastavni deo Testa za procenu govorne razvijenosti.

Test definicija je upotrebljen za procenu sposobnosti definisanja konkretnih i apstraktnih pojmova na osnovu čega se dobijaju podaci o razvijenosti rečnika deteta, odnosno o semantičkom i leksičkom nivou razvoja. Analizom rezultata dobijenih primenom ovog testa uočeno je da su bolesnici grupa E1 i E2 imali više poteškoća pri definisanju konkretnih i apstraktnih pojmova u poređenju sa bolesnicima grupe E3 i ispitanicima grupe K (Slika 18). Naime, bolesnici grupa E1 i E2 su prilikom definisanja pojmova uglavnom davali pogrešne odgovore ili su predmete definisali na osnovu njihove funkcije (funkcionalne definicije). Za razliku od njih bolesnici grupe E3 su uglavnom pojmove definisali korišćenjem literarnih definicija, a ispitanici grupe K korišćenjem deskriptivnih definicija (Slika 18). Rezultati jednofaktorske analize varijansi (One-way ANOVA) pokazuju da su razlike između grupa statistički značajne ( $F(3,68) = 7.94, p < .001, \eta^2 = .259$ ). Daljim poređenjem korišćenjem Bonferroni-jevih post hoc testova detektovano je da su razlike između grupa E1 i E3, E1 i K i E2 i K statistički značajne, dok statistički značajne razlike nisu detektovane između grupa E1 i E2, E2 i E3 i E3 i K (Slika 18).



**Slika 18. Procena razvijenosti govora primenom Testa za ispitivanje govorne razvijenosti.** Rezultati su predstavljeni kao aritmetička sredina ± standardna greška aritmetičke sredine (SEM). E1, E2, E3 – eksperimentalne grupe; K – kontrolna grupa. \*  $p < .05$ . Ocene pri proceni sposobnosti definisanja konkretnih i apstraktnih pojmova: 0 - odsustvo odgovora; 1 - ponavljanje pitanja ili samo reči koja treba da se definiše; 2 - pogrešni odgovori; 3 - funkcionalne definicije; 4 - literarne definicije; 5 - deskriptivne definicije; 6 - logičke definicije; 7 - logičke definicije sa specifičnom karakteristikom; 8 - potpune logičke definicije koje u sebi sadrže i opšti pojam i svojevrsno svojstvo. Ocene pri proceni sposobnosti razumevanja značenja pridevskih suprotnosti: 0 – nema odgovora; 1 - eholalija (ponavlja zadati pridev); 2 - pogrešan odgovor; 3 - sintagmatski odgovor; 4 - odgovor drugi pridev suprotnog značenja; 5 - tačan odgovor

Test opozita je upotrebljen za procenu stepena razvijenosti semantičkog i leksičkog nivoa razvoja govora. Analizom rezultata dobijenih primenom ovog testa uočeno je da su bolesnici grupe E1 imali više poteškoća u razumevanju značenja pridevskih suprotnosti u poređenju sa bolesnicima grupa E2 i E3 i ispitanicima grupe K (Slika 18). Rezultati jednofaktorske analize varijansi (One-way ANOVA) ukazuju da su razlike između grupa statistički značajne ( $F(3,68) = 3.91, p = .012, \eta^2 = .147$ ). Daljim poređenjem primenom Bonferroni-jevih post hoc testova statistički značajne razlike u sposobnosti razumevanja značenja pridevskih suprotnosti uočene su samo između bolesnika grupe E1 i ispitanika grupe K (Slika 18).

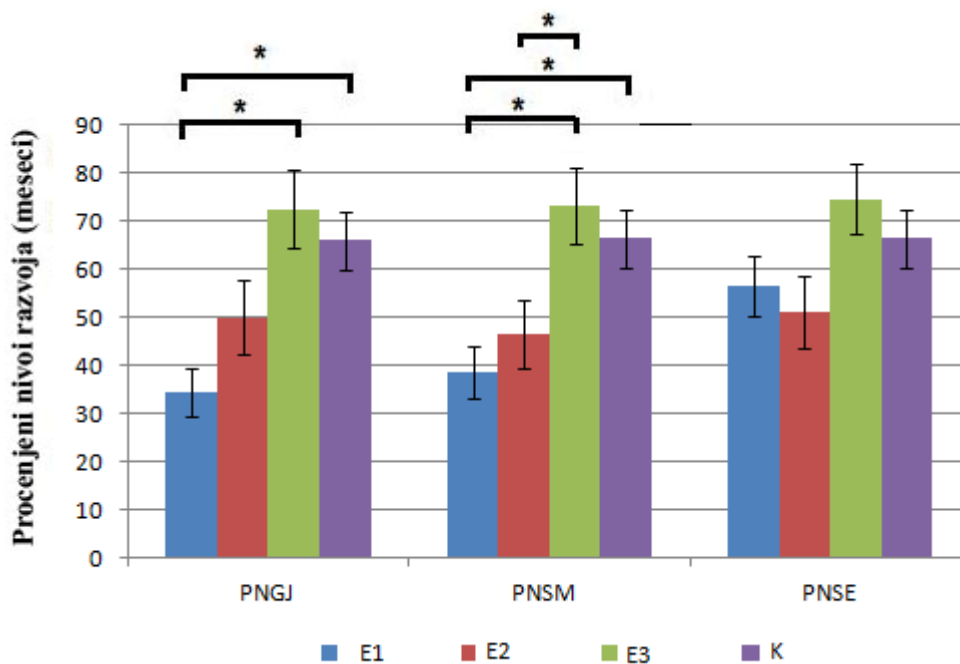
Na osnovu dobijenih rezultata može se zaključiti da bolesnici grupe E1 imaju lošiju sposobnosti definisanja konkretnih i apstraktnih pojmova i više poteškoća u

razumevanju značenja pridevskih suprotnosti, a samim tim i niži nivo semantičkog i leksičkog razvoja u poređenju sa bolesnicima grupe E3 i ispitanicima grupe K, dok statistički značajne razlike u ovim sposobnostima nisu detektovane između bolesnika grupa E1 i E2.

#### **4.5.10. Analiza psihofizioloških sposobnosti bolesnika**

U cilju procene psihofizioloških sposobnosti bolesnika grupa E1, E2 i E3 i ispitanika grupe K korišćena je Skala za procenu psihofizioloških sposobnosti deteta (Skala). Primenom ove Skale psihofiziološke sposobnosti su procenjivane na osnovu izračunavanja njihovog procenjenog i relativnog nivoa govorno-jezičkog i senzomotornog razvoja, kao i na osnovu izračunavanja njihovog procenjenog i relativnog nivoa socio-emocionalne zrelosti na način opisan u Materijalu i metodama (poglavlje 3.3.6.1.1.).

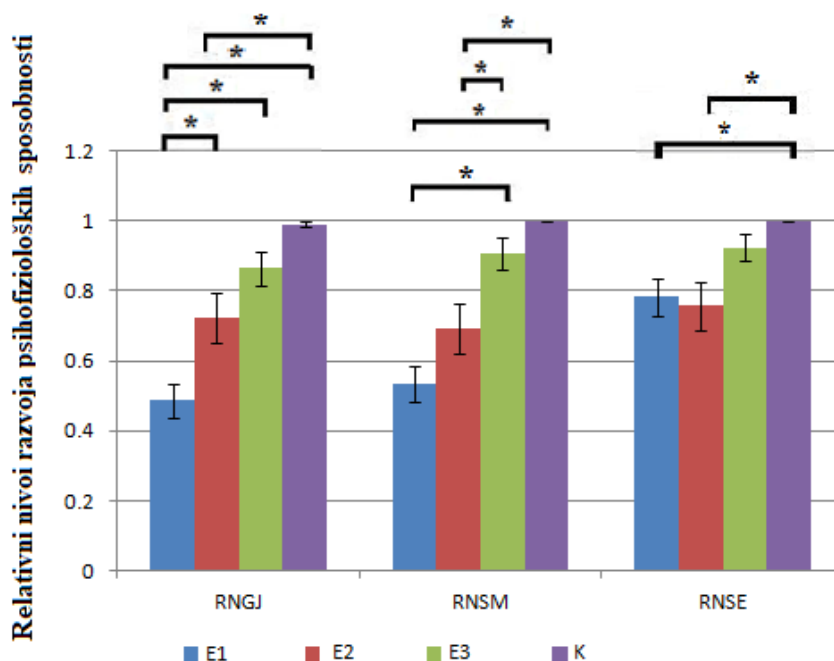
Na osnovu podataka dobijenih korišćenjem dela Skale koji omogućava procenu govorno-jezičkog razvoja deteta uočeno je da se bolesnici grupa E1, E2 i E3 i ispitanici grupe K međusobno razlikuju po prosečnom procenjenom nivou govorno-jezičkog razvoja (PNGJ) (Slika 19). Najniži nivo PNGJ detektovan je kod bolesnika grupe E1. Statističkom obradom dobijenih rezultata primenom jednofaktorske analize varijansi (One-way ANOVA) pokazano je da su razlike u PNGJ između grupa statistički značajne ( $F(3,84) = 6.195, p = .001 \eta^2 = .181$ ). Daljim poređenjem grupa primenom Bonferroni-jevih post hoc testova detektovano je da se PNGJ bolesnika grupa E1 statistički značajno razlikuje od PNGJ bolesnika sa nesindromskim KSM (grupa E3), kao i vršnjaka urednog govorno- jezičkog razvoja (grupa K). Istovremeno, statistički značajne razlike u PNGJ nisu detektovane između ostalih grupa (E1 i E2, E2 i E3, E2 i K, E3 i K) (Slika 19).



**Slika 19. Procenjeni nivoi razvijenosti psihofizioloških sposobnosti bolesnika grupa E1, E2 i E3 i ispitanika grupe K.** Rezultati su predstavljeni kao aritmetička sredina  $\pm$  standardna greška aritmetičke sredine (SEM). E1, E2, E3 - eksperimentalne grupe; K - kontrolna grupa. \*  $p < .05$   
 PNGJ - procenjeni nivo govorno-jezičkog razvoja; PNSM - procenjeni nivo senzomotornog razvoja; PNSE - procenjeni nivo socio-emocionalne zrelosti

Sledeći korak u istraživanju obuhvatao je procenjivanje relativnog nivoa govorno-jezičkog razvoja (RNGJ) bolesnika grupa E1, E2 i E3 i ispitanika grupe K. Dobijeni rezultati ukazuju da se analizirane grupe međusobno razlikuju po RNGJ (Slika 20). Naime, detektovano je da su govorno-jezičke sposobnosti bolesnika grupe E1 u proseku niže za oko 51%, bolesnika grupe E2 za oko 28%, bolesnika grupe E3 za oko 14%, a ispitanika grupe K za oko 1% u odnosu na govorno-jezičke sposobnosti koje se očekuju za njihov hronološki uzrast. Rezultati jednofaktorske analize varijansi (One-way ANOVA) pokazuju da su razlike u RNGJ između grupa statistički značajne ( $F(3,84) = 18.834, p < .001, \eta^2 = .402$ ). Daljom statističkom obradom primenom Bonferroni-jevih post hoc testova detektovano je da statistički značajne razlike u RNGJ postoje između bolesnika grupa E1 i ostalih grupa, kao i između bolesnika grupa E2 i ispitanika grupe K. Istovremeno statistički značajne

razlike u RNGJ nisu detektovane između bolesnika grupa E2 i E3, kao ni između bolesnika grupe E3 i ispitanika grupe K (Slika 20).



**Slika 20. Relativni nivoi razvijenosti psihofizioloških sposobnosti bolesnika grupa E1, E2 i E3 i ispitanika grupe K.** Rezultati su predstavljani kao aritmetička sredina  $\pm$  standardna greška aritmetičke sredine (SEM). E1, E2, E3 - eksperimentalne grupe; K - kontrolna grupa. \*  $p < .05$   
 RNGJ - relativni nivo govorno-jezičkog razvoja; RNSM - relativni nivo senzomotornog razvoja; RNSE - relativni nivo socio-emocionalne zrelosti

Na osnovu podataka dobijenih korišćenjem dela Skale koji omogućava procenu senzomotornog razvoja deteta uočeno je da bolesnici grupa E1 i E2 imaju niži prosečni procenjeni nivo senzomotornog razvoja (PNSM) u poređenju sa bolesnicima grupe E3 i ispitanicima grupe K (Slika 19). Rezultati jednofaktorske analize varijansi (One-way ANOVA) pokazuju da su razlike u PNSM između grupa statistički značajne ( $F(3,84) = 6.048, p < .001, \eta^2 = .178$ ). Daljom obradom primenom Bonferroni-jevih post hoc testova detektovano je da između grupa E1 i E3, E1 i K i E2 i E3 postoje statistički značajne razlike u PNSM, dok između grupa E1 i E2, E2 i K i E3 i K nisu detektovane značajne razlike (Slika 19).

Na osnovu PNSM izračunat je relativni nivo senzomotornog razvoja i dobijeni rezultati ukazuju da su senzomotorne sposobnosti bolesnika grupe E1 niže u proseku za oko 46%, bolesnika grupe E2 za oko 31% i bolesnika grupe E3 za oko

9% u odnosu na senzomotorne sposobnosti koje se očekuju za njihov hronološki uzrast. Pored toga, senzomotorne sposobnosti ispitanika grupe K su bile na očekivanom nivou za njihov hronološki uzrast (Slika 20). Rezultati jednofaktorske analize varijansi (One-way ANOVA) pokazuju da su razlike u RNSM između grupa statistički značajne ( $F(3,84) = 18.411, p < .001, \eta^2 = 0.397$ ), dok rezultati Bonferroni-jevih post hoc testova ukazuju da statistički značajne razlike u RNSM postoje između grupa E1 i E3, E1 i K, E2 i E3 i E2 i K. Između grupa E1 i E2, kao i E3 i K nisu detektovane značajne razlike u RNSM (Slika 20).

Na osnovu podataka dobijenih korišćenjem dela Skale koji omogućava procenu socio-emocionalne zrelosti deteta izračunat je procenjeni nivo socio-emocionalne zrelosti (PNSE). Rezultati jednofaktorske analize varijansi (One-way ANOVA) ( $F(3,84) = 2.335, p = .080, \eta^2 = .077$ ) i Bonferroni-jevih post hoc testova ukazuju da detektovane razlike u PNSE između bolesnika grupa E1, E2 i E3 i ispitanika grupe K nisu značajne (Slika 19).

Izračunavanjem relativnog nivoa socio-emocionalne zrelosti (RNSE) uočeno je da je nivo socio-emocionalne zrelosti bolesnika grupe E1 niži u proseku za oko 21%, bolesnika grupe E2 za oko 24% i bolesnika grupe E3 za oko 7% u poređenju sa nivoom socio-emocionalne zrelosti koji se očekuje za njihov hronološki uzrast (Slika 20). Pored toga, detektovano je da je nivo socio-emocionalne zrelosti ispitanika grupe K na nivou koji se očekuje za njihov hronološki uzrast. Rezultati jednofaktorske analize varijansi (One-way ANOVA) pokazuju da su razlike u RNSE između grupa statistički značajne ( $F(3,84) = 5.830, p = .001, \eta^2 = 0.172$ ). Dodatno, rezultati Bonferroni-jevih post hoc testova pokazuju da statistički značajne razlike u RNSE postoje između grupa E1 i K i E2 i K, dok između ostalih grupa nisu detektovane značajne razlike u RNSE (Slika 20).

Dobijeni rezultati ukazuju da su psihofiziološke sposobnosti bolesnika grupa E1 i E2 niže u odnosu na psihofiziološke sposobnosti koje se očekuju za njihov hronološki uzrast. Pored toga, niži nivo psihofizioloških sposobnosti detektovan je kod bolesnika grupe E1 u poređenju sa bolesnicima grupe E2. Istovremeno, značajne

razlike u nivou govorno-jezičkog i senzomotornog razvoja, kao i nivou socio-emocionalne zrelosti nisu detektovane između bolesnika grupa E3 i K.

#### **4.5.11. Ispitivanje povezanosti nivoa govorno-jezičkog razvoja i sposobnosti artikulacije**

Nakon procenjivanja psihofizioloških sposobnosti bolesnika grupa E1, E2 i E3, i ispitanika grupe K, primenom linearne regresione analize ispitivano je da li postoji povezanost između procenjenog nivoa govorno-jezičkog razvoja i sposobnosti artikulacije.

Rezultati linearne regresione analize ukazuju na povezanost procenjenog nivoa govorno-jezičkog razvoja i broja pravilno izgovorenih glasova ( $F(2, 69) = 69.503, p < .05, R^2 = .498, R^2_{adjusted} = .491$ ). Vrednost standardizovanog regresionog koeficijenta ( $\beta = .706, t(69) = 8.337, p < .05$ ) ukazuje da se sa svakim povećanjem broja pozitivno ocenjenih ispitivanih jedinica na subtestu za procenu govorno-jezičkog razvoja za 1, broj pravilno izgovorenih glasova povećava za 0,706.

Pored toga, rezultati linearne regresione analize ukazuju na povezanost procenjenog nivoa govorno-jezičkog razvoja i broja patološki distorzovanih glasova ( $F(2, 69) = 48.409, p < .05, R^2 = .409, R^2_{adjusted} = .400$ ). Analize pokazuju da se na osnovu rezultata dobijenih primenom Skale za procenu psihofizioloških sposobnosti – podtest za procenu govorno-jezičkog razvoja može značajno predvideti broj patološki distorzovanih glasova ( $\beta = -.639, t(69) = -6.958, p < .05$ ). Vrednost standardizovanog regresionog koeficijenta ( $\beta$ ) ukazuje da se sa svakim povećanjem broja pozitivno ocenjenih ispitivanih jedinica na subtestu za procenu govorno-jezičkog razvoja za 1, broj patološki distorzovanih glasova smanjuje za 0,639.

Takođe, rezultati linearne regresione analize ukazuju na povezanost procenjenog nivoa govorno-jezičkog razvoja i broja patoloških supstitucija ( $F(2, 69) = 20.868, p < .05, R^2 = .230, R^2_{adjusted} = .219$ ). Vrednost standardizovanog regresionog koeficijenta ( $\beta = -.479, t(69) = -4.568, p < .05$ ) ukazuje da se sa svakim



povećanjem broja pozitivno ocenjenih ispitivanih jedinica na podtestu za procenu govorno-jezičkog razvoja za 1, broj patoloških supstitucija smanjuje za 0,479.

Pored toga, rezultati linearne regresione analize ukazuju na povezanost procenjenog nivoa govorno-jezičkog razvoja i broja omitovanih glasova ( $F(2, 69) = 9.051, p < .05, R^2 = .114, R^2_{adjusted} = .102$ ). Vrednost standardizovanog regresionog koeficijenta ( $\beta = -.338, t(69) = -3.009, p < .05$ ) ukazuje da se sa svakim povećanjem broja pozitivno ocenjenih ispitivanih jedinica na podtestu za procenu govorno-jezičkog razvoja za 1, broj omitovanih glasova smanjuje za 0,338.

Dobijeni rezultati ukazuju da se na osnovu rezultata dobijenih primenom Skale za procenu psihofizioloških sposobnosti – podtest za procenu govorno-jezičkog razvoja može značajno predvideti sposobnost artikulacije bolesnika, odnosno broj pravilno izgovorenih, patološki distorzovanih, patološki supstituisanih i omitovanih glasova.

#### **4.5.12. Procenjivanje nivoa razvijenosti auditivne analize i sinteze glasova u reči**

Literaturni podaci ukazuju da se razvoj fonoloških sposobnosti auditivne analize i sinteze glasova u reči očekuje oko 5 godine starosti (Vladisavljević, 1997). U okviru ovog istraživanja analizirano je da li su sposobnosti auditivne analize i sinteze glasova u reči kod bolesnika grupa E1, E2 i E3 i ispitanika grupe K u skladu sa njihovim hronološkim uzrastom.

Rezultati Hi-kvadrat testa pokazuju da postoje statistički značajne razlike između grupa E1, E2, E3 i K u razvijenosti sposobnosti auditivne analize reči ( $\chi^2(3, N = 57) = 13.583, p = .004$ ) (Tabela 8). Pri proceni sposobnosti auditivne analize reči uočeno je da je u grupi E1 bilo najviše bolesnika čija je sposobnost auditivne analize reči bila ispod očekivane za njihov hronološki uzrast, odnosno u grupi E1 je bilo 10 od 15 (66,7%), u grupi E2 9 od 14 (64,3%), u grupi E3 5 od 14 (35,7%) i u grupi K jedan ispitanik od 14 (7,1%) čije su procenjene sposobnosti auditivne analize reči bile ispod očekivanog za njihov hronološki uzrast.

**Tabela 8. Rezultat procene sposobnosti auditivne analize reči bolesnika grupa E1, E2 i E3 i ispitanika grupe K**

<b>Grupa</b>		<b>Ispod HU</b>	<b>Na HU</b>	<b>Ukupno</b>
<b>E1</b>	<b>Dobijeno</b>	10 (66,7%)	5 (33,3%)	15 (100%)
	<b>Očekivano</b>	6,6	8,4	15
<b>E2</b>	<b>Dobijeno</b>	9 (64,3%)	5 (35,7%)	14 (100%)
	<b>Očekivano</b>	6,1	7,9	14
<b>E3</b>	<b>Dobijeno</b>	5 (35,7%)	9 (64,3%)	14 (100%)
	<b>Očekivano</b>	6,1	7,9	14
<b>K</b>	<b>Dobijeno</b>	1 (7,1%)	13 (92,9%)	14 (100%)
	<b>Očekivano</b>	6,1	7,9	14
<b>Ukupno</b>	<b>Dobijeno</b>	25 (43,9%)	32 (56,1%)	57 (100%)
	<b>Očekivano</b>	25	32	57

E1, E2, E3 – eksperimentalne grupe; K – kontrolna grupa; HU -hronološki uzrast

Rezultati Hi-kvadrat testa pokazuju da postoje statistički značajne razlike između grupa E1, E2, E3 i K i u razvijenosti sposobnosti auditivne sinteze jednosložnih reči ( $\chi^2(3, N = 57) = 17.156, p = .001$ ). Analizirajući sposobnost auditivne sinteze jednosložnih reči detektovano je da je ova sposobnost kod 11 od 15 (73,3%) bolesnika grupe E1, 10 od 14 (71,4%) bolesnika grupe E2, 5 od 14 (35,7%) bolesnika grupe E3 i 1 od 14 (7,1%) ispitanika grupe K bila ispod očekivane za njihov hronološki uzrast (Tabela 9).

**Tabela 9. Rezultat procene sposobnosti auditivne sinteze jednosložnih reči bolesnika grupa E1, E2 i E3 i ispitanika grupe K.**

<b>Grupa</b>		<b>Ispod HU</b>	<b>Na HU</b>	<b>Ukupno</b>
<b>E1</b>	<b>Dobijeno</b>	11 (73,3%)	4 (26,7%)	15 (100%)
	<b>Očekivano</b>	7,1	7,9	15
<b>E2</b>	<b>Dobijeno</b>	10 (71,4%)	4 (28,6%)	14 (100%)
	<b>Očekivano</b>	6,6	7,4	14
<b>E3</b>	<b>Dobijeno</b>	5 (35,7%)	9 (64,3%)	14 (100%)
	<b>Očekivano</b>	6,6	7,4	14
<b>K</b>	<b>Dobijeno</b>	1 (7,1%)	13 (92,9%)	14 (100%)
	<b>Očekivano</b>	6,6	7,4	14
<b>Ukupno</b>	<b>Dobijeno</b>	27 (47,4%)	30 (52,6%)	57 (100%)
	<b>Očekivano</b>	27	30	57

E1, E2, E3 – eksperimentalne grupe; K – kontrolna grupa; HU - hronološki uzrast

Pri proceni sposobnosti auditivne sinteze višesložnih reči detektovano je da je ova sposobnost kod 11 od 15 (73,3%) bolesnika grupe E1, 11 od 14 (78,6%) bolesnika grupe E2, 7 od 14 (50%) bolesnika grupe E3 i 3 od 14 (21,4%) ispitanika grupe K ispod očekivane za njihov hronološki uzrast (Tabela 10). Rezultati Hi-kvadrat testa pokazuju da postoje statistički značajne razlike između grupa E1, E2, E3 i K u razvijenosti sposobnosti auditivne sinteze višesložnih reči ( $\chi^2(3, N = 57) = 11.727, p = .008$ ).

**Tabela 10. Rezultat procene sposobnosti auditivne sinteze višesložnih reči bolesnika grupa E1, E2 i E3 i ispitanika grupe K.**

<b>Grupa</b>		<b>Ispod HU</b>	<b>Na HU</b>	<b>Ukupno</b>
<b>E1</b>	<b>Dobijeno</b>	11 (73,3%)	4 (26,7%)	15 (100%)
	<b>Očekivano</b>	8,4	6,6	15
<b>E2</b>	<b>Dobijeno</b>	11 (78,6%)	3 (21,4%)	14 (100%)
	<b>Očekivano</b>	7,9	6,1	14
<b>E3</b>	<b>Dobijeno</b>	7 (50%)	7 (50%)	14 (100%)
	<b>Očekivano</b>	7,9	6,1	14
<b>K</b>	<b>Dobijeno</b>	3 (21,4%)	11 (78,6%)	14 (100%)
	<b>Očekivano</b>	7,9	6,1	14
<b>Ukupno</b>	<b>Dobijeno</b>	32 (56,1%)	25 (43,9%)	57 (100%)
	<b>Očekivano</b>	32	25	57

E1, E2, E3 – eksperimentalne grupe; K – kontrolna grupa; HU - hronološki uzrast

#### **4.5.13. Ispitivanje povezanosti između vremena progovaranja i nivoa razvijenosti sposobnosti auditivne analize i sinteze reči**

Nakon procenjivanja sposobnosti auditivne analize i sinteze reči kod bolesnika grupa E1, E2 i E3 i ispitanika grupe K analizirano je da li postoji korelacija između vremena progovaranja i nivoa razvijenosti sposobnosti auditivne analize i sinteze reči.

Rezultati istraživanja ukazuju da postoji statistički značajna korelacija između vremena progovaranja i nivoa razvijenosti sposobnosti auditivne analize reči, auditivne sinteze jednosložnih reči i auditivne sinteze višesložnih reči (Tabela 11), što ukazuje da vreme progovaranja utiče na vreme kada će se ove sposobnost razviti.

**Tabela 11. Analiza povezanosti između vremena progovaranja i nivoa razvijenosti sposobnosti analize i sinteze reči**

		Sposobnost auditivne analize reči	Sposobnost auditivne sinteze reči (1 slog)	Sposobnost auditivne sinteze reči (2 i više slogova)
<b>Vreme progovaranja</b>	<b>r</b>	.316	.274	.284
	<b>p</b>	.017*	.039*	.032*
	<b>n</b>	57	57	57

r - Pirsonov koeficijent korelacije; n - broj ispitanika; p – nivo statističke značajnosti; \*( $p < .05$ )

#### **4.5.14. Procena kognitivnog razvoja bolesnika**

U okviru ove studije za procenu da li je kognitivni razvoj bolesnika u skladu sa njihovim hronološkim uzrastom korišćen je Test Crtež ljudske figure.

Rezultati Hi kvadrat testa pokazuju da postoje statistički značajne razlike između grupa E1, E2, E3 i K u kognitivnim sposobnostima ( $\chi^2(6, N = 72) = 8.547, p = .036$ ) (Tabela 12). Analizirajući dobijene rezultate detektovano je da su kognitivne sposobnosti kod 7 od 18 (38,9%) bolesnika grupi E1, 3 od 16 (18,8%) bolesnika grupi E2 i 5 od 20 (25%) bolesnika grupi E3 bile ispod očekivanih za njihov hronološki uzrast (Tabela 12). U grupi K svi ispitanici su imali postignuća koja su bila u skladu sa njihovim hronološkim uzrastom.

**Tabela 12. Analiza kognitivnih sposobnosti bolesnika grupa E1, E2 i E3 i ispitanika grupe K u odnosu na njihov hronološki uzrast.**

Grupa		Ispod HU	Na HU	Ukupno
E1	Dobijeno	7 (38,9%)	11 (61,1%)	18 (100%)
	Očekivano	3,8	14,3	18
E2	Dobijeno	3 (18,8%)	13 (81,2%)	16 (100%)
	Očekivano	3,3	12,7	16
E3	Dobijeno	5 (25%)	15 (75%)	20 (100%)
	Očekivano	4,2	15,8	20
K	Dobijeno	0 (0%)	18 (100%)	18 (100%)
	Očekivano	3,8	14,3	18
Ukupno	Dobijeno	15	57	72
	Očekivano	15	57	72

E1, E2, E3 – eksperimentalne grupe; K – kontrolna grupa; HU – hronološki uzrast

#### **4.5.15. Analiza povezanosti između nivoa razvijenosti psihofizioloških sposobnosti i kognitivnog razvoja**

U cilju ispitivanja da li postoji korelacija između nivoa razvijenosti psihofizioloških sposobnosti bolesnika i nivoa njihovog kognitivnog razvoja korišćen je Pirsonov test korelacije. Rezultati ovog testa ukazuju da postoje statistički značajne pozitivne korelacije između nivoa kognitivnog razvoja bolesnika (ispod i na hronološkom uzrastu) i njihovog procenjenog nivoa govorno-jezičkog ( $r(72) = .487$ ,  $p < .001$ ) i senzomotornog razvoja ( $r(72) = .520$ ,  $p < .001$ ), kao i procenjenog nivoa socio-emocionalne zrelosti ( $r(72) = .411$ ,  $p < .001$ ).

Sledeći korak u istraživanju je obuhvatao utvrđivanje da li unutar grupa E1, E2, E3 i K postoji povezanost između nivoa razvijenosti kognitivnih i psihofizioloških sposobnosti (Tabela 13).

**Tabela 13. Analiza povezanosti nivoa razvoja psihofizioloških i kognitivnih sposobnosti bolesnika grupa E1, E2 i E3 i ispitanika grupe K**

			<b>PNGJ</b>	<b>PNSM</b>	<b>PNSE</b>
<b>E1</b>	<b>Nivo kognitivnog razvoja</b>	<b>r</b>	.409	.610	.277
		<b>p</b>	.092	.000*	.265
		<b>n</b>	18	18	18
<b>E2</b>	<b>Nivo kognitivnog razvoja</b>	<b>r</b>	.342	.364	.588
		<b>p</b>	.194	.165	.017*
		<b>n</b>	16	16	16
<b>E3</b>	<b>Nivo kognitivnog razvoja</b>	<b>r</b>	.694	.637	.539
		<b>p</b>	.000*	.000*	.014*
		<b>n</b>	20	20	20
<b>K</b>	<b>Nivo kognitivnog razvoja</b>	<b>r</b>	/	/	/
		<b>p</b>	/	/	/
		<b>n</b>	18	18	18

E1, E2, E3 – eksperimentalne grupe; K – kontrolna grupa; PNGJ - procenjeni nivo govorno-jezičkog razvoja; PNSM - procenjeni nivo senzomotornog razvoja; PNSE - procenjeni nivo socio-emocionalne zrelosti; r - Pirsonov koeficijent korelacije; p – nivo statističke značajnosti; n- broj bolesnika; \*( $p < .05$ )

Rezultati istraživanja ukazuju da kod bolesnika grupe E1 postoji statistički značajna povezanost između nivoa kognitivnog i senzomotornog razvoja, dok povezanost između nivoa kognitivnog razvoja i nivoa govorno-jezičkog razvoja, kao i nivoa socio-emocionalne zrelosti nije uočena. Na osnovu dobijenih rezultata može se zaključiti da su neverbalne senzomotorne sposobnosti bolesnika grupe E1 zavisne od kognitivnog razvoja, dok se govor, kao i socio-emocionalni razvoj razvijaju nezavisno od kognitivnih sposobnosti bolesnika procenjenih testom Crtež ljudske figure.

Kod bolesnika grupe E2 je detektovana statistički značajna povezanost između nivoa kognitivnog razvoja i nivoa socio-emocionalne zrelosti, što ukazuje da se sa razvijenijim kognitivnim sposobnostima može očekivati i adekvatnije socio-emocionalno ponašanje kod bolesnika ove grupe. Nasuprot ovome, kod bolesnika grupe E2 statistički značajna povezanost između nivoa kognitivnog razvoja i nivoa govorno-jezičkog razvoja, kao i nivoa senzomotornog razvoja nije uočena. Imajući u vidu ove rezultate, može se zaključiti da se i verbalne (govor) i neverbalne (senzomotorni razvoj) sposobnosti kod bolesnika grupe E2 razvijaju nezavisno od njihovih kognitivnih sposobnosti.

Kod bolesnika grupe E3 utvrđena je statistički značajna povezanost između nivoa kognitivnog razvoja i nivoa govorno-jezičkog ( $r(19) = .694, p < .001$ ) i senzomotornog razvoja ( $r(19) = .637, p < .001$ ), kao i nivoa socio-emocionalne zrelosti ( $r(19) = .539, p = .014$ ). Na osnovu ovih rezultata može se zaključiti da se verbalne i neverbalne sposobnosti (govor i senzomotorni razvoj), kao i socio-emocionalni razvoj bolesnika grupe E3 razvijaju zavisno od njihovih kognitivnih sposobnosti.

Imajući u vidu da su ispitanici grupe K imali gotovo identične rezultate na testovima Skala za procenu psihofizioloških sposobnosti i Testu Crtež ljudske figure, kod ispitanika ove grupe nije bilo moguće utvrditi korelacije. Ovakav rezultat govori u prilog da su se verbalne i neverbalne sposobnosti, socio-emocionalni razvoj, kao i kognitivni razvoj razvijali u skladu sa njihovim hronološkim uzrastom, što se i očekuje kod dece urednog govorno-jezičkog razvoja.

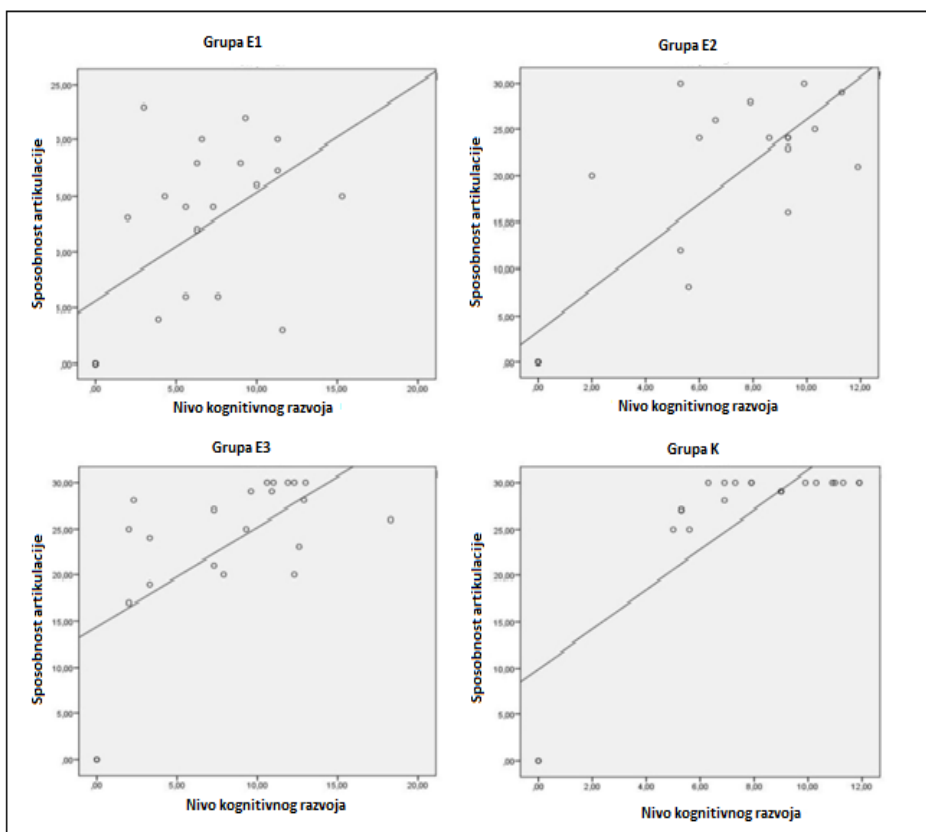
#### **4.5.16. Analiza povezanosti nivoa kognitivnog razvoja i sposobnosti artikulacije**

Kako literaturni podaci ukazuju da kognitivni razvoj može uticati na sposobnost artikulacije (Vargha-Khadem et al., 1995), u okviru ovog istraživanja analizirano je i da li nivo kognitivnog razvoja koreliše sa sposobnošću artikulacije,



odnosno sa brojem adekvatno izgovorenih glasova. Rezultati analize ukazuju da postoji statistički značajna povezanost između nivoa kognitivnog razvoja i sposobnosti artikulacije, odnosno broja adekvatno izgovorenih glasova ( $r(72) = 0.677$ ,  $n = 88$ ,  $p < 0.01$ ).

Dalja analiza je obuhvatala utvrđivanje da li i unutar grupa E1, E2, E3 i K postoji povezanost između nivoa kognitivnog razvoja i sposobnosti artikulacije (Slika 21). Rezultati korelacione analize ukazuju da unutar grupa E1 ( $r(17) = 0.538$ ,  $n = 22$ ,  $p = 0.01$ ), E2 ( $r(15) = 0.839$ ,  $n = 22$ ,  $p < 0.001$ ), E3 ( $r(19) = 0.641$ ,  $n = 22$ ,  $p < 0.01$ ) i K ( $r(17) = 0.820$ ,  $n = 22$ ,  $p < 0.01$ ) postoji statistički značajna povezanost između nivoa kognitivnog razvoja i sposobnosti artikulacije. Na osnovu dobijenih rezultata može se zaključiti da nivo kognitivnog razvoja značajno utiče na razvoj sposobnosti artikulacije kod bolesnika i ispitanika iz ove studije.



**Slika 21. Analiza povezanosti nivoa kognitivnog razvoja i sposobnosti artikulacije bolesnika grupa E1, E2 i E3 i ispitanika grupe K. E1, E2, E3 – eksperimentalne grupe; K – kontrolna grupa**

#### **4.5.17. Analiza govorno-jezičkog, socio-emocionalnog i kognitivnog razvoja bolesnika sa familijarnom formom 22q11.2DS**

Imajući u vidu da u literaturi nema podataka o razvoju govora i jezika, socio-emocionalnih i kognitivnih sposobnosti dece sa familijarnom formom 22q11.2 izvornih govornika srpskog jezika, predmet istraživanja ove teze je bila i analiza govorno-jezičkog, socio-emocionalnog i kognitivnog razvoja bolesnika sa familijarnom formom 22q11.2DS, kao i poređenje govorno-jezičkog, socio-emocionalnog i kognitivnog razvoja bolesnika sa familijarnom formom 22q11.2DS i mikrolecijom veličine 1,5 i 3 Mb. U okviru ove studije analiziran je govorno-jezički, socio-emocionalni i kognitivni razvoj četiri bolesnika sa familijarnom formom 22q11.2DS.

Primenom MLPA metode kod bolesnika iz porodice br. 1 (bolesnik br. 15, devojčica starosti 8 godina) i kod bolesnika iz porodice br. 4 (bolesnik br. 48, dečak starosti 1,9 godina) detektovana je mikrolecije 22q11.2 veličina oko 3 Mb, dok je kod bolesnika iz porodice br. 2 (bolesnik br. 31, dečak starosti 7,5 godina) i iz porodice br. 3 (bolesnik br. 40, devojčica starosti 8 godina) detektovana mikrolecija 22q11.2 veličine oko 1,5 Mb.

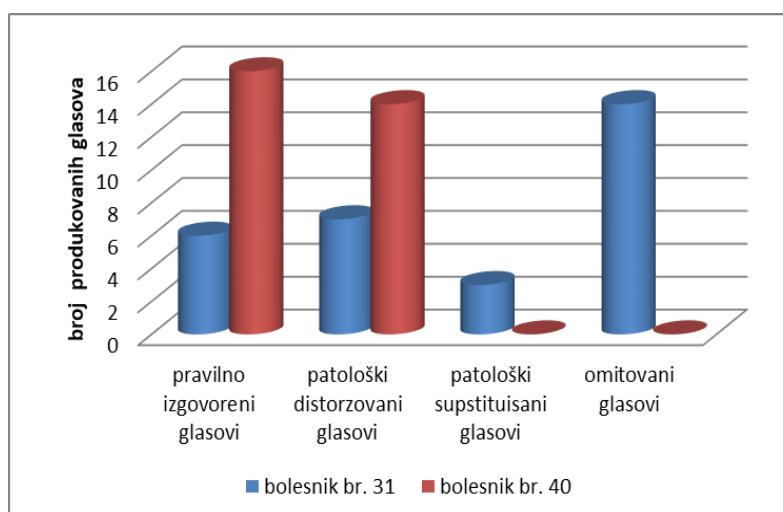
Na osnovu uvida u medicinsku dokumentaciju i intervju sa roditeljima dobijeni su podaci o početku lingvalne faze bolesnika sa familijarnom formom mikrolecije 22q11.2. Ovi podaci ukazuju da su bolesnici br. 15, 40 i 48 produkovali svoju prvu, funkcionalnu reč sa smislom i značenjem oko 14 meseca starosti. Sa druge strane, bolesnik br. 31 sa mikrolecijom 22q11.2 veličinom 1,5 Mb je svoju prvu funkcionalnu reč proizveo sa 36 meseci starosti.

Analizom oralne praksije kod bolesnika sa familijarnom formom 22q11.2DS i mikrolecijom 22q11.2 veličine oko 1,5 Mb (bolesnici br. 31 i 40) detektovano je da je njihova oralna praksija lošija u poređenju sa ovim sposobnostima kod vršnjaka urednog govorno-jezičkog, socio-emocionalnog i kognitivnog razvoja. Manje koordinisani pokreti lica, lošiji pokreti usana i siromašnija imitacija logomotornih

modela zabeleženi su kod oba probanda. Osim toga, manji broj pravilno izvedenih oralnih modela detektovan je kod bolesnika br. 31, u poređenju sa bolesnikom br. 40. Naime, bolesnik iz porodice br. 2 (bolesnik br. 31) je pravilno izveo 10 od ukupno 31 oralnog modela, dok je bolesnik iz porodice br. 3 (bolesnik br. 40) adekvatno izveo 24 od 31 oralnog modela. Analiziranjem oralne praksije kod bolesnika sa familijarnom formom 22q11.2DS i mikrodelecijom 22q11.2 veličine 3 Mb (bolesnik br. 15) uočeno je da je ovaj bolesnik u stanju da pravilno izvede 22 od ukupno 31 oralnih modela. Kod bolesnika iz porodice br. 4 (bolesnik br. 48) test za procenu oralne praksije nije bilo moguće izvesti zbog uzrasta bolesnika (1,9 godina starosti).

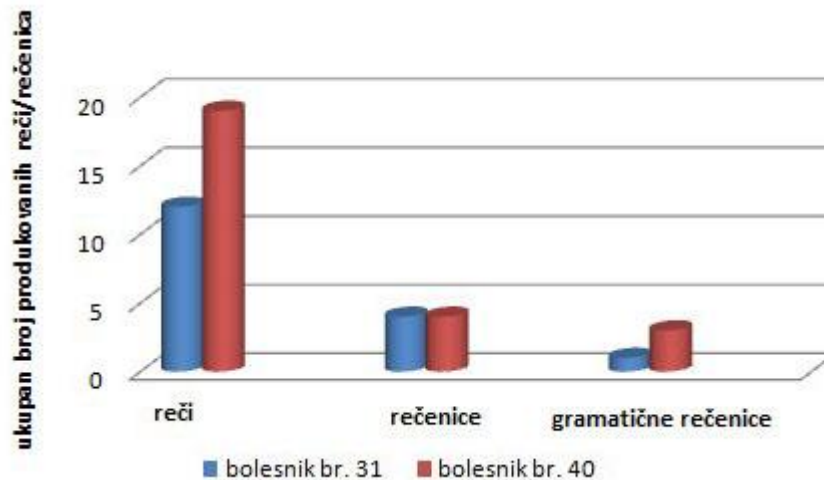
Prilikom procenjivanja sposobnosti artikulacije detektovano je da bolesnici sa familijarnom formom 22q11.2DS i mikrodelecijom 22q11.2 veličine oko 1,5 Mb (bolesnici br. 31 i br. 40), kao i bolesnik iz porodice br. 1 (bolesnik br. 15) sa mikrodelecijom 22q11.2 veličine oko 3 Mb imaju lošiju sposobnost artikulacije glasova (oskudna disikriminacija zvukova, siromašniji ekspirijum, vokalni umor na kraju fraze i afektirana prozodija (narušen ritam, intonacija i naprezanje)) u poređenju sa ovom sposobnošću kod vršnjaka urednog govorno-jezičkog, socio-emocionalnog i kognitivnog razvoja. Pored toga, kod bolesnika iz porodice br. 1 (bolesnik br. 15) sa mikrodelecijom veličine oko 3 Mb detektovan je veći procenat pravilno izgovorenih glasova (67%) u poređenju sa procentom pravilno izgovorenih glasova detektovanim kod bolesnika sa mikrodelecijom veličine oko 1,5 Mb - bolesnik br. 40 je pravilno izgovorio 53,3% glasova, dok je bolesnik br. 31 pravilno izgovorio 20% glasova. Kod bolesnika br. 31 sa mikrodelecijom 22q11.2 veličine oko 1,5 Mb detektovan je veći broj distorzija, supstitucija i/ili omisija glasova u poređenju sa bolesnikom br. 15. Pored toga kod ova dva bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2 veličine oko 1,5 Mb detektovana je i nazalna produkcija vokala. Kod bolesnika br. 15 distorzovani glasovi su iz grupe afrikata (Č ⟨tʃ⟩, Dž ⟨dʒ⟩, frikativa S⟨s⟩, Z⟨z⟩) i vibrant R⟨r⟩, dok su kod bolesnika br. 31 distorzovane foneme iz grupe frikativa (S⟨s⟩, Z⟨z⟩) i iz grupe vokala (A⟨a⟩, E⟨e⟩, I⟨i⟩, O⟨o⟩, U⟨u⟩). Sa druge strane, kod bolesnika br. 40 distorzovani su glasovi iz grupe afrikata (C ⟨ts⟩, Ć ⟨te⟩), Č ⟨tʃ⟩, Dž ⟨dʒ⟩, Đ ⟨dʒ̞⟩), frikativa (S⟨s⟩, Z⟨z⟩), (Š ⟨ʃ⟩, Ž ⟨ʒ⟩) i grupe vokala

(A⟨a⟩, E⟨e⟩, I⟨i⟩, O⟨o⟩, U⟨u⟩). Supstituisane foneme kod bolesnika iz porodice br. 1 (bolesnik br. 15) su afrikati (C ⟨ts⟩, Ć ⟨tɕ⟩), frikativi (Š ⟨ʃ⟩, Ž ⟨ʒ⟩) i lateral (Lj ⟨ʎ⟩), dok su foneme iz grupe ploziva G⟨g⟩ i frikativa F⟨f⟩, H⟨k⟩ supstuisane kod bolesnika iz porodice br. 2 (bolesnik br. 31). Bolesnik iz porodice br. 3 (bolesnik br. 40) nije imao supstituisane foneme u svom izgovoru. Kod bolesnika iz porodice br. 1 i br. 3 nije bilo omitovanih fonema, dok su kod bolesnika iz porodice br. 2 omitovani glasovi iz grupe ploziva (T⟨t⟩, D⟨d⟩, K⟨k⟩), afrikata (C ⟨ts⟩, Ć ⟨tɕ⟩), Č ⟨tʃ⟩, Dž ⟨dʒ⟩, Đ ⟨dʒ⟩), frikativa (V⟨v⟩, Š ⟨ʃ⟩, Ž ⟨ʒ⟩), vibrant R i laterali (L ⟨l⟩, Lj ⟨ʎ⟩). Na osnovu dobijenih rezultata može se zaključiti da su bolesnici sa mikrodelecijom 22q11.2 veličine oko 1,5 Mb imali veći broj patološki izgovoreni glasova u poređenju sa bolesnikom sa mikrodelecijom 22q11.2 veličine oko 3Mb (bolesnik br 15). Pored toga, međusobnim poređenjem dva bolesnika starosti 7, 5 i 8 godina sa mikrodelecijom 22q11.2 veličine oko 1,5 Mb uočava se da se razlikuju po sposobnosti artikulacije; veći broj patološki izgovoreni glasova detektovan je kod bolesnika iz porodice br. 2 (bolesnik br. 31) u poređenju sa bolesnikom iz porodice br. 3 (bolesnik br. 40) (Slika 22). Sposobnost artikulacije nije analizirana kod bolesnika iz porodice br. 4 (bolesnik br. 48) imajući u vidu njegov uzrast (1,9 godina starosti).



**Slika 22. Rezultat procenjivanja sposobnosti artikulacije bolesnika br. 31 i 40 sa familijarnom formom 22q11.2DS i mikrodelecijom veličine 1,5 Mb.**

Prema normama fonetike i sintakse standardnog srpskog jezika kod dece urednog govorno-jezičkog, socio-emocionalnog i kognitivnog razvoja uzrasta od 7 do 8 godina očekuju se kompleksne, gramatički ispravne rečenice koje opisuju uzročno-posledične veze i dešavanja na slici (Kašić, 2003). Gramatički ispravna sintaksička konstrukcija na uzrastu od 7 do 8 godina, pored pravilne upotrebe priloga i predloga, glagola, zamenica, množine, jednine, roda i broja, podrazumeva i sposobnost razumevanja i upotrebe specifičnih sintaksičkih pravila (izuzeci od datih pravila gramatike srpskog jezika) (Bugarski, 1996). Prilikom procenjivanja kvalitativnih (gramatičnost) i kvantitativnih (obim sintaksičke konstrukcije) karakteristika govorno-jezičke produkcije dece sa familijarnom formom 22q11.2DS uočeno je da bolesnik iz porodice br. 2 (bolesnik br. 31) ima lošije sposobnosti govorno-jezičke produkcije u odnosu na vršnjake normalnog govorno-jezičkog razvoja. Sposobnost govorno-jezičke produkcije bolesnika br. 15 i 40 je bila sintaksički oskudnija u odnosu na hronološki uzrast, dok je gramatičnost iskaza bolesnika br. 15 bila u skladu, a bolesnika br. 40 nešto ispod njihovog hronološkog uzrasta. U okviru ovog istraživanja nije detektovana razlika u broju produkovanih rečenica između bolesnika sa familijarnom formom 22q11.2DS i mikrolecijom veličine 1,5 ili 3 Mb. Poređenjem bolesnika kod kojih je detektovana mikrolecija veličine oko 1,5 Mb uočeno je da bolesnik iz porodice br. 2 (bolesnik br. 31) produkuje manji broj reči i veći broj gramatički neispravnih rečenica u poređenju sa bolesnikom iz porodice br. 3 (bolesnik br. 40). Naime, bolesnik br. 31 je produkovao 12 reči u okviru 4 rečenice (3 su bile gramatički neispravane) da opiše sliku iz testa Strip priča. Za razliku od njega, bolesnik iz porodice br. 3 (bolesnik br. 40) je produkovao 19 reči u okviru 4 rečenice, od kojih su tri bile gramatički ispravne. Bolesnik iz porodice br. 1 (bolesnik br. 15) je proizveo 16 reči u 4 gramatički ispravne rečenice da opiše događaje na prikazanim slikama (Slika 23). Imajući u vidu dobijene rezultate, može se zaključiti da nivo sposobnosti spontane govorno-jezičke produkcije (obim sintaksičkih konstrukcija i gramatičnost iskaza) kod bolesnika sa familijarnom formom 22q11.2DS ne zavisi od veličine mikrolecije 22q11.2 (1,5 ili 3 Mb).



**Slika 23. Rezultat kvantitativne i kvalitativne procene govorno-jezičke spontane produkcije kod bolesnika br. 31 i 40 sa familijarnom formom 22q11.2DS i mikrodelecijom veličine oko 1,5 Mb.** Analiziran je ukupan broj produkovanih reči, rečenica i gramatički ispravnih rečenica. Bolesnik br. 40 produkuje veći broj reči i gramatički ispravnih rečenica u poređenju sa bolesnikom br. 31, dok je ukupan broj produkovanih rečenica kod ovih bolesnika bio jednak.

Procenjivanjem receptivnog nivoa razvoja govora i jezika, uočeno je da bolesnici sa familijarnom formom 22q11.2DS pokazuju adekvatno razumevanje sadržaja prikazanog na slici prilikom testiranja testom "Strip priča".

Pri proceni sposobnosti definisanja apstraktnih i konkretnih pojmova uočeno je da bolesnik iz porodice br. 2 (bolesnik br. 31) ima znatno lošiji vokabular, odnosno semantički i leksični nivo govorno-jezičkog razvoja u poređenju sa bolesnicima iz porodica br. 1 (bolesnik br. 15) i br. 3 (bolesnik br. 40).

Kako se na uzrastu od 7-8 godina očekuje razvijena sposobnost glasovne analize i sinteze reči, kod bolesnika sa familijarnom formom 22q11.2DS analizirana je sposobnost auditivne analize i sinteze reči. Pri proceni sposobnosti auditivne analize reči bolesnici iz porodice br. 1 i 3 su na testu ostvarili 1 poen od maksimalnih 9, dok bolesnik iz porodice br. 2 nije ostvario ni jedan poen. Na testu auditivne sinteze reči bolesnik iz porodice br. 3 je ostvario 5 poena od maksimalnih 10, dok bolesnici iz porodica br. 1 i 2 nisu ostvarili ni jedan poen. Na osnovu dobijenih podataka može se zaključiti da je sposobnost koja je neophodna za sposobnost pisanja kod analiziranih bolesnika sa familijarnom formom 22q11.2DS na lošijem nivou od

očekivanog za njihov hronološki uzrast, dok je sposobnost koja je neophodna za sposobnost čitanja razvijena samo kod bolesnika iz porodice br. 3.

Primenom Skale za procenu psihofizioloških sposobnosti deteta detektovano je da procenjeni nivo govorno-jezičkog razvoja bolesnika iz porodice br. 1 (hronološki uzrast - 96 meseci) odstupa od njegovog hronološkog uzrasta, odnosno odgovara uzrastu deteta od 25,92 meseca. Takođe, procenjeni nivo senzomotorni razvoj ovog bolesnika je bio ispod očekivanog za njegov hronološki uzrast i odgovarao je uzrastu deteta od 27,84 meseca. Pored toga, detektovano je da je procenjeni nivo socio-emocionalne zrelosti ovog bolesnika na nivou koji se očekuje za njegov hronološki uzrast. Procenjeni nivo govorno-jezičkog razvoja bolesnika iz porodice br. 2 (hronološki uzrast - 91 mesec) takođe je odstupao od njegovog hronološkog uzrasta i odgovarao uzrastu deteta od 27,36 meseca. Pored toga, procenjeni nivo senzomotornog razvoja ovog bolesnika je bio takođe ispod očekivanog za njegov hronološki uzrast i odgovarao je uzrastu deteta od 15,47 meseci. Za razliku od bolesnika iz porodice br. 1, procenjeni nivo socio-emocionalne zrelosti ovog bolesnika je bio ispod očekivanog za njegov hronološki uzrast. Analizirajući nivo govorno-jezičkog razvoja bolesnika iz porodice br. 3 (hronološki uzrast - 96 meseci) detektovano je da njegov procenjeni nivo govorno-jezičkog razvoja takođe odstupa od hronološkog uzrasta i odgovara uzrastu deteta od 34,56 meseca. Procenjeni nivo senzomotornog razvoja ovog bolesnika je bio takođe ispod očekivanog za njegov hronološki uzrast i odgovarao je uzrastu deteta od 54,72 meseca. Procenjeni nivo socio-emocionalne zrelosti ovog bolesnika je bio na nivou koji se očekuje za njegov hronološki uzrast.

Imajući u vidu hronološki uzrast bolesnika iz porodice br. 4 (bolesnik br. 48, hronološki uzrast – 21 mesec), sintaksički, semantički i leksički razvoj ovog bolesnika je procenjen na osnovu navoda roditelja i opservacije pri pregledu. Naime, prilikom prikaza slikovnog materijala bolesnik iz porodice br. 4 je spontano imenovao poznate predmete, ekstenzivno je vokalizirao, a pojedine delove tela je označavao u slogovima (ga -glava). Na zadati nalog je pokazivao delove tela i pokazivao imenovane predmete. Prema novodima roditelja njegov vokabular je

oskudan i sadržavao je svega 2-3 reči bez upotrebe fraze. Prema normama standardnog srpskog jezika, kod dece uzrasta oko 18 meseci očekuje se da u aktivnoj upotrebi imaju 6-8 reči i da upotrebljavaju frazu od dve reči (Crystal, 1997). Prilikom procene razvijenosti receptivnog jezika ovog bolesnika uočeno je da bolesnik razume jednostavne naloge, a i navodi roditelja ukazuju na nivo razvijenosti receptivnog jezika koji je u skladu sa njegovim hronološkim uzrastom. Primenom Skale za procenu psihofizioloških sposobnosti deteta detektovano je da je procenjeni nivo govorno-jezičkog razvoja ovog bolesnika ispod očekivanog za njegov hronološki uzrast i da odgovara uzrastu deteta od 15,75 meseci. Nasuprot tome, procenjeni nivo senzomotornog razvoja i procenjeni nivo socio-emocionalne zrelosti su bili na nivou koji se očekuje za njegov hronološki uzrast.

Pri proceni kognitivnog razvoja bolesnika sa familijarnom formom 22q11.2DS detektovano je da bolesnici iz porodice br. 1 i porodice br. 2 imaju niži nivo kognitivnog razvoja u odnosu na očekivani za njihov hronološki uzrast. Naime, bolesnik iz porodice br. 1 (hronološki uzrast - 8 godina) na Testu crtež ljudske figure ostvario je rezultate koji se očekuju kod deteta uzrasta 6 godina i 3 meseca, dok je bolesnik iz porodice br. 2 (hronološki uzrast - 7, 5 godina) ostvario rezultate koji se očekuju kod deteta uzrasta 4 godine i 9 meseci. Za razliku od njih, bolesnik iz porodice br. 3 (8 godina starosti) je ostvario rezultate koje se očekuju za njegov hronološki uzrast. Imajući u vidu hronološki uzrast bolesnik iz porodice br. 4 test Crtež ljudske figure nije mogao biti primenjen kod ovog bolesnika za procenu njegovog kognitivnog razvoja.

Procenjivanjem govorno-jezičkog statusa majki bolesnika (nosioca mikrodelecije 22q11.2) detektovane su razlike u sposobnosti artikulacije između majki i bolesnika. Naime, kod bolesnika iz porodice br. 1 nisu detektovani patološki obrasci pri artikulaciji vokala, dok je kod majke detektovan hipernazalan izgovor vokala. Pored toga, bolesnici iz porodica br. 2 i 3 pri artikulaciji produkuju nosnu emisiju vazduha, dok kod njihovih majki nije detektovana nosna emisija vazduha tokom produkcije vokala i drugih glasova, tzv. hipernazalan govor. Kod majke bolesnika iz porodice br. 4 zabeležen je hipernazalni govor, dok bolesnik iz porodice



br. 4 nije produkovao glasove sa nazalnim prizvukom tokom spontane konverzacije i imenovanja tokom ispitivanja.

Na osnovu dobijenih rezultata može se zaključiti da postoji intra- i interfamilijarna varijabilnost u nivou govorno-jezičkog razvoja bolesnika sa familijarnom formom 22q11.2DS. Takođe, detektovana je i interfamilijarna varijabilnost u nivou kognitivnog i socio-emocionalnog razvoja bolesnika sa familijarnom formom 22q11.2DS.

## 5. DISKUSIJA

Podaci iz literature ukazuju da deca sa 22q11.2DS veoma često kasne na polju govorno-jezičkog, kognitivnog i socio-emocionalnog razvoja (Golding-Kushner et al., 1985; Shprintzen, 2008). U literaturi se uglavnom mogu naći podaci o razvoju govora i jezika, kognitivnih i socio-emocionalnih sposobnosti bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2 monolingvalnih izvornih govornika engleskog jezika. Prema našem saznanju, u literaturi ne postoje podaci o razvoju ovih sposobnosti kod bolesnika sa 22q11.2DS monolingvalnih izvornih govornika srpskog jezika i drugih jezika iz porodice južno-slovenskih jezika. Literaturni podaci ukazuju da se govorno-jezički razvoj razlikuje između različitih jezičkih porodica, više nego između jezika u okviru iste jezičke porodice (Haman et al., 2017). Naime, analizirajući produkciju prve reči u okviru različitih jezika (engleskog, francuskog, japanskog i švedskog) autori ukazuju da deca govornici japanskog jezika svoje prve reči produkuju 2 meseca kasnije u odnosu na govornike engleskog, francuskog i švedskog jezika koji progovaraju u približno istom starosnom dobu (Halle i Holt, 1991). Drugi autori, takođe sugerišu da se obim rečnika dece uzrasta od 20 meseci razlikuje među govornicima različitih jezičkih porodica, te da deca iz Koreje u ovom uzrastu imaju najmanji rečnik, dok izvorni govornici hebrejskog jezika imaju najveći fond reči u svom rečniku (Bernstein i Treiman, 2004). Bleses i saradnici (Bleses et al., 2008) analizirajući govornike 14 različitih jezika uočavaju da deca govornici danskog jezika uzrasta od 8 do 30 meseci znaju manje reči od vršnjaka izvornih govornika drugih jezika. Autori ove razlike objašnjavaju uticajem specifičnih fonoloških karakteristika danskog jezika (Bleses et al., 2008). Imajući u vidu navedene literaturne podatke koji ukazuju na specifičnosti jezičkih sistema, značajno je bilo ispitati govorno-jezičke, kognitivne i socio-emocionalne sposobnosti dece sa 22q11.2DS izvornih govornika srpskog jezika.

Rezultati predstavljeni u okviru ove doktorske disertacije predstavljaju prvu studiju o govorno-jezičkim, kognitivnim i socio-emocionalnim sposobnostima dece sa

22q11.2DS, izvornih govornika srpskog jezika. Takođe, ovo istraživanje predstavlja i prvu studiju o ovim sposobnostima kod bolesnika sa 22q11.2DS izvornih govornika južno-slovenskih jezika.

### ***5.1. Odabir ispitanika za učešće u istraživanju***

U ovoj studiji istraživanjem je bilo obuhvaćeno 88 ispitanika uzrasta od 1 - 12 godina, podeljenih u tri eksperimentalne (E1, E2 i E3) i jednu kontrolnu grupu (K). U okviru grupa E1 i E2 su bili ispitanici kod kojih je kliničkom evaluacijom utvrđeno prisustvo KSM i još najmanje jedne od pet fenotipskih karakteristika 22q11.2DS; grupu E1 su sačinjavali ispitanici sa fenotipskim karakteristikama 22q11.2DS kod kojih je detektovana mikrodelecija 22q11.2, dok su grupu E2 sačinjavali ispitanici sa fenotipskim karakteristikama 22q11.2DS kod kojih nije detektovana mikrodelecija 22q11.2.

Literaturni podaci ukazuju da je 22q11.2DS drugi najčešći genetički sindromski uzrok KSM, posle Daun sindroma (Bassett i Chow, 1999). KSM su detektovane kod 75% bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2 (Kobrynski i Sullivan, 2007; McDonald-McGinn et al., 1999). Kako literaturni podaci ukazuju da deca sa KSM imaju visok rizik za pojavu neurorazvojnih poremećaja, uključujući i poremećaje govora, socijalnog funkcionisanja i kognitivnog razvoja (Homsy et al., 2015), istraživanje prezentovano u ovoj doktorskoj disertaciji uključuje i decu kod koje su kliničkom evaluacijom detektovane nesindromske KSM (grupa E3). Naime, pokazano je da govorno-jezičke, kognitivne i psihosocijalne sposobnosti mogu da budu ometene kod dece sa izolovanim KSM (Bellinger et al., 2003a; Hovels-Gurich et al., 2006). Takođe, literaturni podaci ukazuju da deca sa nesindromskim KSM nakon operacije na otvorenom srcu mogu da ispolje niz razvojnih poremećaja, uključujući i poremećaje komunikacije (Majnemer et al., 2008). Prethodna istraživanja sugerišu da većina dece koja ima hiruršku intervenciju na srcu razvija odgovarajući nivo receptivnog jezika, ali se kod njih vrlo često detektuju poremećaji ekspresivnog jezika (Bellinger i

Needleman, 2003; Majnemer et al., 2008). U istraživanju prezentovanom u ovoj doktorskoj disertaciji kod svih bolesnika grupa E1, E2 i E3 KSM su bile hirurški korigovane. Imajući u vidu ove podatke, bolesnici grupe E3 su uključeni u istraživanje u cilju ispitivanja da li su, ukoliko se detektuju, govorno-jezički, kognitivni i socio-emocionalni poremećaji kod dece grupe E1 rezultat KSM ili su prouzrokovani poremećajima nastalim usled mikrodelecije 22q11.2. Govorno-jezičke, kognitivne i socio-emocionalne sposobnosti bolesnika grupa E1, E2 i E3 su upoređivane i sa ovim sposobnostima vršnjaka urednog govorno-jezičkog, socio-emocionalnog i kognitivnog razvoja, dobrog opšteg zdravstvenog stanja, bez prisutnih neuroloških i psihijatrijskih oboljenja, urođenih srčanih oboljenja i drugih hroničnih bolesti.

## ***5.2. Analiza prisustva mikrodelecije 22q11.2 kod bolesnika grupa E1, E2 i E3***

Metode molekularne genetike značajno su doprinele saznanju o genetičkoj osnovi poremećaja govora i jezika, kognitivnih i socio-emocionalnih sposobnosti i omogućile otkrivanje potencijalnih gena kandidata čija funkcija je bitna za razvoj ovih sposobnosti. Dosadašnja istraživanja ukazuju da je funkcionisanje više gena bitno za razvoj ovih sposobnosti (Harper et al., 2012; Robinson et al., 2008).

Poremećaji govorno-jezičkog, kognitivnog i socio-emocionalnog razvoja prisutni su kod najmanje 70% dece sa mikrodelecijom 22q11.2 (Golding-Kushner et al., 1985; Shprintzen, 2008). Ovi rezultati sugerišu da gen/geni unutar regiona 22q11.2 mogu imati značajnu ulogu u razvoju govora i jezika, kognitivnih i socio-emocionalnih sposobnosti. Rezultati Meechan i saradnika sugerišu da značajan broj gena lociranih unutar regiona 22q11.2 reguliše neurogenezu i formiranje sinapsi u cerebralnom korteksu; u uslovima mikrodelecije 22q11.2 broj, pozicija i povezanost neurona može da bude poremećena što može doprineti nastanku šizofrenije i autizma (Meechan et al., 2011). Takođe, kod bolesnika sa 22q11.2DS detektovano je smanjenje ukupnog volumena mozga u poređenju sa volumenom mozga

detektovanim kod vršnjaka urednog razvoja i bez mikrodelecije 22q11.2 (Eliez et al., 2000). Pokazano je da smanjenje volumena obuhvata i inferiorni frontalni girus, oblast koja je bitna za razvoj govora (Bearden et al., 2001; Eliez et al., 2000). Pored toga, kod bolesnika sa 22q11.2 mikrodelecijom nasleđenom od majke detektovano je veće smanjenje sive mase korteksa, kao i izraženiji poremećaji govorno-jezičkih sposobnosti u poređenju sa bolesnicima sa mikrodelecijom 22q11.2 nasleđenom od oca (Eliez et al., 2000; Glaser et al., 2002). Kako je većina gena lociranih unutar regiona 22q11.2 eksprimirano u mozgu (Dutta et al., 2010; Lin et al., 2016; Nahorski et al., 2015), ovi geni mogu biti kandidati geni uključeni u smanjenje volumena mozga, a samim tim i u nastanak poremećaja govorno-jezičkog razvoja. Bartsch i saradnici su kod deteta sa homozigotnom delecijom gena *SEPT5* i *GP1BB* detektovali polimikrogiriju desne moždane hemisfere, poremećaj razvoja govora i jezika, kao i poremećaj socio-emocionalnog razvoja (Bartsch et al., 2011). Pored toga, poremećaj artikulacije je opisan kod bolesnika sa familijarnom "atipičnom" mikrodelecijom 22q11.2 veličine 1 Mb lociranom u 3' regionu tipične mikrodelecije veličine 3 Mb; ova mikrodelecija je nasleđena od majke kod koje je detektovan hipernazalni govor (D'Angelo et al., 2007). Istraživanja na miševima su ukazala na značaj pojedinih gena lociranih unutar regiona 22q11.2 na razvoj kognitivnih sposobnosti i socijalnih interakcija (Devaraju et al., 2017; Harper et al., 2012). Uočeno je da aktivnost COMT enzima može da utiče na procesiranje i regulaciju emocija (Farrell et al., 2012). Heterozigotna delecija gena *Mrpl40* dovodi do poremećaja u kratkoročnoj radnoj memoriji (Devaraju et al., 2017). Takođe, heterozigotna delecija gena *Dgcr8* dovodi do poremećaja radne memorije (Fenelon et al., 2011). Kod *Sept5* "knock-out" miševa detektovano je smanjenje socijalnih interakcija (Suzuki et al., 2009), dok povećana ekspresija ovog gena u hipokampusu ili amigdali povećava nivo aktivnih socijalnih interakcija (Harper et al., 2012). Poremećaj u socijalnim interakcijama detektovan je i kod miševa kod kojih je smanjen nivo Tbx1 proteina (Hiramoto et al., 2011).

Kako bi se utvrdilo da li bolesnici sa mikrodelecijom 22q11.2, monolingvalni govornici srpskog jezika, kasne na polju govorno-jezičkog, kognitivnog i socio-emocionalnog razvoja i da li mikrodelecija 22q11.2 doprinosi razvoju poremećaja ovih sposobnosti kod njih, prvi korak je obuhvatao analizu prisustva mikrodelecije 22q11.2 kod dece sa fenotipskim karakteristikama 22q11.2DS i dece sa nesindromskim KSM. Prisustvo mikrodelecije 22q11.2 kod bolesnika sa nesindromskim KSM je ispitivano imajući u vidu literaturne podatke koji ukazuju da kod bolesnika sa izolovanim srčanim manama konotrunkalnog tipa može biti detektovana mikrodelecija 22q11.2 (Monteiro et al., 2013).

Mikrodeleciju 22q11.2 je uglavnom nemoguće detektovati primenom klasične citogenetičke analize (Bassett et al., 2011). Za detekciju ove mikrodelecije primenjuju se molekularno-citogenetičke i molekularne metode, kao što su FISH, metoda analize polimorfnih markera (STR analiza), MLPA i komparativna genomska hibridizacija sa upotrebom mikromreža (Bassett et al., 2011; Fernandez et al., 2005). Dve najčešće korišćene metode za detekciju mikrodelecije 22q11.2 su FISH i MLPA (Bassett et al., 2011; Fernandez et al., 2005) i one su u ovoj studiji primenjene za detekciju mikrodelecije 22q11.2.

### **5.2.1. Analiza prisustva mikrodelecije 22q11.2 primenom FISH metode kod bolesnika grupa E1, E2 i E3**

FISH je molekularno-citogenetička metoda koja se dugi niz godina smatra „zlatnim standardom“ za detekciju mikrodelecije 22q11.2 (Fernandez et al., 2005; Stachon et al., 2007). Od 1992. god komercijalno dostupne FISH probe TUPLE1 i N25 se koriste za detekciju 22q11.2 mikrodelecije (McDonald-McGinn et al., 2013).

Prisustvo ili odsustvo mikrodelecije 22q11.2 primenom FISH metode ispitivano je kod 37 od 44 bolesnika kod kojih je detektovano prisustvo najmanje dve od pet najčešćih fenotipskih karakteristika 22q11.2DS i kod svih bolesnika sa nesindromskim KSM. Za detekciju mikrodelecije 22q11.2 korišćena je FISH proba

TUPLE1, koja hibridizuje sa lokusom unutar regiona 22q11.2 (HIRA lokus), i kontrolna ARSA proba koja hibridizuje sa lokusom unutar regiona 22q13.3. Primenom ove metode mikrodelecija 22q11.2 je detektovana kod 16 od 37 ispitanika sa kliničkim manifestacijama 22q11.2. Kod bolesnika sa nesindromskim KSM nije detektovana mikrodelecija 22q11.2.

Senzitivnost FISH metode u dijagnostici mikrodelecija iznosi oko 95%, odnosno literaturni podaci ukazuju da oko 5% bolesnika sa kliničkim manifestacijama 22q11.2DS neće biti dijagnostikovano primenom FISH metode (McDonald-McGinn et al., 2013). Naime, kako TUPLE1 i N25 FISH probe hibridizuju sa regionom unutar kritičnog regiona 22q11.2DS, "atipične" mikrodelecije 22q11.2 koje ne obuhvataju mesto hibridizacije FISH proba nije moguće detektovati primenom ove metode (Bassett et al., 2011). Pored toga, primenom FISH metode nije moguće dobiti informaciju o veličini mikrodelecije (Stachon et al., 2007). Zbog navedenih razloga sve više laboratorija za detekciju mikrodelecije 22q11.2 upotrebljava i MLPA metodu.

### **5.2.2. Analiza prisustva mikrodelecije 22q11.2 primenom MLPA metode kod bolesnika sa kliničkim manifestacijama 22q11.2DS**

MLPA je molekularno-genetička metoda koja omogućava istovremeno utvrđivanje broja kopija do 50 različitih sekvenci DNK u genomima ispitanika (Grandone et al., 2016). Primenom MLPA kitova tzv. "velike gustine", koji sadrže veliki broj proba koje hibridizuju sa određenim regionom hromozoma, moguće je utvrditi poziciju i veličinu mikrodelecije/mikroduplikacije (Grandone et al., 2016). Takođe primenom MLPA kitova tzv. "velike gustine" koji se primenjuju za detekciju mikrodelecije/mikroduplikacije 22q11.2 moguće je detektovati male, kriптиčne delecije u regionu 22q11.2, kao i promene u broju kopija u okviru drugih genomskih lokusa (4q34-qter, 8p23, 9q34.3, 10p15, 17p13.3 i 22q13) koji se u literaturi povezuju sa nastankom fenotipa sličnog fenotipu 22q11.2DS.

Prisustvo ili odsustvo mikrodelecije 22q11.2 primenom MLPA metode ispitivano je kod 21 bolesnika sa kliničkim manifestacijama 22q11.2DS. Primenom kitova SALSA P250-A1 i SALSA P250-B2 (MLPA kitovi tzv. "velike gustine"), nisu detektovane kriptične delecije ili duplikacije regiona 22q11.2, kao ni promene u broju kopija u okviru genomskih lokusa 4q34-qter, 8p23, 9q34.3, 10p15 i 17p13.3 (SALSA P250-A1) ili 4q, 8p, 9q, 10p, 17p i 22q13 (SALSA P250-B2) kod ispitivanih bolesnika.

Kod 11 od 14 bolesnika kod kojih je mikrodelecija 22q11.2 detektovana MLPA metodom rezultati analize ukazuju da se radi o mikrodeleciji veličine oko 3Mb lociranoj unutar TDR, dok je kod tri bolesnika detektovana mikrodelecija veličine oko 1,5Mb (mikrodelecija zahvata proksimalni deo TDR-a od LCR A do LCR B) (bolesnici br. 9, 31 i 40). Ovi rezultati su u skladu sa literaturnim podacima koji ukazuju da većina bolesnika (oko 90%) sa 22q11.2DS poseduje mikrodeleciju 22q11.2 veličine 3 Mb, dok je kod oko 8% bolesnika detektovana mikrodelecija 22q11.2 veličine oko 1,5 Mb (Shaikh et al., 2000). Kod veoma malog broja bolesnika uočene mikrodelecije ili mutacije pojedinačnih gena unutar regiona 22q11.2 (Beaujard et al., 2009; Firth H, 2005; Stachon et al., 2007).

Bolesnici sa kliničkim manifestacijama 22q11.2DS kod kojih nije detektovana mikrodelecija 22q11.2 metodama FISH i/ili MLPA svrstani su u eksperimentalnu grupu E2, dok su bolesnici sa kliničkim manifestacijama 22q11.2DS kod kojih je detektovana mikrodelecija 22q11.2 metodama FISH i/ili MLPA svrstani u eksperimentalnu grupu E1. Kako su svi bolesnici grupe E2 imali KSM udruženu sa najmanje još jednim kliničkim poremećajem, ove KSM pripadaju grupi sindromskih KSM. Literaturni podaci ukazuju da jedan određeni fenotip može biti uslovljen promenama u više različitih gena ili genomskih regiona (Firth H, 2005). Pokazano je da u odsustvu mikrodelecije 22q11.2, KSM mogu nastati kao posledica izmenjene ekspresije gena/proteina koji kontrolišu embrionalno razviće srca (Rodemoyer et al., 2014). Takođe, sindromske KSM kod osoba bez mikrodelecije 22q11.2 mogu da nastanu usled tačkastih mutacija ili delecija/duplikacija drugih lokusa (Zaidi et al., 2013). Pored toga, uočeno je da i usled intrauterinog dejstva nekog teratogenog



faktora ili virusa mogu nastati KSM. Na osnovu ovih podataka može se zaključiti da bolesnici grupe E2 predstavljaju genetički heterogenu grupu dece sa sindromskim KSM.

Pored bolesnika grupe E1 kod kojih je mikrodelecija 22q11.2 detektovana FISH ili MLPA metodom, grupi E1 je priključen i bolesnik kod koga je ova mikrodelecija detektovana metodom komparativne genomske hibridizacije sa upotrebom mikromreža. Ova molekularno-genetička metoda je visoko senzitivna u detekciji mikrodelecija i mikroduplikacija duž celog genoma istovremeno (Bejjani i Shaffer, 2006). Ograničenje ove metode jeste nemogućnost detekcije balansiranih hromozomskih aberacija (translokacija i inverzija) (Bejjani i Shaffer, 2006).

### ***5.3. Bolesnici sa familijarnom formom mikrodelecije 22q11.2***

Literaturni podaci ukazuju da je kod 6-28% bolesnika mikrodelecija 22q11.2 nasleđena od jednog od roditelja (Carelle-Calmels et al., 2009; McDonald-McGinn et al., 2013) koji može biti asimptomatski nosilac (Digilio et al., 2003). U toku genetičkog savetovanja roditeljima bolesnika kod kojih je detektovana mikrodelecija 22q11.2 ponuđeno je genetičko testiranje. Kod četiri porodice kod kojih je prisustvo mikrodelecije 22q11.2 ispitivano, mikrodelecija 22q11.2 je detektovana kod majki bolesnika. Ovi rezultati su u skladu sa podacima iz literature koji ukazuju da je u većem broju slučajeva mikrodelecija 22q11.2 nasleđena od majke (Adeyinka et al., 2004; Digilio et al., 2003; Leana-Cox et al., 1996; McDonald-McGinn et al., 2013). Costain i saradnici smatraju da potencijalni razlog češćeg nasleđivanja mikrodelecije 22q11.2 od majke može biti smanjeni reproduktivni fitnes osoba muškog pola sa mikrodelecijom 22q11.2 u poređenju sa osobama ženskog pola sa ovom mikrodelecijom (Costain et al., 2011). Nasuprot ovome, Leana-Cox i saradnici smatraju da ne postoji veza između fertiliteta i 22q11.2 mikrodelecije, i da potencijalno objašnjenje može biti da osobe ženskog pola, nosioci ove mikrodelecije, češće prenose alel sa mikrodelecijom svojoj deci (Leana-Cox et al., 1996). Takođe,

kao jedno od potencijalnih objašnjenja u literaturi se navodi i mogućnost smanjenog preživljavanja osoba muškog pola sa 22q11.2 mikrodelecijom u poređenju sa osobama ženskog pola sa ovom mikrodelecijom (Cohen i Nadler, 1997).

Kod dve porodice detektovana je mikrodelecija 22q11.2 veličine oko 1,5 Mb (porodica br. 2 i 3), dok je kod druge dve porodice (porodica br. 1 i 4) detektovana mikrodelecija veličine oko 3 Mb. Podaci iz literature ukazuju na češće prisustvo mikrodelecije 22q11.2 veličine oko 1,5 Mb kod dece sa familijarnom formom 22q11.2DS (Adeyinka et al., 2004; Fernandez et al., 2005). Kao potencijalno objašnjenje za češće prisustvo mikrodelecije 22q11.2 veličine 1,5 Mb kod bolesnika sa familijarnom formom 22q11.2DS navodi se mogućnost da mikrodelecija veličine 3 Mb prouzrokuje haploinsuficijenciju većeg broja gena "modifikatora" u poređenju sa mikrodelecijom veličine 1,5 Mb, što mikrodeleciju veličine 3 Mb čini više opterećavajućom za embrione koji su nasledili tu mikrodeleciju (Adeyinka et al., 2004). Da bi se utvrdilo da li je i u populaciji Srbije kod familijarnih formi 22q11.2DS češća mikrodelecija 22q11.2 veličine 1,5 Mb potrebno je analizirati veličinu mikrodelecije kod većeg broja bolesnika sa familijarnom formom 22q11.2DS.

#### ***5.4. Govorno-jezički, kognitivni i socio-emocionalni razvoj bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2***

##### **5.4.1. Početak lingvalne faze (vreme progovaranja) kod bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2**

Literaturni podaci ukazuju da je jedna od specifičnosti u razvoju dece sa 22q11.2DS odložena lingvalna faza, tj. odloženo progovaranje (Solot et al., 2001). Rezultati studije prezentovane u ovoj doktorskoj disertaciji su pokazali da bolesnici grupe E1 u proseku progovaraju na uzrastu od oko 20 meseci, grupe E2 oko 14, a grupe E3 oko 13 meseci starosti. Deca iz kontrolne grupe (K) su svoje prve

funkcionalne reči izgovarali prosečno u periodu oko 12. meseca starosti, što je u skladu sa podacima iz literature koji ukazuju da se oko 12. meseca starosti očekuje prva funkcionalna reč kod dece tipičnog govorno-jezičkog razvoja (Lyon et al., 2012). Iako podaci iz literature ukazuju da nakon hiruške intervencije na otvorenom srcu, deca sa KSM mogu ispoljiti niz razvojnih poremećaja, uključujući i govorno-jezičke poremećaje (Majnemer et al., 2008), naša studija je ukazala da deca sa sindromskim (grupa E2) i nesindromskim KSM (grupa E3), nisu značajno kasnila u produkciji svojih prvih reči u poređenju sa decom kontrolne grupe (grupa K). Odložena lingvalna faza detektovana je samo kod bolesnika grupe E1. Dobijeni rezultati su u skladu sa podacima iz literature koji ukazuju da skoro 69% bolesnika sa 22q11.2DS ne progovori do 2 godine starosti ili ima svega nekoliko reči u svom govoru (Solot et al., 2001). Takođe, isti autori ukazuju da čak 80% dece sa mikrodelecijom 22q11.2 uzrasta do 3 godine koristi svega par reči ili jednostavne izraze, dok 30% dece sa ovom mikrodelecijom uzrasta od 4 godine i dalje ne govori ili koristi nepotpune rečenice (Solot et al., 2001).

#### **5.4.2. Sposobnost oralne praksije kod bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2**

Literaturni podaci ukazuju da je za uredan razvoj govora i jezika jedan od važnih preduslova razvoj grube i fine motorike, kao i da su deficiti u razvoju motorike često prisutni kod dece sa specifičnim govorno-jezičkim poremećajima, kao što su razvojna disfazija i verbalna apraksija (Vukovic, 2010). Rezultati prezentovani u ovoj doktorskoj disertaciji ukazuju da bolesnici sa mikrodelecijom 22q11.2 imaju u proseku manji broj adekvatno izvedenih logomotornih modela u poređenju sa bolesnicima grupa E2 i E3 i ispitanicima grupe K. Dobijeni rezultati su u skladu sa literaturnim podacima koji ukazuju na čestu pojavu apraksije u populaciji dece sa 22q11.2DS (Kummer et al., 2007; Solot et al., 2001). Iako literaturni podaci ukazuju da hirurška intervencija korekcije KSM na otvorenom srcu može uticati na finu motoriku kod ovih bolesnika (Bellinger et al., 2003b), u ovoj studiji nisu detektovana

značajna odstupanja u sposobnosti oralne praksije kod bolesnika sa sindromskim i nesindromskim KSM u poređenju sa ispitanicima kontrolne grupe. Na osnovu dobijenih rezultata možemo zaključiti da je sposobnost oralne praksije genetički uslovljena, te da je loša sposobnost oralne praksije kod bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2 posledica mikrodelecije 22q11.2, a ne posledica hipoksije mozga usled vantelesne cirkulacije koja se primenjuje tokom operacije na otvorenom srcu.

### **5.4.3. Sposobnost artikulacije kod bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2**

Analizom sposobnosti artikulacije fonema srpskog jezika, detektovano je da bolesnici grupe E1 imaju lošiju sposobnost artikulacije u poređenju sa bolesnicima grupa E2 i E3 i ispitanicima grupe K. Ovi rezultati su u skladu sa podacima iz literature koji ukazuju da kod bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2 postoji značajno narušena razumljivost govora zbog velikog broja neadekvatno izgovorenih fonema (D'Antonio et al., 2001; Solot et al., 2001). Solot i saradnici (Solot et al., 2000) ukazuju da se poremećaji artikulacije javljaju kod 77% bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2. Kao jedan od uzroka lošijih artikulacionih sposobnosti ovih bolesnika u literaturi se navodi hipotonija mišića organa koji učestvuju u rezonanciji, fonaciji i produkciji govora (Widdershoven et al., 2011). Naime, pokazano je da hipotonija mišića faringosa kod bolesnika sa 22q11.2 mikrodelecijom može da utiče na nastanak poremećaja artikulacije (Widdershoven et al., 2011). Hipotonija i poremećaji motorike koji dovode do poremećaja govora kod bolesnika sa 22q11.2DS mogu biti povezani sa promenama uočenim u malom mozgu (Mitnick et al., 1994). Pored toga, procenjuje se da 69% bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2 neadekvatno/asimetrično podiže meko nepce ili ima neki drugi tip palatalnih abnormalnosti (otvoren, zatvoren ili submukozni rascep) (McDonald-McGinn et al., 1999). Kako je u našoj studiji samo jedan bolesnik sa mikrodelecijom 22q11.2 u svojoj anamnezi imao podatak o operisanom rascepu nepca, potrebna su dodatna istraživanja koja bi utvrdila da li su lošija postignuća bolesnika grupe E1, u poređenju sa bolesnicima grupa E2 i E3 i

ispitanicima grupe K, na Globalnom artikulacionom testu posledica disfunkcije nepca kod ovih bolesnika. Pored toga, kao jedan od potencijalnih uzroka lošijih artikulacionih sposobnosti bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2 u literaturi se navodi narušen intraoralni pritisak (zbog slabosti mišića nema dovoljnog potiska vazdušne struje za adekvatnu artikualaciju glasova) (Antshel et al., 2010). Naime, rezultati Antshel i saradnika ukazuju da je intraoralni pritisak značajno narušen kod 75% bolesnika sa ovom mikrodelecijom dovodeći do teškoća prilikom produkcije konsonanata (Antshel et al., 2010).

Podaci iz literature ukazuju da akutna možana ishemija (ishemija mozga nastala kao posledica hirurške intervencije na otvorenom srcu) može prouzrokovati poremećaje artikulacije kod dece sa KSM (Miller et al., 2012). Pretpostavlja se da se razvoj mozga kod dece sa KSM odvija atipično usled loše oksigenacije mozga tokom intrauterinog razvoja fetusa, što takođe može prouzrokovati nastanak artikulacionih poremećaja u kasnijem životu kod dece sa KSM (Donofrio et al., 2003). Literaturni podaci sugerišu da deficiti u sposobnosti brze auditorne obrade mogu biti povezani sa hipoksija - ishemija procesima i smanjenom oksigenacijom krvi kod osoba sa KSM (McClure et al., 2006). Iako razlike između bolesnika grupa E2 i E3 u poređenju sa ispitanicima grupe K, nisu statistički značajne, prosečan broj pataloški izgovorenih glasova je bio viši, a prosečan broj adekvatno izgovorenih glasova niži kod bolesnika grupa E2 i E3 u poređenju sa ispitanicima grupe K. Na osnovu literaturnih podataka može se pretpostaviti da KSM mogu biti uzrok lošijih artikulacionih sposobnosti kod ovih bolesnika u poređenju sa ispitanicima grupe K. Istraživanja koja uključuju veći broj bolesnika će omogućiti preciznije utvrđivanje da li postoji razlika u artikulacionim sposobnostima između bolesnika sa sindromskim i nesindromskim KSM i vršnjaka dobrog opšte zdravstvenog stanja bez urođenih srčanih oboljenja. Slučaj monozigotnih blizanaca sa 22q11.2DS i hipernazalnim govorom kod kojih je samo kod jednog od njih detektovana KSM (Goodship et al., 1995) sugeriše da poremećaj artikulacije - hipernazalni govor kod bolesnika sa 22q11.2 mikrodelecijom nije isključivo posledica KSM već da i drugi faktori doprinose poremećaju artikulacije.

Kako bi se ispitalo da li je lošija artikulaciona sposobnost bolesnika grupe E1 u poređenju sa bolesnicima grupa E2 i E3 i ispitanicima grupe K, posledica deficita na planu motoričkih sposobnosti bolesnika grupe E1, analizirano je da li postoji povezanost između razvijenosti oralne praksije i sposobnosti artikulacije kod ovih bolesnika. Rezultati ispitivanja ukazuju da postoji statistički značajna povezanost između razvijenosti oralne praksije i broja adekvatno izgovorenih fonema. Regresiona analiza je ukazala da postignuća na testovima za procenu sposobnosti oralne praksije značajno predviđaju rezultate na testovima za procenu sposobnosti artikulacije. Na osnovu navedenih rezultata može se pretpostaviti da deficit na planu finog motornog razvoja i izvedbe koordinisanih logomotornih modela može biti potencijalni uzrok poremećaja artikulacije bolesnika grupe E1.

Solot i saradnici (Solot et al., 2000) ukazuju da poremećaji u produkciji glasova mogu biti povezani i sa pojavom oštećenja sluha kao rezultat čestih upala srednjeg uha detektovanih u populaciji dece sa mikrodelecijom 22q11.2 (Shprintzen, 2000). Na osnovu uvida u medicinsku dokumentaciju, hronične upale srednjeg uha i oštećenje sluha nisu detektovani kod bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2, na osnovu čega se može zaključiti da poremećaji artikulacije kod bolesnika grupe E1 nisu posledica oštećenja sluha.

Ispitivanjem povezanosti nivoa kognitivnog razvoja i sposobnosti artikulacije kod bolesnika grupa E1, E2 i E3 i ispitanika grupe K, uočeno je da je kognitivni razvoj povezan sa sposobnošću artikulacije. Dobijeni rezultati su u skladu sa podacima iz literature koji ukazuju da deca kod kojih su detektovani niži kognitivni potencijali imaju više poteškoća u produkciji i percepciji glasova (Baylis et al., 2008).

Rezultati regresione analize ukazuju da se na osnovu procenjenog nivoa govorno-jezičkog razvoja može predvideti sposobnost artikulacije bolesnika. Na osnovu ovih rezultata može se pretpostaviti da su poremećaji artikulacije kod bolesnika grupe E1 posledica ne samo motornih, već i jezičkih deficita. Naime, u literaturi se navodi da poremećaji artikulacije kod bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2 mogu nastati i usled nemogućnosti učenja fonoloških reprezentacija novih reči (Scherer et al., 1999). Takođe, pretpostavlja se da je fonološko perceptivni

poremećaj kod ovih bolesnika recipročan, te se smatra da poremećaji artikulacije mogu da prouzrokuju poremećaj u razvoju rečnika (Scherer et al., 1999).

#### **5.4.4. Sposobnost verbalnog pamćenja kod bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2**

Rezultati dobijeni u okviru ove studije ukazuju da bolesnici sa mikrodelecijom 22q11.2 imaju lošiju sposobnost verbalnog pamćenja u odnosu na bolesnike grupa E2 i E3, kao i ispitanike grupe K. Ovi rezultati su u skladu sa literaturnim podacima koji navode da bolesnici sa 22q11.2DS imaju lošiju sposobnost verbalne memorije u odnosu na vršnjake urednog razvoja i dobrog opšteg zdravstvenog stanja (Majerus et al., 2006). Lošija sposobnost verbalnog pamćenja kod bolesnika grupe E1 u poređenju sa grupama E2, E3 i K može biti posledica haploinsuficijencije gena iz regiona 22q11.2. Smatra se da gen *ZDHHC8* koji kodira enzim palmitoiltransferazu čija je funkcija bitna za rast aksona i terminalnu arborizaciju može da utiče na formiranje sinaptičkih veza i sposobnost radne memorije (Majerus et al., 2006; Mukai et al., 2004). Radna memorija kao tip kratkoročne memorije predstavlja osnovu verbalnog pamćenja i omogućava povezivanje percepcije (auditivne i/ili vizuelne) i motorne izvedbe, kao što je na primer slušanje govora, memorisanje dobijenih informacija, pa zatim reprodukovanje dobijenih informacija (Daniels, 2016). Takođe, poremećaji verbalnog pamćenja koji su detektovani kod bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2 mogu biti posledica haploinsuficijencije gena *COMT*. Naime, literaturni podaci ukazuju da različite genske varijante ovog gena mogu doprineti različitim sposobnostima egzekutivnih funkcija. Autori navode da bolesnici koji na alelu na kom nije detektovana delecija imaju gensku varijantu koja kodira metionin na poziciji 158 imaju bolje sposobnosti egzekutivnih funkcija kao što su verbalna fluentnost, pažnja i radna memorija, u poređenju sa ovim sposobnostima kod bolesnika koji na alelu na kom nije detektovana delecija imaju gensku varijantu koja kodira valin (Bearden et al., 2001).

Pored toga, hemizigotna delecija gena *MRPL40* dovodi do poremećaja u kratkoročnoj radnoj memoriji (Devaraju et al., 2017). Zatim, kod miševa sa heterozigotnom delecijom gena *Dgcr8* detektovani su poremećaji radne memorije i deficiti u obradi senzornih informacija (Stark et al., 2008).

#### **5.4.5. Vizuelno-perceptivne i grafomotorne sposobnosti bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2**

Sposobnost vizuelne percepcije, pored grube i fine motorike, predstavlja preduslov za razvoj grafomotorike i podrazumeva sposobnost prepoznavanja, uočavanja i reprodukovanja (crtanja) objekta na osnovu karakteristika kao što su oblik, položaj i veličina (Vladisavljević, 1997). Rezultati Testa za procenu vizuelne percepcije ukazuju da se grupe E1, E2, E3 i K ne razlikuju po sposobnosti vizuelne percepcije, iako je u grupi E1 bilo najmanje bolesnika (66,7%) čije su sposobnosti vizuelne percepcije bile u skadu sa njihovim hronološkim uzrastom. Istovremeno je u grupi E2 bilo 75% bolesnika, grupi E3 80%, bolesnika, a u grupi K 100% ispitanika čije su sposobnosti vizuelne percepcije bile na nivou koji se očekuje za njihov hronološki uzrast. Za razliku od rezultata dobijenih u ovoj studiji, literaturni podaci ukazuju da bolesnici sa mikrodelecijom 22q11.2 imaju poteškoće u obradi vizuelnih stimulusa, uključujući i poteškoće u vizuelno-prostornoj memoriji (sposobnost da se zapamti vizuelni stimulus u određenom prostoru) (Bearden et al., 2001), praćenju više objekata i vizuelnoj integraciji (sposobnosti koja podrazumeva vizuelnu percepciju, skladištenje i obradu vizuelnih informacija). Takođe, uočeno je da su kod bolesnika sa 22q11.2DS poteškoće u vizuelnoj percepciji i vizuo - motornoj integraciji na uzrastu od 5 godina za jednu standardnu devijaciju ispod očekivanog za njihov hronološki uzrast (Duijff et al., 2012). Pored toga, literaturni podaci ukazuju da bolesnici sa mikrodelecijom 22q11.2 imaju poteškoće u identifikovanju emocionalnih reakcija sagovornika na osnovu različitih izraza lica (Campbell et al., 2010a), kao i poteškoće u vizuelnoj diskriminaciji odnosno sposobnosti uočavanja



razlika između slika u poređenju sa ovim sposobnostima kod vršnjaka tipičnog razvoja (McCabe et al., 2011). Takođe, McCabe i saradnici su na osnovu analize pokreta očiju kod bolesnika sa 22q11.2 mikrodelecijom uočili razliku u obradi vizuelnih informacija kod ovih bolesnika u zavisnosti od toga da li se informacija obrađuje na osnovu izraza lica sagovornika ili na osnovu nekog drugog stimulusa, kao što je predmet ili objekat (McCabe et al., 2011). Rezultati Giersch i saradnika ukazuju na teškoće u obradi vizuelno-prostorne percepcije kod bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2 i u odraslom dobu (Giersch et al., 2014). Podaci iz literature sugerišu povezanost sposobnosti obrade vizuelnih informacija i nivoa prolina i statusa gena *COMT* kod dece sa mikrodelecijom 22q11.2 (Magnee et al., 2011). Naime, uočeno je da visok nivo prolina negativno utiče na obradu vizuelnih informacija kod osoba sa mikrodelecijom 22q11.2 i *COMT* enzimom sa metioninom na poziciji 158 (Magnee et al., 2011; Swart et al., 2011). Ovi podaci sugerišu da dva gena unutar regiona 22q11.2, *COMT* i *PRODH*, mogu da utiču na sposobnost obrade vizuelnih informacija. Gen *COMT* kodira *COMT* enzim koji ima značajnu funkciju u degradaciji dopamina, posebno u prefrontalnom korteksu (Magnee et al., 2011). Varijanta *COMT* enzima sa metioninom na poziciji 158 je nestabilna na fiziološkim temperaturama što dovodi do niže aktivnosti enzima u poređenju sa varijantom *COMT* enzima sa valinom na poziciji 158 (Swart et al., 2011). Kako osobe sa mikrodelecijom 22q11.2 imaju jednu kopiju gena *COMT*, osobe sa *COMT* enzimom sa metioninom na poziciji 158 imaju više dopamina u mozgu u poređenju sa osobama sa *COMT* enzimom sa valinom na poziciji 158 (Swart et al., 2011). Gen *PRODH* kodira prolin dehidrogenazu, mitohondrijski enzim koji katalizuje konverziju prolina u glutamat. Povećani nivo prolina je detektovan kod bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2 (Bender et al., 2005).

#### **5.4.6. Obim i kvalitet sintaksičkih konstrukcija kod bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2**

Sposobnost da se samostalno ispriča priča podrazumeva adekvatano razumevanje uzročno-posledičnih odnosa, opisivanje događaja i precizan rečnik kojim se mogu preneti ideje i razumeti sadržaj ispričanog (Grantham-McGregor et al., 2007). Opisivanje događaja i uzročno posledičnih odnosa zahteva upotrebu različitih vrsta reči, kao i produkciju gramatički ispravnih sintaksičkih konstrukcija (Grantham-McGregor et al., 2007).

Rezultati dobijeni u okviru ove studije ukazuju da deca sa mikrodelecijom 22q11.2 imaju poteškoće da samostalno ispričaju priču u poređenju sa decom urednog govorno-jezičkog razvoja. Naime, manji broj produkovanih rečenica i gramatički ispravnih rečenica, kao i manji broj produkovanih reči pri opisivanju događaja na slikama detektovan je kod bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2 u poređenju sa ispitanicima urednog govorno-jezičkog razvoja. Dobijeni rezultati su u saglasnosti sa podacima iz literature koji ukazuju da bolesnici sa 22q11.2DS imaju poteškoća u naraciji, što utiče na njihovu svakodnevnu komunikaciju i društveni život (Persson et al., 2006b). Takođe, uočeno je da su za bolesnike sa 22q11.2DS karakteristične kratke i jednostavne sintaksičke konstrukcije i u leksičkom i u gramatičkim smislu u poređenju sa decom istog hronološkog uzrasta (Golding-Kushner et al., 1985; Persson et al., 2006b). Kod oko 75% bolesnika sa 22q11.2DS uočavaju se gramatički oskudne rečenice i najčešće gramatičke greške zapažaju se u upotrebi roda, predloga i članova (Persson et al., 2006b; Van Den Heuvel et al., 2017). Pored toga, iskazi bolesnika sa ovom mikrodelecijom su nejasni i puni irelevantnih informacija (Van Den Heuvel et al., 2017). Rezultati analize sposobnosti govorno-jezičke produkcije bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2, izvornih govornika engleskog i holandskog jezika, su pokazali da ovi bolesnici imaju tendenciju da prilikom opisivanja slika prenose nebitne informacije koje otežavaju slušaocima da zaključe o poruci price (Hemphill et al., 2002; Van Den Heuvel et al., 2017). Kako su u ovoj studiji sposobnost spontane produkcije sintaksičkih konstrukcija i naracija

analizirani na osnovu slika (test "Strip priča"), lošija postignuća na testu kod bolesnika grupe E1, u poređenju sa ispitanicima grupe K, mogu biti posledica i neadekvatnog semantičkog razvoja i ne prepoznavanja objekata sa slike. Naime, rezultati prethodnog istraživanja ukazuju na neadekvatni semantički razvoj i na nemogućnost prepoznavanja objekata sa slike kod deca sa 22q11.2DS.

Rezultati studije prezentovane u ovoj doktorskoj disertaciji ukazuju da i deca sa sindromskim i nesindromskim KSM (bolesnici grupa E2 i E3) takođe imaju poteškoća da samostalno ispričaju priču u poređenju sa decom urednog govorno-jezičkog razvoja. Naime, manji broj produkovanih rečenica i gramatički ispravnih rečenica, kao i manji broj produkovanih reči pri opisivanju događaja na slikama detektovan je kod bolesnika grupa E2 i E3 u poređenju sa ispitanicima urednog govorno-jezičkog razvoja. Pored toga, statistički značajne razlike u sposobnosti da samostalno ispričaju priču nisu detektovane između bolesnika grupa E2 i E3. Kako literaturni podaci ukazuju da bolesnici sa KSM imaju lošiju sposobnost ekspresivne elaboracije (Hemphill et al., 2002) i da KSM imaju relativno sličan uticaj na razvoj sposobnosti spontane produkcije kod fenotipski različite i genetički heterogene populacije (Visootsak et al., 2011), možemo zaključiti da kod bolesnika grupa E2 i E3 lošiji ekspresivni govor može biti posledica KSM kod ovih bolesnika. Takođe, Bellinger i saradnici ukazuju na mogućnost lošijih preškolskih veština, a kasnije i školskih i akademskih veština kod dece sa KSM (Bellinger et al., 2011). Kako statistički značajne razlike u sposobnosti da samostalno ispričaju priču nisu detektovane između bolesnika grupa E1, E2 i E3, možemo zaključiti da i kod bolesnika grupe E1 KSM utiču na razvoj sposobnosti spontane produkcije.

#### **5.4.7. Receptivna sposobnost govora i jezika kod bolesnika sa 22q11.2**

Nakon procene ekspresivnih sposobnosti, u okviru ove studije procenjivane su i receptivne sposobnosti bolesnika (sposobnost razumevanja jezičkog sadržaja). Dobijeni rezultati ukazuju da postoje statistički značajne razlike u razvijenosti

receptivnog govora bolesnika u zavisnosti od toga kojoj grupi pripadaju. Lošije razumevanje jezičkog sadržaja detektovano je kod bolesnika grupe E1 u poređenju sa bolesnicima grupa E2 i E3 i ispitanicima grupe K. Naime, 61,1% bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2DS nije razumelo sadržaj slika testa "Strip priča". Dobijeni rezultati su u skladu sa podacima iz literature koji ukazuju da su receptivne sposobnosti narušene kod bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2 (Glaser et al., 2002). Kao jedan od potencijalnih uzroka poremećaja receptivnih sposobnosti bolesnika sa 22q11.2DS navodi se smanjenje volumena levog parijetalnog režnja i smanjenje temporalnog režnja, regiona mozga koji se povezuju sa receptivnim sposobnostima (Eliez et al., 2001). Za razliku od bolesnika grupe E1, 18,8% bolesnika grupe E2 i 5% bolesnika grupe E3 nije razumelo sadržaj slika testa "Strip priča". Svi ispitanici grupe K su razumeli sadržaj slika na Testu. Podaci u literaturi o receptivnim i ekspresivnim sposobnostima bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2 su kontradiktorni. Dok jedni autori ukazuju da su receptivne sposobnosti ovih bolesnika bolje u odnosu na njihove ekspresivne sposobnosti (Gerdes et al., 1999; Moss et al., 1999), drugi smatraju da su njihove ekspresivne sposobnosti bolje u poređenju sa receptivnim sposobnostima (Glaser et al., 2002). Rezultati istraživanja Glasera i saradnika sugerišu da tokom odrastanja ekspresivne sposobnosti ovih bolesnika postaju adekvatnije, dok receptivne sposobnosti dosežu svoj plato u detinjstvu (Glaser et al., 2002). Pojedini autori smatraju da su neadekvatne ekspresivne sposobnosti, koje se odnose na teškoće prilikom prepričavanja priče ili opisa slike, posledica neadekvatnih receptivnih sposobnosti ispitanika (Persson et al., 2006b). Naime, loša spontana produkcija se može očekivati ukoliko bolesnik nije razumeo verbalni nalog ili pitanje (Persson et al., 2006a). Pored toga, Bloom i saradnici smatraju da deca ne mogu da nauče reč, ako ne razumeju značenje te reči (Bloom, 2000).

Literaturni podaci sugerišu da bolesnici sa KSM mogu da predstavljaju rizičnu populaciju za nastanak poremećaja razumevanja jezičkog sadržaja (Hovels-Gurich et al., 2006). Kako je lošije razumevanje jezičkog sadržaja detektovano kod bolesnika grupa E2 i E3 u poređenju sa ispitanicima grupe K, možemo zaključiti da kod ove dve grupe bolesnika KSM potencijalno doprinose razvoju lošijih receptivnih

sposobnosti. Kako je kod bolesnika grupe E1 detektovano najlošije razumevanje jezičkog sadržaja u poređenju sa grupom E3, ovi rezultati sugerišu da kod ovih bolesnika ne samo KSM, već i mikrodelecija 22q11.2 doprinose razvoju poremećaja receptivnih sposobnosti.

#### **5.4.8. Sposobnost definisanja pojmova kod bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2**

U okviru ove studije nivoi semantičkog i leksičkog razvoja bolesnika procenjivani su na osnovu sposobnosti definisanja konkretnih i apstraktnih pojmova. Prema našim saznanjima, rezultati prezentovani u okviru ove doktorske disertacije predstavljaju prvu studiju o sposobnosti definisanja pojmova kod bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2. Na osnovu normi standardnog srpskog jezika, deca na uzrastu od 3 do 7 godine definišu pojmove na osnovu njihove funkcije i njihovih fizičkih karakteristika (npr. SUNCE - sija, greje, žuto, ima zrake), dok se na školskom uzrastu pojmovi definišu "školskim" naučenim tipom definicije ili logičkim definicijama ističući specifične karakteristike pojma što odražava viši nivo apstraktnog mišljenja i zaključivanja (SUNCE - užarena lopta koja daje svetlost i toplotu, nebesko telo koje greje, planeta koja greje zemlju itd.) (Vasić, 1980). Način definisanja, kao i dužina rečenice kojom se definiše pojam, odražava stepen razvijenosti dečjeg rečnika (leksike i semantike), kao i stepen razvijenosti kognitivnih sposobnosti, te se pojedine kategorije definisanja mogu očekivati tek kada su savladani određeni stupnjevi kognitivnog razvoja (Pijaže, 1978).

Rezultati naše studije ukazuju da bolesnici grupe E1 imaju lošiju sposobnosti definisanja konkretnih i apstraktnih pojmova u poređenju sa ispitanicima urednog govorno-jezičkog razvoja. Ovi rezultati su bili očekivani imajući u vidu podatke iz literature koji ukazuju da deca sa govorno-jezičkim poremećajima definišu pojmove sa upotrebom manjeg broja reči u poređenju sa vršnjacima urednog govorno-jezičkog razvoja (Marinellie i Johnson, 2002). Prema podacima iz literature govor dece sa govorno-jezičkim poremećajima karakterišu deficiti u definisanju pojmova, kao i

ograničene mogućnosti da na osnovu konteksta definišu značenje pojedinačnih dvosmislenih reči (Norbury, 2005).

Rezultati našeg istraživanja ukazuju da bolesnici sa 22q11.2DS imaju niži nivo semantičkog i leksičkog razvoja u poređenju sa decom urednog govorno-jezičkog razvoja. Ovo može biti posledica lošijih receptivnih sposobnosti ovih bolesnika koje dovode do nerazumevanja verbalnih naloga i zadataka. Takođe, niži nivo semantičkog i leksičkog razvoja bolesnika grupe E1 može biti posledica i loših semantičko-leksičkih veza što se često uočava kod dece sa govorno-jezičkim poremećajima (Sheng i McGregor, 2010). Naime, pokazano je da se kod dece sa govorno-jezičkim poremećajima, pored deficita u obimu rečnika i semantici, tj. značenju pojedinih reči, često uočavaju i teškoće u formiranju semantičko-leksičkih veza između pojedinih reči (Nation, 2014). Pored toga, potencijalan razlog za niži nivo semantičkog i leksičkog razvoja bolesnika grupe E1 može biti i oskudan rečnik često prisutan kod dece sa govorno-jezičkim poremećajima, koja pored otežanog usvajanja novih reči, često zahtevaju duže vremena za davanje odgovora (Kan i Windsor, 2010).

Rezultati ovog istraživanja ukazuju da bolesnici grupe E1 imaju lošiju sposobnosti definisanja konkretnih i apstraktnih pojmova, kao i niži nivo semantičkog i leksičkog razvoja u poređenju i sa bolesnicima grupe E3. Kako statistički značajne razlike u ovim sposobnostima nisu detektovane između grupa E3 i K, ovi rezultati ukazuju da KSM ne utiču na sposobnost definisanja konkretnih i apstraktnih pojmova, kao i na nivo semantičkog i leksičkog razvoja. Pored toga, rezultati ove studije ukazuju da detektovane razlike u sposobnosti definisanja konkretnih i apstraktnih pojmova, kao i u nivou semantičkog i leksičkog razvoja nisu značajne između bolesnika grupa E1 i E2. Takođe, bolesnici grupe E2 imaju lošije sposobnosti definisanja konkretnih i apstraktnih pojmova u poređenju sa ispitanicima grupe K. Ove lošije sposobnosti mogu biti posledica govorno-jezičkih poremećaja detektovanih kod bolesnika ove grupe.

#### **5.4.9. Psihofiziološke sposobnosti bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2**

Rezultati procene psihofizioloških sposobnosti (govorno-jezičke i senzomotorne sposobnosti i nivo socio-emocionalne zrelosti) kod bolesnika grupa E1, E2 i E3 i ispitanika grupe K ukazuju da bolesnici grupa E1 i E2 imaju niži nivo razvijenosti ispitivanih psihofizioloških sposobnosti u odnosu na nivo koji se očekuje za njihov hronološki uzrast. Pored toga, stepen odstupanja od nivoa koji se očekuje za njihov hronološki uzrast je bio veći kod bolesnika grupe E1 u poređenju sa bolesnicima grupe E2. Takođe, rezultati istraživanja ukazuju da postoje odstupanja u nivou razvoja psihofizioloških sposobnosti bolesnika grupe E3 u odnosu na očekivani nivo za njihov hronološki uzrast, međutim te razlike nisu statistički značajne. Istraživanja na većoj grupi bolesnika sa nesindromskim KSM će omogućiti utvrđivanje da li KSM utiču na nivo razvijenosti psihofizioloških sposobnosti.

Rezultati ove studije ukazuju da je relativni nivo govorno-jezičkog razvoja (verbalne sposobnosti) bolesnika grupe E1 u proseku niži za oko 51% u odnosu na nivo koje se očekuju za njihov hronološki uzrast. Pored toga, relativni nivo njihovog senzomotornog razvoja (neverbalne sposobnosti) je niži u proseku za oko 46% u odnosu na očekivani za njihov hronološki uzrast. Ovi rezultati ukazuju da su kod bolesnika grupe E1 i verbalne i neverbalne sposobnosti lošije u odnosu na očekivane za njihov hronološki uzrast. Takođe, rezultati dobijeni u okviru ove studije ukazuju da su kod bolesnika grupe E1 verbalne i neverbalne sposobnosti podjednako loše. Naši rezultati nisu u saglasnosti sa rezultatima drugih autora koji ukazuju da su verbalne sposobnosti dece sa 22q11.2DS bolje u odnosu na neverbalne (De Smedt et al., 2007; Niklasson et al., 2009; Shprintzen, 2008). Sa druge strane, Campbell i Swillen ističu da su verbalne sposobnosti bolje u odnosu na neverbalne samo na ranijem uzrastu i da se na starijem uzrastu razlike u verbalnim i neverbalnim sposobnostima sve ređe uočavaju (Campbell et al., 2010b; Swillen i McDonald-McGinn, 2015). Na osnovu ovih podataka možemo pretpostaviti da potencijalni razlog što nisu detektovane razlike u verbalnim i neverbalnim sposobnostima kod bolesnika grupe E1 je to što je u toj grupi bio veći broj bolesnika predškolskog i

školskog uzrasta u odnosu na broj ispitanika mlađeg uzrasta. Takođe, posmatrajući izolovano bolesnike mlađeg uzrasta u ovoj grupi (mlađe od 5 godina), uočava se da su njihove govorno-jezičke (verbalne) sposobnosti lošije u odnosu na njihov nivo senzomotornog razvoja, osim kod jednog bolesnika koji je prilikom testiranja demonstrirao bolje verbalne u odnosu na neverbalne sposobnosti.

Rezultati ovog istraživanja ukazuju da je relativni nivo govorno-jezičkog razvoja bolesnika grupe E2 u proseku niži za oko 28% u odnosu na nivo koji se očekuju za njihov hronološki uzrast. Takođe, relativni nivo njihovog senzomotornog razvoja je niži u proseku za oko 31% u odnosu na očekivani za njihov hronološki uzrast. Ovo ukazuje da su i kod bolesnika grupe E2 verbalne i neverbalne sposobnosti lošije u odnosu na očekivane za njihov hronološki uzrast, kao i da su verbalne i neverbalne sposobnosti podjednako loše. Sa druge strane kod bolesnika grupe E3 relativni nivo govorno-jezičkog razvoja je bio niži za oko 14% u odnosu na nivo koji se očekuje za njihov hronološki uzrast, dok je relativni nivo senzomotornih sposobnosti bolesnika ove grupe niži u proseku za oko 9% u odnosu na očekivani za njihov hronološki uzrast. Ovi rezultati ukazuju da KSM mogu da utiču na razvoj verbalnih i neverbalnih sposobnosti. Sa druge strane, kako su kod bolesnika grupe E2 detektovane lošije verbalne i neverbalne sposobnosti u poređenju sa nivom razvijenosti ovih sposobnosti kod bolesnika sa izolovanim KSM, može se zaključiti da i drugi faktori, pored KSM, utiču na razvoj verbalnih i neverbalnih sposobnosti. Takođe, kako su ove sposobnosti bile najlošije kod bolesnika grupe E1 u poređenju sa bolesnicima grupa E2 i E3, može se zaključiti da i mikrodelecija 22q11.2, odnosno geni iz ovog regiona, u određenom stepenu utiču na razvoj verbalnih i neverbalnih sposobnosti. U literaturi je opisana povezanost nivoa kalcijuma u serumu u ranom detinjstvu i sposobnosti socijalne komunikacije kod dece sa 22q11.2DS (Muldoon et al., 2015). Pored toga, kod dečaka sa homozigotnom delecijom gena *Sept5* i *GP1BB* detektovan je deficit u razvoju motornih i socio-emocionalnih funkcija, kao i poremećaj u razvoju govora i jezika (Bartsch et al., 2011).

Rezultati istraživanja prezentovani u ovoj doktorskoj disertaciji su pokazali da je relativni nivo socio-emocionalne zrelosti bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2



niži u proseku za oko 21% u odnosu na nivo koji se očekuje za njihov hronološki uzrast. Ovi podaci su u skladu sa podacima iz literature koji ukazuju da bolesnici sa 22q11.2DS imaju neadekvatne socio-emocionalne sposobnosti u odnosu na vršnjake tipičnog razvoja (Norkett et al., 2017), kao i u odnosu na vršnjake sa nekim drugim hroničnim oboljenjem (Looman et al., 2010). Naime, kod bolesnika sa 22q11.2DS detektovana je smanjena emocionalna ekspresivnost, socijalno povlačenje, stidljivost, neadekvatno razumevanje emocionalnih reakcija drugih osoba i nemogućnost spoznaje emocije drugoga na osnovu izraza lica (Campbell et al., 2015; Ho et al., 2012; Norkett et al., 2017; Shprintzen, 2008; Swillen i McDonald-McGinn, 2015). Pokazano je da znatan procenat bolesnika sa 22q11.2DS ima teškoće u iniciranju komunikacije i uspostavljanju kontakta očima (Niklasson et al., 2009; Swillen et al., 1999). Takođe, rezultati prethodnih istraživanja su pokazali da zbog prisustva imunodeficijencije koja doprinosi čestim infekcijama, pa i hospitalizacijama, ovi bolesnici imaju manje mogućnosti za adekvatan socio-emocionalni razvoj u poređenju sa bolesnicima sa izolovanim KSM (McDonald-McGinn et al., 2015). Niži relativni nivo socio-emocionalne zrelosti u odnosu na očekivani za njihov hronološki uzrast detektovan je i kod bolesnika grupe E2. Naime, relativni nivo njihove socio-emocionalne zrelosti je niži u proseku za oko 24% u odnosu na nivo razvijenosti koji se očekuje za njihov hronološki uzrast. Sa druge strane, relativni nivo socio-emocionalne zrelosti bolesnika grupe E3 je bio niži u proseku za oko 7% u odnosu na nivo koji se očekuje za njihov hronološki uzrast. Ovi rezultati ukazuju da prisustvo KSM i hirurška intervencija u određenom stepenu utiču na nivo socio-emocionalne zrelosti. Pokazano je da kod dece sa KSM preterano zaštitnički stavovi roditelja prema detetu zbog jako izraženog osećaja krivice, odgovornosti za rođenje deteta sa malformacijom, preteranog sažaljenja, straha od gubitka deteta, stresa zbog operativnog zahvata mogu dodatno ometati detetov potencijal za razvoj socio-emocionalnih sposobnosti (Hovels-Gurich et al., 2006). Međutim, kako je nivo socio-emocionalne zrelosti bolesnika grupa E1 i E2 bio niži u poređenju sa nivoom koji se detektuje kod bolesnika grupe E3, može se zaključiti da drugi faktori, pored KSM, utiču na nivo socio-emocionalne zrelosti kod ovih

bolesnika. Literaturni podaci i studije na blizancima sugeriraju da su socio-emocionalne sposobnosti u velikom procentu zavisne od genetičkih faktora, a manje sredinskih faktora (Van Hulle, 2007). Pokazana je povezanost genske varijante rs53576 gena *OXTR* (kodira receptor za neuropeptid oksitocin) sa pojavom određenog tipa socio-emocionalnog ponašanja (veća osetljivost na stres, manja sposobnost empatije, lošija socijalizacija) (Rodrigues et al., 2009; Tost et al., 2010). Pored toga, istraživanja na miševima su ukazala na asocijaciju genskih varijanti rs6139004 i rs34097556 gena *OXT*, kao i genskih varijanti rs3787482, rs2282018 i AVP3011589 gena *AVP* (engl. *arginine vasopressin*) sa poremećajima u socijalnim veštinama i izmenjenim emocionalnim reakcijama na stres (Teltsh et al., 2012). Kako nisu detektovane značajne razlike u nivou socio-emocionalne zrelosti između bolesnika grupa E1 i E2, može se zaključiti da različiti faktori utiču na nivo socio-emocionalne zrelosti kod bolesnika ove dve grupe. Rezultati prethodnih istraživanja ukazuju i na povezanost pojedinih gena iz regiona 22q11.2DS sa razvojem socio-emocionalne zrelosti. Naime, kod *Sept5* "knock-out" miševa detektovano je smanjenje socijalnih interakcija (Suzuki et al., 2009), dok se nivo aktivnih socijalnih interakcija povećava u uslovima povećane ekspresije ovog gena (Harper et al., 2012). Pokazano je i da smanjena ekspresija *Tbx1* proteina kod miševa dovodi do poremećaja u socijalnim interakcijama (Hiramoto et al., 2011). Takođe, uočeno je da osobe sa COMT enzimom sa metioninom na poziciji 158 na oba alela sporije i manje precizno obrađuju negativne emocije na osnovu ekspresije lica (Weiss et al., 2007) i imaju više poteškoća u verbalizovanju osećanja (Swart et al., 2011).

Istraživanja sprovedena u okviru ove doktorske disertacije su pokazala da kod bolesnika grupe E1 postoji statistički značajna povezanost između nivoa kognitivnog i senzomotornog razvoja na osnovu čega se može pretpostaviti da su kod bolesnika ove grupe lošije neverbalne sposobnosti u vezi sa nižim kognitivnim potencijalima. U skladu sa tim Roizen i saradnici sugeriraju da bi nivo receptivnog govora (neverbalnih sposobnosti) kod bolesnika sa 22q11.2DS mogao biti i indikator kognitivnog razvoja (Roizen et al., 2007). Sa druge strane, kod bolesnika ove grupe nije uočena značajna povezanost između nivoa kognitivnog razvoja i nivoa govorno-

jezičkog i socio-emocionalnog razvoja što ukazuje da lošije govorno-jezičke sposobnosti i niži nivo socio-emocionalne zrelosti kod bolesnika grupe E1 nisu posledica nižih kognitivnih potencijala već uticaja drugih faktora. Rezultati dobijeni kod bolesnika grupe E1 su u skladu sa literaturnim podacima koji sugerišu da razvoj govora i jezika i socijalnih veština kod bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2 nisu nužno povezani sa nivom kognitivnog razvoja (Gerdes et al., 2001; Shashi et al., 2012). Pokazano je da bolesnici sa 22q11.2DS koji imaju adekvatno razvijene govorno-jezičke sposobnosti nemaju bolje intelektualne sposobnosti u poređenju sa intelektualnim sposobnostima bolesnika sa 22q11.2DS kod kojih su detektovani govorno-jezički poremećaji (Spruijt et al., 2014). Kod bolesnika grupe E2 uočena je povezanost između nivoa kognitivnog razvoja i nivoa socio-emocionalne zrelosti, dok povezanost između nivoa kognitivnog razvoja i nivoa razvoja verbalnih i neverbalnih sposobnosti nije uočena kod bolesnika ove grupe. Povezanost između nivoa kognitivnog razvoja i nivoa socio-emocionalne zrelosti kod bolesnika grupe E2 je u skladu sa rezultatima Sonuga-Barke i saradnika koji su detektovali da su poremećaji u ponašanju kod grupe devojčica predškolskog uzrasta bili u korelaciji sa njihovim nižim intelektualnim sposobnostima (Sonuga-Barke et al., 1994). Kod bolesnika grupe E3 uočena je statistički značajna povezanost između nivoa kognitivnog razvoja i nivoa govorno-jezičkog i senzomotornog razvoja, kao i nivoa socio-emocionalne zrelosti. Rezultati dobijeni kod bolesnika grupe E3 su u skladu sa teorijom Vigotskog koja ukazuje da su kognitivni razvoj i govorno-jezički razvoj povezani procesi i da govor i jezik značajno utiču na kognitivne sposobnosti, kao i na socio-emocionalne sposobnosti i interakcije deteta (Vigotski, 1977).

#### **5.4.10. Sposobnost auditivne analize i sinteze kod bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2**

Istraživanja sugerišu da sposobnost čitanja zavisi od razvijenosti rečnika, sposobnosti dekodiranja reči (semantičke sposobnosti), kao i nivoa govorno-jezičkih sposobnosti osobe koja čita (Antshel et al., 2010; Vaughn et al., 2011).

Rezultati istraživanja prezentovani u ovoj doktorskoj disertaciji su pokazali da je u grupi E1 bilo 66,7% bolesnika čija je sposobnost auditivne analize reči bila ispod očekivane za njihov hronološki uzrast. Kako podaci iz literature ukazuju da bolesnici sa 22q11.2DS imaju poteškoća u razumevanju verbalnih naloga (Glaser et al., 2002), lošija sposobnost auditivne analize reči kod bolesnika grupe E1 može biti posledica nerazumevanja verbalnih naloga. Pored toga, potencijalni razlozi lošije sposobnosti auditivne analize reči kod bolesnika ove grupe mogu biti i deficiti u verbalnoj memoriji i procesiranju informacija, kao i nesposobnost obrade verbalne informacije adekvatnom brzinom što je opisano kod bolesnika sa 22q11.2DS (Lajiness-O'Neill et al., 2005). Pored toga, kod 73,3% bolesnika grupe E1 sposobnost auditivne sinteze jednosložnih i višesložnih reči je bila ispod očekivane za njihov hronološki uzrast. Podaci iz literature sugerišu da bolesnici sa 22q11.2DS postižu bolje rezultate u spelovanju (sposobnost analize i pisanje) i dekodiranju (sposobnost sinteze i čitanje) u odnosu na neverbalne sposobnosti (Swillen et al., 1999; Wang et al., 2000). Lošija sposobnost auditivne sinteze reči kod bolesnika grupe E1 može biti posledica lošijih sposobnosti verbalnog pamćenja, što je uočeno kod bolesnika ove grupe, a što im onemogućava da zapamte zadate modele. Pored toga, lošija sposobnost auditivne sinteze reči kod bolesnika grupe E1 može biti posledica teškoća u formiranju semantičkih veza između izrečenih modela i njihove semantičke predstave što se uočava kod dece koja imaju teškoće prilikom savladavanja tehnike čitanja (Nation, 2014). Takođe, literaturni podaci ukazuju da bolesnici sa 22q11.2DS imaju poteškoća u razumevanju pročitanoog sadržaja (Antshel et al., 2008; Woodin et al., 2001).

Rezultati dobijeni u okviru ovog istraživanja su pokazali da su sposobnosti auditivne analize i sinteze bile loše i kod većine bolesnika grupe E2. Naime, kod

64,3% bolesnika grupe E2 sposobnost auditivne analize reči je bila ispod očekivane za njihov hronološki uzrast, dok je sposobnost auditivne sinteze jednosložnih reči kod 71,4% bolesnika ove grupe bila ispod očekivane za njihov hronološki uzrast. Sposobnost auditivne sinteze višesložnih reči je kod 78,6% bolesnika grupe E2 bila ispod očekivane za njihov hronološki uzrast. Sa druge strane, 35,7% bolesnika grupe E3 je imalo lošiju sposobnost auditivne analize reči u odnosu na očekivanu za njihov hronološki uzrast. Kod 35,7% bolesnika grupe E3 sposobnost auditivne sinteze jednosložnih reči je bila ispod očekivane za njihov hronološki uzrast, a sposobnost auditivne sinteze višesložnih reči je bila ispod očekivane za njihov hronološki uzrast kod 50% bolesnika. Kod ispitanika grupe K lošija sposobnost auditivne analize i sinteze jednosložnih reči u odnosu na očekivanu za njihov hronološki uzrast detektovana je kod 7,1% ispitanika, dok je kod 21,4% ispitanika ove grupe sposobnost auditivne sinteze višesložnih reči bila ispod očekivane za njihov hronološki uzrast. U literaturi je opisano da se deficiti sposobnosti brze auditorne obrade reči mogu povezati sa hipoksija/ishemija procesima i smanjenom oksigenacijom krvi kod osoba sa KSM (McClure et al., 2006). Imajući u vidu ove podatke možemo pretpostaviti da kod bolesnika grupe E3 KSM doprinose razvoju poremećaja auditivne analize i sinteze reči. Kako je u grupi E1 i E2 bilo više bolesnika čije su sposobnosti auditivne analize i sinteze reči bile ispod očekivanih za njihov hronološki uzrast u poređenju sa brojem bolesnika grupe E3 čije su sposobnosti auditivne analize i sinteze reči bile ispod očekivanih za njihov hronološki uzrast, možemo pretpostaviti da kod bolesnika grupe E1 i E2 ne samo KSM, već i drugi faktori doprinose razvoju poremećaja sposobnosti auditivne analize i sinteze reči. Kao jedan od kandidat gena koji se u literaturi povezuje sa poremećajem auditivne analize i sinteze reči jeste gen *COMT* (Bearden et al., 2001). Pored gena *COMT*, kao jedan od faktora koji se u literaturi povezuje sa poremećajima auditivne analize i sinteze reči je i gen *DCDC2* koji reguliše migraciju neurona tokom embrionalnog razvića (Massinen et al., 2011). Naime, autori su detektovali asocijaciju varijanti gena *DCDC2* (rs793862 i rs807701) i poremećaja auditivne sinteze, odnosno čitanja kod grupe dece iz monolingvalnih porodica koji su bili adekvatnih

intelektualnih sposobnosti (IQ>85), adekvatnog održavanja pažnje, bez poremećaja čula vida i sluha (Schumacher et al., 2006).

Rezultati istraživanja ove doktorske disertacije su pokazali da kod bolesnika grupa E1, E2 i E3 i ispitanika grupe K postoji statistički značajna povezanost između vremena progovaranja i nivoa razvoja sposobnosti auditivne analize i sinteze reči. Ovi rezultati ukazuju da se kod bolesnika kod kojih je detektovana odložena lingvalna faza mogu očekivati sposobnosti auditivne analize i sinteze reči koje su ispod očekivanih za njihov hronološki uzrast.

#### **5.4.11. Kognitivni razvoj bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2**

U ovoj studiji za procenu kognitivnog razvoja korišćen je Test crtež ljudske figure. Crtanje ljudske figure podrazumeva kognitivne sposobnosti kao što su sposobnost razumevanja naloga, perceptivno-motornu sposobnost izvođenja koordinisanih pokreta, kao i sposobnost percepcije prostora i telesne šeme tela.

Primenom Testa crtež ljudske figure je uočeno da je u grupi bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2 (grupa E1) bilo 38,9% bolesnika čija su postignuća odstupala od očekivanih za njihov hronološki uzrast. Ovi rezultati ukazuju da se bolesnici sa mikrodelecijom 22q11.2 međusobno razlikuju po kognitivnim potencijalima. Dobijeni rezultati su u skladu sa podacima iz literature koji ukazuju da 60% bolesnika sa 22q11.2DS ima graničnu do normalnu inteligenciju (IQ skor >70), dok 40% pokazuje niže kognitivne sposobnosti (De Smedt et al., 2007). U literaturi se navodi nekoliko faktora koji potencijalno doprinose varijabilnosti kognitivnih potencijala kod bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2. Jedan od navedenih faktora koji utiče na kognitivnu sposobnost kod bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2 je da li je mikrodelecija nastala *de novo* ili je nasleđena od roditelja. Naime, uočeno je da deca sa familijarnom formom 22q11.2DS imaju znatno lošija kognitivna postignuća u poređenju sa decom kod kojih je ova mikrodelecija nastala *de novo* (De Smedt et al., 2007; Swillen et al., 1999). Kao razlog za navedene razlike navodi se niži nivo

obrazovanja roditelja kod kog je detektovana mikrodelecija 22q11.2 što je uslovljeno njegovim nižim kognitivnim potencijalima (De Smedt et al., 2007; Swillen et al., 1999).

U grupi E2 bilo je 18,8% bolesnika dok je u grupi E3 detektovano 25% bolesnika čije su kognitivne sposobnosti bile ispod očekivanih za njihov hronološki uzrast. Za razliku od dece grupa E1, E2 i E3, kognitivne sposobnosti svih ispitanika grupe K su bile u skladu sa očekivanim za njihov hronološki uzrast. Pokazano je da akutna ishemija mozga kao posledica hirurške intervencije na otvorenom srcu može dovesti do neuroloških poremećaja, uključujući poremećaje motorike, govorno-jezičke poremećaje i poremećaje kognitivnog razvoja (niži IQ) kod dece sa KSM (Hovels-Gurich et al., 2002; Mussatto et al., 2015). Takođe, pokazano je da je duži postoperativni tok i boravak u kardiološkoj intenzivnoj nezi i bolnici nakon hirurške intervencije na srcu povezan sa lošijim kognitivnim potencijalima u kasnijem periodu (Newburger et al., 2003). Uočeno je da mozak bolesnika sa KSM može biti manje zapremine i niže funkcionalne zrelosti u poređenju sa mozgom dece tipičnog razvoja (Bellinger et al., 2015). Pored toga, abnormalnosti bele mase mozga često se detektuju kod osoba sa KSM (von Rhein et al., 2011). Takođe, literaturni podaci ukazuju da bolesnici sa KSM predstavljaju rizičnu grupu bolesnika za nastanak govorno-jezičkih i senzomotornih poremećaja, kao i poremećaja pažnje, memorije i vizuelno perceptivnih sposobnosti (Bellinger et al., 2003a; Gaynor et al., 2010; Hovels-Gurich et al., 2002; Mussatto et al., 2015). Na osnovu navedenih literaturnih podataka možemo pretpostaviti da su KSM uticale na kognitivni razvoj bolesnika grupa E1, E2 i E3. Kako je veći broj bolesnika grupe E1 u poređenju sa brojem bolesnika grupa E2 i E3 imao lošije kognitivne sposobnosti od očekivanih za njihov hronološki uzrast, možemo pretpostaviti da su kod bolesnika grupe E1 lošije kognitivne sposobnosti posledica ne samo KSM, već i drugih faktora koji su povezani sa mikrodelecijom 22q11.2. Rezultati istraživanja DeBoer i saradnika ukazuju da smanjenje zapremine hipokampusa kod bolesnika sa 22q11.2DS može da se koristi kao indeks ozbiljnosti poremećaja kognitivnih sposobnosti (Deboer et al.,

2007). Pored toga, pojedini autori sugerišu da hemizigotna delecija gena *Dgcr8* dovodi do poremećaja ponašanja i kognitivnih sposobnosti kako kod miševa (Stark et al., 2008) tako i kod ljudi sa 22q11.2 mikrodelecijom (Schofield et al., 2011). Takođe, dosadašnja istraživanja ukazuju na povezanost gena *COMT* sa nivom razvoja kognitivnih sposobnosti (Bearden et al., 2004). Rezultati istraživanja na miševima sugerišu i da deficijencija gena *Sept5* ima plejotropni efekat na ponašanje i kognitivne sposobnosti, odnosno deficijencija ovog gena dovodi do smanjenja anksioznosti, kao i do povećanja brzine reagovanja na iznenadni zvuk, dok u isto vreme dovodi do odloženog izvršavanja nagrađivanih zadataka (Suzuki et al., 2009). Kod osoba sa homozigotnom "missense" mutacijom gena *CLTCL1* (p.E330K) detektivno je kognitivno zaostajanje, odsustvo osetljivosti na bol, kao i odsustvo osećaja dodira (Nahorski et al., 2015).

Literaturni podaci ukazuju da se i poremećaji u razvoju receptivnog govora i jezika mogu povezati sa poremećajima u razvoju kognitivnih sposobnostima u kasnijem uzrastu (Roizen et al., 2007). Rezultati našeg istraživanja su pokazali da je kod 2 od 18 bolesnika grupe E1 zabeležena i lošija sposobnost razumevanja i kognitivni nivo niži od očekivanog, te ne možemo zaključiti da je varijabilnost u kognitivnim sposobnostima detektovana u grupi E1 posledica poremećaja receptivnog govora bolesnika. Takođe, varijabilnost u kognitivnim sposobnostima kod bolesnika sa 22q11.2 može biti posledica uticaja različitih sredinskih prilika (socio-ekonomska situacija porodice, vaspitno-edukativni stavovi) (Shashi et al., 2010), kao i kognitivnih sposobnosti bolesnikovih roditelja i braće i sestara (Olszewski et al., 2014). Pokazano je da je ukupni (verbalni i manipulativni, tj. neverbalni) IQ skor kod bolesnika sa 22q11.2DS bio u korelaciji sa socio-ekonomskim statusom porodice (Shashi et al., 2010). Imajući u vidu da su naše analizirane grupe ujednačene prema socio-ekonomskom statusu, može se pretpostaviti da navedeni faktori nisu doprineli poremećajima kognitivnog razvoja kod bolesnika grupe E1.



### ***5.5. Govorno-jezički, kognitivni i socio-emocionalni razvoj bolesnika sa familijarnom formom mikrodelecije 22q11.2***

U okviru istraživanja prezentovanog u ovoj doktorskoj disertaciji analizirane su četiri familije sa naslednom formom mikrodelecije 22q11.2. Kod dve porodice detektovana je mikrodelecija 22q11.2 veličine oko 3 Mb, dok je kod dve porodice detektovana mikrodelecija 22q11.2 veličine oko 1,5 Mb. Rezultati kliničke evaluacije i istraživanja govorno-jezičkih sposobnosti bolesnika sa familijarnom formom mikrodelecije 22q11.2 ukazuju na intrafamilijarnu varijabilnost. Naime, analiziranjem porodica sa familijarnom formom mikrodelecije 22q11.2 uočeno je da članovi druge generacije ispoljavaju teži oblik govorno-jezičkih poremećaja. Takođe, KSM nisu detektovane kod majki ispitanika, dok su kod ispitanika detektovane KSM. Ovi rezultati su u saglasnosti sa podacima iz literature koji ukazuju na veću izraženost kliničkih manifestaciju u drugoj generaciji (Cirillo et al., 2014). Naime, prethodna istraživanja su pokazala da članovi druge generacije imaju veći broj fenotipskih karakteristika 22q11.2DS u poređenju sa roditeljem od koga su nasledili mikrodeleciju 22q11.2 (Cirillo et al., 2014). Uočeno je da su KSM, zaostajanje u razvoju, metabolički poremećaji, kao i govorno-jezički poremećaji učestaliji u drugoj generaciji (Cirillo et al., 2014). Pored toga, istraživanja na monozigotnim blizancima su takođe ukazala na intrafamilijarnu varijabilnost (Goodship et al., 1995; Halder et al., 2012; Yamagishi et al., 2003). Goodship i saradnici su analizirali monozigotne blizance i iako su oba blizanca imali tipičnu facijalnu dismorfiju za 22q11.2DS, samo je kod jednog blizanca detektovana KSM (Goodship et al., 1995). Takođe, Halder i saradnici su detektovali razlike u fenotipskim osobinama kod monozigotnih blizanca; ovi autori smatraju da se razlike u kliničkoj prezentaciji kod blizanaca mogu objasniti razlikama u veličini mikrodelecije 22q11.2 između ovih blizanaca (razlika u veličini – 0.14 Mb) (Halder et al., 2012). Sa druge strane, Goodship i saradnici smatraju da se fenotipska varijabilnost među bolesnicima sa 22q11.2DS ne može objasniti samo na osnovu genetičkih razlika između osoba sa 22q11.2DS (Goodship et al., 1995). Takođe, u okviru ove doktorske disertacije analiziranjem

govorno-jezičkih i kognitivnih sposobnosti, kao i socio-emocionalne zrelosti bolesnika sa familijarnom formom mikrodelecije 22q11.2 uočena je i interfamilijarna varijabilnost. Ovi rezultati su u saglasnosti sa podacima iz literature koji takođe ukazuju na interfamilijarnu varijabilnost među bolesnicima sa naslednom formom mikrodelecije 22q11.2 (Digilio et al., 2003; McDonald-McGinn et al., 2015). Smatra se da različiti genetički faktori i faktori sredine, uključujući gene modifikatore, mozaicizam, dodatne izmene genetičkog materijala (npr. tačkaste mutacije), razlike u epigenetičkim promenama, strukturne varijacije u genomu, alelske varijacije na haploidnom lokusu, kao i intrauterino razviće, utiču na ispoljavanje kliničkih osobina kod bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2 (Digilio et al., 2003; Halder et al., 2012).

Rezultati ove studije su pokazali da je bolesnik iz porodice br. 2 (bolesnik br. 31 sa mikrodelecijom 22q11.2 veličine oko 1,5Mb) progovorio sa 3 godine starosti, dok su bolesnici iz porodice br. 1 (bolesnik br. 15 sa mikrodelecijom veličine oko 3 Mb), porodice br. 3 (bolesnik br. 40 sa mikrodelecijom veličine oko 1,5 Mb) i porodice br. 4 (bolesnik br. 48 sa mikrodelecijom veličine oko 3 Mb) svoje prve smislene reči sa značenjem proizveli na uzrastu od 14 meseci. Naši rezultati su u skladu sa literaturnim podacima koji ukazuju na odložene lingvalne faze kod bolesnika sa familijarnom formom 22q11.2DS (Cirillo et al., 2014).

Analiziranjem oralne praksije kod bolesnika br. 15, 31 i 40 detektovano je da je njihova oralna praksija lošija u poređenju sa ovim sposobnostima kod vršnjaka urednog govorno-jezičkog, socio-emocionalnog i kognitivnog razvoja. Manje koordinisani pokreti lica, lošiji pokreti usana i siromašnija imitacija logomotornih modela zabeleženi su kod sva tri bolesnika. Kod bolesnika br. 48 sposobnost oralne praksije nije mogla biti detaljno analizirana imajući u vidu uzrast ovog bolesnika (1,9 godina). U literaturi se navodi i slučaj četvorogodišnje devojčice sa mikrodelecijom 22q11.2 poreklom od oca kod koje su detektovani poremećaj artikulacije, poremećaj oralne praksije i grube motorike, kao i govorno-jezički i kognitivni poremećaji (Vergaelen et al., 2015).

Rezultati sprovedenog istraživanja ukazuju da se bolesnici br. 31 i 40 sa mikrodelecijom 22q11.2 veličine oko 1,5 Mb, međusobno razlikuju po sposobnosti artikulacije; veći broj patološki izgovorenih glasova detektovan je kod bolesnika br. 31 u poređenju sa brojem patološki izgovorenih glasova bolesnika br. 40. Pored toga, kod bolesnika br. 31 detektovan je manji broj patološki distorzovanih glasova i veći broj izgovorenih patoloških supstitucija i omissanih glasova u poređenju sa brojem ovih glasova kod bolesnika br. 40. Sposobnost artikulacije nije analizirana kod bolesnika br. 48 imajući u vidu njegov uzrast (1,9 godina starosti). Prilikom procenjivanja sposobnosti artikulacije detektovano je da bolesnik br. 15 sa mikrodelecijom 22q11.2 veličine oko 3 Mb ima lošiju sposobnost artikulacije glasova (oskudna diskriminacija zvukova, siromašniji ekspirijum, vokalni umor na kraju fraze i afektirana prozodija (narušen ritam, intonacija i naprezanje)) u poređenju sa ovom sposobnošću kod vršnjaka urednog govorno-jezičkog, socio-emocionalnog i kognitivnog razvoja. Pored toga, kod bolesnika br. 15 detektovan je veći procenat pravilno izgovorenih glasova u poređenju sa procentom pravilno izgovorenih glasova detektovanim kod bolesnika sa mikrodelecijom veličine oko 1,5 Mb. Kod oba bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2 veličine oko 1,5 Mb je detektovana nazalna produkcija vokala što nije bio slučaj sa bolesnikom sa mikrodelecijom veličine oko 3 Mb. Analizirajući kvalitet artikulacije bolesnika iz porodica sa familijarnom formom 22q11.2DS u ovoj studiji, detektovano je da su među najčešće patološki izgovaranim glasovima bili glasovi iz grupa frikativa, afrikata i vokala.

Prema normama fonetike i sintakse standardnog srpskog jezika gramatički ispravna sintaksička konstrukcija na uzrastu od 7 do 8 godina podrazumeva pravilnu upotrebu priloga, predloga, glagola, zamenica, množine, jednine, roda i broja, kao i upotrebu specifičnih sintaksičkih pravila (izuzeci od datih pravila gramatike srpskog jezika) (Bugarski, 1996). Prilikom procenjivanja kvalitativnih (gramatičnost) i kvantitativnih (obim sintaksičke konstrukcije) karakteristika govorno-jezičke produkcije kod dece sa familijarnom formom 22q11.2DS nije detektovana razlika u

broju produkovanih rečenica između bolesnika sa mikrodelecijom veličine oko 1,5 ili 3 Mb. Poređenjem bolesnika kod kojih je detektovana mikrodelecija veličine oko 1,5 Mb uočeno je da bolesnik br. 31 produkuje manji broj reči i veći broj gramatički neispravnih rečenica u poređenju sa bolesnikom br. 40. Imajući u vidu dobijene rezultate, može se zaključiti da veličina mikrodelecije 22q11.2 (1,5 ili 3 Mb) ne utiče na nivo sposobnosti spontane govorno-jezičke produkcije (obim sintaksičkih konstrukcija i gramatičnost iskaza).

Procenjivanjem receptivnog nivoa razvoja govora i jezika, uočeno je da bolesnici sa familijarnom formom 22q11.2DS pokazaju adekvatno razumevanje govora. Prema našim saznanjima, rezultati prezentovani u ovoj doktorskoj disertaciji predstavljaju prvu studiju o razumevanju govora kod bolesnika sa naslednom formom 22q11.2DS (Rakonjac et al., 2016).

Analiziranjem sposobnosti auditivne analize i sinteze reči kod bolesnika sa familijarnom formom 22q11.2DS se može zaključiti da je sposobnost koja je neophodna za sposobnost pisanja (auditivna analiza) kod analiziranih bolesnika sa familijarnom formom 22q11.2DS na lošijem nivou od očekivanog za njihov hronološki uzrast, dok je sposobnost koja je neophodna za sposobnost čitanja (auditivna sinteza) razvijena samo kod bolesnika br. 40. Rezultati prezentovani u ovoj doktorskoj disertaciji, prema našim saznanjima, predstavljaju i prvu studiju o sposobnosti auditivne analize i sinteze reči kod bolesnika sa naslednom formom 22q11.2DS.

Pri proceni kognitivnih sposobnosti bolesnika sa familijarnom formom 22q11.2DS detektovano je da bolesnici br. 15 i 31 imaju niži nivo kognitivnih sposobnosti u odnosu na očekivani za njihov hronološki uzrast. Za razliku od njih, kod bolesnika br. 40 detektovane su kognitivne sposobnosti koje se očekuju za njen hronološki uzrast, dok kod bolesnika br. 48 test Crtež ljudske figure nije mogao biti primenjen za procenu njegovog kognitivnog razvoja (test je predviđen za decu iznad 3 godine). Dobijeni rezultati su u skladu sa literaturnim podacima koji ukazuju da postoje razlike u nivou kognitivnih sposobnosti među bolesnicima sa familijarnom formom 22q11.2DS (D'Angelo et al., 2007). Pored toga, rezultati prethodnih

istraživanja ukazuju da deca sa familijarnom formom ovog sindroma imaju značajno niže kognitivne sposobnosti u odnosu na decu kod kojih je mikrodelecija 22q11.2 nastala *de novo* (Ryan et al., 1997; Swillen et al., 1999). Imajući u vidu da je u okviru studije prezentovane u ovoj doktorskoj disertaciji analiziran mali broj bolesnika sa familijarnom formom 22q11.2, da bi se utvrdilo da li su lošije kognitivne sposobnosti povezane sa familijarnom formom mikrodelecije 22q11.2 i kod izvornih govornika srpskog jezika potrebno je sprovesti istraživanje koje će uključiti veći broj bolesnika sa familijarnom formom 22q11.2DS.

Govorno-jezičke sposobnosti sva četiri bolesnika sa familijarnom formom mikrodelecije 22q11.2 su bile ispod očekivanih za njihov hronološki uzrast. Bolesnik br. 15 sa mikrodelecijom 22q11.2 veličine oko 3 Mb je imao težu formu govorno-jezičkih poremećaja u poređenju sa bolesnicima br. 31 i 40 kod kojih je detektovana mikrodelecija 22q11.2 veličine oko 1,5 Mb. Rezultati prethodnih istraživanja su pokazali da je volumen sive mase mozga manji i da su govorno-jezički poremećaji izraženiji kod bolesnika sa 22q11.2DS kod kojih je mikrodelecija 22q11.2 detektovana na hromozomu 22 poreklom od majke (Eliez et al., 2001; Glaser et al., 2002). Svi bolesnici sa familijarnom formom 22q11.2DS iz ove studije, osim bolesnika br. 31 su imali adekvatne socio-emocionalne sposobnosti, dok su senzomotorne sposobnosti bile ispod očekivanih za njihov hronološki uzrast kod svih bolesnika sa familijarnom formom mikrodelecije 22q11.2 osim kod bolesnika br. 48, koji je imao adekvatno razvijene senzomotorne sposobnosti. Rezultati ove studije su u saglasnosti sa literaturnim podacima koji navode da bolesnici sa familijarnom formom 22q11.2 imaju razvojne poremećaje motorike (Baralle et al., 2002). Dobijeni rezultati ukazuju da na osnovu veličine mikrodelecije nije moguće predvideti nivo govorno-jezičkog, senzomotornog i socio-emocionalnog razvoja. Ovi rezultati su u skladu sa literaturnim podacima koji ukazuju da veličina mikrodelecije 22q11.2 ne utiče na kliničku manifestaciju ovog sindroma (Yamagishi et al., 2003).

## 6. ZAKLJUČCI

Na osnovu rezultata prikazanih u ovoj tezi, mogu se izvesti sledeći zaključci:

1. Studija je obuhvatala 44 bolesnika (starosti 1-12 godina) sa fenotipskim karakteristikama 22q11.2DS, 22 bolesnika sa nesindromskim urođenim srčanim malformacijama i 22 ispitanika koji su, na osnovu intervjua sa roditeljima bili urednog govorno-jezičkog, socio-emocionalnog i kognitivnog razvoja, dobrog opšteg zdravstvenog stanja, bez prisutnih neuroloških i psihijatrijskih oboljenja, srčanih oboljenja i drugih hroničnih bolesti (kontrolna grupa K).
2. Primenom FISH i/ili MLPA metode kod 21 od 44 bolesnika sa fenotipskim karakteristikama 22q11.2DS detektovana je mikrodelecija 22q11.2. Kod jednog bolesnika sa fenotipskim karakteristikama 22q11.2DS mikrodelecija 22q11.2 je detektovana primenom komparativne genomske hibridizacije sa upotrebom mikromreža. Bolesnici kod kojih je detektovana mikrodelecija 22q11.2 svrstani su u eksperimentalnu grupu E1, dok su bolesnici kod kojih nije detektovana ova mikrodelecija svrstani u eksperimentalnu grupu E2 (bolesnici sa sindromskim KSM).
3. Primenom FISH metode kod 22 bolesnika sa nesindromskim KSM nije detektovana mikrodelecija 22q11.2 i ovi bolesnici su svrstani u eksperimentalnu grupu E3.
4. Veličina mikrodelecije 22q11.2 analizirana je primenom MLPA metode kod 14 bolesnika grupe E1. Kod 78,57% analiziranih bolesnika (11 od 14 bolesnika) detektovana je mikrodelecija 22q11.2 veličine oko 3 Mb, dok je kod 21,43% bolesnika (3 od 14 bolesnika) detektovana mikrodelecija 22q11.2 veličine oko 1,5 Mb.

5. Familijarna forma 22q11.2DS detektovana je kod 4 bolesnika grupe E1; kod dve porodice detektovana je mikrodelecija 22q11.2 veličine oko 3 Mb, dok je kod druge dve porodice detektovana mikrodelecije 22q11.2 veličine oko 1,5 Mb. Svi bolesnici sa familijarnom formom 22q11.2DS mikrodeleciju 22q11.2 su nasledili od majke.

6. Rezultati ove studije pokazuju da bolesnici sa mikrodelecijom 22q11.2 imaju odloženi početak lingvalne faze. Takođe, prosečan broj adekvatno izvedenih logomotornih modela (oralna praksija) i adekvatno izgovorenih glasova kod bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2 je bio niži u poređenju sa prosečnim brojem adekvatno izvedenih logomotornih modela i adekvatno izgovorenih glasova kod bolesnika grupa E2 i E3 i ispitanika grupe K. Rezultati višestruke linearne regresione analize pokazuju da sposobnost oralne praksije utiče na sposobnost artikulacije što ukazuje da deficit na planu finog motornog razvoja i izvedbe koordinisanih logomotornih modela može biti potencijalni uzrok poremećaja artikulacije.

7. Rezultati istraživanja pokazuju da je sposobnost neposrednog verbalnog pamćenja kod bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2 značajno manja u poređenju sa ovom sposobnošću kod bolesnika grupa E2 i E3, kao i u poređenju sa vršnjacima urednog govorno-jezičkog razvoja.

8. Statistički značajne razlike u sposobnosti vizuelne percepcije nisu detektovane između bolesnika grupe E1, E2 i E3 i ispitanika grupe K.

9. Manji broj rečenica, manji broj gramatički ispravnih rečenica i manji broj reči pri opisivanju događaja na slikama uočen je kod bolesnika grupa E1, E2 i E3 u poređenju sa ispitanicima grupe K. Statistički značajne razlike u broju produkovanih rečenica, gramatički ispravnih rečenica i reči pri opisivanju događaja na slikama nisu detektovane između bolesnika grupa E1, E2 i E3. U grupi bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2 bilo je najviše bolesnika čiji nivo receptivnog govora nije

bio u skladu sa očekivanim, odnosno u grupi E1 je bilo 61,1% bolesnika koji nisu razumeli sadržaj slika testa "Strip priča", dok je u grupi E2 bilo 18,8%, a u grupi E3 5% bolesnika koji nisu razumeli sadržaj slika testa. Svi ispitanici kontrolne grupe su razumeli sadržaj slika na testu.

10. Lošija sposobnosti definisanja konkretnih i apstraktnih pojmova detektovana je kod bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2 u poređenju sa bolesnicima grupe E3 i vršnjacima grupe K. Pored toga, bolesnici sa mikrodelecijom 22q11.2 imaju veće poteškoće u razumevanju značenja pridevskih suprotnosti u poređenju sa ispitanicima kontrolne grupe. Prezentovani rezultati predstavljaju prvu studiju o sposobnosti definisanja konkretnih i apstraktnih pojmova i određivanju pridevskih suprotnosti kod bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2.

11. Rezultati istraživanja ukazuju da su psihofiziološke sposobnosti bolesnika grupa E1 i E2 niže u odnosu na psihofiziološke sposobnosti koje se očekuju za njihov hronološki uzrast. Pored toga, niži nivo psihofizioloških sposobnosti detektovan je kod bolesnika grupe E1 u poređenju sa bolesnicima grupe E2. Istovremeno, značajne razlike u nivou govorno-jezičkog i senzomotornog razvoja, kao i nivou socio-emocionalne zrelosti nisu detektovane između bolesnika grupa E3 i K.

12. Procenjivanjem kognitivnih sposobnosti uočeno je da su ove sposobnosti kod 38,9% bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2, 18,8% bolesnika grupe E2 i 25% bolesnika grupe E3 bile ispod očekivanih za njihov hronološki uzrast. U grupi K svi ispitanici su imali postignuća koja su bila u skladu sa njihovim hronološkim uzrastom. Takođe, rezultati istraživanja ukazuju da se kod bolesnika sa mikrodelecijom 22q11.2 senzomotorne sposobnosti razvijaju zavisno od kognitivnog razvoja, dok se govor, kao i socio-emocionalni razvoj razvijaju nezavisno od kognitivnih sposobnosti bolesnika. Pored toga, uočeno je da nivo kognitivnog razvoja značajno utiče na razvoj sposobnosti artikulacije.



13. Kod bolesnika sa familijarnom formom 22q11.2DS detektovana je inter- i intrafamilijarna varijabilnost u nivou govorno-jezičkog razvoja. Takođe, uočena je interfamilijarna varijabilnost u nivou kognitivnog i socio-emocionalnog razvoja. Pored toga, rezultati istraživanja ukazuju da na osnovu veličine mikrodelecije nije moguće predvideti nivo govorno-jezičkog, senzomotornog i socio-emocionalnog razvoja.

14. Istraživanja sprovedena u okviru ove doktorske disertacije predstavljaju prvu studiju o govorno-jezičkim, kognitivnim i socio-emocionalnim sposobnostima bolesnika sa sindromom delecije 22q11.2 izvornih govornika srpskog jezika. Dobijeni rezultati ukazuju da bolesnici sa sindromom delecije 22q11.2, izvorni govornici srpskog jezika, predstavljaju rizičnu kategoriju bolesnika za razvoj govorno-jezičke patologije. Na osnovu ovih istraživanja može se zaključiti da je potrebno da se bolesnici sa mikrodelecijom 22q11.2 odmah po uspostavljenoj dijagnozi uključe u rani rehabilitacioni tretman (program rane intervencije) u cilju podsticanja razvoja govorno-jezičkih, kognitivnih i socio-emocionalnih sposobnosti ove dece.

## 7. REFERENCE

- Ackermann, H., Mathiak, K., Riecker, A. (2007). The contribution of the cerebellum to speech production and speech perception: clinical and functional imaging data. *Cerebellum*, 6(3), 202-213.
- Adeyinka, A., Stockero, K.J., Flynn, H.C., Lorentz, C.P., Ketterling, R.P., & Jalal, S.M. (2004). Familial 22q11.2 deletions in DiGeorge/velocardiofacial syndrome are predominantly smaller than the commonly observed 3Mb. *Genet Med*, 6(6), 517-520.
- Aguilera, C., Vinas-Jornet, M., Baena, N., Gabau, E., Fernandez, C., Capdevila, N., Cirkovic, S., Sarajlija, A., Miskovic, M., Radivojevic, D., Ruiz, A., & Guitart, M. (2017). Novel intragenic deletions within the UBE3A gene in two unrelated patients with Angelman syndrome: case report and review of the literature. *BMC Med Genet*, 18(1), 137.
- Aihara, K., Azuma, H., Akaike, M., Sata, M., & Matsumoto, T. (2009). Heparin cofactor II as a novel vascular protective factor against atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*, 16(5), 523-531.
- Akefeldt, A., Akefeldt, B., & Gillberg, C. (1997). Voice, speech and language characteristics of children with Prader-Willi syndrome. *J Intellect Disabil Res*, 41 (Pt 4), 302-311.
- Alarcon, M., Abrahams, B.S., Stone, J.L., Duvall, J.A., Perederiy, J.V., Bomar, J.M., Sebat, J., Wigler, M., Martin, C.L., Ledbetter, D.H., Nelson, S.F., Cantor, R.M., & Geschwind, D.H. (2008). Linkage, association, and gene-expression analyses identify CNTNAP2 as an autism-susceptibility gene. *Am J Hum Genet*, 82(1), 150-159.
- Allanson, J.E. (2016). Objective studies of the face of Noonan, Cardio-facio-cutaneous, and Costello syndromes: A comparison of three disorders of the Ras/MAPK signaling pathway. *Am J Med Genet A*, 170(10), 2570-2577.
- Amarillo, I.E., Li, W.L., Li, X., Vilain, E., & Kantarci, S. (2014). De novo single exon deletion of AUTS2 in a patient with speech and language disorder: a review of

- disrupted AUTS2 and further evidence for its role in neurodevelopmental disorders. *Am J Med Genet A*, 164A(4), 958-965.
- Amati, F., Conti, E., Botta, A., Amicucci, P., Dallapiccola, B., & Novelli, G. (2002). Functional characterization of the 5' flanking region of human ubiquitin fusion degradation 1 like gene (UFD1L). *Cell Biochem Funct*, 20(2), 163-170.
- Amiel, J., Rio, M., de Pontual, L., Redon, R., Malan, V., Boddaert, N., Plouin, P., Carter, N.P., Lyonnet, S., Munnich, A., & Colleaux, L. (2007). Mutations in TCF4, encoding a class I basic helix-loop-helix transcription factor, are responsible for Pitt-Hopkins syndrome, a severe epileptic encephalopathy associated with autonomic dysfunction. *Am J Hum Genet*, 80(5), 988-993.
- Anastasio, N., Ben-Omran, T., Teebi, A., Ha, K.C., Lalonde, E., Ali, R., Almureikhi, M., Der Kaloustian, V.M., Liu, J., Rosenblatt, D.S., Majewski, J., & Jerome-Majewska, L.A. (2010). Mutations in SCARF2 are responsible for Van Den Ende-Gupta syndrome. *Am J Hum Genet*, 87(4), 553-559.
- Andersen, R.A. (1989). Visual and eye movement functions of the posterior parietal cortex. *Annu Rev Neurosci*, 12, 377-403.
- Andersson, F., Glaser, B., Spiridon, M., Debbane, M., Vuilleumier, P., & Eliez, S. (2008). Impaired activation of face processing networks revealed by functional magnetic resonance imaging in 22q11.2 deletion syndrome. *Biol Psychiatry*, 63(1), 49-57.
- Antshel, K.M., Peebles, J., AbdulSabur, N., Higgins, A.M., Roizen, N., Shprintzen, R., Fremont, W.P., Nastasi, R., & Kates, W.R. (2008). Associations between performance on the Rey-Osterrieth Complex Figure and regional brain volumes in children with and without velocardiofacial syndrome. *Dev Neuropsychol*, 33(5), 601-622.
- Antshel, K.M., Shprintzen, R., Fremont, W., Higgins, A.M., Faraone, S.V., & Kates, W.R. (2010). Cognitive and psychiatric predictors to psychosis in velocardiofacial syndrome: a 3-year follow-up study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 49(4), 333-344.
- Augustin, R., Endres, K., Reinhardt, S., Kuhn, P.H., Lichtenthaler, S.F., Hansen, J., Wurst, W., & Trumbach, D. (2012). Computational identification and experimental

- validation of microRNAs binding to the Alzheimer-related gene ADAM10. *BMC Med Genet*, 13, 35.
- Avatapalle, H.B., Banerjee, I., Shah, S., Pryce, M., Nicholson, J., Rigby, L., Caine, L., Didi, M., Skae, M., Ehtisham, S., Patel, L., Padidela, R., Cosgrove, K.E., Dunne, M.J., & Clayton, P.E. (2013). Abnormal Neurodevelopmental Outcomes are Common in Children with Transient Congenital Hyperinsulinism. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 4, 60.
- Azad, M.B., Moyce, B.L., Guillemette, L., Pascoe, C.D., Wicklow, B., McGavock, J.M., Halayko, A.J., & Dolinsky, V.W. (2017). Diabetes in pregnancy and lung health in offspring: developmental origins of respiratory disease. *Paediatr Respir Rev*, 21, 19-26.
- Bahi-Buisson, N., Nectoux, J., Girard, B., Van Esch, H., De Ravel, T., Boddaert, N., Plouin, P., Rio, M., Fichou, Y., Chelly, J., & Bienvenu, T. (2010). Revisiting the phenotype associated with FOXP1 mutations: two novel cases of congenital Rett variant. *Neurogenetics*, 11(2), 241-249.
- Banfi, C., Ferrario, S., De Vincenti, O., Ceruti, S., Fumagalli, M., Mazzola, A., N, D.A., Volonte, C., Fratto, P., Vitali, E., Burnstock, G., Beltrami, E., Parolari, A., Polvani, G., Biglioli, P., Tremoli, E., & Abbracchio, M.P. (2005). P2 receptors in human heart: upregulation of P2X6 in patients undergoing heart transplantation, interaction with TNFalpha and potential role in myocardial cell death. *J Mol Cell Cardiol*, 39(6), 929-939.
- Baralle, D., Trump, D., Ffrench-Constant, C., & Dick, D.J. (2002). Myoclonic movement disorder associated with microdeletion of chromosome 22q11. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 73(5), 600-601.
- Barnett, C.P., van Bon, B. W. (2015). Monogenic and chromosomal causes of isolated speech and language impairment. *J Med Genet*, 52(11), 719-729.
- Barr, A.M., Young, C.E., Sawada, K., Trimble, W.S., Phillips, A.G., & Honer, W.G. (2004). Abnormalities of presynaptic protein CDCrel-1 in striatum of rats reared in social isolation: relevance to neural connectivity in schizophrenia. *Eur J Neurosci*, 20(1), 303-307.

- Bartsch, I., Sandrock, K., Lanza, F., Nurden, P., Hainmann, I., Pavlova, A., Greinacher, A., Tacke, U., Barth, M., Busse, A., Oldenburg, J., Bommer, M., Strahm, B., Superti-Furga, A., & Zieger, B. (2011). Deletion of human GP1BB and SEPT5 is associated with Bernard-Soulier syndrome, platelet secretion defect, polymicrogyria, and developmental delay. *Thromb Haemost*, *106*(3), 475-483.
- Bassett, A.S., & Chow, E.W. (1999). 22q11 deletion syndrome: a genetic subtype of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, *46*(7), 882-891.
- Bassett, A.S., McDonald-McGinn, D.M., Devriendt, K., Digilio, M.C., Goldenberg, P., Habel, A., Marino, B., Oskarsdottir, S., Philip, N., Sullivan, K., Swillen, A., Vorstman, J., & International 22q11.2 Deletion Syndrome, C. (2011). Practical guidelines for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr*, *159*(2), 332-339 e331.
- Bastos, P., Gomes, T., & Ribeiro, L. (2017). Catechol-O-Methyltransferase (COMT): An Update on Its Role in Cancer, Neurological and Cardiovascular Diseases. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*, *173*, 1-39.
- Bates, T.C., Lind, P.A., Luciano, M., Montgomery, G.W., Martin, N.G., & Wright, M.J. (2010). Dyslexia and DYX1C1: deficits in reading and spelling associated with a missense mutation. *Mol Psychiatry*, *15*(12), 1190-1196.
- Battistoni, A., Guarguaglini, G., Degrassi, F., Pittoggi, C., Palena, A., Di Matteo, G., Pisano, C., Cundari, E., & Lavia, P. (1997). Deregulated expression of the RanBP1 gene alters cell cycle progression in murine fibroblasts. *J Cell Sci*, *110* ( Pt 19), 2345-2357.
- Bauman-Waengler, J. (2012). *Articulatory and Phonological Impairments: A Clinical Focus* (4th ed.). Ocean View School District, : Oxnard, California.
- Baumann, O., Borra, R.J., Bower, J.M., Cullen, K.E., Habas, C., Ivry, R.B., Leggio, M., Mattingley, J.B., Molinari, M., Moulton, E.A., Paulin, M.G., Pavlova, M.A., Schmahmann, J.D., & Sokolov, A.A. (2015). Consensus paper: the role of the cerebellum in perceptual processes. *Cerebellum*, *14*(2), 197-220.
- Baylis, A.L., Munson, B., & Moller, K.T. (2008). Factors affecting articulation skills in children with velocardiofacial syndrome and children with cleft palate or

- velopharyngeal dysfunction: a preliminary report. *Cleft Palate Craniofac J*, 45(2), 193-207.
- Bearden, C.E., Jawad, A.F., Lynch, D.R., Sokol, S., Kanes, S.J., McDonald-McGinn, D.M., Saitta, S.C., Harris, S.E., Moss, E., Wang, P.P., Zackai, E., Emanuel, B.S., & Simon, T.J. (2004). Effects of a functional COMT polymorphism on prefrontal cognitive function in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Psychiatry*, 161(9), 1700-1702.
- Bearden, C.E., Woodin, M.F., Wang, P.P., Moss, E., McDonald-McGinn, D., Zackai, E., Emanuel, B., & Cannon, T.D. (2001). The neurocognitive phenotype of the 22q11.2 deletion syndrome: selective deficit in visual-spatial memory. *J Clin Exp Neuropsychol*, 23(4), 447-464.
- Beaujard, M.P., Chantot, S., Dubois, M., Keren, B., Carpentier, W., Mabboux, P., Whalen, S., Vodovar, M., Siffroi, J.P., & Portnoi, M.F. (2009). Atypical deletion of 22q11.2: detection using the FISH TBX1 probe and molecular characterization with high-density SNP arrays. *Eur J Med Genet*, 52(5), 321-327.
- Beck, A.K., Lutjens, G., Schwabe, K., Dengler, R., Krauss, J.K., & Sandmann, P. (2018). Thalamic and basal ganglia regions are involved in attentional processing of behaviorally significant events: evidence from simultaneous depth and scalp EEG. *Brain Struct Funct*, 223(1), 461-474.
- Beck, J., Maerki, S., Posch, M., Metzger, T., Persaud, A., Scheel, H., Hofmann, K., Rotin, D., Pedrioli, P., Swedlow, J.R., Peter, M., & Sumara, I. (2013). Ubiquitylation-dependent localization of PLK1 in mitosis. *Nat Cell Biol*, 15(4), 430-439.
- Bedeschi, M.F., Colombo, L., Mari, F., Hofmann, K., Rauch, A., Gentilin, B., Renieri, A., & Clerici, D. (2010). Unmasking of a Recessive SCARF2 Mutation by a 22q11.12 de novo Deletion in a Patient with Van den Ende-Gupta Syndrome. *Mol Syndromol*, 1(5), 239-245.
- Bejjani, B.A., & Shaffer, L.G. (2006). Application of array-based comparative genomic hybridization to clinical diagnostics. *J Mol Diagn*, 8(5), 528-533.

- Belangero, S.I., Bellucco, F.T., Kulikowski, L.D., Christofolini, D.M., Cernach, M.C., & Melaragno, M.I. (2009). 22q11.2 deletion in patients with conotruncal heart defect and del22q syndrome phenotype. *Arq Bras Cardiol*, 92(4), 307-311.
- Bellinger, D.C., Bernstein, J.H., Kirkwood, M.W., Rappaport, L.A., & Newburger, J. (2003a). Visual-spatial skills in children after open-heart surgery. *J Dev Behav Pediatr*, 24(3), 169-179.
- Bellinger, D.C., & Needleman, H.L. (2003). Intellectual impairment and blood lead levels. *N Engl J Med*, 349(5), 500-502; author reply 500-502.
- Bellinger, D.C., Rivkin, M.J., DeMaso, D., Robertson, R.L., Stopp, C., Dunbar-Masterson, C., Wypij, D., & Newburger, J.W. (2015). Adolescents with tetralogy of Fallot: neuropsychological assessment and structural brain imaging. *Cardiol Young*, 25(2), 338-347.
- Bellinger, D.C., Wypij, D., duPlessis, A.J., Rappaport, L.A., Jonas, R.A., Wernovsky, G., & Newburger, J.W. (2003b). Neurodevelopmental status at eight years in children with dextro-transposition of the great arteries: the Boston Circulatory Arrest Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 126(5), 1385-1396.
- Bellinger, D.C., Wypij, D., Rivkin, M.J., DeMaso, D.R., Robertson, R.L., Jr., Dunbar-Masterson, C., Rappaport, L.A., Wernovsky, G., Jonas, R.A., & Newburger, J.W. (2011). Adolescents with d-transposition of the great arteries corrected with the arterial switch procedure: neuropsychological assessment and structural brain imaging. *Circulation*, 124(12), 1361-1369.
- Bender, H.U., Almashanu, S., Steel, G., Hu, C.A., Lin, W.W., Willis, A., Pulver, A., & Valle, D. (2005). Functional consequences of PRODH missense mutations. *Am J Hum Genet*, 76(3), 409-420.
- Bernstein, S.E., & Treiman, R. (2004). Pronouncing novel graphemes: the role of consonantal context. *Mem Cognit*, 32(6), 905-915.
- Binder, J.R. (2015). The Wernicke area: Modern evidence and a reinterpretation. *Neurology*, 85(24), 2170-2175.

- Bleses, D., Vach, W., Slott, M., Wehberg, S., Thomsen, P., Madsen, T.O., & Basboll, H. (2008). Early vocabulary development in Danish and other languages: a CDI-based comparison. *J Child Lang*, 35(3), 619-650.
- Bloom, P. (2000). Language and thought: does grammar makes us smart? *Curr Biol*, 10(14), R516-517.
- Bojjireddy, N., Botyanszki, J., Hammond, G., Creech, D., Peterson, R., Kemp, D.C., Snead, M., Brown, R., Morrison, A., Wilson, S., Harrison, S., Moore, C., & Balla, T. (2014). Pharmacological and genetic targeting of the PI4KA enzyme reveals its important role in maintaining plasma membrane phosphatidylinositol 4-phosphate and phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate levels. *J Biol Chem*, 289(9), 6120-6132.
- Bonaglia, M.C., Giorda, R., Mani, E., Aceti, G., Anderlid, B.M., Baroncini, A., Pramparo, T., & Zuffardi, O. (2006). Identification of a recurrent breakpoint within the SHANK3 gene in the 22q13.3 deletion syndrome. *J Med Genet*, 43(10), 822-828.
- Bonner-Jackson, A., Mahmoud, S., Miller, J., Banks, S. J. (2015). Verbal and non-verbal memory and hippocampal volumes in a memory clinic population. *Alzheimers Res Ther*, 7(1), 61.
- Briegel, W. (2018). [Neuropsychiatric aspects of Prader-Willi syndrome - a review]. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother*, 46(3), 238-246.
- Brierley, B., Medford, N., Shaw, P., David, A. S. (2004). Emotional memory and perception in temporal lobectomy patients with amygdala damage. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75(4), 593-599.
- Brkovic, A. (2011). *Razvojna psihologija*. Čačak: Regionalni centar za profesionalni razvoj zaposlenih u obrazovanju.
- Brockschmidt, A., Todt, U., Ryu, S., Hoischen, A., Landwehr, C., Birnbaum, S., Frenck, W., Radlwimmer, B., Lichter, P., Engels, H., Driever, W., Kubisch, C., & Weber, R.G. (2007). Severe mental retardation with breathing abnormalities (Pitt-Hopkins syndrome) is caused by haploinsufficiency of the neuronal bHLH transcription factor TCF4. *Hum Mol Genet*, 16(12), 1488-1494.
- Broderick, R., & Nasheuer, H.P. (2009). Regulation of Cdc45 in the cell cycle and after DNA damage. *Biochem Soc Trans*, 37(Pt 4), 926-930.



- Bruner, A.J. (1983a). Evaluating vendor performance. *Hosp Purch Manage*, 8(2), 3-6.
- Bruner, J. (1983b). *Child's Talk: Learning to Use Language*: New York: Norton.
- Brunet, A., Gabau, E., Perich, R.M., Valdesoiro, L., Brun, C., Caballin, M.R., & Guitart, M. (2006). Microdeletion and microduplication 22q11.2 screening in 295 patients with clinical features of DiGeorge/Velocardiofacial syndrome. *Am J Med Genet A*, 140(22), 2426-2432.
- Brunetti-Pierri, N., Paciorkowski, A.R., Ciccone, R., Della Mina, E., Bonaglia, M.C., Borgatti, R., Schaaf, C.P., Sutton, V.R., Xia, Z., Jelluma, N., Ruivenkamp, C., Bertrand, M., de Ravel, T.J., Jayakar, P., Belli, S., Rocchetti, K., Pantaleoni, C., D'Arrigo, S., Hughes, J., Cheung, S.W., Zuffardi, O., & Stankiewicz, P. (2011). Duplications of FOXP1 in 14q12 are associated with developmental epilepsy, mental retardation, and severe speech impairment. *Eur J Hum Genet*, 19(1), 102-107.
- Buckner, R.L. (2013). The cerebellum and cognitive function: 25 years of insight from anatomy and neuroimaging. *Neuron*, 80(3), 807-815.
- Buckner, R.L., Krienen, F. M., Castellanos, A., Diaz, J. C., Yeo, B. T. (2011). The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol*, 106(5), 2322-2345.
- Bugarski, R. (1996). *Uvod u opštu lingvistiku*. Beograd.
- Campbell, L., McCabe, K., Leadbeater, K., Schall, U., Loughland, C., & Rich, D. (2010a). Visual scanning of faces in 22q11.2 deletion syndrome: Attention to the mouth or the eyes? *Psychiatry Res*, 177(1-2), 211-215.
- Campbell, L.E., Azuma, R., Ambery, F., Stevens, A., Smith, A., Morris, R.G., Murphy, D.G., & Murphy, K.C. (2010b). Executive functions and memory abilities in children with 22q11.2 deletion syndrome. *Aust N Z J Psychiatry*, 44(4), 364-371.
- Campbell, L.E., McCabe, K.L., Melville, J.L., Strutt, P.A., & Schall, U. (2015). Social cognition dysfunction in adolescents with 22q11.2 deletion syndrome (velo-cardiofacial syndrome): relationship with executive functioning and social competence/functioning. *J Intellect Disabil Res*, 59(9), 845-859.

- Cancrini, C., Puliafito, P., Digilio, M.C., Soresina, A., Martino, S., Rondelli, R., Consolini, R., Ruga, E.M., Cardinale, F., Finocchi, A., Romiti, M.L., Martire, B., Bacchetta, R., Albano, V., Carotti, A., Specchia, F., Montin, D., Cirillo, E., Cocchi, G., Trizzino, A., Bossi, G., Milanesi, O., Azzari, C., Corsello, G., Pignata, C., Aiuti, A., Pietrogrande, M.C., Marino, B., Ugazio, A.G., Plebani, A., Rossi, P., & Italian Network for Primary, I. (2014). Clinical features and follow-up in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr*, *164*(6), 1475-1480 e1472.
- Carelle-Calmels, N., Saugier-veber, P., Girard-Lemaire, F., Rudolf, G., Doray, B., Guerin, E., Kuhn, P., Arrive, M., Gilch, C., Schmitt, E., Fehrenbach, S., Schnebelen, A., Frebourg, T., & Flori, E. (2009). Genetic compensation in a human genomic disorder. *N Engl J Med*, *360*(12), 1211-1216.
- Carvill, G.L., Regan, B.M., Yendle, S.C., O'Roak, B.J., Lozovaya, N., Bruneau, N., Burnashev, N., Khan, A., Cook, J., Geraghty, E., Sadleir, L.G., Turner, S.J., Tsai, M.H., Webster, R., Ouvrier, R., Damiano, J.A., Berkovic, S.F., Shendure, J., Hildebrand, M.S., Szepetowski, P., Scheffer, I.E., & Mefford, H.C. (2013). GRIN2A mutations cause epilepsy-aphasia spectrum disorders. *Nat Genet*, *45*(9), 1073-1076.
- Chapman, R.S. (2006). Language learning in Down syndrome: the speech and language profile compared to adolescents with cognitive impairment of unknown origin. *Downs Syndr Res Pract*, *10*(2), 61-66.
- Cheung, E.N., George, S.R., Andrade, D.M., Chow, E.W., Silversides, C.K., & Bassett, A.S. (2014). Neonatal hypocalcemia, neonatal seizures, and intellectual disability in 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med*, *16*(1), 40-44.
- Chomsky, N. (1986). *Knowledge of Language: Its Nature, Origins, and Use.*: New York: Praeger.
- Cirillo, E., Giardino, G., Gallo, V., Puliafito, P., Azzari, C., Bacchetta, R., Cardinale, F., Cicalese, M.P., Consolini, R., Martino, S., Martire, B., Molinatto, C., Plebani, A., Scarano, G., Soresina, A., Cancrini, C., Rossi, P., Digilio, M.C., & Pignata, C. (2014). Intergenerational and intrafamilial phenotypic variability in 22q11.2 deletion syndrome subjects. *BMC Med Genet*, *15*, 1.

- Cohen, S.M., & Nadler, J.V. (1997). Proline-induced inhibition of glutamate release in hippocampal area CA1. *Brain Res*, 769(2), 333-339.
- Collo, G., North, R.A., Kawashima, E., Merlo-Pich, E., Neidhart, S., Surprenant, A., & Buell, G. (1996). Cloning OF P2X5 and P2X6 receptors and the distribution and properties of an extended family of ATP-gated ion channels. *J Neurosci*, 16(8), 2495-2507.
- Conant, D., Bouchard, K. E., Chang, E. F. (2014). Speech map in the human ventral sensory-motor cortex. *Curr Opin Neurobiol*, 24(1), 63-67.
- Costain, G., Chow, E.W., Silversides, C.K., & Bassett, A.S. (2011). Sex differences in reproductive fitness contribute to preferential maternal transmission of 22q11.2 deletions. *J Med Genet*, 48(12), 819-824.
- Crosson, B. (2013). Thalamic mechanisms in language: a reconsideration based on recent findings and concepts. *Brain Lang*, 126(1), 73-88.
- Crystal, D. (1997). *The Cambridge encyclopedia of language-second edition*. Cambridge: Cambridge university press.
- Čuturilo, G. (2011). Komparativna studija molekularnog i molekularno-citogenetičkog pristupa u analizi mikrolecije 22q11.2 kod bolesnika sa sindromskim formama urođenih srčanih mana: Univerzitet u Beogradu.
- D'Angelo, C.S., Jehee, F.S., & Koiffmann, C.P. (2007). An inherited atypical 1 Mb 22q11.2 deletion within the DGS/VCFS 3 Mb region in a child with obesity and aggressive behavior. *Am J Med Genet A*, 143A(16), 1928-1932.
- D'Antonio, L.L., Scherer, N.J., Miller, L.L., Kalbfleisch, J.H., & Bartley, J.A. (2001). Analysis of speech characteristics in children with velocardiofacial syndrome (VCFS) and children with phenotypic overlap without VCFS. *Cleft Palate Craniofac J*, 38(5), 455-467.
- Dabell, M.P., Rosenfeld, J.A., Bader, P., Escobar, L.F., El-Khechen, D., Vallee, S.E., Dinulos, M.B., Curry, C., Fisher, J., Tervo, R., Hannibal, M.C., Siefkas, K., Wyatt, P.R., Hughes, L., Smith, R., Ellingwood, S., Lacassie, Y., Stroud, T., Farrell, S.A., Sanchez-Lara, P.A., Randolph, L.M., Niyazov, D., Stevens, C.A., Schoonveld, C., Skidmore, D., MacKay, S., Miles, J.H., Moodley, M., Huillet, A., Neill, N.J.,

- Ellison, J.W., Ballif, B.C., & Shaffer, L.G. (2013). Investigation of NRXN1 deletions: clinical and molecular characterization. *Am J Med Genet A*, *161A*(4), 717-731.
- Daniels, K. (2016). *Language, Literacy and Communication in the Early Years.*: Northwich: Critical Publishing.
- Das Chakraborty, R., Bernal, A.J., Schoch, K., Howard, T.D., Ip, E.H., Hooper, S.R., Keshavan, M.S., Jirtle, R.L., & Shashi, V. (2012). Dysregulation of DGCR6 and DGCR6L: psychopathological outcomes in chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Transl Psychiatry*, *2*, e105.
- Dauvilliers, Y., Tafti, M., & Landolt, H.P. (2015). Catechol-O-methyltransferase, dopamine, and sleep-wake regulation. *Sleep Med Rev*, *22*, 47-53.
- David, S., Fry, E.J., & Lopez-Vales, R. (2008). Novel roles for Nogo receptor in inflammation and disease. *Trends Neurosci*, *31*(5), 221-226.
- de Brito, R., Bittencourt, A.G., Goffi-Gomez, M.V., Magalhaes, A.T., Samuel, P., Tsuji, R.K., & Bento, R.F. (2013). Cochlear implants and bacterial meningitis: A speech recognition study in paired samples. *Int Arch Otorhinolaryngol*, *17*(1), 57-61.
- de Lourdes, R.d.F.P.M. (2012). B. F. Skinner: the writer and his definition of verbal behavior. *Behav Anal*, *35*(1), 115-126.
- De Luca, A., Pasini, A., Amati, F., Botta, A., Spalletta, G., Alimenti, S., Caccamo, F., Conti, E., Trakalo, J., Macciardi, F., Dallapiccola, B., & Novelli, G. (2001). Association study of a promoter polymorphism of UFD1L gene with schizophrenia. *Am J Med Genet*, *105*(6), 529-533.
- De Smedt, B., Devriendt, K., Fryns, J.P., Vogels, A., Gewillig, M., & Swillen, A. (2007). Intellectual abilities in a large sample of children with Velo-Cardio-Facial Syndrome: an update. *J Intellect Disabil Res*, *51*(Pt 9), 666-670.
- Deboer, T., Wu, Z., Lee, A., & Simon, T.J. (2007). Hippocampal volume reduction in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome is associated with cognitive impairment. *Behav Brain Funct*, *3*, 54.

- Deckers, S., Van Zaalen, Y., Van Balkom, H., & Verhoeven, L. (2017). Predictors of receptive and expressive vocabulary development in children with Down syndrome. *Int J Speech Lang Pathol*, 1-13.
- Deltour, S., Pinte, S., Guerardel, C., & Leprince, D. (2001). Characterization of HRG22, a human homologue of the putative tumor suppressor gene HIC1. *Biochem Biophys Res Commun*, 287(2), 427-434.
- Deriziotis, P., & Fisher, S.E. (2013). Neurogenomics of speech and language disorders: the road ahead. *Genome Biol*, 14(4), 204.
- Devaraju, P., Yu, J., Eddins, D., Mellado-Lagarde, M.M., Earls, L.R., Westmoreland, J.J., Quarato, G., Green, D.R., & Zakharenko, S.S. (2017). Haploinsufficiency of the 22q11.2 microdeletion gene *Mrpl40* disrupts short-term synaptic plasticity and working memory through dysregulation of mitochondrial calcium. *Mol Psychiatry*, 22(9), 1313-1326.
- Digilio, M.C., Angioni, A., De Santis, M., Lombardo, A., Giannotti, A., Dallapiccola, B., & Marino, B. (2003). Spectrum of clinical variability in familial deletion 22q11.2: from full manifestation to extremely mild clinical anomalies. *Clin Genet*, 63(4), 308-313.
- Dilg, D., Saleh, R.N., Phelps, S.E., Rose, Y., Dupays, L., Murphy, C., Mohun, T., Anderson, R.H., Scambler, P.J., & Chapgier, A.L. (2016). HIRA Is Required for Heart Development and Directly Regulates *Tnni2* and *Tnnt3*. *PLoS One*, 11(8), e0161096.
- Dobrescu, A.I., Chirita-Emandi, A., Andreescu, N., Farcas, S., & Puiu, M. (2016). Does the Genetic Cause of Prader-Willi Syndrome Explain the Highly Variable Phenotype? *Maedica (Buchar)*, 11(3), 191-197.
- Donofrio, M.T., Bremer, Y.A., Schieken, R.M., Gennings, C., Morton, L.D., Eidem, B.W., Cetta, F., Falkensammer, C.B., Huhta, J.C., & Kleinman, C.S. (2003). Autoregulation of cerebral blood flow in fetuses with congenital heart disease: the brain sparing effect. *Pediatr Cardiol*, 24(5), 436-443.

- Duijff, S.N., Klaassen, P.W., de Veye, H.F., Beemer, F.A., Sinnema, G., & Vorstman, J.A. (2012). Cognitive development in children with 22q11.2 deletion syndrome. *Br J Psychiatry*, *200*(6), 462-468.
- Dutta, D., Ray, S., Home, P., Saha, B., Wang, S., Sheibani, N., Tawfik, O., Cheng, N., & Paul, S. (2010). Regulation of angiogenesis by histone chaperone HIRA-mediated incorporation of lysine 56-acetylated histone H3.3 at chromatin domains of endothelial genes. *J Biol Chem*, *285*(53), 41567-41577.
- Dykes, I.M., van Bueren, K.L., Ashmore, R.J., Floss, T., Wurst, W., Szumska, D., Bhattacharya, S., & Scambler, P.J. (2014). HIC2 is a novel dosage-dependent regulator of cardiac development located within the distal 22q11 deletion syndrome region. *Circ Res*, *115*(1), 23-31.
- Earls, L.R., Fricke, R.G., Yu, J., Berry, R.B., Baldwin, L.T., & Zakharenko, S.S. (2012). Age-dependent microRNA control of synaptic plasticity in 22q11 deletion syndrome and schizophrenia. *J Neurosci*, *32*(41), 14132-14144.
- Edelmann, L., Stankiewicz, P., Spiteri, E., Pandita, R.K., Shaffer, L., Lupski, J.R., & Morrow, B.E. (2001). Two functional copies of the DGCR6 gene are present on human chromosome 22q11 due to a duplication of an ancestral locus. *Genome Res*, *11*(2), 208-217.
- Egan, T.M., & Khakh, B.S. (2004). Contribution of calcium ions to P2X channel responses. *J Neurosci*, *24*(13), 3413-3420.
- Egger, H.L., Angold, A. (2006). Common emotional and behavioral disorders in preschool children: presentation, nosology, and epidemiology. *J Child Psychol Psychiatry*, *47*(3-4), 313-337.
- Ehsan, Z., Mahmoud, M., Shott, S. R., Amin, R. S., Ishman, S. L. (2016). The effects of anesthesia and opioids on the upper airway: A systematic review. [Review]. *Laryngoscope*, *126*(1), 270-284.
- Eliez, S., Blasey, C.M., Menon, V., White, C.D., Schmitt, J.E., & Reiss, A.L. (2001). Functional brain imaging study of mathematical reasoning abilities in velocardiofacial syndrome (del22q11.2). *Genet Med*, *3*(1), 49-55.

- Eliez, S., Schmitt, J.E., White, C.D., & Reiss, A.L. (2000). Children and adolescents with velocardiofacial syndrome: a volumetric MRI study. *Am J Psychiatry*, *157*(3), 409-415.
- Emanuel, B.S. (2008). Molecular mechanisms and diagnosis of chromosome 22q11.2 rearrangements. *Dev Disabil Res Rev*, *14*(1), 11-18.
- Estigarribia, B., Martin, G.E., & Roberts, J.E. (2012). Cognitive, environmental, and linguistic predictors of syntax in fragile X syndrome and Down syndrome. *J Speech Lang Hear Res*, *55*(6), 1600-1612.
- Etem Akbas, H.S., Olgu Hallioglu, Selim Batmaz, Nazan Eras Erdogan. (2010). Association of Pericentric Inversion of Chromosome 9 (inv[9][p11q13]) and Genetic Diseases: Case Report. *Laboratory Medicine*, *41*(2), 96-98.
- Farrell, S.M., Tunbridge, E.M., Braeutigam, S., & Harrison, P.J. (2012). COMT Val(158)Met genotype determines the direction of cognitive effects produced by catechol-O-methyltransferase inhibition. *Biol Psychiatry*, *71*(6), 538-544.
- Fenelon, K., Mukai, J., Xu, B., Hsu, P.K., Drew, L.J., Karayiorgou, M., Fischbach, G.D., Macdermott, A.B., & Gogos, J.A. (2011). Deficiency of Dgcr8, a gene disrupted by the 22q11.2 microdeletion, results in altered short-term plasticity in the prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *108*(11), 4447-4452.
- Fenwick, A.L., Kliszczak, M., Cooper, F., Murray, J., Sanchez-Pulido, L., Twigg, S.R., Goriely, A., McGowan, S.J., Miller, K.A., Taylor, I.B., Logan, C., Consortium, W.G.S., Bozdogan, S., Danda, S., Dixon, J., Elsayed, S.M., Elsobky, E., Gardham, A., Hoffer, M.J., Koopmans, M., McDonald-McGinn, D.M., Santen, G.W., Savarirayan, R., de Silva, D., Vanakker, O., Wall, S.A., Wilson, L.C., Yuregir, O.O., Zackai, E.H., Ponting, C.P., Jackson, A.P., Wilkie, A.O., Niedzwiedz, W., & Bicknell, L.S. (2016). Mutations in CDC45, Encoding an Essential Component of the Pre-initiation Complex, Cause Meier-Gorlin Syndrome and Craniosynostosis. *Am J Hum Genet*, *99*(1), 125-138.
- Fernandez, L., Lapunzina, P., Pajares, I.L., Criado, G.R., Garcia-Guereta, L., Perez, J., Quero, J., & Delicado, A. (2005). Higher frequency of uncommon 1.5-2 Mb

- deletions found in familial cases of 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*, 136(1), 71-75.
- Feuk, L., Carson, A.R., & Scherer, S.W. (2006). Structural variation in the human genome. *Nat Rev Genet*, 7(2), 85-97.
- Filges, I., Shimojima, K., Okamoto, N., Rothlisberger, B., Weber, P., Huber, A.R., Nishizawa, T., Datta, A.N., Miny, P., & Yamamoto, T. (2011). Reduced expression by SETBP1 haploinsufficiency causes developmental and expressive language delay indicating a phenotype distinct from Schinzel-Giedion syndrome. *J Med Genet*, 48(2), 117-122.
- Finestack, L.H., Richmond, E.K., & Abbeduto, L. (2009). Language Development in Individuals with Fragile X Syndrome. *Top Lang Disord*, 29(2), 133-148.
- Firth H, H.J., Hall J. . (2005). *Oxford desk reference: clinical genetics*. Oxford, New York: Oxford University Press.
- Fishman, I., Yam, A., Bellugi, U., & Mills, D. (2011). Language and sociability: insights from Williams syndrome. *J Neurodev Disord*, 3(3), 185-192.
- Forstner, A.J., Degenhardt, F., Schratt, G., & Nothen, M.M. (2013). MicroRNAs as the cause of schizophrenia in 22q11.2 deletion carriers, and possible implications for idiopathic disease: a mini-review. *Front Mol Neurosci*, 6, 47.
- Frattini, V., Trifonov, V., Chan, J.M., Castano, A., Lia, M., Abate, F., Keir, S.T., Ji, A.X., Zoppoli, P., Niola, F., Danussi, C., Dolgalev, I., Porrati, P., Pellegatta, S., Heguy, A., Gupta, G., Pisapia, D.J., Canoll, P., Bruce, J.N., McLendon, R.E., Yan, H., Aldape, K., Finocchiaro, G., Mikkelsen, T., Prive, G.G., Bigner, D.D., Lasorella, A., Rabadan, R., & Iavarone, A. (2013). The integrated landscape of driver genomic alterations in glioblastoma. *Nat Genet*, 45(10), 1141-1149.
- Funato, H., Sato, M., Sinton, C.M., Gautron, L., Williams, S.C., Skach, A., Elmquist, J.K., Skoultschi, A.I., & Yanagisawa, M. (2010). Loss of Goosecoid-like and DiGeorge syndrome critical region 14 in interpeduncular nucleus results in altered regulation of rapid eye movement sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107(42), 18155-18160.



- Fung, W.L., McEvilly, R., Fong, J., Silversides, C., Chow, E., & Bassett, A. (2010). Elevated prevalence of generalized anxiety disorder in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Psychiatry*, *167*(8), 998.
- Funke, B., Puech, A., Saint-Jore, B., Pandita, R., Skoultchi, A., & Morrow, B. (1998). Isolation and characterization of a human gene containing a nuclear localization signal from the critical region for velo-cardio-facial syndrome on 22q11. *Genomics*, *53*(2), 146-154.
- Furniss, F., Biswas, A.B., Gumber, R., & Singh, N. (2011). Cognitive phenotype of velocardiofacial syndrome: a review. *Res Dev Disabil*, *32*(6), 2206-2213.
- Gainotti, G. (2016). Lower- and higher-level models of right hemisphere language. A selective survey. *Funct Neurol*, *31*(2), 67-73.
- Gaynor, J.W., Gerdes, M., Nord, A.S., Bernbaum, J., Zackai, E., Wernovsky, G., Clancy, R.R., Heagerty, P.J., Solot, C.B., McDonald-McGinn, D., & Jarvik, G.P. (2010). Is cardiac diagnosis a predictor of neurodevelopmental outcome after cardiac surgery in infancy? *J Thorac Cardiovasc Surg*, *140*(6), 1230-1237.
- Gerdes, M., Solot, C., Wang, P.P., McDonald-McGinn, D.M., & Zackai, E.H. (2001). Taking advantage of early diagnosis: preschool children with the 22q11.2 deletion. *Genet Med*, *3*(1), 40-44.
- Gerdes, M., Solot, C., Wang, P.P., Moss, E., LaRossa, D., Randall, P., Goldmuntz, E., Clark, B.J., 3rd, Driscoll, D.A., Jawad, A., Emanuel, B.S., McDonald-McGinn, D.M., Batshaw, M.L., & Zackai, E.H. (1999). Cognitive and behavior profile of preschool children with chromosome 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet*, *85*(2), 127-133.
- Gerundino, F., Marseglia, G., Pescucci, C., Pelo, E., Benelli, M., Giachini, C., Federighi, B., Antonelli, C., & Torricelli, F. (2014). 16p11.2 de novo microdeletion encompassing SRCAP gene in a patient with speech impairment, global developmental delay and behavioural problems. *Eur J Med Genet*, *57*(11-12), 649-653.
- Giersch, A., Glaser, B., Pasca, C., Chabloz, M., Debbane, M., & Eliez, S. (2014). Individuals with 22q11.2 deletion syndrome are impaired at explicit, but not

- implicit, discrimination of local forms embedded in global structures. *Am J Intellect Dev Disabil*, 119(3), 261-275.
- Gillespie, D.C., Bowen, A., Foster, J. K. (2006). Memory impairment following right hemisphere stroke: a comparative meta-analytic and narrative review. *Clin Neuropsychol*, 20(1), 59-75.
- Glancy, M., Barnicoat, A., Vijeratnam, R., de Souza, S., Gilmore, J., Huang, S., Maloney, V.K., Thomas, N.S., Bunyan, D.J., Jackson, A., & Barber, J.C. (2009). Transmitted duplication of 8p23.1-8p23.2 associated with speech delay, autism and learning difficulties. *Eur J Hum Genet*, 17(1), 37-43.
- Glaser, B., Mumme, D.L., Blasey, C., Morris, M.A., Dahoun, S.P., Antonarakis, S.E., Reiss, A.L., & Eliez, S. (2002). Language skills in children with velocardiofacial syndrome (deletion 22q11.2). *J Pediatr*, 140(6), 753-758.
- Gokdogan, C., Genc, A., Gulbahar, O., Gokdogan, O., Helvacı, A., Bezgin, S.U., & Memis, L. (2016). Auditory evoked potentials in a newborn Wistar rat model of hyperbilirubinemia. *Braz J Otorhinolaryngol*, 82(2), 144-150.
- Golding-Kushner, K.J., Weller, G., & Shprintzen, R.J. (1985). Velo-cardio-facial syndrome: language and psychological profiles. *J Craniofac Genet Dev Biol*, 5(3), 259-266.
- Goleman, D. (1998). *Working with emotional intelligence*. New York: Bantam Books.
- Gong, L., Liu, M., Jen, J., & Yeh, E.T. (2000). GNB1L, a gene deleted in the critical region for DiGeorge syndrome on 22q11, encodes a G-protein beta-subunit-like polypeptide. *Biochim Biophys Acta*, 1494(1-2), 185-188.
- Goodenough, F., & Harris, D. B. . (1963). *The Goodenough – Harris drawing test [Risunochmaya metodika Gudinaf-Harrisa]*. New York: Harcourt Brace Jovanovich.
- Goodship, J., Cross, I., Scambler, P., & Burn, J. (1995). Monozygotic twins with chromosome 22q11 deletion and discordant phenotype. *J Med Genet*, 32(9), 746-748.
- Gottlieb, S., Emanuel, B.S., Driscoll, D.A., Sellinger, B., Wang, Z., Roe, B., & Budarf, M.L. (1997). The DiGeorge syndrome minimal critical region contains a gooseoid-

- like (GSCL) homeobox gene that is expressed early in human development. *Am J Hum Genet*, 60(5), 1194-1201.
- Grandone, A., Del Vecchio Blanco, F., Torella, A., Caruso, M., De Luca, F., Di Mase, R., Messina, M.F., Salerno, M.C., Sallemi, A., Perone, L., Marzuillo, P., Miraglia Del Giudice, E., Nigro, V., & Perrone, L. (2016). Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification Accurately Detects Turner Syndrome in Girls with Short Stature. *Horm Res Paediatr*, 86(5), 330-336.
- Grantham-McGregor, S., Cheung, Y.B., Cueto, S., Glewwe, P., Richter, L., Strupp, B., & International Child Development Steering, G. (2007). Developmental potential in the first 5 years for children in developing countries. *Lancet*, 369(9555), 60-70.
- Greenham, M., Anderson, V., Cooper, A., Hearps, S., Ditchfield, M., Coleman, L., Hunt, R.W., Mackay, M.T., Monagle, P., & Gordon, A.L. (2017). Early predictors of psychosocial functioning 5 years after paediatric stroke. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Dev Med Child Neurol*, 59(10), 1034-1041.
- Grigos, M.I., Moss, A., Lu, Y., Moss, A., Lu, Y. (2015). Oral Articulatory Control in Childhood Apraxia of Speech. *J Speech Lang Hear Res*, 58(4), 1103-1118.
- Grinspen S., V.S. (1998). *The Child with Special Needs* (1th ed.). USA: De Capo Press.
- Grondin, B., Bazinet, M., & Aubry, M. (1996). The KRAB zinc finger gene ZNF74 encodes an RNA-binding protein tightly associated with the nuclear matrix. *J Biol Chem*, 271(26), 15458-15467.
- Gulhan Ercan-Sencicek, A., Davis Wright, N.R., Frost, S.J., Fulbright, R.K., Felsenfeld, S., Hart, L., Landi, N., Einar Mencl, W., Sanders, S.J., Pugh, K.R., State, M.W., & Grigorenko, E.L. (2012). Searching for Potocki-Lupski syndrome phenotype: a patient with language impairment and no autism. *Brain Dev*, 34(8), 700-703.
- Guris, D.L., Fantes, J., Tara, D., Druker, B.J., & Imamoto, A. (2001). Mice lacking the homologue of the human 22q11.2 gene CRKL phenocopy neurocristopathies of DiGeorge syndrome. *Nat Genet*, 27(3), 293-298.
- Hacihamdioglu, B., Hacihamdioglu, D., & Delil, K. (2015). 22q11 deletion syndrome: current perspective. *Appl Clin Genet*, 8, 123-132.

- Halder, A., Jain, M., Chaudhary, I., & Varma, B. (2012). Chromosome 22q11.2 microdeletion in monozygotic twins with discordant phenotype and deletion size. *Mol Cytogenet*, 5(1), 13.
- Halle, J.W., & Holt, B. (1991). Assessing stimulus control in natural settings: an analysis of stimuli that acquire control during training. *J Appl Behav Anal*, 24(3), 579-589.
- Haman, E., Luniewska, M., Hansen, P., Simonsen, H.G., Chiat, S., Bjekic, J., Blaziene, A., Chyl, K., Dabasinskiene, I., Engel de Abreu, P., Gagarina, N., Gavarro, A., Hakansson, G., Harel, E., Holm, E., Kapalkova, S., Kunnari, S., Levorato, C., Lindgren, J., Mieszkowska, K., Montes Salarich, L., Potgieter, A., Ribu, I., Ringblom, N., Rinker, T., Roch, M., Slancova, D., Southwood, F., Tedeschi, R., Tuncer, A.M., Unal-Logacev, O., Vuksanovic, J., & Armon-Lotem, S. (2017). Noun and verb knowledge in monolingual preschool children across 17 languages: Data from Cross-linguistic Lexical Tasks (LITMUS-CLT). *Clin Linguist Phon*, 31(11-12), 818-843.
- Hanson, E., Bernier, R., Porche, K., Jackson, F.I., Goin-Kochel, R.P., Snyder, L.G., Snow, A.V., Wallace, A.S., Campe, K.L., Zhang, Y., Chen, Q., D'Angelo, D., Moreno-DeLuca, A., Orr, P.T., Boomer, K.B., Evans, D.W., Kanne, S., Berry, L., Miller, F.K., Olson, J., Sherr, E., Martin, C.L., Ledbetter, D.H., Spiro, J.E., Chung, W.K., & Simons Variation in Individuals Project, C. (2015). The cognitive and behavioral phenotype of the 16p11.2 deletion in a clinically ascertained population. *Biol Psychiatry*, 77(9), 785-793.
- Harper, K.M., Hiramoto, T., Tanigaki, K., Kang, G., Suzuki, G., Trimble, W., & Hiroi, N. (2012). Alterations of social interaction through genetic and environmental manipulation of the 22q11.2 gene *Sept5* in the mouse brain. *Hum Mol Genet*, 21(15), 3489-3499.
- Heinz, A., & Smolka, M.N. (2006). The effects of catechol O-methyltransferase genotype on brain activation elicited by affective stimuli and cognitive tasks. *Rev Neurosci*, 17(3), 359-367.

- Hellbrügge, T. (1995). *Munich functional developmental diagnosis for the first, second, and third year of life*. Trivandrum, Kerala, India: Theodor Hellbruegge International Institute for Developmental Rehabilitation.
- Hemphill, L., Uccelli, P., Winner, K., Chang, C.J., & Bellinger, D. (2002). Narrative discourse in young children with histories of early corrective heart surgery. *J Speech Lang Hear Res*, 45(2), 318-331.
- Hickok, G., Poeppel, D. (2007). The cortical organization of speech processing. *Nat Rev Neurosci*, 8(5), 393-402.
- Hicks, D.G., Janarthanan, B.R., Vardarajan, R., Kulkarni, S.A., Khoury, T., Dim, D., Budd, G.T., Yoder, B.J., Tubbs, R., Schreeder, M.T., Estopinal, N.C., Beck, R.A., Wang, Y., Ring, B.Z., Seitz, R.S., & Ross, D.T. (2010). The expression of TRMT2A, a novel cell cycle regulated protein, identifies a subset of breast cancer patients with HER2 over-expression that are at an increased risk of recurrence. *BMC Cancer*, 10, 108.
- Hierck, B.P., Molin, D.G., Boot, M.J., Poelmann, R.E., & Gittenberger-de Groot, A.C. (2004). A chicken model for DGCR6 as a modifier gene in the DiGeorge critical region. *Pediatr Res*, 56(3), 440-448.
- Hinshaw-Fuselier S, Z.P., Larrieu J. . (2009). Training in Infant Mental Health *Zeanah Charles Jr. Handbook of Infant Mental Health*, (3rd Edition ed.): New York: Guilford Press
- Hiramoto, T., Kang, G., Suzuki, G., Satoh, Y., Kucherlapati, R., Watanabe, Y., & Hiroi, N. (2011). Tbx1: identification of a 22q11.2 gene as a risk factor for autism spectrum disorder in a mouse model. *Hum Mol Genet*, 20(24), 4775-4785.
- Ho, J.S., Radoeva, P.D., Jalbrzikowski, M., Chow, C., Hopkins, J., Tran, W.C., Mehta, A., Enrique, N., Gilbert, C., Antshel, K.M., Fremont, W., Kates, W.R., & Bearden, C.E. (2012). Deficits in mental state attributions in individuals with 22q11.2 deletion syndrome (velo-cardio-facial syndrome). *Autism Res*, 5(6), 407-418.
- Hoff, E. (2003). The specificity of environmental influence: socioeconomic status affects early vocabulary development via maternal speech. *Child Dev*, 74(5), 1368-1378.

- Homsy, J., Zaidi, S., Shen, Y., Ware, J.S., Samocha, K.E., Karczewski, K.J., DePalma, S.R., McKean, D., Wakimoto, H., Gorham, J., Jin, S.C., Deanfield, J., Giardini, A., Porter, G.A., Jr., Kim, R., Bilguvar, K., Lopez-Giraldez, F., Tikhonova, I., Mane, S., Romano-Adesman, A., Qi, H., Vardarajan, B., Ma, L., Daly, M., Roberts, A.E., Russell, M.W., Mital, S., Newburger, J.W., Gaynor, J.W., Breitbart, R.E., Iossifov, I., Ronemus, M., Sanders, S.J., Kaltman, J.R., Seidman, J.G., Brueckner, M., Gelb, B.D., Goldmuntz, E., Lifton, R.P., Seidman, C.E., & Chung, W.K. (2015). De novo mutations in congenital heart disease with neurodevelopmental and other congenital anomalies. *Science*, *350*(6265), 1262-1266.
- Hong, D.S., & Reiss, A.L. (2014). Cognitive and neurological aspects of sex chromosome aneuploidies. *Lancet Neurol*, *13*(3), 306-318.
- Hopkins, R.O., Weaver, L. K., Chan, K. J., Orme, J. F., Jr. (2004). Quality of life, emotional, and cognitive function following acute respiratory distress syndrome. *J Int Neuropsychol Soc*, *10*(7), 1005-1017.
- Horn, D., Kapeller, J., Rivera-Brugues, N., Moog, U., Lorenz-Depiereux, B., Eck, S., Hempel, M., Wagenstaller, J., Gawthrop, A., Monaco, A.P., Bonin, M., Riess, O., Wohlleber, E., Illig, T., Bezzina, C.R., Franke, A., Spranger, S., Villavicencio-Lorini, P., Seifert, W., Rosenfeld, J., Klopocki, E., Rappold, G.A., & Strom, T.M. (2010). Identification of FOXP1 deletions in three unrelated patients with mental retardation and significant speech and language deficits. *Hum Mutat*, *31*(11), E1851-1860.
- Hovels-Gurich, H.H., Konrad, K., Skorzewski, D., Nacken, C., Minkenberg, R., Messmer, B.J., & Seghaye, M.C. (2006). Long-term neurodevelopmental outcome and exercise capacity after corrective surgery for tetralogy of Fallot or ventricular septal defect in infancy. *Ann Thorac Surg*, *81*(3), 958-966.
- Hovels-Gurich, H.H., Seghaye, M.C., Schnitker, R., Wiesner, M., Huber, W., Minkenberg, R., Kotlarek, F., Messmer, B.J., & Von Bernuth, G. (2002). Long-term neurodevelopmental outcomes in school-aged children after neonatal arterial switch operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, *124*(3), 448-458.

- Hu, H.Y., Guo, S., Xi, J., Yan, Z., Fu, N., Zhang, X., Menzel, C., Liang, H., Yang, H., Zhao, M., Zeng, R., Chen, W., Paabo, S., & Khaitovich, P. (2011). MicroRNA expression and regulation in human, chimpanzee, and macaque brains. *PLoS Genet*, 7(10), e1002327.
- Huddleston, L.B., Visootsak, J., & Sherman, S.L. (2014). Cognitive aspects of Fragile X syndrome. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci*, 5(4), 501-508.
- Igloi, K., Doeller, C.F., Paradis, A.L., Benchenane, K., Berthoz, A., Burgess, N., & Rondireig, L. (2015). Interaction Between Hippocampus and Cerebellum Crus I in Sequence-Based but not Place-Based Navigation. *Cereb Cortex*, 25(11), 4146-4154.
- Ilboudo, A., Nault, J.C., Dubois-Pot-Schneider, H., Corlu, A., Zucman-Rossi, J., Samson, M., & Le Seyec, J. (2014). Overexpression of phosphatidylinositol 4-kinase type IIIalpha is associated with undifferentiated status and poor prognosis of human hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer*, 14, 7.
- Imuta, K., Scarf, D., Pharo, H., & Hayne, H. (2013). Drawing a close to the use of human figure drawings as a projective measure of intelligence. *PLoS One*, 8(3), e58991.
- Irner, T.B. (2012). Substance exposure in utero and developmental consequences in adolescence: a systematic review. [Research Support, Non-U.S. Gov'tReview]. *Child Neuropsychol*, 18(6), 521-549.
- Ishiguro, H., Koga, M., Horiuchi, Y., Noguchi, E., Morikawa, M., Suzuki, Y., Arai, M., Niizato, K., Iritani, S., Itokawa, M., Inada, T., Iwata, N., Ozaki, N., Ujike, H., Kunugi, H., Sasaki, T., Takahashi, M., Watanabe, Y., Someya, T., Kakita, A., Takahashi, H., Nawa, H., & Arinami, T. (2010). Supportive evidence for reduced expression of GNB1L in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 36(4), 756-765.
- Jafari, Z., Malayeri, S., Bahramian, E. (2016). The Effect of Age and History of Recurrent Otitis Media on Dichotic Listening and Verbal Memory in Children. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 125(12), 1015-1024.
- Jin, P., & Warren, S.T. (2000). Understanding the molecular basis of fragile X syndrome. *Hum Mol Genet*, 9(6), 901-908.

- Ju, Z.R., Wang, H.J., Ma, X.J., Ma, D., & Huang, G.Y. (2016). HIRA Gene is Lower Expressed in the Myocardium of Patients with Tetralogy of Fallot. *Chin Med J (Engl)*, 129(20), 2403-2408.
- Kan, P.F., & Windsor, J. (2010). Word learning in children with primary language impairment: a meta-analysis. *J Speech Lang Hear Res*, 53(3), 739-756.
- Kang, J., Bai, Z., Zegarek, M.H., Grant, B.D., & Lee, J. (2011). Essential roles of snap-29 in *C. elegans*. *Dev Biol*, 355(1), 77-88.
- Kang, J.S., Schumacher, H.R., & Pullman-Mooar, S. (2010). Tendon sheath gout diagnosed by ultrasound. *J Clin Rheumatol*, 16(1), 52.
- Kann, S.J., O'Rawe, J. F., Huang, A. S., Klein, D. N., Leung, H. C. (2017). Preschool negative emotionality predicts activity and connectivity of the fusiform face area and amygdala in later childhood. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 12(9), 1511-1519.
- Karayorgou, M., Simon, T.J., & Gogos, J.A. (2010). 22q11.2 microdeletions: linking DNA structural variation to brain dysfunction and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*, 11(6), 402-416.
- Kašić Z. (2003). *Fonetika*. Beograd: Defektološki fakultet.
- Kašić, Z., Borota, V. (2003). *Negramatičnost i agramatizam u aktivnom sintaksičkom razvoju* (Vol. 8).
- Kašić, Z., Golubović, S. (2000). *Segmentna i suprasegmentna organizovanost govora i poremećaji fluentnosti*. Beograd: Društvo defektologa Jugoslavije / DDJ.
- Kawahara, H., Imai, T., & Okano, H. (2012). MicroRNAs in Neural Stem Cells and Neurogenesis. *Front Neurosci*, 6, 30.
- Kempf, L., Nicodemus, K.K., Kolachana, B., Vakkalanka, R., Verchinski, B.A., Egan, M.F., Straub, R.E., Mattay, V.A., Callicott, J.H., Weinberger, D.R., & Meyer-Lindenberg, A. (2008). Functional polymorphisms in PRODH are associated with risk and protection for schizophrenia and fronto-striatal structure and function. *PLoS Genet*, 4(11), e1000252.
- Kent, R.D., & Vorperian, H.K. (2013). Speech impairment in Down syndrome: a review. *J Speech Lang Hear Res*, 56(1), 178-210.



- Keramičijevski, S. (1990). *Opšta logopedija sa istorijom logopedije i bazičnim logopedskim rečnikom*. Beograd: Naučna knjiga.
- Keyte, A.L., Alonzo-Johnsen, M., & Hutson, M.R. (2014). Evolutionary and developmental origins of the cardiac neural crest: building a divided outflow tract. *Birth Defects Res C Embryo Today*, 102(3), 309-323.
- Kiermayer, C., Northrup, E., Schrewe, A., Walch, A., de Angelis, M.H., Schoensiegel, F., Zischka, H., Prehn, C., Adamski, J., Bekeredjian, R., Ivandic, B., Kupatt, C., & Brielmeier, M. (2015). Heart-Specific Knockout of the Mitochondrial Thioredoxin Reductase (Txnrd2) Induces Metabolic and Contractile Dysfunction in the Aging Myocardium. *J Am Heart Assoc*, 4(7).
- Kim, J.O., Song, D.W., Kwon, E.J., Hong, S.E., Song, H.K., Min, C.K., & Kim, D.H. (2015). miR-185 plays an anti-hypertrophic role in the heart via multiple targets in the calcium-signaling pathways. *PLoS One*, 10(3), e0122509.
- Klaassen, P., Duijff, S., Swanenburg de Veye, H., Vorstman, J., Beemer, F., & Sinnema, G. (2013). Behavior in preschool children with the 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*, 161A(1), 94-101.
- Klajn, I. (2005). *Gramatika srpskog jezika*. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva.
- Knecht, S., Deppe, M., Drager, B., Bobe, L., Lohmann, H., Ringelstein, E., & Henningsen, H. (2000). Language lateralization in healthy right-handers. *Brain*, 123 ( Pt 1), 74-81.
- Kobrynski, L.J., & Sullivan, K.E. (2007). Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet*, 370(9596), 1443-1452.
- Kohler, M., Keage, H.A., Spooner, R., Flitton, A., Hofmann, J., Churches, O.F., Elliott, S., & Badcock, N.A. (2015). Variability in lateralised blood flow response to language is associated with language development in children aged 1-5 years. *Brain Lang*, 145-146, 34-41.
- Korndewal, M.J., Oudesluys-Murphy, A. M., Kroes, A. C. M., Vossen, A.C.T.M., de Melker, H. E. (2017). Congenital Cytomegalovirus Infection: Child Development, Quality of Life and Impact on Daily Life. *Pediatr Infect Dis J*, 36(12), 1141-1147.

- Korvel-Hanquist, A., Koch, A., Niclasen, J., Dammeye, J., Lous, J., Olsen, S.F., & Homoe, P. (2016). Risk Factors of Early Otitis Media in the Danish National Birth Cohort. *PLoS One*, *11*(11), e0166465.
- Kostić, Đ., Nestorović, M., Kalić, D. . (1964). *Akustička fonetika srpskohrvatskog jezika*. Beograd: Institut za eksperimentalnu fonetiku i patologiju govora.
- Kostic, D., Vladislavljevic, S. (1983). *Testovi za ispitivanje govora i jezika*. Beograd: Zavod za udzbenike i nastavna sredstva.
- Kremer, L.S., Distelmaier, F., Alhaddad, B., Hempel, M., Iuso, A., Kupper, C., Muhlhausen, C., Kovacs-Nagy, R., Satanovskij, R., Graf, E., Berutti, R., Eckstein, G., Durbin, R., Sauer, S., Hoffmann, G.F., Strom, T.M., Santer, R., Meitinger, T., Klopstock, T., Prokisch, H., & Haack, T.B. (2016). Bi-allelic Truncating Mutations in TANGO2 Cause Infancy-Onset Recurrent Metabolic Crises with Encephalomyopathy. *Am J Hum Genet*, *98*(2), 358-362.
- Kuhl, P.K., Stevens, E., Hayashi, A., Deguchi, T., Kiritani, S., & Iverson, P. (2006). Infants show a facilitation effect for native language phonetic perception between 6 and 12 months. *Dev Sci*, *9*(2), F13-F21.
- Kummer, A.W., Lee, L., Stutz, L.S., Maroney, A., & Brandt, J.W. (2007). The prevalence of apraxia characteristics in patients with velocardiofacial syndrome as compared with other cleft populations. *Cleft Palate Craniofac J*, *44*(2), 175-181.
- Kunishima, S., Matsushita, T., Kojima, T., Sako, M., Kimura, F., Jo, E.K., Inoue, C., Kamiya, T., & Saito, H. (2003). Immunofluorescence analysis of neutrophil nonmuscle myosin heavy chain-A in MYH9 disorders: association of subcellular localization with MYH9 mutations. *Lab Invest*, *83*(1), 115-122.
- Laan, L.A., den Boer, A.T., Hennekam, R.C., Renier, W.O., & Brouwer, O.F. (1996). Angelman syndrome in adulthood. *Am J Med Genet*, *66*(3), 356-360.
- Lai, C.S., Fisher, S.E., Hurst, J.A., Vargha-Khadem, F., & Monaco, A.P. (2001). A forkhead-domain gene is mutated in a severe speech and language disorder. *Nature*, *413*(6855), 519-523.
- Lai, P.T., & Reilly, J. S. . (2015). Language and affective facial expression in children with perinatal stroke. *Brain and Language*, *147*, 85–95.

- Lajiness-O'Neill, R.R., Beaulieu, I., Titus, J.B., Asamoah, A., Bigler, E.D., Bawle, E.V., & Pollack, R. (2005). Memory and learning in children with 22q11.2 deletion syndrome: evidence for ventral and dorsal stream disruption? *Child Neuropsychol*, *11*(1), 55-71.
- Lalani, S.R., Liu, P., Rosenfeld, J.A., Watkin, L.B., Chiang, T., Leduc, M.S., Zhu, W., Ding, Y., Pan, S., Vetrini, F., Miyake, C.Y., Shinawi, M., Gambin, T., Eldomery, M.K., Akdemir, Z.H., Emrick, L., Wilnai, Y., Schelley, S., Koenig, M.K., Memon, N., Farach, L.S., Coe, B.P., Azamian, M., Hernandez, P., Zapata, G., Jhangiani, S.N., Muzny, D.M., Lotze, T., Clark, G., Wilfong, A., Northrup, H., Adesina, A., Bacino, C.A., Scaglia, F., Bonnen, P.E., Crosson, J., Duis, J., Maegawa, G.H., Coman, D., Inwood, A., McGill, J., Boerwinkle, E., Graham, B., Beaudet, A., Eng, C.M., Hanchard, N.A., Xia, F., Orange, J.S., Gibbs, R.A., Lupski, J.R., & Yang, Y. (2016). Recurrent Muscle Weakness with Rhabdomyolysis, Metabolic Crises, and Cardiac Arrhythmia Due to Bi-allelic TANGO2 Mutations. *Am J Hum Genet*, *98*(2), 347-357.
- Lamb, A.N., Rosenfeld, J.A., Neill, N.J., Talkowski, M.E., Blumenthal, I., Girirajan, S., Keelean-Fuller, D., Fan, Z., Pouncey, J., Stevens, C., Mackay-Loder, L., Terespolsky, D., Bader, P.I., Rosenbaum, K., Vallee, S.E., Moeschler, J.B., Ladda, R., Sell, S., Martin, J., Ryan, S., Jones, M.C., Moran, R., Shealy, A., Madan-Khetarpal, S., McConnell, J., Surti, U., Delahaye, A., Heron-Longe, B., Pipiras, E., Benzacken, B., Passemard, S., Verloes, A., Isidor, B., Le Caignec, C., Glew, G.M., Opheim, K.E., Descartes, M., Eichler, E.E., Morton, C.C., Gusella, J.F., Schultz, R.A., Ballif, B.C., & Shaffer, L.G. (2012). Haploinsufficiency of SOX5 at 12p12.1 is associated with developmental delays with prominent language delay, behavior problems, and mild dysmorphic features. *Hum Mutat*, *33*(4), 728-740.
- Laurent, A., Arzimanoglou, A., Panagiotakaki, E., Sfaello, I., Kahane, P., Ryvlin, P., Hirsch, E., & de Schonen, S. (2014). Visual and auditory socio-cognitive perception in unilateral temporal lobe epilepsy in children and adolescents: a prospective controlled study. *Epileptic Disord*, *16*(4), 456-470.

- Lawrence, S., McDonald-McGinn, D.M., Zackai, E., & Sullivan, K.E. (2003). Thrombocytopenia in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr*, 143(2), 277-278.
- Leana-Cox, J., Pangkanon, S., Eanet, K.R., Curtin, M.S., & Wulfsberg, E.A. (1996). Familial DiGeorge/velocardiofacial syndrome with deletions of chromosome area 22q11.2: report of five families with a review of the literature. *Am J Med Genet*, 65(4), 309-316.
- Lee, C.H., Ryu, J., Lee, S. H., Kim, H., Lee, I. (2016). Functional cross-hemispheric shift between object-place paired associate memory and spatial memory in the human hippocampus. *Hippocampus*, 26(8), 1061-1077.
- Leggett, V., Jacobs, P., Nation, K., Scerif, G., & Bishop, D.V. (2010). Neurocognitive outcomes of individuals with a sex chromosome trisomy: XXX, XYY, or XXY: a systematic review. *Dev Med Child Neurol*, 52(2), 119-129.
- Lennon, P.A., Cooper, M.L., Peiffer, D.A., Gunderson, K.L., Patel, A., Peters, S., Cheung, S.W., & Bacino, C.A. (2007). Deletion of 7q31.1 supports involvement of FOXP2 in language impairment: clinical report and review. *Am J Med Genet A*, 143A(8), 791-798.
- Lewis, B.A., Freebairn, L.A., Hansen, A.J., Miscimarra, L., Iyengar, S.K., & Taylor, H.G. (2007). Speech and language skills of parents of children with speech sound disorders. [Research Support, N.I.H., Extramural]. *Am J Speech Lang Pathol*, 16(2), 108-118.
- Lim, S.J., Fiez, J. A., Holt, L. L. (2014). How may the basal ganglia contribute to auditory categorization and speech perception? *Front Neurosci*, 8, 230.
- Lima, K., Abrahamsen, T.G., Wolff, A.B., Husebye, E., Alimohammadi, M., Kampe, O., & Folling, I. (2011). Hypoparathyroidism and autoimmunity in the 22q11.2 deletion syndrome. *Eur J Endocrinol*, 165(2), 345-352.
- Lin, M., Pedrosa, E., Hrabovsky, A., Chen, J., Puliafito, B.R., Gilbert, S.R., Zheng, D., & Lachman, H.M. (2016). Integrative transcriptome network analysis of iPSC-derived neurons from schizophrenia and schizoaffective disorder patients with 22q11.2 deletion. *BMC Syst Biol*, 10(1), 105.

- Lind, P.A., Luciano, M., Wright, M.J., Montgomery, G.W., Martin, N.G., & Bates, T.C. (2010). Dyslexia and DCDC2: normal variation in reading and spelling is associated with DCDC2 polymorphisms in an Australian population sample. *Eur J Hum Genet*, *18*(6), 668-673.
- Lindsay, E.A., Vitelli, F., Su, H., Morishima, M., Huynh, T., Pramparo, T., Jurecic, V., Ogunrinu, G., Sutherland, H.F., Scambler, P.J., Bradley, A., & Baldini, A. (2001). Tbx1 haploinsufficiency in the DiGeorge syndrome region causes aortic arch defects in mice. *Nature*, *410*(6824), 97-101.
- Liu, H., Abecasis, G.R., Heath, S.C., Knowles, A., Demars, S., Chen, Y.J., Roos, J.L., Rapoport, J.L., Gogos, J.A., & Karayiorgou, M. (2002). Genetic variation in the 22q11 locus and susceptibility to schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *99*(26), 16859-16864..
- Liu, S.H., Towler, M.C., Chen, E., Chen, C.Y., Song, W., Apodaca, G., & Brodsky, F.M. (2001). A novel clathrin homolog that co-distributes with cytoskeletal components functions in the trans-Golgi network. *EMBO J*, *20*(1-2), 272-284.
- Liu, Y.L., Fann, C.S., Liu, C.M., Chang, C.C., Yang, W.C., Wu, J.Y., Hung, S.I., Chan, H.Y., Chen, J.J., Hsieh, M.H., Hwang, T.J., Faraone, S.V., Tsuang, M.T., Chen, W.J., & Hwu, H.G. (2007). HTF9C gene of 22q11.21 region associates with schizophrenia having deficit-sustained attention. *Psychiatr Genet*, *17*(6), 333-338.
- Locke, J.L. (1993). *The child's path to spoken language.*: Cambridge, MA, US: Harvard University Press.
- Looman, W.S., Thurmes, A.K., & O'Conner-Von, S.K. (2010). Quality of life among children with velocardiofacial syndrome. *Cleft Palate Craniofac J*, *47*(3), 273-283.
- Lozano, R., Vino, A., Lozano, C., Fisher, S.E., & Deriziotis, P. (2015). A de novo FOXP1 variant in a patient with autism, intellectual disability and severe speech and language impairment. *Eur J Hum Genet*, *23*(12), 1702-1707.
- Lyon, C., Nehaniv, C.L., & Saunders, J. (2012). Interactive language learning by robots: the transition from babbling to word forms. *PLoS One*, *7*(6), e38236.
- Ma, S.C., Li, Q., Peng, J.Y., Zhouwen, J.L., Diao, J.F., Niu, J.X., Wang, X., Guan, X.D., Jia, W., & Jiang, W.G. (2017). Claudin-5 regulates blood-brain barrier permeability

- by modifying brain microvascular endothelial cell proliferation, migration, and adhesion to prevent lung cancer metastasis. *CNS Neurosci Ther*, 23(12), 947-960.
- MacDermot, K.D., Bonora, E., Sykes, N., Coupe, A.M., Lai, C.S., Vernes, S.C., Vargha-Khadem, F., McKenzie, F., Smith, R.L., Monaco, A.P., & Fisher, S.E. (2005). Identification of FOXP2 truncation as a novel cause of developmental speech and language deficits. *Am J Hum Genet*, 76(6), 1074-1080.
- Macfarlan, T., Kutney, S., Altman, B., Montross, R., Yu, J., & Chakravarti, D. (2005). Human THAP7 is a chromatin-associated, histone tail-binding protein that represses transcription via recruitment of HDAC3 and nuclear hormone receptor corepressor. *J Biol Chem*, 280(8), 7346-7358.
- Macias, S., Cordiner, R.A., & Caceres, J.F. (2013). Cellular functions of the microprocessor. *Biochem Soc Trans*, 41(4), 838-843.
- Magnee, M.J., Lamme, V.A., de Sain-van der Velden, M.G., Vorstman, J.A., & Kemner, C. (2011). Proline and COMT status affect visual connectivity in children with 22q11.2 deletion syndrome. *PLoS One*, 6(10), e25882.
- Majd, H., King, M.S., Smith, A.C., & Kunji, E.R.S. (2018). Pathogenic mutations of the human mitochondrial citrate carrier SLC25A1 lead to impaired citrate export required for lipid, dolichol, ubiquinone and sterol synthesis. *Biochim Biophys Acta*, 1859(1), 1-7.
- Majerus, S., Poncellet, M., Greffe, C., & Van der Linden, M. (2006). Relations between vocabulary development and verbal short-term memory: The relative importance of short-term memory for serial order and item information. *J Exp Child Psychol*, 93(2), 95-119.
- Majnemer, A., Limperopoulos, C., Shevell, M., Rohlicek, C., Rosenblatt, B., & Tchervenkov, C. (2008). Developmental and functional outcomes at school entry in children with congenital heart defects. *J Pediatr*, 153(1), 55-60.
- Marinellie, S.A., & Johnson, C.J. (2002). Definitional skill in school-age children with specific language impairment. *J Commun Disord*, 35(3), 241-259.
- Marino, B.S., Lipkin, P.H., Newburger, J.W., Peacock, G., Gerdes, M., Gaynor, J.W., Mussatto, K.A., Uzark, K., Goldberg, C.S., Johnson, W.H., Jr., Li, J., Smith, S.E.,

- Bellinger, D.C., Mahle, W.T., American Heart Association Congenital Heart Defects Committee, C.o.C.D.i.t.Y.C.o.C.N., & Stroke, C. (2012). Neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease: evaluation and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation, 126*(9), 1143-1172..
- Martin, G.E., Klusek, J., Estigarribia, B., & Roberts, J.E. (2009). Language Characteristics of Individuals with Down Syndrome. *Top Lang Disord, 29*(2), 112-132.
- Martinez, C., Carneiro, L., Vernier, L., Cesa, C., Guardiola, A., & Vidor, D. (2014). Language in children with neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Int Arch Otorhinolaryngol, 18*(3), 255-259.
- Massinen, S., Hokkanen, M.E., Matsson, H., Tammimies, K., Tapia-Paez, I., Dahlstrom-Heuser, V., Kuja-Panula, J., Burghoorn, J., Jeppsson, K.E., Swoboda, P., Peyrard-Janvid, M., Toftgard, R., Castren, E., & Kere, J. (2011). Increased expression of the dyslexia candidate gene DCDC2 affects length and signaling of primary cilia in neurons. *PLoS One, 6*(6), e20580.
- McCabe, K., Rich, D., Loughland, C.M., Schall, U., & Campbell, L.E. (2011). Visual scanpath abnormalities in 22q11.2 deletion syndrome: is this a face specific deficit? *Psychiatry Res, 189*(2), 292-298.
- McClure, C.D., Johnston, J.K., Fitts, J.A., Cortes, J., Zuppan, C.W., Chinnock, R.E., & Ashwal, S. (2006). Postmortem intracranial neuropathology in children following cardiac transplantation. *Pediatr Neurol, 35*(2), 107-113.
- McDonald-McGinn, D.M., Fahiminiya, S., Revil, T., Nowakowska, B.A., Suhl, J., Bailey, A., Mlynarski, E., Lynch, D.R., Yan, A.C., Bilaniuk, L.T., Sullivan, K.E., Warren, S.T., Emanuel, B.S., Vermeesch, J.R., Zackai, E.H., & Jerome-Majewska, L.A. (2013). Hemizygous mutations in SNAP29 unmask autosomal recessive conditions and contribute to atypical findings in patients with 22q11.2DS. *J Med Genet, 50*(2), 80-90.
- McDonald-McGinn, D.M., Kirschner, R., Goldmuntz, E., Sullivan, K., Eicher, P., Gerdes, M., Moss, E., Solot, C., Wang, P., Jacobs, I., Handler, S., Knightly, C., Heher, K., Wilson, M., Ming, J.E., Grace, K., Driscoll, D., Pasquariello, P., Randall, P.,

- Larossa, D., Emanuel, B.S., & Zackai, E.H. (1999). The Philadelphia story: the 22q11.2 deletion: report on 250 patients. *Genet Couns, 10*(1), 11-24.
- McDonald-McGinn, D.M., Sullivan, K.E., Marino, B., Philip, N., Swillen, A., Vorstman, J.A., Zackai, E.H., Emanuel, B.S., Vermeesch, J.R., Morrow, B.E., Scambler, P.J., & Bassett, A.S. (2015). 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers, 1*, 15071.
- Meechan, D.W., Maynard, T.M., Tucker, E.S., & LaMantia, A.S. (2011). Three phases of DiGeorge/22q11 deletion syndrome pathogenesis during brain development: patterning, proliferation, and mitochondrial functions of 22q11 genes. *Int J Dev Neurosci, 29*(3), 283-294.
- Melges, F.T., Bowlby, J. (1969). Types of hopelessness in psychopathological process. *Arch Gen Psychiatry, 20*(6), 690-699.
- Menard, C., Pfau, M.L., Hodes, G.E., Kana, V., Wang, V.X., Bouchard, S., Takahashi, A., Flanigan, M.E., Aleyasin, H., LeClair, K.B., Janssen, W.G., Labonte, B., Parise, E.M., Lorsch, Z.S., Golden, S.A., Heshmati, M., Tamminga, C., Turecki, G., Campbell, M., Fayad, Z.A., Tang, C.Y., Merad, M., & Russo, S.J. (2017). Social stress induces neurovascular pathology promoting depression. *Nat Neurosci, 20*(12), 1752-1760.
- Meng, H., Powers, N.R., Tang, L., Cope, N.A., Zhang, P.X., Fuleihan, R., Gibson, C., Page, G.P., & Gruen, J.R. (2011). A dyslexia-associated variant in DCDC2 changes gene expression. *Behav Genet, 41*(1), 58-66.
- Merico, D., Costain, G., Butcher, N.J., Warnica, W., Ogura, L., Alfred, S.E., Brzustowicz, L.M., & Bassett, A.S. (2014). MicroRNA Dysregulation, Gene Networks, and Risk for Schizophrenia in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Front Neurol, 5*, 238.
- Mervis, C.B., & Becerra, A.M. (2007). Language and communicative development in Williams syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev, 13*(1), 3-15.
- Mervis, C.B., & Velleman, S.L. (2011). Children with Williams Syndrome: Language, Cognitive, and Behavioral Characteristics and their Implications for Intervention. *Perspect Lang Learn Educ, 18*(3), 98-107.
- Mesulam, M.M. (1990). Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Ann Neurol, 28*(5), 597-613.



- Metzger, C.D., Eckert, U., Steiner, J., Sartorius, A., Buchmann, J.E., Stadler, J., Tempelmann, C., Speck, O., Bogerts, B., Abler, B., & Walter, M. (2010). High field fMRI reveals thalamocortical integration of segregated cognitive and emotional processing in mediodorsal and intralaminar thalamic nuclei. *Front Neuroanat*, *4*, 138.
- Miller, C., Matic, I., Maier, K.C., Schwalb, B., Roether, S., Strasser, K., Tresch, A., Mann, M., & Cramer, P. (2012). Mediator phosphorylation prevents stress response transcription during non-stress conditions. *J Biol Chem*, *287*(53), 44017-44026.
- Mirnics, K., Middleton, F.A., Marquez, A., Lewis, D.A., & Levitt, P. (2000). Molecular characterization of schizophrenia viewed by microarray analysis of gene expression in prefrontal cortex. *Neuron*, *28*(1), 53-67.
- Mitnick, R.J., Bello, J.A., & Shprintzen, R.J. (1994). Brain anomalies in velo-cardio-facial syndrome. *Am J Med Genet*, *54*(2), 100-106.
- Mitsubuchi, H., Nakamura, K., Matsumoto, S., & Endo, F. (2008). Inborn errors of proline metabolism. *J Nutr*, *138*(10), 2016S-2020S.
- Mohamed, S.A., Hanke, T., Schlueter, C., Bullerdiek, J., & Sievers, H.H. (2005). Ubiquitin fusion degradation 1-like gene dysregulation in bicuspid aortic valve. *J Thorac Cardiovasc Surg*, *130*(6), 1531-1536.
- Monteiro, F.P., Vieira, T.P., Sgardioli, I.C., Molck, M.C., Damiano, A.P., Souza, J., Monlleo, I.L., Fontes, M.I., Fett-Conte, A.C., Felix, T.M., Leal, G.F., Ribeiro, E.M., Banzato, C.E., Dantas Cde, R., Lopes-Cendes, I., & Gil-da-Silva-Lopes, V.L. (2013). Defining new guidelines for screening the 22q11.2 deletion based on a clinical and dysmorphic evaluation of 194 individuals and review of the literature. *Eur J Pediatr*, *172*(7), 927-945.
- Moss, E.M., Batshaw, M.L., Solot, C.B., Gerdes, M., McDonald-McGinn, D.M., Driscoll, D.A., Emanuel, B.S., Zackai, E.H., & Wang, P.P. (1999). Psychoeducational profile of the 22q11.2 microdeletion: A complex pattern. *J Pediatr*, *134*(2), 193-198.
- Mugikura, S.I., Katoh, A., Watanabe, S., Kimura, M., & Kajiwara, K. (2016). Abnormal gait, reduced locomotor activity and impaired motor coordination in Dgcr2-deficient mice. *Biochem Biophys Res*, *5*, 120-126.

- Muhlhausen, C., Salomons, G.S., Lukacs, Z., Struys, E.A., van der Knaap, M.S., Ullrich, K., & Santer, R. (2014). Combined D2-/L2-hydroxyglutaric aciduria (SLC25A1 deficiency): clinical course and effects of citrate treatment. *J Inherit Metab Dis*, *37*(5), 775-781.
- Mukai, J., Liu, H., Burt, R.A., Swor, D.E., Lai, W.S., Karayiorgou, M., & Gogos, J.A. (2004). Evidence that the gene encoding ZDHHC8 contributes to the risk of schizophrenia. *Nat Genet*, *36*(7), 725-731.
- Muldoon, M., Ousley, O.Y., Kobrynski, L.J., Patel, S., Oster, M.E., Fernandez-Carriba, S., Cubells, J.F., Coleman, K., & Pearce, B.D. (2015). The effect of hypocalcemia in early childhood on autism-related social and communication skills in patients with 22q11 deletion syndrome. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, *265*(6), 519-524.
- Murray, L., Cooper, P. (1997). Effects of postnatal depression on infant development. *Arch Dis Child*, *77*(2), 99-101.
- Mussatto, K.A., Hoffmann, R., Hoffman, G., Tweddell, J.S., Bear, L., Cao, Y., Tanem, J., & Brosig, C. (2015). Risk Factors for Abnormal Developmental Trajectories in Young Children With Congenital Heart Disease. *Circulation*, *132*(8), 755-761.
- Mutharasan, R.K., Nagpal, V., Ichikawa, Y., & Ardehali, H. (2011). microRNA-210 is upregulated in hypoxic cardiomyocytes through Akt- and p53-dependent pathways and exerts cytoprotective effects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, *301*(4), H1519-1530.
- Mycielska, M.E., Patel, A., Rizaner, N., Mazurek, M.P., Keun, H., Patel, A., Ganapathy, V., & Djamgoz, M.B. (2009). Citrate transport and metabolism in mammalian cells: prostate epithelial cells and prostate cancer. *Bioessays*, *31*(1), 10-20.
- Nahorski, M.S., Al-Gazali, L., Hertecant, J., Owen, D.J., Borner, G.H., Chen, Y.C., Benn, C.L., Carvalho, O.P., Shaikh, S.S., Phelan, A., Robinson, M.S., Royle, S.J., & Woods, C.G. (2015). A novel disorder reveals clathrin heavy chain-22 is essential for human pain and touch development. *Brain*, *138*(Pt 8), 2147-2160.
- Nashun, B., Hill, P.W., Smallwood, S.A., Dharmalingam, G., Amouroux, R., Clark, S.J., Sharma, V., Ndjetehe, E., Pelczar, P., Festenstein, R.J., Kelsey, G., & Hajkova, P. (2015). Continuous Histone Replacement by Hira Is Essential for Normal

- Transcriptional Regulation and De Novo DNA Methylation during Mouse Oogenesis. *Mol Cell*, 60(4), 611-625.
- Nation, K. (2014). Lexical learning and lexical processing in children with developmental language impairments. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 369(1634), 20120387.
- Newburger, J.W., Wypij, D., Bellinger, D.C., du Plessis, A.J., Kuban, K.C., Rappaport, L.A., Almirall, D., Wessel, D.L., Jonas, R.A., & Wernovsky, G. (2003). Length of stay after infant heart surgery is related to cognitive outcome at age 8 years. *J Pediatr*, 143(1), 67-73.
- Newman, A.J., Supalla, T., Hauser, P.C., Newport, E.L., & Bavelier, D. (2010). Prosodic and narrative processing in American Sign Language: an fMRI study. *Neuroimage*, 52(2), 669-676.
- Niarchou, M., Zammit, S., van Goozen, S.H., Thapar, A., Tierling, H.M., Owen, M.J., & van den Bree, M.B. (2014). Psychopathology and cognition in children with 22q11.2 deletion syndrome. *Br J Psychiatry*, 204(1), 46-54.
- Niklasson, L., Rasmussen, P., Oskarsdottir, S., & Gillberg, C. (2009). Autism, ADHD, mental retardation and behavior problems in 100 individuals with 22q11 deletion syndrome. *Res Dev Disabil*, 30(4), 763-773.
- Nip, I.S., Green, J. R., Marx, D. B. (2011). The co-emergence of cognition, language, and speech motor control in early development: a longitudinal correlation study. *J Commun Disord*, 44(2), 149-160.
- Nip, I.S.B., Wilson, E.M., Kearney, L. (2018). Spatial Characteristics of Jaw Movements During Chewing in Children with Cerebral Palsy: A Pilot Study. *Dysphagia*, 33(1), 33-40.
- Nokelainen, P., & Flint, J. (2002). Genetic effects on human cognition: lessons from the study of mental retardation syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 72(3), 287-296.
- Norbury, C.F. (2005). Barking up the wrong tree? Lexical ambiguity resolution in children with language impairments and autistic spectrum disorders. *J Exp Child Psychol*, 90(2), 142-171.

- Norkett, E.M., Lincoln, S.H., Gonzalez-Heydrich, J., & D'Angelo, E.J. (2017). Social cognitive impairment in 22q11 deletion syndrome: A review. *Psychiatry Res*, *253*, 99-106.
- Nota, B., Struys, E.A., Pop, A., Jansen, E.E., Fernandez Ojeda, M.R., Kanhai, W.A., Kranendijk, M., van Dooren, S.J., Bevova, M.R., Sistermans, E.A., Nieuwint, A.W., Barth, M., Ben-Omran, T., Hoffmann, G.F., de Lonlay, P., McDonald, M.T., Meberg, A., Muntau, A.C., Nuoffer, J.M., Parini, R., Read, M.H., Renneberg, A., Santer, R., Strahleck, T., van Schaftingen, E., van der Knaap, M.S., Jakobs, C., & Salomons, G.S. (2013). Deficiency in SLC25A1, encoding the mitochondrial citrate carrier, causes combined D-2- and L-2-hydroxyglutaric aciduria. *Am J Hum Genet*, *92*(4), 627-631.
- Olszewski, A.K., Radoeva, P.D., Fremont, W., Kates, W.R., & Antshel, K.M. (2014). Is child intelligence associated with parent and sibling intelligence in individuals with developmental disorders? An investigation in youth with 22q11.2 deletion (velo-cardio-facial) syndrome. *Res Dev Disabil*, *35*(12), 3582-3590.
- Onnis, L. (2017). Caregiver communication to the child as moderator and mediator of genes for language. *Behav Brain Res*, *325*(Pt B), 197-202.
- Owen, M.J., & Doherty, J.L. (2016). What can we learn from the high rates of schizophrenia in people with 22q11.2 deletion syndrome? *World Psychiatry*, *15*(1), 23-25.
- Paganelli, V., Giordano, M., Meazza, C., Schena, L., & Bozzola, M. (2017). An intragenic deletion within CTNNA2 intron 7 in a boy with short stature and speech delay: A case report. *SAGE Open Med Case Rep*, *5*, 2050313X17693967.
- Pagnamenta, A.T., Howard, M.F., Wisniewski, E., Popitsch, N., Knight, S.J., Keays, D.A., Quaghebeur, G., Cox, H., Cox, P., Balla, T., Taylor, J.C., & Kini, U. (2015). Germline recessive mutations in PI4KA are associated with perisylvian polymicrogyria, cerebellar hypoplasia and arthrogryposis. *Hum Mol Genet*, *24*(13), 3732-3741.
- Palmieri, F. (2004). The mitochondrial transporter family (SLC25): physiological and pathological implications. *Pflugers Arch*, *447*(5), 689-709.

- Palumbo, O., D'Agruma, L., Minenna, A.F., Palumbo, P., Stallone, R., Palladino, T., Zelante, L., & Carella, M. (2013). 3p14.1 de novo microdeletion involving the FOXP1 gene in an adult patient with autism, severe speech delay and deficit of motor coordination. *Gene*, *516*(1), 107-113.
- Pan, P.Y., Cai, Q., Lin, L., Lu, P.H., Duan, S., & Sheng, Z.H. (2005). SNAP-29-mediated modulation of synaptic transmission in cultured hippocampal neurons. *J Biol Chem*, *280*(27), 25769-25779.
- Pan, Y., Wang, Z.G., Liu, X.Y., Zhao, H., Zhou, N., Zheng, G.F., Qiu, X.B., Li, R.G., Yuan, F., Shi, H.Y., Hou, X.M., & Yang, Y.Q. (2015). A Novel TBX1 Loss-of-Function Mutation Associated with Congenital Heart Disease. *Pediatr Cardiol*, *36*(7), 1400-1410.
- Panić, M. (2015). Uticaj fonoloske razvijenosti na sposobnost citanja. *Nastava i vaspitanje*, *65*(4), 769-779.
- Paronett, E.M., Meechan, D.W., Karpinski, B.A., LaMantia, A.S., & Maynard, T.M. (2015). Ranbp1, Deleted in DiGeorge/22q11.2 Deletion Syndrome, is a Microcephaly Gene That Selectively Disrupts Layer 2/3 Cortical Projection Neuron Generation. *Cereb Cortex*, *25*(10), 3977-3993.
- Paylor, R., Glaser, B., Mupo, A., Ataliotis, P., Spencer, C., Sobotka, A., Sparks, C., Choi, C.H., Oghalai, J., Curran, S., Murphy, K.C., Monks, S., Williams, N., O'Donovan, M.C., Owen, M.J., Scambler, P.J., & Lindsay, E. (2006). Tbx1 haploinsufficiency is linked to behavioral disorders in mice and humans: implications for 22q11 deletion syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *103*(20), 7729-7734.
- Perrino, F., Licchelli, S., Serra, G., Piccini, G., Caciolo, C., Pasqualetti, P., Cirillo, F., Leoni, C., Digilio, M.C., Zampino, G., Tartaglia, M., Alfieri, P., & Vicari, S. (2018). Psychopathological features in Noonan syndrome. *Eur J Paediatr Neurol*, *22*(1), 170-177.
- Persson, C., Friman, V., Oskarsdottir, S., & Jonsson, R. (2012). Speech and hearing in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*, *158A*(12), 3071-3079.

- Persson, C., Laakso, K., Edwardsson, H., Lindblom, J., & Hartelius, L. (2017). Signs of dysarthria in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*, *173*(3), 618-626.
- Persson, C., Lohmander, A., & Elander, A. (2006a). Speech in children with an isolated cleft palate: A longitudinal perspective. *Cleft Palate Craniofac J*, *43*(3), 295-309.
- Persson, C., Lohmander, A., Jonsson, R., Oskarsdottir, S., & Soderpalm, E. (2003). A prospective cross-sectional study of speech in patients with the 22q11 deletion syndrome. *J Commun Disord*, *36*(1), 13-47.
- Persson, C., Niklasson, L., Oskarsdottir, S., Johansson, S., Jonsson, R., & Soderpalm, E. (2006b). Language skills in 5-8-year-old children with 22q11 deletion syndrome. *Int J Lang Commun Disord*, *41*(3), 313-333..
- Peter, B., Matsushita, M., Oda, K., & Raskind, W. (2014). De novo microdeletion of BCL11A is associated with severe speech sound disorder. *Am J Med Genet A*, *164A*(8), 2091-2096.
- Petty, K. (2016). *Developmental milestones of young children* (rev. edn). St Paul: MN: Redleaf Press.
- Pfuhl, T., Durr, M., Spurk, A., Schwalbert, B., Nord, R., Mysliwietz, J., Kremmer, E., & Grasser, F.A. (2005). Biochemical characterisation of the proteins encoded by the DiGeorge critical region 6 (DGCR6) genes. *Hum Genet*, *117*(1), 70-80.
- Phelan, K., & McDermid, H.E. (2012). The 22q13.3 Deletion Syndrome (Phelan-McDermid Syndrome). *Mol Syndromol*, *2*(3-5), 186-201.
- Philippe, C., Amsallem, D., Francannet, C., Lambert, L., Saunier, A., Verneau, F., & Jonveaux, P. (2010). Phenotypic variability in Rett syndrome associated with FOXP1 mutations in females. *J Med Genet*, *47*(1), 59-65.
- Piaget, J. (1977). *Epistemology and psychology of functions*. Dordrecht, Netherlands: D. Reidel Publishing Company.
- Piaget, J., & Inhelder, B. (1986). *A psicologia da criança [The psychology of the child]*. São Paulo: Difel (Original work published 1966).

- Pierpont, E.I., Ellis Weismer, S., Roberts, A.E., Tworog-Dube, E., Pierpont, M.E., Mendelsohn, N.J., & Seidenberg, M.S. (2010). The language phenotype of children and adolescents with Noonan syndrome. *J Speech Lang Hear Res*, 53(4), 917-932.
- Pijaže, J., & Inhelder, B. (1978). Intelektualni razvoj deteta (pp. 30-40). Beograd: ZUNS.
- Pinker, S. (1994). On language. *J Cogn Neurosci*, 6(1), 92-98.
- Plaiasu, V. (2017). Down Syndrome - Genetics and Cardiogenetics. *Maedica (Buchar)*, 12(3), 208-213.
- Prasad, R., Chan, L.F., Hughes, C.R., Kaski, J.P., Kowalczyk, J.C., Savage, M.O., Peters, C.J., Nathwani, N., Clark, A.J., Storr, H.L., & Metherell, L.A. (2014). Thioredoxin Reductase 2 (TXNRD2) mutation associated with familial glucocorticoid deficiency (FGD). *J Clin Endocrinol Metab*, 99(8), E1556-1563.
- Purser, H.R., Thomas, M.S., Snoxall, S., Mareschal, D., & Karmiloff-Smith, A. (2011). Definitions versus categorization: assessing the development of lexico-semantic knowledge in Williams syndrome. *Int J Lang Commun Disord*, 46(3), 361-373.
- Rakonjac, M., Čuturilo, G., Stevanovic, M., Jelacic, Lj., Subotic, M., Jovanovic, I., & Drakulic, D. . (2016). Differences in speech and language abilities between children with 22q11.2 deletion syndrome and children with phenotypic features of 22q11.2 deletion syndrome but without microdeletion. *Research in developmental disabilities*, 55, 322-329.
- Raux, G., Bumsel, E., Hecketsweiler, B., van Amelsvoort, T., Zinkstok, J., Manouvrier-Hanu, S., Fantini, C., Breviere, G.M., Di Rosa, G., Pustorino, G., Vogels, A., Swillen, A., Legallic, S., Bou, J., Opolczynski, G., Drouin-Garraud, V., Lemarchand, M., Philip, N., Gerard-Desplanches, A., Carlier, M., Philippe, A., Nolen, M.C., Heron, D., Sarda, P., Lacombe, D., Coizet, C., Alembik, Y., Layet, V., Afenjar, A., Hannequin, D., Demily, C., Petit, M., Thibaut, F., Frebourg, T., & Campion, D. (2007). Involvement of hyperprolinemia in cognitive and psychiatric features of the 22q11 deletion syndrome. *Hum Mol Genet*, 16(1), 83-91.
- Ravassard, P., Cote, F., Grondin, B., Bazinet, M., Mallet, J., & Aubry, M. (1999). ZNF74, a gene deleted in DiGeorge syndrome, is expressed in human neural crest-derived tissues and foregut endoderm epithelia. *Genomics*, 62(1), 82-85.

- Reuter, M.S., Krumbiegel, M., Schluter, G., Ekici, A.B., Reis, A., & Zweier, C. (2017). Haploinsufficiency of NR4A2 is associated with a neurodevelopmental phenotype with prominent language impairment. *Am J Med Genet A*, 173(8), 2231-2234.
- Robin, N.H., & Shprintzen, R.J. (2005). Defining the clinical spectrum of deletion 22q11.2. *J Pediatr*, 147(1), 90-96.
- Robinson, G.E., Fernald, R.D., & Clayton, D.F. (2008). Genes and social behavior. *Science*, 322(5903), 896-900.
- Robinson, R.J. (1991). Causes and associations of severe and persistent specific speech and language disorders in children. *Dev Med Child Neurol*, 33(11), 943-962.
- Rodemoyer, A., Kibiryeve, N., Bair, A., Marshall, J., O'Brien, J.E., Jr., & Bittel, D.C. (2014). A tissue-specific gene expression template portrays heart development and pathology. *Hum Genomics*, 8, 6.
- Rodrigues, S.M., Saslow, L.R., Garcia, N., John, O.P., & Keltner, D. (2009). Oxytocin receptor genetic variation relates to empathy and stress reactivity in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(50), 21437-21441.
- Roelofs, R.L., Janssen, N., Wingbermuehle, E., Kessels, R.P., & Egger, J.I. (2016). Intellectual development in Noonan syndrome: a longitudinal study. *Brain Behav*, 6(7), e00479.
- Roizen, N.J., Antshel, K.M., Fremont, W., AbdulSabur, N., Higgins, A.M., Shprintzen, R.J., & Kates, W.R. (2007). 22q11.2DS deletion syndrome: developmental milestones in infants and toddlers. *J Dev Behav Pediatr*, 28(2), 119-124.
- Rosen, S., Wise, R. J., Chadha, S., Conway, E. J., Scott, S. K. (2011). Hemispheric asymmetries in speech perception: sense, nonsense and modulations. *PLoS One*, 6(9), e24672.
- Rossetti, L. (1991). Communication assessment. Birth to 36 months. *ASHA*, 33(4), 45-46, 49.
- Rossi, N.F., Garayzabal Heinze, E., Giacheti, C.M., Goncalves, O.F., & Sampaio, A. (2012). Psycholinguistic abilities of children with Williams syndrome. *Res Dev Disabil*, 33(3), 819-824.



- Rudolph C, R.A., Lister GE,. (2011). *Rudolph's Pediatrics* (22nd edn. ed.): New York, NY: McGraw-Hill Professional.
- Ryan, A.K., Goodship, J.A., Wilson, D.I., Philip, N., Levy, A., Seidel, H., Schuffenhauer, S., Oechsler, H., Belohradsky, B., Prieur, M., Aurias, A., Raymond, F.L., Clayton-Smith, J., Hatchwell, E., McKeown, C., Beemer, F.A., Dallapiccola, B., Novelli, G., Hurst, J.A., Ignatius, J., Green, A.J., Winter, R.M., Brueton, L., Brondum-Nielsen, K., Scambler, P.J., & et al. (1997). Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet*, *34*(10), 798-804.
- Sato, E., Ohsawa, I., Kataoka, J., Miwa, M., Tsukagoshi, F., Sato, J., Oshida, Y., & Sato, Y. (2003). Socio-psychological problems of patients with late adolescent onset type 1 diabetes--analysis by qualitative research. *Nagoya J Med Sci*, *66*(1-2), 21-29.
- Saul, R.A., & Tarleton, J.C. (1993). FMR1-Related Disorders. In M.P. Adam, H.H. Ardinger, R.A. Pagon, S.E. Wallace, L.J.H. Bean, K. Stephens & A. Amemiya (Eds.), *GeneReviews*((R)). Seattle (WA).
- Scheggia, D., Sannino, S., Scattoni, M.L., & Papaleo, F. (2012). COMT as a drug target for cognitive functions and dysfunctions. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, *11*(3), 209-221.
- Scherer, N.J., D'Antonio, L.L., & Kalbfleisch, J.H. (1999). Early speech and language development in children with velocardiofacial syndrome. *Am J Med Genet*, *88*(6), 714-723.
- Schiano, C., Casamassimi, A., Vietri, M.T., Rienzo, M., & Napoli, C. (2014). The roles of mediator complex in cardiovascular diseases. *Biochim Biophys Acta*, *1839*(6), 444-451.
- Schneider, M., Van der Linden, M., Glaser, B., Rizzi, E., Dahoun, S.P., Hinard, C., Bartoloni, L., Antonarakis, S.E., Debbane, M., & Eliez, S. (2012). Preliminary structure and predictive value of attenuated negative symptoms in 22q11.2 deletion syndrome. *Psychiatry Res*, *196*(2-3), 277-284.
- Schofield, C.M., Hsu, R., Barker, A.J., Gertz, C.C., Blelloch, R., & Ullian, E.M. (2011). Monoallelic deletion of the microRNA biogenesis gene *Dgcr8* produces deficits in

- the development of excitatory synaptic transmission in the prefrontal cortex. *Neural Dev*, 6, 11.
- Schroeder, S.R., Marian, V. (2017). Cognitive Consequences of Trilingualism. *Int J Billing*, 21(6), 754-773.
- Schumacher, J., Anthoni, H., Dahdouh, F., Konig, I.R., Hillmer, A.M., Kluck, N., Manthey, M., Plume, E., Warnke, A., Remschmidt, H., Hulsmann, J., Cichon, S., Lindgren, C.M., Propping, P., Zucchelli, M., Ziegler, A., Peyrard-Janvid, M., Schulte-Korne, G., Nothen, M.M., & Kere, J. (2006). Strong genetic evidence of DCDC2 as a susceptibility gene for dyslexia. *Am J Hum Genet*, 78(1), 52-62.
- Selas, M., & Helland, W.A. (2016). Pragmatic language impairment in children with Noonan syndrome. *Clin Linguist Phon*, 1-12.
- Shaffer, D.R., Kipp, K., Wood, E., & Willoughby, T. (2009). *Developmental psychology* (Third Canadian Edition ed.). Toronto: Nelson.
- Shaikh, T.H., Kurahashi, H., Saitta, S.C., O'Hare, A.M., Hu, P., Roe, B.A., Driscoll, D.A., McDonald-McGinn, D.M., Zackai, E.H., Budarf, M.L., & Emanuel, B.S. (2000). Chromosome 22-specific low copy repeats and the 22q11.2 deletion syndrome: genomic organization and deletion endpoint analysis. *Hum Mol Genet*, 9(4), 489-501.
- Shashi, V., Keshavan, M., Kaczorowski, J., Schoch, K., Lewandowski, K.E., McConkie-Rosell, A., Hooper, S.R., & Kwapil, T.R. (2010). Socioeconomic status and psychological function in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome: implications for genetic counseling. *J Genet Couns*, 19(5), 535-544.
- Shashi, V., Veerapandiyam, A., Schoch, K., Kwapil, T., Keshavan, M., Ip, E., & Hooper, S. (2012). Social skills and associated psychopathology in children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome: implications for interventions. *J Intellect Disabil Res*, 56(9), 865-878.
- Sheng, L., & McGregor, K.K. (2010). Lexical-semantic organization in children with specific language impairment. *J Speech Lang Hear Res*, 53(1), 146-159.
- Shin, H.D., Park, B.L., Bae, J.S., Park, T.J., Chun, J.Y., Park, C.S., Sohn, J.W., Kim, B.J., Kang, Y.H., Kim, J.W., Kim, K.H., Shin, T.M., & Woo, S.I. (2010). Association of

- ZDHHC8 polymorphisms with smooth pursuit eye movement abnormality. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 153B(6), 1167-1172.
- Shprintzen, R.J. (2000). *Syndrome Identification for Speech-Language Pathology*. San Diego, CA: Singular Publishing/Thomson Learning.
- Shprintzen, R.J. (2008). Velo-cardio-facial syndrome: 30 Years of study. *Dev Disabil Res Rev*, 14(1), 3-10.
- Sibbing, D., Pfeufer, A., Perisic, T., Mannes, A.M., Fritz-Wolf, K., Unwin, S., Sinner, M.F., Gieger, C., Gloeckner, C.J., Wichmann, H.E., Kremmer, E., Schafer, Z., Walch, A., Hinterseer, M., Nabauer, M., Kaab, S., Kastrati, A., Schomig, A., Meitinger, T., Bornkamm, G.W., Conrad, M., & von Beckerath, N. (2011). Mutations in the mitochondrial thioredoxin reductase gene TXNRD2 cause dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*, 32(9), 1121-1133.
- Sim, K., Chan, W.Y., Woon, P.S., Low, H.Q., Lim, L., Yang, G.L., Lee, J., Chong, S.A., Sitoh, Y.Y., Chan, Y.H., Liu, J., Tan, E.C., Williams, H., & Nowinski, W.L. (2012). ARVCF genetic influences on neurocognitive and neuroanatomical intermediate phenotypes in Chinese patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 73(3), 320-326.
- Sirotkin, H., O'Donnell, H., DasGupta, R., Halford, S., St Jore, B., Puech, A., Parimoo, S., Morrow, B., Skoultchi, A., Weissman, S.M., Scambler, P., & Kucherlapati, R. (1997). Identification of a new human catenin gene family member (ARVCF) from the region deleted in velo-cardio-facial syndrome. *Genomics*, 41(1), 75-83.
- Sivapalaratnam, S., Westbury, S.K., Stephens, J.C., Greene, D., Downes, K., Kelly, A.M., Lentaigne, C., Astle, W.J., Huizinga, E.G., Nurden, P., Papadia, S., Peerlinck, K., Penkett, C.J., Perry, D.J., Roughley, C., Simeoni, I., Stirrups, K., Hart, D.P., Tait, R.C., Mumford, A.D., BioResource, N., Laffan, M.A., Freson, K., Ouwehand, W.H., Kunishima, S., & Turro, E. (2017). Rare variants in GP1BB are responsible for autosomal dominant macrothrombocytopenia. *Blood*, 129(4), 520-524.
- Skipper, J.I., Goldin-Meadow, S., Nusbaum, H. C., Small, S. L. (2007). Speech-associated gestures, Broca's area, and the human mirror system. *Brain Lang*, 101(3), 260-277.

- Snyder, W. (2014). Universal Grammar and language development. (The Encyclopedia of Language Development. ed., pp. 651-654).
- Solot, C., Gerdes, M., & Wang, P. (1998). Developmental profiles of preschool patients with 22q11.2 deletion *Fourth Annual Velo-Cardio-Facial Education Foundation meeting*. Boston, MA.
- Solot, C.B., Gerdes, M., Kirschner, R.E., McDonald-McGinn, D.M., Moss, E., Woodin, M., Aleman, D., Zackai, E.H., & Wang, P.P. (2001). Communication issues in 22q11.2 deletion syndrome: children at risk. *Genet Med*, 3(1), 67-71.
- Solot, C.B., Knightly, C., Handler, S.D., Gerdes, M., McDonald-McGinn, D.M., Moss, E., Wang, P., Cohen, M., Randall, P., Larossa, D., & Driscoll, D.A. (2000). Communication disorders in the 22Q11.2 microdeletion syndrome. *J Commun Disord*, 33(3), 187-203; quiz 203-184.
- Son, J.H., Kawamata, H., Yoo, M.S., Kim, D.J., Lee, Y.K., Kim, S., Dawson, T.M., Zhang, H., Sulzer, D., Yang, L., Beal, M.F., Degiorgio, L.A., Chun, H.S., Baker, H., & Peng, C. (2005). Neurotoxicity and behavioral deficits associated with Septin 5 accumulation in dopaminergic neurons. *J Neurochem*, 94(4), 1040-1053.
- Sonuga-Barke, E.J., Lamparelli, M., Stevenson, J., Thompson, M., & Henry, A. (1994). Behaviour problems and pre-school intellectual attainment: the associations of hyperactivity and conduct problems. *J Child Psychol Psychiatry*, 35(5), 949-960.
- Sperandio, M.P., Borsani, G., Incerti, B., Zollo, M., Rossi, E., Zuffardi, O., Castaldo, P., Tagliatalata, M., Andria, G., & Sebastio, G. (1998). The gene encoding a cationic amino acid transporter (SLC7A4) maps to the region deleted in the velocardiofacial syndrome. *Genomics*, 49(2), 230-236.
- Sprecher, E., Ishida-Yamamoto, A., Mizrahi-Koren, M., Rapaport, D., Goldsher, D., Indelman, M., Topaz, O., Chefetz, I., Keren, H., O'Brien T, J., Bercovich, D., Shalev, S., Geiger, D., Bergman, R., Horowitz, M., & Mandel, H. (2005). A mutation in SNAP29, coding for a SNARE protein involved in intracellular trafficking, causes a novel neurocutaneous syndrome characterized by cerebral dysgenesis, neuropathy, ichthyosis, and palmoplantar keratoderma. *Am J Hum Genet*, 77(2), 242-251.

- Spruijt, N.E., Vorstman, J.A., Kon, M., & Mink van der Molen, A.B. (2014). Self-reported speech problems in adolescents and young adults with 22q11.2 deletion syndrome: a cross-sectional cohort study. *Arch Plast Surg*, 41(5), 472-479.
- Squarcione, C., Torti, M.C., Di Fabio, F., & Biondi, M. (2013). 22q11 deletion syndrome: a review of the neuropsychiatric features and their neurobiological basis. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 9, 1873-1884.
- Stachon, A.C., Baskin, B., Smith, A.C., Shugar, A., Cytrynbaum, C., Fishman, L., Mendoza-Londono, R., Klatt, R., Teebi, A., Ray, P.N., & Weksberg, R. (2007). Molecular diagnosis of 22q11.2 deletion and duplication by multiplex ligation dependent probe amplification. *Am J Med Genet A*, 143A(24), 2924-2930.
- Stark, K.L., Xu, B., Bagchi, A., Lai, W.S., Liu, H., Hsu, R., Wan, X., Pavlidis, P., Mills, A.A., Karayiorgou, M., & Gogos, J.A. (2008). Altered brain microRNA biogenesis contributes to phenotypic deficits in a 22q11-deletion mouse model. *Nat Genet*, 40(6), 751-760.
- Stegmaier, M., Yang, B., Yoo, J.S., Huang, B., Shen, M., Yu, S., Luo, Y., & Scheller, R.H. (1998). Three novel proteins of the syntaxin/SNAP-25 family. *J Biol Chem*, 273(51), 34171-34179.
- Stevanković, M., Radičević, V., & Juliusb, I. (1993). Primena testa za izdiferenciranost oralne praksije *Defektološka teorija i praksa*, 36, 77-80;.
- Strauss, K.A., Puffenberger, E.G., Huentelman, M.J., Gottlieb, S., Dobrin, S.E., Parod, J.M., Stephan, D.A., & Morton, D.H. (2006). Recessive symptomatic focal epilepsy and mutant contactin-associated protein-like 2. *N Engl J Med*, 354(13), 1370-1377.
- Stuppia, L., Antonucci, I., Palka, G., & Gatta, V. (2012). Use of the MLPA assay in the molecular diagnosis of gene copy number alterations in human genetic diseases. *Int J Mol Sci*, 13(3), 3245-3276.
- Subota, N. (2003). *Dečji crtež - govorno-jezički razvoj i kognitivno funkcionisanje*. Beograd: Zadužbina Andrejević.
- Suzuki, G., Harper, K.M., Hiramoto, T., Sawamura, T., Lee, M., Kang, G., Tanigaki, K., Buell, M., Geyer, M.A., Trimble, W.S., Agatsuma, S., & Hiroi, N. (2009). Sept5

- deficiency exerts pleiotropic influence on affective behaviors and cognitive functions in mice. *Hum Mol Genet*, 18(9), 1652-1660.
- Swart, M., Bruggeman, R., Laroi, F., Alizadeh, B.Z., Kema, I., Kortekaas, R., Wiersma, D., & Aleman, A. (2011). COMT Val158Met polymorphism, verbalizing of emotion and activation of affective brain systems. *Neuroimage*, 55(1), 338-344.
- Swillen, A. (2016). The importance of understanding cognitive trajectories: the case of 22q11.2 deletion syndrome. *Curr Opin Psychiatry*, 29(2), 133-137.
- Swillen, A., & McDonald-McGinn, D. (2015). Developmental trajectories in 22q11.2 deletion. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 169(2), 172-181.
- Swillen, A., Vandeputte, L., Cracco, J., Maes, B., Ghesquiere, P., Devriendt, K., & Fryns, J.P. (1999). Neuropsychological, learning and psychosocial profile of primary school aged children with the velo-cardio-facial syndrome (22q11 deletion): evidence for a nonverbal learning disability? *Child Neuropsychol*, 5(4), 230-241.
- Taipale, M., Kaminen, N., Nopola-Hemmi, J., Haltia, T., Myllyluoma, B., Lyytinen, H., Muller, K., Kaaranen, M., Lindsberg, P.J., Hannula-Jouppi, K., & Kere, J. (2003). A candidate gene for developmental dyslexia encodes a nuclear tetratricopeptide repeat domain protein dynamically regulated in brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(20), 11553-11558.
- Tang, K.L., Antshel, K.M., Fremont, W.P., & Kates, W.R. (2015). Behavioral and Psychiatric Phenotypes in 22q11.2 Deletion Syndrome. *J Dev Behav Pediatr*, 36(8), 639-650.
- Tartaglia, N., Cordeiro, L., Howell, S., Wilson, R., & Janusz, J. (2010). The spectrum of the behavioral phenotype in boys and adolescents 47,XXY (Klinefelter syndrome). *Pediatr Endocrinol Rev*, 8 Suppl 1, 151-159.
- Teltsh, O., Kanyas-Sarner, K., Rigbi, A., Greenbaum, L., Lerer, B., & Kohn, Y. (2012). Oxytocin and vasopressin genes are significantly associated with schizophrenia in a large Arab-Israeli pedigree. *Int J Neuropsychopharmacol*, 15(3), 309-319.
- ten Hoeve, J., Morris, C., Heisterkamp, N., & Groffen, J. (1993). Isolation and chromosomal localization of CRKL, a human crk-like gene. *Oncogene*, 8(9), 2469-2474.

- Thompson, R.A. (2010). Feeling and understanding through the prism of relationships. *Calkins S D. & Bell MA. Moral personality, identity, and character: Prospects for a new field of study*: New York, NY: Cambridge University Press.
- Tokuyasu, T.A., Cotter, P.D., Segraves, R., Harris, J., Elder, M.E., Gonzales, M., Pinkel, D., Albertson, D.G., & Rauen, K.A. (2007). Detection of single clone deletions using array CGH: identification of submicroscopic deletions in the 22q11.2 deletion syndrome as a model system. *Am J Med Genet A*, *143A*(9), 925-932.
- Tomasello, M., & Carpenter, M. (2007). Shared intentionality. *Dev Sci*, *10*(1), 121-125.
- Tost, H., Kolachana, B., Hakimi, S., Lemaitre, H., Verchinski, B.A., Mattay, V.S., Weinberger, D.R., & Meyer-Lindenberg, A. (2010). A common allele in the oxytocin receptor gene (OXTR) impacts prosocial temperament and human hypothalamic-limbic structure and function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *107*(31), 13936-13941.
- Towler, M.C., Gleeson, P.A., Hoshino, S., Rahkila, P., Manalo, V., Ohkoshi, N., Ordahl, C., Parton, R.G., & Brodsky, F.M. (2004). Clathrin isoform CHC22, a component of neuromuscular and myotendinous junctions, binds sorting nexin 5 and has increased expression during myogenesis and muscle regeneration. *Mol Biol Cell*, *15*(7), 3181-3195.
- Tran, C., Wigg, K.G., Zhang, K., Cate-Carter, T.D., Kerr, E., Field, L.L., Kaplan, B.J., Lovett, M.W., & Barr, C.L. (2014). Association of the ROBO1 gene with reading disabilities in a family-based analysis. *Genes Brain Behav*, *13*(4), 430-438.
- Tremblay, P., Dick, A. S. (2016). Broca and Wernicke are dead, or moving past the classic model of language neurobiology. *Brain Lang*, *162*, 60-71.
- Tsang, C.W., Estey, M.P., DiCiccio, J.E., Xie, H., Patterson, D., & Trimble, W.S. (2011). Characterization of presynaptic septin complexes in mammalian hippocampal neurons. *Biol Chem*, *392*(8-9), 739-749.
- Van Den Heuvel, E., Reuterskiöld, C., Solot, C., Manders, E., Swillen, A., & Zink, I. (2017). Referential communication abilities in children with 22q11.2 deletion syndrome. *Int J Speech Lang Pathol*, *19*(5), 490-502.

- Van Hulle, C.A., Lemery-Chalfant, K., Goldsmith, H. H. (2007). Genetic and environmental influences on socio-emotional behavior in toddlers: an initial twin study of the infant-toddler social and emotional assessment. *J Child Psychol Psychiatry*, 48(10), 1014-1024.
- Vargha-Khadem, F., Watkins, K., Alcock, K., Fletcher, P., & Passingham, R. (1995). Praxic and nonverbal cognitive deficits in a large family with a genetically transmitted speech and language disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 92(3), 930-933.
- Vasić, S. (1980). *Veština govorenja - vežbe i testovi sa decu i odrasle.*: BIGZ.
- Vassilopoulos, S., Esk, C., Hoshino, S., Funke, B.H., Chen, C.Y., Plocik, A.M., Wright, W.E., Kucherlapati, R., & Brodsky, F.M. (2009). A role for the CHC22 clathrin heavy-chain isoform in human glucose metabolism. *Science*, 324(5931), 1192-1196.
- Vaughn, M.G., DeLisi, M., Beaver, K.M., Wexler, J., Barth, A., & Fletcher, J. (2011). Juvenile psychopathic personality traits are associated with poor reading achievement. *Psychiatr Q*, 82(3), 177-190.
- Vergaelen, E., Swillen, A., Van Esch, H., Claes, S., Van Goethem, G., & Devriendt, K. (2015). 3 generation pedigree with paternal transmission of the 22q11.2 deletion syndrome: Intrafamilial phenotypic variability. *Eur J Med Genet*, 58(4), 244-248.
- Vernes, S.C., Nicod, J., Elahi, F.M., Coventry, J.A., Kenny, N., Coupe, A.M., Bird, L.E., Davies, K.E., & Fisher, S.E. (2006). Functional genetic analysis of mutations implicated in a human speech and language disorder. *Hum Mol Genet*, 15(21), 3154-3167.
- Vigotski, L. (1977). *Mišljenje i govor.*: Beograd: Nolit.
- Visootsak, J., Mahle, W.T., Kirshbom, P.M., Huddleston, L., Caron-Besch, M., Ransom, A., & Sherman, S.L. (2011). Neurodevelopmental outcomes in children with Down syndrome and congenital heart defects. *Am J Med Genet A*, 155A(11), 2688-2691.
- Vladisavljević, S. (1981). *Poremećaji izgovora.* Beograd: Privredni pregled.
- Vladisavljević, S. (1997). *Patološki nerazvijen govor dece: uputstva za jezički i govorni razvoj.* Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva.



- Voigt, R., Maier-Weidmann, M., Lange, P.E., & Haaf, T. (2002). Chromosome 10p13-14 and 22q11 deletion screening in 100 patients with isolated and syndromic conotruncal heart defects. *J Med Genet*, 39(4), e16.
- von Rhein, M., Scheer, I., Loenneker, T., Huber, R., Knirsch, W., & Latal, B. (2011). Structural brain lesions in adolescents with congenital heart disease. *J Pediatr*, 158(6), 984-989.
- Vorstman, J.A., Breetvelt, E.J., Duijff, S.N., Eliez, S., Schneider, M., Jalbrzikowski, M., Armando, M., Vicari, S., Shashi, V., Hooper, S.R., Chow, E.W., Fung, W.L., Butcher, N.J., Young, D.A., McDonald-McGinn, D.M., Vogels, A., van Amelsvoort, T., Gothelf, D., Weinberger, R., Weizman, A., Klaassen, P.W., Koops, S., Kates, W.R., Antshel, K.M., Simon, T.J., Ousley, O.Y., Swillen, A., Gur, R.E., Bearden, C.E., Kahn, R.S., Bassett, A.S., International Consortium on, B., & Behavior in 22q11.2 Deletion, S. (2015). Cognitive decline preceding the onset of psychosis in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *JAMA Psychiatry*, 72(4), 377-385..
- Vukovic, M., Vukovic, I., Stojanovic, V. (2010). Investigation of language and motor skills in Serbian speaking children with specific language impairment and in typically developing children. *Research in developmental disabilities*, 31(6), 1633-1644.
- Vuletić, D. (1990). *Test artikulacije*: Zagreb: Fakultet za defektologiju Sveučilišta u Zagrebu.
- Walker, S.P., Wachs, T.D., Gardner, J.M., Lozoff, B., Wasserman, G.A., Pollitt, E., Carter, J.A., & International Child Development Steering, G. (2007). Child development: risk factors for adverse outcomes in developing countries. *Lancet*, 369(9556), 145-157.
- Wang, H., Duan, S., Du, J., Li, X., Xu, Y., Zhang, Z., Wang, Y., Huang, G., Feng, G., & He, L. (2006). Transmission disequilibrium test provides evidence of association between promoter polymorphisms in 22q11 gene DGCR14 and schizophrenia. *J Neural Transm (Vienna)*, 113(10), 1551-1561.

- Wang, P.P., Woodin, M.F., Kreps-Falk, R., & Moss, E.M. (2000). Research on behavioral phenotypes: velocardiofacial syndrome (deletion 22q11.2). *Dev Med Child Neurol*, 42(6), 422-427.
- Warburton, P., Baird, G., Chen, W., Morris, K., Jacobs, B.W., Hodgson, S., & Docherty, Z. (2000). Support for linkage of autism and specific language impairment to 7q3 from two chromosome rearrangements involving band 7q31. *Am J Med Genet*, 96(2), 228-234.
- Watkins, K.E., Vargha-Khadem, F., Ashburner, J., Passingham, R.E., Connelly, A., Friston, K.J., Frackowiak, R.S., Mishkin, M., & Gadian, D.G. (2002). MRI analysis of an inherited speech and language disorder: structural brain abnormalities. *Brain*, 125(Pt 3), 465-478.
- Watkins, N.A., Gusnanto, A., de Bono, B., De, S., Miranda-Saavedra, D., Hardie, D.L., Angenent, W.G., Attwood, A.P., Ellis, P.D., Erber, W., Foad, N.S., Garner, S.F., Isacke, C.M., Jolley, J., Koch, K., Macaulay, I.C., Morley, S.L., Rendon, A., Rice, K.M., Taylor, N., Thijssen-Timmer, D.C., Tijssen, M.R., van der Schoot, C.E., Wernisch, L., Winzer, T., Dudbridge, F., Buckley, C.D., Langford, C.F., Teichmann, S., Gottgens, B., Ouwehand, W.H., & Bloodomics, C. (2009). A HaemAtlas: characterizing gene expression in differentiated human blood cells. *Blood*, 113(19), e1-9.
- Wechsler, D. (2014). *is an individually administered intelligence test for children between the ages of 6 and 16* (The Fifth Edition ed.).
- Weisfeld-Adams, J.D., Edelman, L., Gadi, I.K., & Mehta, L. (2012). Phenotypic heterogeneity in a family with a small atypical microduplication of chromosome 22q11.2 involving TBX1. *Eur J Med Genet*, 55(12), 732-736.
- Weiss, E.M., Stadelmann, E., Kohler, C.G., Brensinger, C.M., Nolan, K.A., Oberacher, H., Parson, W., Pitterl, F., Niederstatter, H., Kemmler, G., Hinterhuber, H., & Marksteiner, J. (2007). Differential effect of catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype on emotional recognition abilities in healthy men and women. *J Int Neuropsychol Soc*, 13(5), 881-887.
- Wernicke, C. (1874). *Der Aphasische symptomcomplex.*: Breslau: Cohn and Weigert; .

- Whitehead, M. (2010). *Language and literacy in the early years 0-7.*: London: Sage Publications.
- Widdershoven, J.C., Spruijt, N.E., Spliet, W.G., Breugem, C.C., Kon, M., & Mink van der Molen, A.B. (2011). Histology of the pharyngeal constrictor muscle in 22q11.2 deletion syndrome and non-syndromic children with velopharyngeal insufficiency. *PLoS One*, 6(6), e21672.
- Williams, C.A. (2010). The behavioral phenotype of the Angelman syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 154C(4), 432-437.
- Williams, N.M., Glaser, B., Norton, N., Williams, H., Pierce, T., Moskvina, V., Monks, S., Del Favero, J., Goossens, D., Rujescu, D., Giegling, I., Kirov, G., Craddock, N., Murphy, K.C., O'Donovan, M.C., & Owen, M.J. (2008). Strong evidence that GNB1L is associated with schizophrenia. *Hum Mol Genet*, 17(4), 555-566.
- Wilson, S.M., Galantucci, S., Tartaglia, M. C., Gorno-Tempini, M. L. (2012). The neural basis of syntactic deficits in primary progressive aphasia. *Brain Lang*, 122(3), 190-198.
- Wiszniewski, W., Hunter, J.V., Hanchard, N.A., Willer, J.R., Shaw, C., Tian, Q., Illner, A., Wang, X., Cheung, S.W., Patel, A., Campbell, I.M., Gelowani, V., Hixson, P., Ester, A.R., Azamian, M.S., Potocki, L., Zapata, G., Hernandez, P.P., Ramocki, M.B., Santos-Cortez, R.L., Wang, G., York, M.K., Justice, M.J., Chu, Z.D., Bader, P.I., Omo-Griffith, L., Madduri, N.S., Scharer, G., Crawford, H.P., Yanatatsaneejit, P., Eifert, A., Kerr, J., Bacino, C.A., Franklin, A.I., Goin-Kochel, R.P., Simpson, G., Immken, L., Haque, M.E., Stosic, M., Williams, M.D., Morgan, T.M., Pruthi, S., Omary, R., Boyadjiev, S.A., Win, K.K., Thida, A., Hurles, M., Hibberd, M.L., Khor, C.C., Van Vinh Chau, N., Gallagher, T.E., Mutirangura, A., Stankiewicz, P., Beaudet, A.L., Maletic-Savatic, M., Rosenfeld, J.A., Shaffer, L.G., Davis, E.E., Belmont, J.W., Dunstan, S., Simmons, C.P., Bonnen, P.E., Leal, S.M., Katsanis, N., Lupski, J.R., & Lalani, S.R. (2013). TM4SF20 ancestral deletion and susceptibility to a pediatric disorder of early language delay and cerebral white matter hyperintensities. *Am J Hum Genet*, 93(2), 197-210.

- Witte, A.V., & Floel, A. (2012). Effects of COMT polymorphisms on brain function and behavior in health and disease. *Brain Res Bull*, 88(5), 418-428.
- Wong, L.M., Riggins, T., Harvey, D., Cabaral, M., & Simon, T.J. (2014). Children with chromosome 22q11.2 deletion syndrome exhibit impaired spatial working memory. *Am J Intellect Dev Disabil*, 119(2), 115-132.
- Woodin, M., Wang, P.P., Aleman, D., McDonald-McGinn, D., Zackai, E., & Moss, E. (2001). Neuropsychological profile of children and adolescents with the 22q11.2 microdeletion. *Genet Med*, 3(1), 34-39.
- Xie, Q., Lin, T., Zhang, Y., Zheng, J., & Bonanno, J.A. (2005). Molecular cloning and characterization of a human AIF-like gene with ability to induce apoptosis. *J Biol Chem*, 280(20), 19673-19681.
- Xu, B., Hsu, P.K., Stark, K.L., Karayiorgou, M., & Gogos, J.A. (2013). Derepression of a neuronal inhibitor due to miRNA dysregulation in a schizophrenia-related microdeletion. *Cell*, 152(1-2), 262-275.
- Yagi, M., Zieger, B., Roth, G.J., & Ware, J. (1998). Structure and expression of the human septin gene HCDCREL-1. *Gene*, 212(2), 229-236.
- Yamagishi, C., Hierck, B.P., Gittenberger-De Groot, A.C., Yamagishi, H., & Srivastava, D. (2003). Functional attenuation of UFD11, a 22q11.2 deletion syndrome candidate gene, leads to cardiac outflow septation defects in chicken embryos. *Pediatr Res*, 53(4), 546-553.
- Yamamoto, G.L., Aguena, M., Gos, M., Hung, C., Pilch, J., Fahiminiya, S., Abramowicz, A., Cristian, I., Buscarilli, M., Naslavsky, M.S., Malaquias, A.C., Zatz, M., Bodamer, O., Majewski, J., Jorge, A.A., Pereira, A.C., Kim, C.A., Passos-Bueno, M.R., & Bertola, D.R. (2015). Rare variants in SOS2 and LZTR1 are associated with Noonan syndrome. *J Med Genet*, 52(6), 413-421.
- Yu, Q., Zhao, Z., Sun, J., Guo, W., Fu, J., Burnstock, G., He, C., & Xiang, Z. (2010). Expression of P2X6 receptors in the enteric nervous system of the rat gastrointestinal tract. *Histochem Cell Biol*, 133(2), 177-188.

- Yusupov, R., Roberts, A.E., Lacro, R.V., Sandstrom, M., & Ligon, A.H. (2011). Potocki-Lupski syndrome: an inherited dup(17)(p11.2p11.2) with hypoplastic left heart. *Am J Med Genet A*, 155A(2), 367-371.
- Zaidi, S., Choi, M., Wakimoto, H., Ma, L., Jiang, J., Overton, J.D., Romano-Adesman, A., Bjornson, R.D., Breitbart, R.E., Brown, K.K., Carriero, N.J., Cheung, Y.H., Deanfield, J., DePalma, S., Fakhro, K.A., Glessner, J., Hakonarson, H., Italia, M.J., Kaltman, J.R., Kaski, J., Kim, R., Kline, J.K., Lee, T., Leipzig, J., Lopez, A., Mane, S.M., Mitchell, L.E., Newburger, J.W., Parfenov, M., Pe'er, I., Porter, G., Roberts, A.E., Sachidanandam, R., Sanders, S.J., Seiden, H.S., State, M.W., Subramanian, S., Tikhonova, I.R., Wang, W., Warburton, D., White, P.S., Williams, I.A., Zhao, H., Seidman, J.G., Brueckner, M., Chung, W.K., Gelb, B.D., Goldmuntz, E., Seidman, C.E., & Lifton, R.P. (2013). De novo mutations in histone-modifying genes in congenital heart disease. *Nature*, 498(7453), 220-223.
- Zeesman, S., Nowaczyk, M.J., Teshima, I., Roberts, W., Cardy, J.O., Brian, J., Senman, L., Feuk, L., Osborne, L.R., & Scherer, S.W. (2006). Speech and language impairment and oromotor dyspraxia due to deletion of 7q31 that involves FOXP2. *Am J Med Genet A*, 140(5), 509-514.
- Zemni, R., Bienvenu, T., Vinet, M.C., Sefiani, A., Carrie, A., Billuart, P., McDonell, N., Couvert, P., Francis, F., Chafey, P., Fauchereau, F., Friocourt, G., des Portes, V., Cardona, A., Frints, S., Meindl, A., Brandau, O., Ronce, N., Moraine, C., van Bokhoven, H., Ropers, H.H., Sudbrak, R., Kahn, A., Fryns, J.P., Beldjord, C., & Chelly, J. (2000). A new gene involved in X-linked mental retardation identified by analysis of an X;2 balanced translocation. *Nat Genet*, 24(2), 167-170.
- Zhang, H., Su, D., Yang, Y., Zhang, W., Liu, Y., Bai, G., Ma, M., Ma, Y., & Zhang, S. (2010). Some single-nucleotide polymorphisms of the TSSK2 gene may be associated with human spermatogenesis impairment. *J Androl*, 31(4), 388-392.
- Zhang, S., Zhang, Q., Zhang, J.H., & Qin, X. (2008). NgR acts as an inhibitor to axonal regeneration in adults. *Front Biosci*, 13, 2030-2040.

- Zhang, X., Weng, C., Li, Y., Wang, X., Jiang, C., Li, X., Xu, Y., Chen, Q., Pan, L., & Tang, H. (2012). Human Bop is a novel BH3-only member of the Bcl-2 protein family. *Protein Cell*, 3(10), 790-801.
- Zweier, C., Sticht, H., Aydin-Yaylagul, I., Campbell, C.E., & Rauch, A. (2007). Human TBX1 missense mutations cause gain of function resulting in the same phenotype as 22q11.2 deletions. *Am J Hum Genet*, 80(3), 510-517.

## 8. PRILOZI Prilog 1.



ИЕФПГ

### Скала за процену психофизиолошких способности детета од 0 до 7 година

ИЕФПГ рег. бр.

Датум:

Лист: од

### 12 - 18 МЕСЕЦИ

Име и презиме \_\_\_\_\_ датум рођења \_\_\_\_\_

дужина трајања тестирања \_\_\_\_\_ испитивач \_\_\_\_\_

ред.бр.	НОРМЕ	+	+/-	-	+	+/-	-
	<b>Г О В О Р</b>						
1.	Добри покрети усана, језика и меког непца						
2.	Разуме једноставне налоге ('дођи', 'дај', 'идемо')						
3.	Пепознаје именоване предмете, показује их (на захтев)						
4.	На захтев показује делове тела						
5.	Поједине делове тела означава у слоговима (га-глава; нона – нога)						
6.	Екстензивна вокализација и ехолирање						
7.	Има активан речник од 6 – 8 речи (мама, баба, папа, тата )						
8.	Употребљава фразу од две речи (дај то, дај во, дај со)						
9.	Спонтано именује познате предмете						
10.	Тапше слике на сликовницама						
11.	Именује једну или показује две слике						
	<b>(РАЗВОЈНИ КВОЦИЈЕНТ) СЕНЗОМОТОРНИ РАЗВОЈ (P.Q.)</b>						
12.	<b>М-1</b> Само хода						
13.	<b>М-2</b> Пуже четвороношке уз степенице						
14.	<b>М-3</b> Гура ногом лопту						
15.	<b>М-4</b> Хода усправно уз степенице када се држи за руке						
16.	<b>К-1</b> Ставља коцку на коцку						
17.	<b>К-2</b> Ставља коцке у лонче						
18.	<b>К-3</b> Ставља куглицу у флашицу						
19.	<b>К-4</b> Без показивања ставља круг на своје место у плочу						
20.	<b>К-6</b> Само жврља по хартији						
21.	<b>К-7</b> Ставља три коцке једну на другу						
22.	<b>К-8</b> Окреће листове књиге						
23.	<b>К-9</b> Вади куглицу из флашице						
24.	<b>К-10</b> На окретање зна ставити круг у удубљење на плочи						
	<b>СОЦИЈАЛНО – ЕМОЦИОНАЛНО ПОНАШАЊЕ</b>						
25.	Показује прстом шта жели						
26.	Служи се кашиком						
27.	Тражи ношу						

28.	Спонтано се прикључује групи деце у игри						
29.	Имитира да би се други смејали						
30.	Смеје се и прави пантомиму његовом одразу у огледалу						

## 2 ГОДИНЕ

Име и презиме \_\_\_\_\_ датум рођења \_\_\_\_\_

дужина трајања тестирања \_\_\_\_\_ испитивач \_\_\_\_\_

ред.бр.	НОРМЕНОРМЕ	+	+/-	-	+	+/-	-
	<b>Г О В О Р</b>						
1.	Реагује на 'Покажи ми кућу'						
2.	Реагује на 'Покажи ми човека'						
3.	Реагује на 'покажи ми шешир'						
4.	Може да покаже луткино-око, нос, уста, косу, руку, ногу, пупак						
5.	Уме да обиђе сто и да седне на столицу (реагује на налог)						
6.	Прати једноставна упутства						
7.	Прави просте реченице						
8.	Зна да именује обичне предмете као: лопта, кључ, сат, лутка и сл.						
9.	Може да покаже 7 - 10 слика које му се покажу						
10.	Употребљава ружне речи						
11.	Изговара једноставне фразе и реченице						
12.	Употребљава именице, глаголе, заменице						
13.	Зна да разликује где је 'У' (унутра) и 'И' (испод)						
14.	Одговара на питање 'Како се зовеш?'						
15.	Одговара на питање 'Како лаје пас?'						
16.	Одговара на питање 'Како прави маца?'						
17.	Има речник од просечно 300 речи						
18.	Има 25% консонаната						
19.	Може да слуша приче и да гледа слике						
20.	Прича о неким ранијим искуствима						
21.	Зна да именује предмете и да тражи предмете са стола						
22.	Зна да именује неколико основних боја						
23.	Коментарише док црта						
24.	Може да саопшти пуно име и презиме						
25.	Води разговор са самим собом или играчкама						
26.	Саопштава своје жеље, проблеме и намере						
27.	Почиње да упоређује два слична предмета или једноставне слике						
	<b>(РАЗВОЈНИ КВОЦИЈЕНТ) СЕНЗОМОТОРНИ РАЗВОЈ (pP.Q.)</b>						
28.	<b>М-1</b> Удара ногом лопту ако му се покаже						
29.	<b>М-2</b> Силази степеницама када га се држи за руку						
30.	<b>М-3</b> Удара ногом лопту на заповед						



31.	<b>M-4</b> Уме да ухвати и одбаци лопту (згужвана лопта од хартије)								
32.	<b>K-1</b> Уме да повуче праву црту када му се то покаже								
33.	<b>K-2</b> Уме само да направи кулу од коцки (3-4 коцке)								
34.	<b>K-3</b> Зна да једном пресавије папир када му се покаже								
35.	<b>K-4</b> Покушава да направи цртеж човека који личи на пуноглавца								
36.	<b>K-5</b> Имитира кружне покрете оловком								
37.	<b>K-6</b> Саставља фигуре од 3 дела								
38.	<b>K-7</b> Саставља три коцкице различитог облика - хоризонтално								
39.	<b>K-8</b> Зна да користи бојице								
	<b>СОЦИЈАЛНО - ЕМОЦИОНАЛНО ПОНАШАЊЕ</b>								
40.	Може да се уздржи (да одложи) да не мокри								
41.	Воли да се игра у песку - да пуни и да празни суд								
42.	Имитира једноставне радње одраслих (и у игри)								
43.	Помаже у спремању својих ствари - нпр. као играчке								

### 3 ГОДИНЕ

Име и презиме \_\_\_\_\_ датум рођења \_\_\_\_\_

дужина трајања тестирања \_\_\_\_\_ испитивач \_\_\_\_\_

ред.бр.	Н О Р М Е	+	+/-	-	+	+/-	-
	<b>ГОВОР</b>						
1.	Себе зове именом радије него заменицом						
2.	Од 6 показаних предмета, тачно именује 3						
3.	Од 6 предмета, тачно покаже 5						
4.	Може да препозна на основу слике за шта се предмет употребљава: - “Покажи ми нешто што је добро за јело?” - “Покажи ми нешто што ти облачиш.”						
5.	Може да одреди свој пол.						
6.	Показује прстима колико има година.						
7.	Може да броји до три.						
8.	Понавља реченицу од 5, 6 или 7 слогова.						
9.	Понавља 2 или 3 бесмислена слога.						
10.	Понавља групу од 2 или 3 броја: 3, 1, 2, и тд.						
11.	Може да се сети бесмислених слогова после 15 секунди.						
12.	Може да каже како користи обични предмет, (кругови)						
13.	Може да имитира ритам од 4 такта, - моторно или звучно.						
14.	Почиње да упоређује неке боје.						
15.	Изводи замишљену фигуру, по налогу (ономатопеја емоције).						
16.	Именује правилно предмете: оловка, кола, кључ.						
17.	Има речник од 500 до 1.000 речи.						
18.	Употребљава заменице и прилоге.						

19.	Употребљава такође придеве и предлоге.						
20.	Има 50 до 70% консонанта.						
21.	Свесније је сличности и разлике.						
22.	Зна да рецитије песму.						
	<b>(РАЗВОЈНИ КВОЦИЈЕНТ) СЕНЗОМОТОРНИ РАЗВОЈ (P.Q)</b>						
23.	Хода на прстима.						
24.	Хода натрашке 3 метра поред линије.						
25.	Уме да скаче на једној ноzi.						
26.	Пење се уз степенице						
27.	Гради кулу од 9 коцака.						
28.	Држи оловку између прстију.						
29.	Имитира правилно хоризонталну и вертикалну линију.						
30.	Уме да нацрта више крстића.						
31.	Намешта 3 коцке тачно.						
32.	Зна правилну употребу најмање једне бојице.						
33.	Препознаје лик у огледалу.						
34.	Почиње да успоставља доминантност руке.						
35.	Стоји на тренутак на једној ноzi/скакуће						
36.	Може да стоји на врховима прстију и одржава равнотежу.						
37.	Црта по узору 0 и +.						
38.	Прави по узору воз од 4 коцке.						
39.	Прави по узору мост од коцки.						
40.	Може да убаци 3 разне фигуре у иргачку “ротор”.						
41.	Воли да се сам опслужује.						
42.	Уме правилно да користи педале од бицикла.						
	<b>СОЦИЈАЛНО-ЕМОЦИОНАЛНО ПОНАШАЊЕ</b>						
43.	Помаже у поспремању ствари.						
44.	Ужива да се игра са децом.						
45.	Имитира плес, скреће пажњу на себе.						
46.	Облачи се само.						

#### 4 ГОДИНЕ

Име и презиме \_\_\_\_\_ датум рођења \_\_\_\_\_

дужина трајања тестирања \_\_\_\_\_ испитивач \_\_\_\_\_

ред.бр.	НОРМЕ	+	+/-	-	+	+/-	-
	<b>ГОВОР</b>						
1.	Именује тачно 10 и више предмета.						
2.	Схватање: 2 тачна одговора.						
3.	Зна да каже збивања на 3 слике (дескриптивно).						
4.	Аналогије: 2 и више, (велико - мало; бата - сека).						
5.	Пропозиција: разуме 4, - класе - (опште) - жмурке						
6.	Извршава две наредбе дате истовремено.						
7.	Даје адекватан одговор на питања: “Шта радиш када си сањив?”						

	“Шта радиш када си гладан?” “Шта радиш када ти је зима?”							
8.	Броји редом до пет.							
9.	Има бројне представе за 2 или 3.							
10.	Зна да именује 2 до 3 боје.							
11.	Понавља 3 до 5 (бесмислена) слогова.							
12.	Сећа се бесмислених слогова после 30 секунди.							
13.	Располаже речником од 1.500 речи.							
14.	Говори потпуним реченицама.							
15.	Говор је разумљив.							
16.	Прича о себи и другима; говори о догађајима у току дана.							
17.	Игра се измишљених игара (измишљене улоге).							
18.	Разликује леву и десну страну на телу, уз показивање. (?)							
19.	Зна да препозна и именује прст на обе шаке као палац.							
20.	Воли да разговара телефоном са познатим особама.							
21.	Зна песмице од три строфе.							
22.	Радознало прати садржаје прича и поставља питања.							
	<b>(РАЗВОЈНИ КВОЦИЈЕНТ) СЕНЗОМОТОРНИ РАЗВОЈ (P.Q)</b>							
23.	Може да прати корак.							
24.	Скаче на једној ноzi 3 до 4 пута.							
25.	Гради кулу из једног потеза.							
26.	Више се служи доминантном руком.							
27.	Црта фигуру човека.							
28.	Прецртава ( X ) и квадрат ( $\square$ )							
29.	Може да сложи 15 различитих коцки: за 1 минут и 45 секунди.							
30.	Саставља са лакоћом слику (фигуру) од 8 делова.							
31.	Слаже по узору мост.							
32.	Слаже по узору пирамиду од 6 коцака.							
33.	Умива се само, брише руке и лице само.							
34.	Разликује предњи део и задњи део одеће.							
35.	Зна да се обује.							
36.	Облачи се и скида уз помоћ.							
37.	Прати музику покретима и игром.							
	<b>СОЦИЈАЛНО-ЕМОЦИОНАЛНО ПОНАШАЊЕ</b>							
38.	Кооперативно је у игри са другом децом.							
39.	У кући учествује у распремању ствари и једноставним пословима							
40.	Жели да забавља друге.							
41.	Креативно у смишљању игара.							

## 5 ГОДИНА

Име и презиме \_\_\_\_\_ датум рођења \_\_\_\_\_

дужина трајања тестирања \_\_\_\_\_ испитивач \_\_\_\_\_

ред.бр.	НОРМЕ	+	+/-	-	+	+/-	-
	<b><i>ГОВОР</i></b>						
1.	Говор је у потпуности граматичан.						
2.	Дефинише једноставне речи.						
3.	У реченицама користи: јер, али, или.						
4.	Исправно разликује јутро од вечери.						
5.	Препричава приче које је чуло.						
6.	Извршава три узастопна наређења.						
7.	Број у низу до 10.						
8.	Има бројне представе за 3 или 4.						
9.	Може да понови 4 или 5 бесмислених слогова.						
10.	Може да се сети бесмислених слогова после 45 секунди.						
11.	Има речник од 2.000 речи или више.						
12.	Изговара и користи 100% консонаната.						
13.	Правилно користи све елементе говора.						
14.	Исправља сопствене грешке, при изговарању нових речи.						
15.	Сличности и разлике: даје 3 тачна одговора.						
16.	Зна колико ногу има пас.						
17.	Зна која животиња даје млеко.						
	<b><i>(РАЗВОЈНИ КВОЦИЈЕНТ) СЕНЗОМОТОРНИ РАЗВОЈ (Р.О)</i></b>						
18.	Разликује основне боје (пет).						
19.	Скакуће на једној ноzi 10 - 12 пута.						
20.	Црта човека дводимензионално.						
21.	Црта човека са више детаља (дугмад, крагна, капа и сл.)						
22.	Боји круг са жељом да не пређе линију.						
23.	Црта по узору троугао ( Δ ).						
24.	Црта по узору колица.						
25.	Црта по налогу композицију од 5 елемената.						
26.	Гради по узору пирамида од 10 коцака.						
27.	Хвата лопту са обе руке, 3 до 4 пута без промашаја.						
28.	Облачи се и скида без помоћи.						
	<b><i>СОЦИЈАЛНО-ЕМОЦИОНАЛНО ПОНАШАЊЕ</i></b>						
29.	Истрајан је на задатку и воли да научи како се изводи.						
30.	Почиње да схвати правила разних игара.						
31.	Започиње и разрађује драмске игре.						
32.	Зна да оде само у ближу продавницу.						

## 6. ГОДИНА

Име и презиме \_\_\_\_\_ датум рођења \_\_\_\_\_

дужина трајања тестирања \_\_\_\_\_ испитивач \_\_\_\_\_

ред.бр.	Н О Р М Е	+	+/-	-	+	+/-	-
	<b><i>ГОВОР</i></b>						
1.	Говор је у потпуности граматичан.						
2.	Дефинише једноставне речи.						
3.	У реченицама користи: јер, али, или.						
4.	Исправно разликује јутро од вечери.						
5.	Имитира приче које је чуло.						
6.	Извршава три узастопна наређења.						
7.	Број у низу до 10.						
8.	Има бројне представе за 3 или 4.						
9.	Може да понови 4 или 5 бесмислених слогова.						
10.	Може да се сети бесмислених слогова после 45 секунди.						
11.	Има речник од 2.000 речи или више.						
12.	Изговара и користи 100% консонаната.						
13.	Правилно користи све елементе говора.						
	<b><i>(РАЗВОЈНИ КВОЦИЈЕНТ) СЕНЗОМОТОРНИ РАЗВОЈ (Р.О)</i></b>						
14.	Може да обави куповину одређених ствари.						
15.	Зна да препозна и да склопи целину.						
16.	Зна да прескочи 1 степеницу.						
17.	Може да стоји на једној ноzi затворених очију 2 и више секунди.						
18.	Правилно дочекује и баца лопту 5 до 6 пуга.						
19.	Цртеж човека: има врат, руке-прсте, одело, дводимензионални цртеж.						
20.	Започет цртеж човека довршава са 9 делова.						
21.	Зна да нацрта тупи угао, користећи дијагоналне линије.						
22.	Зна да нацрта ромб.						
23.	Зна да рачуна - сабира и одузима до пет.						
24.	Разликује јутра од мрака.						
25.	Зна да провлачи и везује пертле.						
	<b><i>СОЦИЈАЛНО-ЕМОЦИОНАЛНО ПОНАШАЊЕ</i></b>						
26.	Зна да игра неке простије игре са правилима.						
27.	Смишља разне садржаје.						
28.	Може да одложи своје потребе.						

## 7. ГОДИНА

Име и презиме \_\_\_\_\_ датум рођења \_\_\_\_\_

дужина трајања тестирања \_\_\_\_\_ испитивач \_\_\_\_\_

ред.бр.	НОРМЕ	+	+/-	-	+	+/-	-
	<b><i>ГОВОР</i></b>						
1.	Може да преприча испричану причу.						
2.	У потпуности овладао временима.						
3.	Врши анализу и синтезу речи од 4-5 гласова.						
4.	Зна да подржава сложеније тактове.						
5.	Сличности: даје до 7 тачних одговара.						
6.	Зна да репродукује до 6 бројева у низу унапред и до 4 уназад.						
7.	Зна да броји до 20 унапред и уназад.						
8.	Зна да именује годишња доба и да објасни разлику између њих.						
9.	Схватање: даје до 7 тачних одговора.						
10.	Слике описују сложенијим појмовима.						
11.	Садржаји препричавања су богатији.						
	<b><i>(РАЗВОЈНИ КВОЦИЈЕНТ) СЕНЗОМОТОРНИ РАЗВОЈ (P.Q)</i></b>						
12.	Спонтано вози бицикл.						
13.	Пише своје име и презиме, адресу, телефон.						
14.	Пише бројеве у низу.						
15.	Има просторну и временску оријентацију.						
16.	Зна да одузима и сабира до 10.						
17.	Зна да склапа целину од 10 делова.						
18.	Може да изводи врло сложене линије, криве и друге комбиноване облике.						
	<b><i>СОЦИЈАЛНО-ЕМОЦИОНАЛНО ПОНАШАЊЕ</i></b>						
19.	Кооперативан, дружељубив, учествује у разним играма са децом.						
20.	Самостално обавља многе послове у кући.						
21.	Зна да прелази улицу.						
22.	Зна да оде у продавницу различитог карактера.						
23.	Извршава рутинске задатке самостално.						



## Глобални артикулациони тест

ИЕФПГ рег. бр.

Датум:

Лист:

ИЕФПГ

Име и презиме \_\_\_\_\_ датум рођења \_\_\_\_\_

дужина трајања тестирања \_\_\_\_\_ испитивач \_\_\_\_\_

речи	1	2	3	4	5	6	7	примедба
и - види								
е - беба								
а - мама								
о - вода								
у - буба								
п - пада								
б - баба								
т - тата								
д - деда								
к - кока								
г - гума								
ц - цица								
ћ - ћебе								
ђ - ђак								
ч - чело								
џ - џеп								
ф - фес								
в - вџ								
с - сека								
з - зима								
ш - шума								
ж - жаба								
х - ходи								
ј - јаје								
р - риба								
м - мџ								
н - нога								
њ - њива								
л - лице								
љ - људи								
<b>Укупно</b>								



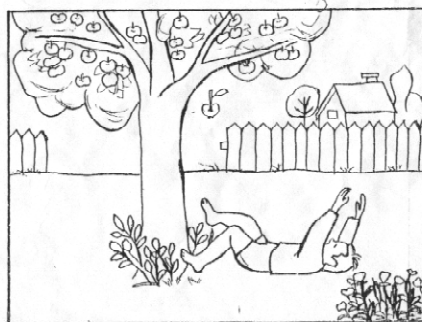
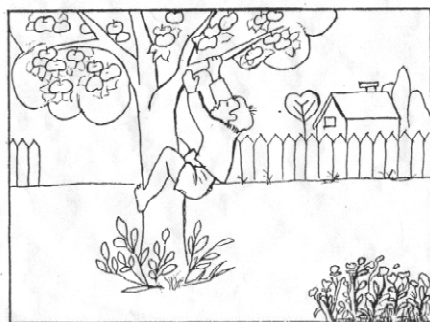
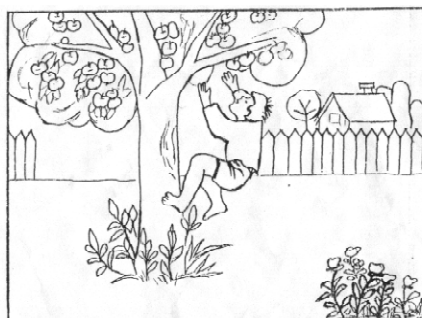
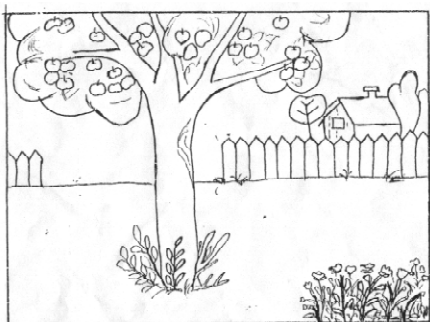
Радно упутство за тест говорно - језичке  
продукције (стрип прича и слика ситуације)

Ознака: Q.3.031

Верзија: 1.0

Датум:

Лист:



-----  
-----  
-----  
-----  
-----  
-----





ИЕФПГ

Тест за испитивање говорне развијености

ИЕФПГ рег. бр.

Датум:

Лист:

Име и презиме \_\_\_\_\_ датум рођења \_\_\_\_\_

дужина трајања тестирања \_\_\_\_\_ испитивач \_\_\_\_\_

ШТА ЈЕ  
ЧОВЕК? \_\_\_\_\_

ШТА ЈЕ  
МАЈКА? \_\_\_\_\_

ШТА ЈЕ  
ЖИВОТ? \_\_\_\_\_

ШТА ЈЕ  
КУЋА? \_\_\_\_\_

ШТА ЈЕ  
СУНЦЕ? \_\_\_\_\_

ВЕЛИКИ \_\_\_\_\_

ДОБАР \_\_\_\_\_

ЦРН \_\_\_\_\_

СЛОБОДАН \_\_\_\_\_



ИЕФПГ

## Тест за испитивање вербалног памћења

ИЕФПГ рег. бр.

Датум:

Лист:

Име и презиме \_\_\_\_\_ датум рођења \_\_\_\_\_

дужина трајања тестирања \_\_\_\_\_ испитивач \_\_\_\_\_

1.			
	Непосредно	Одложено 16 секунди	Одложено 30 секунди
ПА			
КЕ			
БА			
ДА			
ТА			
ГА			
ПИ			
ТУ			
ДО			
ГЕ			
Укупно:			
2.			
ПАПА			
ТАТА			
КАКА			
БАБА			
ДАДА			
ПАТА			
БАКА			
ГАДА			
ПАДА			
КАПА			
Укупно:			
3.			
ПОТУ			
БЕКИ			
ТИГА			
ДАПО			
КОГЕ			
ГИДЕ			
БУКИ			
КОДУ			
КУТО			

ПЕДА			
Укупно:			
4.			
Деца скачу.			
Радио свира.			
Купићу јабуке.			
Читаћу новине.			
Донео је корпу.			
Имале смо лутку.			
Цвет мирише.			
Деца се играју.			
Бака ће чекати.			
Труба је свирала.			
Укупно:			
5.			
Продавница је иза угла.			
Све је спремно за полазак.			
Цвокотали су чекајући аутобус.			
Кренули су јутрос у лов.			
Размислићу о његовом предлогу.			
Отпутовали бисмо у друго место.			
Цело вече су лепо певали.			
После ручка ћу се шетати.			
Летовали смо близу мале реке.			
Ускоро ће се деца вратити.			
Укупно:			
6.			
Упутили смо се преко ливада и живица да тражимо логор			
Иза њега је ишао један наш друг коме је име Цветко.			
Враћали смо се задовољни као да смо обавили важан посао.			
Немојте другови говорити сви у глас јер се ништа не разуме			
Земљотреси у близини јужне обале Јапана стално потресају јапанска острва.			
Укупно:			
7.			
Да у јуну месецу није падао град, кајсије би боље родиле.			
Годинама је брижљиво сакупљао све податке о народним херојима свога краја.			
Ако због брзе возње прекрше саобраћајне прописе, одузеће им се возачка дозвола.			
Био би задовољан ако би на том фестивалу постигао одговарајући успех.			
Чак и када је био болестан, Тесла није заборављао да пошаље неког да нахрани голубове.			
Укупно:			
8.			
Из најстарије основне школе у Србији изашао је велики број познатих људи.			
Прве Олимпијске игре одржане су 776. године пре наше ере.			
Радницима је потребна одговарајућа здравствена служба која ће им пружити помоћ на лицу места.			
На градском стадиону у Земуну почеле су завршне борбе за			

новог омладинског првака у фудбалу.			
Галас влажног ваздуха условиће нешто свежије и променљиво облачно време са пролазним кишама и грмљавинама.			
Укупно:			
УКУПНО:			
Забелешке, коментари, закључци:			



ИЕФПГ

## Тест гласовне анализе и синтезе

ИЕФПГ рег. бр.

Датум:

Лист:

Име и презиме \_\_\_\_\_ датум рођења \_\_\_\_\_

дужина трајања тестирања \_\_\_\_\_ испитивач \_\_\_\_\_

	АНАЛИЗА- ЗАДАТАК	МОГУЋИ ОДГОВОРИ						
		1	2	3	4	5	6	7
1.	Први глас у речи УВО...НОС							
2.	Последњи глас у речи ЦРВЕН...МАЧКА							
3.	Број гласова у речи КУЋА							
4.	Други глас у речи ВРТ...ПАС							
5.	Трећи глас у речи ЛОПТА							
6.	Глас испред У у речи ПАУН							
7.	Глас иза Р у речи ТОРБА...ПРАГ							
8.	Поређај гласове у речи ВИОЛИНА...КАКАО							
9.	Поређај гласове у речи ГОЛУБ							
	УКУПНО:							

	СИНТЕЗА ГЛАСОВА У РЕЧИ Речи од једног слога	1	2	3	4	5	6	7
		1.	В-О					
2.	С-О							
3.	О-С							
4.	У-М							
5.	С-А-Т							
6.	Д-О-М							
7.	Д-И-М							
8.	К-Р-О-В							
9.	Г-У-С-Т							
10.	С-В-Р-А-Б							
	УКУПНО:							
	Речи од два слога	1	2	3	4	5	6	7
1.	А-Н-А							
2.	О-К-О							
3.	А-К-О							
4.	У-В-О							
5.	И-Д-Е							
6.	Б-Е-О							
7.	В-Е-О							
8.	П-А-У-Н							
9.	М-А-Т-И							
10.	П-А-М-Е-Т							
	УКУПНО:							
	Речи од два слога	1	2	3	4	5	6	7

1.	Д-Р-В-О							
2.	Ј-А-Г-Њ-Е							
3.	Т-Р-Е-Њ-И							
4.	И-З-Н-А-Д							
5.	В-О-Ж-Њ-А							
6.	П-А-М-Т-И-Ш							
	УКУПНО:							
	Речи од три и више слогова	1	2	3	4	5	6	7
1.	О-Ц-А-Ч-А-Р							
2.	Б-Е-О-Г-Р-А-Д							
3.	Р-А-С-К-Р-С-Н-И-Ц-А							
4.	П-Р-О-С-Т-Р-А-Н-С-Т-В-О							
	УКУПНО:							
	УКУПНО НА СИНТЕЗИ:							



## Тест оралне праксије

ИЕФПГ рег. бр.

Датум:

Лист:

Име и презиме \_\_\_\_\_ датум рођења \_\_\_\_\_

дужина трајања тестирања \_\_\_\_\_ испитивач \_\_\_\_\_

Бр.	Модел	Оцена			Синкинези ја	Запажањ а
		+	+/-	-		
1.	Усмеравање ваздушне струје	+	+/-	-		
2.	Дување папирића					
3.	Надување образа					
4.	Пљуцање					
5.	Треперење усана					
6.	Пољубац					
7.	Осмех					
8.	Грицање доње усне					
9.	Језик напред у усној шупљини					
10.	Језик назад у усној шупљини					
11.	Језик лево изван усне шупљине					
12.	Језик десно изван усне шупљине					
13.	Додиривање врхом језика горње усне					
14.	Додиривање врхом језика доње усне					
15.	Облизивање					
16.	Додиривање мишића образа у шупљини лево					
17.	Додиривање мишића образа у шупљини десно					
18.	Пресавијање предњег дела језика на доле (иза доњих зуба)					
19.	Пресавијање предњег дела језика на горе (иза горњих зуба)					
20.	Покрет језика према носу					
21.	Покрет језика према бради					
22.	Кас коњски					
23.	Цоктање					
24.	Мљацање					
25.	Лепеза					
26.	Палатолингвални жлеб					
27.	Треперење усана и језика					
28.	Покретање доње вилице доле					
29.	Покретање доње вилице горе					
30.	Покретање доње вилице лево					
31.	Покретање доње вилице десно					



**Тест за процену визуелне перцепције**

IEFPI рег. бр.

Датум:

Лист:

Име и презиме \_\_\_\_\_ датум рођења \_\_\_\_\_

дужина трајања тестирања \_\_\_\_\_ испитивач \_\_\_\_\_







IEFPP

## ТЕСТ ЗА ПРОЦЕНУ ЦРТЕЖА ЧОВЕКА

IEFPP per. бр.

Датум:

Лист:

Име и презиме..... Адреса.....

Датум рођења..... Дијагноза..... Рег.бр.....

Говор..... Слух..... У третману од..... Терапеут.....

r.b.	Elementi za procenu-crteža čovjeka- Gudinaf	+	1/2	-	skor
1	Prisustvo glave				
2	Prisustvo nogu-2 noge anfas/1noga u profilu				
3	Prisustvo ruku-dovoljni prsti, neodvojeni od tela				
4a.	Prisustvo trupa				
4b.	Trup duži neg o širi				
4c.	Ramena jasno označena				
5a.	Ruke i noge pripojene trupu u bilo kojoj tački				
5b.	Ruke i noge na pravom mestu				
6a.	Vrat prisutan				
6b.	Kontura glave i vrata u kontinuitetu				
7a.	Oči prisutne (1 ili oba oka u zavisnosti od položaja glave)				
7b.	Nos prisutan				
7c.	Usta prisutna				
7d.	Usta i nos zajedno, naznačene dve usne				
7e.	Nozdrve naznačene				
8a.	Kosa prisutna				
8b.	Kosa-kružni oblik glave,lobanja se ne providi				
9a.	Nacrtao odelo (ima dugmad i/ili crtice)				
9b.	Bez transparentnosti odela (providnosti ) odela				
9c.	2 komada odeće (npr.šesir i pantalone)				
9d.	Crtež odela. Rukavi, nogavice prikazani				
9e.	Četiri odela odela jasno nacrtana sa obeležjima				
9f.	Potpuno odelo bez nedostataka (vojnici, trgovci i sl.)				
10a.	Prsti prikazani na dve ruke ili na onoj na kojoj se vidi				
10b.	Tačan broj prstiju				
10c.	Tačni detalji prstiju sa tačnim dimenzijama (može 1 ruka)				
10d.	Opozicija palca sa jasnom diferencijacijom				
10e.	Predeo dlana jasno se razlikuje od prstiju i ruke				
11a.	Zglobovi ruku-lakat, rame ili oboje				
11b.	Zglobovi nogu-koleno, skočni zglob ili oboje				

(+) - potpuno prisutan element u crtežu; (1/2) - delimično prisustvo elementa-element u začetku; (-) - potpuno odsustvo elementa u crtežu;

Svaki element ili stavka nosi 1 poen i on se beleži na svaki (+), a dva po (1/2) će označavati 1 poen. (-) se beleži kao 0.

12a.	Proporcija glave-ne veća od 1/2 ni manja od 1/10 trupa				
12b.	Proporcija ruku (ista kao dužina trupa ili duže, ne do kolena)				
12c.	Proporcija nogu ( ne kraća od dužine trupa, ali ne i duže od dvostruke dužine trupa)				
12d.	Proporcija stopala u dve dimenzije, ne veća od polovine dužine noge ili manja od 1/10 noge				
12e.	Noge i ruke predstavljene u dve dimenzije i pravilno spojene sa trupom				
13	Naglašena peta				
14a.	Motorna koordinacija-sve linije jasne i sastaju se u odgovarajućim tačkama bez mnogo prelaza				
14b.	Motorna koordinacija-prikazana zglobovima				
14c.	Motorna koordinacija-linija glave-ni krug, ni elipsa				
14d.	Motorna koordinacija-linije trupa-ni krug, ni elipsa				
14e.	Motorna koordinacija- crte lica-korektne crte lica, nos i usta dvodimen. I simetrično nacrtani				
15a.	Naznačene uši				
15b.	Uši u odgovarajućem položaju i proporciji				
16a.	Prisustvo trepavica, obrva ili oboje				
16b.	Prisustvo zenica				
16c.	Proporcija očiju-duže nego šire, ako su anfas				
16d.	Pogled napred ako je crtež u profilu				
17a.	Čelo i brada naglašeni				
17b.	Jasno se razlikuje prelaz brade od donje usne				
18a.	Glava, noge, trup u profilu ( sa najviše jednom greškom u položaju ruku i nogu)				
18b.	Tačan profil bez grešaka				

UKUPAN ZBIR=      KVOCIJENT INTELIGENCIJE (IQ) =

Obračunavanje IQ.....

Tabelarni pregled prema dobima

<b>M.U</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>
<b>Bodovi</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>10</b>	<b>14</b>	<b>18</b>	<b>22</b>	<b>26</b>	<b>30</b>	<b>34</b>	<b>38</b>	<b>42</b>

## **Stručna biografija**

Marijana S. Rakonjac je rođena 1981. godine u Beogradu gde je završila osnovnu i srednju školu, a zatim 2000. godine upisala Fakultet za specijalnu edukaciju i rehabilitaciju, Univerziteta u Beogradu. Na odseku za logopediju diplomirala je 2005. godine. Obavezni pripravnički staž kao diplomorani logoped obavila je u Zavodu za psihofiziološke poremećaje i govornu patologiju u Beogradu od aprila 2006. godine do aprila 2007. godine, nakon čega je položila stručni, državni ispit u Ministarstvu zdravlja. Od aprila 2007. godine do februara 2008. godine volontirala je u Institutu za eksperimentalnu fonetiku i patologiju govora u Beogradu, gde je od februara 2008. godine zaposlena na radnom mestu logopeda - audiolingviste. Pored redovnih zadataka u Institutu za eksperimentalnu fonetiku i patologiju govora, bavi se i naučno-istraživačkim radom.

U martu 2008. godine upisala je doktorske studije na Biološkom fakultetu, Univerziteta u Beogradu, odsek Genetika.

Od 2011. godine angažovana je na projektu Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja, Republike Srbije pod nazivom "Intedisciplinarna istraživanja kvaliteta verbalne komunikacije". Godine 2015. izabrana je u zvanje istraživač saradnik.

Autor je ili koautor radova u međunarodnim i nacionalnim časopisima i imala je saopštenja na domaćim i međunarodnim skupovima.

## Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Маријана Ракоњац

Број индекса Б3004/2008

### Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

**Анализа говорно-језичког, социо-емоционалног и когнитивног развоја болесника са хетерозиготном микроделецијом региона q11.2 на хромозому 22**

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 19. 04. 2019.

Маријана Ракоњац

**Изјава о истоветности штампане и електронске верзије  
докторског рада**

Име и презиме аутора Маријана Ракоњац

Број индекса Б3004/2008

Студијски програм Генетика

Наслов рада Анализа говорно-језичког, социо-емоционалног и когнитивног развоја болесника са хетерозиготном микроделецијом региона q11.2 на хромозому 22\_

Ментори **академик Милена Стевановић**

**др Данијела Дракулић**

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањена у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

**Потпис аутора**

У Београду, 19. 02. 2019

Маријана Ракоњац

## Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

**"Анализа говорно-језичког, социо-емоционалног и когнитивног развоја болесника са хетерозиготном микроделецијом региона q11.2 на хромозому 22"**

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.  
Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, 19.04.2019

Маријана Ракојас

1. **Ауторство.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.
2. **Ауторство – некомерцијално.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.
3. **Ауторство – некомерцијално – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.
4. **Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.
5. **Ауторство – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.
6. **Ауторство – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.