



# Otizm Spektrum Bozukluğunda Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavilerin Kullanımı

## Use of Complementary and Alternative Therapies in Autism Spectrum Disorder

● Zehra Hangül<sup>1</sup>, ● Ali Evren Tufan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gaziantep Üniversitesi, Gaziantep

<sup>2</sup>Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Bolu

### ÖZ

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), etyolojisinde birden fazla faktörün rol aldığı nörogelişimsel bir bozukluktur. OSB tanılı çocukların ebeveynleri geleneksel tıbbi tedavilerden yeterince fayda sağlayamadıkları gerekçesiyle tamamlayıcı ve alternatif tedavilere (TAT) yönelebilmektedir. Bu gözden geçirme yazısında TAT kavramının tanımı, kullanım yaygınlığı, OSB'de kullanılan TAT yöntemleri, bu yöntemlerin etkinliklerinin incelenmesi ve ülkemizde OSB'li çocuklarda TAT kullanımı ile ilgili çalışmaların gözden geçirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla Science Citation Index (SCI) ve SCI-Expanded, MEDLINE, PsycINFO, DergiPark, TÜBİTAK/ULAKBİM-Türk Tıp Dizini, Türk Psikiyatri Dizini ve Türk Medline dizinlerinde yer alan yayınlar gözden geçirilmiştir. Yapılan incelemelerde TAT uygulamalarının OSB'de etkinliklerine dair güncel veriler sınırlı olmakla birlikte kullanım oranları göz önüne alındığında hekimlerin TAT yöntemleri hakkında bilgi sahibi olmaları, ailelere TAT kullanımını açık bir şekilde sormaları ve ailelerle bilgi paylaşımında bulunmaları gerekmektedir.

**Anahtar sözcükler:** otizm, otizm spektrum bozukluğu, tamamlayıcı ve alternatif tıp, tedavi

### ABSTRACT

Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder which has multifactorial etiology. Parents of children diagnosed with ASD often use complementary and alternative medicine (CAM) on the grounds that they do not benefit from traditional medical treatments. In this article it is aimed to clarify the definition of CAM, to examine the prevalence of the use of CAM in ASD, to examine the CAM interventions and their efficacy used in ASD, and to review the studies about use of CAM among children diagnosed ASD in Turkey. For this purpose, publications in the Science Citation Index (SCI) and SCI-Expanded, MEDLINE, PsycINFO, DergiPark, TÜBİTAK/ULAKBİM-Turkish Medical Index, Turkish Psychiatry Index and Turkish Medline indexes were reviewed. Although current data on the effectiveness of CAM is limited, considering the usage rates, physicians should be informed about CAM interventions, clearly ask about the use of CAM and share information on the subject.

**Keywords:** autism, autism spectrum disorder, complementary and alternative medicine, treatment

### Giriş

Otizm spektrum bozukluğu (OSB) etyolojisinde genetik temelin yer aldığı, çevresel etmenlerin epigenetik etkileşimlerle riski artırdığı, nöronal bağlantıların etkilendiği, nöroimmünolojik mekanizmaların da rol alabildiği nörogelişimsel bir grup bozukluğu içermektedir (Manoli ve ark. 2021). Sosyal iletişim ve etkileşimde güçlükler ile sınırlı ve yineleyici davranış örüntüleri ile karakterize bir bozukluk olan OSB tedavisinde günümüzde etkinliği kanıtlanan bir ilaç bulunmamaktadır. Tedavi yaklaşımları davranışsal ve eğitimsel müdahalelere odaklanır.

OSB, diğer nörogelişimsel bozukluklara benzer şekilde uzun vadeli tedavi yönetimi gerektirmektedir. Uzun süreli müdahalelere rağmen tedavi tatminkarlığının düşük olduğu kabul edilir (Myers

ve ark. 2007). Antipsikotiklerin, uyarıcıların, antidepresanların, GABAerjik ve kolinerjik ajanların, oksitosin ve diğer ajanların kullanımını araştıran çeşitli yaklaşımlar olmakla birlikte çekirdek semptomlar üzerine tek başına farmakoterapinin etkisi sınırlıdır. Ayrıca, uzun süreli tedavinin getirdiği yan etkiler külfetli olabilmektedir (Goel ve ark. 2018). Son yıllarda sıklığı giderek artan OSB'de etyolojiyi temel alan bir tedavinin olmaması, uzun süreli müdahalelere rağmen yüz güldüren sonuçlara ulaşılamaması, ailelerin çocukları için gerekli ve yeterli tedaviyi alamadıklarını düşünmeleri, maddi kaynakların kısıtlılığı nedeniyle uzun süreli eğitimsel müdahaleleri sürdürmekte zorlanmaları gibi sebeplerle aileler, kanıta dayalı bilimsel tıp uygulamaları dışında alternatif tedavi arayışlarına yönelebilmektedir (Levy ve ark. 2003, Kemper ve ark. 2013, Lindy ve ark. 2018, Shepherd ve ark. 2018).

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Zehra Hangül, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye **E-posta/E-mail:** zehratopal86@gmail.com **Geliş tarihi/Received:** 9.05.2021 **Kabul tarihi/Accepted:** 7.10.2021

**ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-8397-5636

OSB'li çocuklar arasında yaygın olarak kullanılan tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamaları arasında özel diyetler, besin takviyeleri, şifalı bitkiler, probiyotikler, müzik terapisi, sanat terapisi, masaj terapisi, kraniyosakral terapi, şelasyon, hiperbarik oksijen tedavisi ve çeşitli spiritüel uygulamalar yer almaktadır. Ailelerin başvurduğu çok çeşitli TAT uygulamaları bulunmakla birlikte yapılan araştırmalarda birçok TAT modalitesinin etkinliğini kanıtlayan verilerin yetersiz olduğu bildirilmektedir (Whitehouse 2013). Bu gözden geçirme yazısında sırasıyla TAT kavramının tanımı, kullanım yaygınlığı, OSB'de kullanılan TAT yöntemleri ve etkinliklerinin incelenmesi ve ülkemizde OSB'li çocuklarda TAT kullanımı ile ilgili verilerin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

## Yöntem

Yabancı makale kaynakları için Science Citation Index (SCI) ve SCI-Expanded, MEDLINE ve PsycINFO dizinlerinde olan; yerli makale kaynakları için ise DergiPark, TÜBİTAK/ULAKBİM-Türk Tıp Dizini, Türk Psikiyatri Dizini ve Türk Medline dizinlerinde olan yayınlar kullanılmıştır. Çalışma kapsamında kullanılan arama terimleri şu şekildedir: "otizm (autism)" ve "tamamlayıcı tıp (complementary medicine)", "alternatif tıp (alternative medicine)", "besin takviyesi (dietary supplement)", "vitamin takviyesi (vitamine supplement)", "omega 3 yağ asitleri (omega 3 fatty acids)", "probiyotikler (probiotics)", "akupunktur (acupuncture)", "hiperbarik oksijen tedavisi (hyperbaric oxygen therapy)", "şelasyon (chelation)", "müzik terapi (music therapy)", "masaj terapi (massage therapy)", "hippoterapi (hippotherapy)", "duyu bütünleme (sensory integration)". Nisan 2021'de gerçekleştirilen taramalarda arama terimlerinin yer aldığı 1057 makaleden yalnızca hakemli dergilerde yayınlanmış ve dili İngilizce ile Türkçe olan klinik çalışmalar, meta analiz çalışmaları, randomize kontrollü çalışmalar ve sistematik derlemeler seçilmiş, tekrarlar çıkarıldıktan sonra toplam 158 makale gözden geçirilmiştir.

## Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi Kavramları

Heterojen bir grup yöntemi içeren TAT kavramı Dünya Sağlık Örgütü tarafından "Ülkede baskın olarak kullanılan sağlık sistemine entegre olmamış ve o ülkenin geleneğinin bir parçası olmayan geniş bir grup sağlık uygulamaları" şeklinde tanımlanmaktadır (World Health Organization (WHO) 2021). Avrupa Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Federasyonu'na (European Federation for Complementary and Alternative Medicine: EFCAM) göre tamamlayıcı ve alternatif tıp, sağlığın idame ettirilmesi ve iyileştirilmesi, hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde kullanılan çeşitli sağlık uygulamalarıdır ve bunlar bağımsız olarak veya konvansiyonel tıp yaklaşımları ile beraber kullanılabilir (European Federation for Complementary and Alternative Medicine (EFCAM) 2021). Amerika Birleşik Devletlerinde kurulan Ulusal Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Merkezi (National Center for Complementary and Integrative Health: NCCIH) ise tamamlayıcı ve alternatif tıp yaklaşımlarını ayırmakta, teamül dışı uygulamaların konvansiyonel tıp ile birlikte kullanılmasını "tamamlayıcı tıp", konvansiyonel tıp

uygulamaları yerine kullanılmasını ise "alternatif tıp" şeklinde adlandırmaktadır (NCCIH 2021). Teamül dışı uygulamaları kullanan insanların çoğunun konvansiyonel yöntemleri de kullandığını belirten NCCIH ayrıca, son yıllarda konvansiyonel ve tamamlayıcı yaklaşımları koordineli bir şekilde bir araya getiren 'integratif tıp' tanımını da kullanmaktadır (NCCIH 2021).

## Bulgular

### TAT Uygulamalarının Yaygınlığı, Çocuk ve Ergen Psikiyatride Kullanımı ve Tercih Edilme Nedenleri

Dünya çapında TAT kullanımının giderek arttığı bildirilmektedir (Posadzki ve ark. 2013, Höfer ve ark. 2017). Gelişimsel sorunları olan çocukların TAT kullanma oranları tipik gelişen çocuklardan daha fazladır (Zisman ve ark. 2020). Bedensel ve psikiyatrik bozukluk tanısı alan çocuklarda TAT kullanım oranları, çalışmada yer alan örneklem ve kullanılan değerlendirme yöntemlerinin farklılığına dayalı olarak % 1.8- 87.6 arasında değişmektedir (Italia ve ark. 2015, Frawley ve ark. 2017). Nörogelişimsel bozukluklar içerisinde en sık TAT kullanımı ise %28-95 (median %54) oranıyla OSB'dedir (Höfer ve ark. 2017). Diğer bozukluklar için DEHB'de % 54- 68 (Sinha ve ark. 2005, Mazhar ve ark. 2016), serebral palside % 56 (Hurvitz ve ark. 2003), Down Sendromunda % 70 (Prussing ve ark. 2005) TAT kullanım oranları bildirilmiştir.

Ülkemizde de TAT kullanımının giderek arttığı ve oranların % 22.1- 90.6 arasında değiştiği saptanmıştır (Çakmak ve ark. 2017, Biçer ve ark. 2019). Artan ilginin bir göstergesi olarak; 2021 yılı Mayıs ayında Sağlık Bakanlığı Eğitim Araştırma Hastanelerinde 45 TAT merkezinin faaliyette olduğu saptanmıştır (<https://shgmgetatdb.saglik.gov.tr/TR-21264/uygulama-merkezleri.html>).

TAT seçimleri kültürel etkenlere göre değişmektedir. Batı ülkelerinde biyolojik temelli girişimler, Doğu ve Güneydoğu Asya toplumlarında ise daha ziyade akupunktur ve geleneksel Çin tıbbi terchi edilmektedir (Wong 2009). TAT kullanımı, çocuklarda kronik veya tekrarlayıcı bozuklukların varlığı, gelişimsel gecikme varlığı, özel bakım/ rehabilitasyon hizmetleri ihtiyacı ile ilişkili bulunmuştur (Çarman ve ark. 2018). TAT uygulamalarının etkinliklerine dair yeterli kanıt olmamasına rağmen tercih edilme oranlarının giderek artması çelişkili görünse de konvansiyonel ilaç tedavilerinin potansiyel yan etkileriyle kıyaslandığında TAT uygulamalarının doğal ve zararsız uygulamalar olduğu algısı tercih edilme sebebi olabilmektedir (Huffman ve ark. 2011, Weekes 2012). Ayrıca, mevcut konvansiyonel tedavilerin eksik kaldığı durumlarda aileler çocuklarına yardım edebilmek için TAT uygulamalarına yönelebilmektedir (Levy ve ark. 2015).

### OSB Tanılı Çocuklarda TAT Uygulamaları

OSB'li çocuklarda TAT tedavileri OSB'nin çekirdek semptomları da dahil olmak üzere, konsantrasyon, gevşeme, gastrointestinal sorunlar, uyku bozukluğu, iletişim, duyuşsal sorunlar, nöbetler ve genel sağlık gibi pek çok durum için kullanılmaktadır (Shuai ve ark. 2020). OSB tanılı çocuklarda hem biyolojik (vitamin/ mineral

desteği, diyetler, omega 3 yağ asidi vb.) hem de biyolojik olmayan (müzik tedavisi, davranışsal optometri, hippoterapi, kraniyosakral manipülasyon vb.) TAT girişimleri kullanılmakla birlikte mevcut araştırmalar daha çok biyolojik temelli TAT girişimlerine odaklanmıştır (Bilgiç ve ark. 2009, Höfer ve ark. 2017).

### **Diyet Tedavisi**

Diyet kısıtlamaları OSB tanımlı çocukların ebeveynleri tarafından sık tercih edilen TAT yöntemlerinden biridir. Gluten ve Kazeinden yoksun diyet (GKYD) en sık kullanılan diyet tedavisidir (DeFilippis 2018). GKYD uygulamasının temeli, bu çocukların gluten ve kazeini parçalamakta zorlanabildiği ve sindirim sırasında oluşan peptidlerin dolaşıma geçerek endojen opiatlar gibi davranabildiği hipotezine dayanmaktadır (Christison ve ark. 2006). GKYD OSB'de etkinliği en fazla araştırılmış diyet tedavisi olmakla birlikte var olan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Çift kör randomize kontrollü bir çalışmada (ÇKRKÇ) 2-10 yaş arası 74 OSB'li çocukta diyete kazein ve gluten eklenmesinin davranışsal semptomlarda ve gastrointestinal semptomlarda artışa yol açmadığı gösterilmiştir (Pusponegoro ve ark. 2015). Bir başka ÇKRKÇ gluten ve kazein içeren besin yüklemelerinin fizyolojik işlevsellik, davranışsal semptomlar ve otizm semptomları üzerine anlamlı etkilerinin olmadığını bildirmiştir (Hyman ve ark. 2016). Elder ve arkadaşları (2006) 12 hafta süren çapraz geçişli ÇKRKÇ'de gluten ve kazeinden yoksun diyetin çocukluk otizm derecelendirme ölçeği skorlarında anlamlı bir değişikliğe yol açmadığını ancak ebeveynlerin çocuklarında gelişme olduğuna dair anekdotal bildirimlerinin olduğunu ifade etmiştir. Açık etiketli bir başka çalışmada ise GKYD ve düşük şekerli normal sağlıklı diyetin OSB üzerindeki etkisi araştırılmış ve her iki diyetin de davranış, dil ve otizm semptomlarında çeşitli kazanımlar sağladığı ancak diyetler arasında anlamlı farklılık olmadığı bildirilmiştir (Johnson ve ark. 2011). Whiteley ve arkadaşları (2010) ise GKYD'nin Otizm ve Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Ölçek skorlarında iyileşme sağladığını bulmuştur. GKYD üzerine yürütülmüş çalışmalarda, araştırma sonuçları bunu desteklemediğinde dahi, ebeveynlerin diyet tedavisinin etkinliğine dair inançlarının yüksek olduğu dikkat çekmektedir. GKYD çocuklar tarafından çoğunlukla iyi tolere edilmekte ancak mevcut kanıtlar GKYD'nin otizmde kullanımını desteklememektedir (DeFilippis 2018).

OSB'de diyet uygulamaları Ketojenik diyet, Chan diyeti, Feingold diyeti, düşük oksalat diyeti, GAPS diyeti ve düşük FODMAP diyeti gibi farklı yöntemleri de içerebilir. Epilepsi tedavisinde de kullanılabilen ketojenik diyetle karbonhidratlar ciddi şekilde kısıtlanır, protein günlük besin gereksiniminin minimum kısmını, yağlar ise günlük besinin büyük kısmını oluşturur. Bu sayede vücut enerji kaynağı olarak yağı kullanmaya zorlanmaktadır. Uzun zincirli trigliserid diyeti olarak da bilinen klasik ketojenik diyetin NAD'dan tasarruf ederek mitokondriyal işlevi destekleyeceği düşünülmektedir (Seda ve ark. 2017). OSB'de ketojenik diyet kullanımına dair açık etiketli, küçük örneklemlerle iki çalışmada semptomlara fayda sağlayabileceği ancak diyete uyumun güç olduğu bildirilmiştir (Evangeliou ve ark. 2003, Spilioti ve ark. 2013). Meta-analizler bireysel çalışmalarda bildirilen faydaları

desteklememektedir (Brondino ve ark. 2015).

Feingold diyeti; yapay tatlandırıcılar, renklendiriciler, aroma vericiler gibi gıda katkı maddeleri ve koruyucuların diyetten tamamen çıkarılmasını ve salisilat içeren doğal besinlerin de diyetle kısıtlanmasını önermektedir (Güller ve ark. 2020). Dr. Feingold gıda katkı maddelerinin diyetten çıkarılmasının dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan bazı vakalarda hiperaktif semptomlarda düşüşle sonuçlandığını bildirmiştir (Feingold 1985). Burdan yola çıkarak feingold diyeti otizmli çocuklarda da kullanılmaya başlanmıştır ancak etkinliğini değerlendiren nitelikli randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Düşük oksalat diyeti ise OSB'li bireylerde zayıf bağırsak florasından dolayı oksalatın metabolize edilmesinde aksaklık olabileceği ve yüksek oksalatın dolaşıma geçerek başta beyin olmak üzere doku ve organlarda hasarlara yol açabileceği, bu nedenle diyetle oksalata daha az yer verilmesinin faydalı olabileceği hipotezine dayanmaktadır. Ancak, bu diyetin OSB'de etkili olduğunu gösteren kanıta dayalı bir çalışma bulunmamaktadır (Cekici ve ark. 2019). Düşük FODMAP (fermente edilmiş oligo-di-monosakkarit ve polioller) diyetinde ise yüksek ozmotik özelliğe sahip olan ve kısa sürede fermente edilerek gaz birikimine neden olan, malabsorbsiyon varlığında kolon içerisinde su hacmini artırıp diyareye yol açan FODMAP grubu karbonhidratlar kısıtlanır (Nanayakkara ve ark. 2016). Daha çok inflamatuvar bağırsak hastalıklarının tedavisinde uygulanan düşük FODMAP diyetinin otizmde etkinliğine dair yeterli kanıt bulunmamaktadır.

### **Besin Takviyeleri**

OSB'li çocuklarda gastrointestinal sistem sorunlarının sık görülmesi ve özel diyet uygulamaları vitamin ve mineral eksikliklerine yol açabilmektedir. Ayrıca, OSB'lilerde hücrel metilasyon ve glutasyon aracılı antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz olduğu gözlenmiştir (Bilgiç ve ark.). Bu nedenle çeşitli biyokimyasal reaksiyonlarda koenzim olarak görev yapan vitamin ve minerallerin arttırılması hedefleyen takviyeler de kullanılmaktadır (Doreswamy ve ark. 2020). Besin takviyesi olarak omega 3 yağ asidi, vitamin B6, B12, tetrahydrobiopterin, L-karnozin, C vitamini, probiyotikler kullanılabilir.

OSB'li bireylerde çoklu doymamış yağ asitleri (Poliunsaturated Fatty Acid: PUFA) olan omega 3 ve omega 6 seviyelerinde ve oranlarında farklılıklar bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Bu farklılıkların yetersiz alım, yağ asitlerin metabolizmasındaki sorunlar ya da hücre membranına katılımında farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir (Parletta ve ark. 2016). Omega 3 ve omega 6 vücut tarafından üretilmeyen, besinlerle alınan esansiyel yağ asitleridir. Bu yağ asitlerinin takviyesi ile OSB belirtilerinde iyileşme sağlanabileceği düşünülmekle birlikte yapılan araştırmalar etkinlikleri konusunda çelişkili sonuçlar sunmaktadır. İnternet tabanlı randomize kontrollü bir çalışmada 5-8 yaş aralığında 57 OSB'li çocukta omega 3 takviyesinin (1.3 g/gün) hiperaktivite semptomlarında azalma sağladığı ancak bu azalmanın anlamlılık seviyesine ulaşmadığı bildirilmiştir (Bent ve ark. 2014). 13 OSB'li çocuğun dahil edildiği ÇKRKÇ'da omega 3 takviyesi alan ve almayan grupta gerek çekirdek semptomlarda

gerekse OSB ile ilişkili diğer semptomlarda anlamlı farklılık saptanmamış ancak hiperaktivite seviyesindeki azalma trendinin omega 3 takviyesi alan grupta daha fazla olma eğiliminde olduğu gösterilmiştir (Amminger ve ark. 2007). Yakın zamanlı bir metaanaliz çalışmasında Omega 3 ve Omega 6 takviyesi ile OSB'lilerde minimal bir genel iyilik artışı olduğu ancak alt alanlara bakıldığında hiperaktivite, irritabilite, stereotipiler, konuşma sorunları ve sosyal yanıtılık gibi alanlarda anlamlı etkisinin olmadığı bildirilmiştir (de Andrade Wobido ve ark. 2021).

Adam ve arkadaşları (2011) 3 aylık multivitamin takviyesinin total sülfat, S-Adenozil Metiyonin (SAM), indirgenmiş glutatyon, NADPH, ATP gibi metabolik parametrelerde iyileşme sağladığını bildirmiştir. Aynı çalışmada otizm semptomlarına yönelik değerlendirmelerde Yaygın Gelişimsel Bozukluk Davranış Envanteri (Pervasive Development Disorder Behavior Inventory: PDD-BI), Otizm Tedavi Değerlendirme Kontrol Listesi (Autism Evaluation Treatment Checklist: ATEC) ve Otizm Şiddet Ölçeği (Severity of Autism Scale: SAS) puanlarında anlamlı farklılık saptanamazken, çalışmacıların revize ettiği ve geçerlilik güvenilirliği yapılmamış olan Ebeveyn Global İzlenim Ölçeği-Revize Formunda (Parent Global Impression-Revised Scale: PGI-R) alıcı dil, öfke patlamaları ve hiperaktivite alanlarında anlamlı iyileşme saptanmıştır.

D vitamini ile ilgili randomize plasebo kontrollü çalışmalar bulunmamakla birlikte 3 aylık kolekalsiferol (Vitamin D3) takviyesi ile otizm semptom skolarlarında iyileşme bildiren iki açık etiketli çalışma bulunmaktadır (Saad ve ark. 2016, Feng ve ark. 2017). 6 aylık prospektif bir vaka kontrol çalışmasında ise D vitamini takviyesi alan grupla almayan grup arasında çocukluk otizm derecelendirme ölçeği, sosyal zeka, otizm tedavi derecelendirme ölçeği skorlarında anlamlı farklılık saptanamamıştır (Azzam ve ark. 2015).

Metilasyon reaksiyonları ve antioksidan sistemde önemli role sahip olan Metilkobalamin (Vitamin B12) ve Folat OSB tedavisinde kullanılabilen takviyelerdendir. B12 ile ilgili yürütülmüş randomize kontrollü bir çalışmada (RKÇ) 8 haftalık B12 takviyesi ile klinisyenin puanladığı klinik global izlem ölçeğinde anlamlı iyileşme saptanırken ebeveynin puanladığı Sorun Davranışlar Kontrol Listesi (Abberant Behaviour Checklist: ABC) ve Sosyal Yanıtılık Ölçeğinde (Social Responsiveness Scale: SRS) anlamlı farklılık saptanamamıştır (Hendren ve ark. 2016). Bir başka RKÇ'de ise 3 aylık B12 takviyesiyle davranışsal semptomlarda ve glutatyon düzeyinde anlamlı farklılık saptanamamıştır (Bertoglio ve ark. 2010). Folat takviyesinin sözel iletişim becerilerini artırdığını gösteren bir RKÇ bulunmaktadır (Frye ve ark. 2018). Folat ve B12 takviyesinin kombine olarak verildiği açık etiketli bir çalışmada glutatyon seviyelerinde iyileşme ve Vinelan adaptif davranışlar ölçek skorlarında iyileşme saptanmıştır (Frye ve ark. 2013). Yapılandırılmış eğitim alan OSB'li çocuklarla yapılandırılmış eğitime ek olarak folik asit takviyesi alan OSB'li çocukların karşılaştırıldığı bir başka açık etiketli çalışmada ise folik asit takviyesinin sosyallik, sözel / söz öncesi bilişsel beceriler, alıcı dil, duygu ifadesi ve iletişim becerilerinde anlamlı iyileşme sağladığını göstermiştir (Sun ve

ark. 2016).

Piridoksin (Vitamin B6), dopaminin norepinefrine dönüşümünde ve triptofandan serotonin sentezinde kofaktör olarak rol alır. Magnezyum (Mg) hem çeşitli tepkimelerde kofaktördür hem de vitamin B6 desteği ile ortaya çıkan irritabilite, hiperakuzi gibi yan etkileri önler (Nye ve ark. 2005). Kombine Vit B6 ve Magnezyumun etkinliğini araştıran sistematik derlemeler çalışma örneklemelerinin çok küçük olduğu ve OSB'de Vit B6-Mg takviyesi kullanımının önerilemeyeceği sonucuna ulaşmışlardır (Nye ve ark. 2005, Murza ve ark. 2010).

OSB'li bireylerde sindirim sistemi problemleri sık görüldüğü için sindirim enzimleri ve probiyotiklerin potansiyel tedaviler olabileceği düşünülmüştür. OSB'lilerin bağırsak mikrobiyotasında Clostridium bakterisi türünün çeşitleri ve miktarı ile ilgili farklılıklar gözlemlenmiştir (Finegold ve ark. 2002, Song ve ark. 2004). Probiyotik takviyesi ile mikrobiyotanın düzenlenmesi sonucu OSB şiddetinde ve sindirim sistemi sorunlarında iyileşme sağlanabileceği öne sürülmüştür (Shaaban ve ark. 2018). Çalışma sayısı oldukça kısıtlı olmakla birlikte probiyotiklerin etkinliğini araştıran bir RKÇ'de bağırsak florasında ve yıkıcı davranışlar, anksiyete ve iletişim sorunları gibi davranışsal semptomlar üzerine etkili olduğu bildirilmiştir (Parracho ve ark. 2010). Bir kohort çalışmasında ise Lactobacillus acidophilus'un bağırsak florasında, dikkat ve yönergeleri takip etme alanlarında iyileşme sağladığını bildirmiştir (Kałużna-Czaplińska ve ark. 2012). Çalışma sonuçları değerlendirildiğinde sindirim enzimleri ve probiyotik takviyesi OSB'lilerde gastrointestinal semptomlara faydalı olabilmekte ancak mevcut veriler otizmin çekirdek semptomları ve ilişkili davranışsal semptomlara faydalı olduğunu desteklememektedir (DeFilippis 2018).

C vitamini antioksidan etkileri, hücresel bağışıklığı desteklemesi, tirozinden dopamin, triptofandan ise serotonin üretimindeki rolü nedeniyle (Dolske ve ark. 1993); Tetrahidrobiopterin katekolamin ve serotonin biyosentezindeki rolü nedeniyle (Danfors ve ark. 2005); L-Karnozin antioksidan özellikleri ve beyindeki GABA işlevini güçlendirici etkisi nedeniyle (Chez ve ark. 2002); Omega 3 yağ asitleri hücre membranlarındaki önemi nedeniyle (Amminger ve ark. 2007, Bent ve ark. 2011, Bent ve ark. 2014, Mankad ve ark. 2015); N asetil sistein antioksidan özellikleri nedeniyle (Hardan ve ark. 2012, Ghanizadeh ve ark. 2013, Wink ve ark. 2016) OSB tedavisinde araştırılmıştır. Araştırma sonuçları ve araştırma sayılarının henüz çok yetersiz olması dikkate alındığında otizm tedavisinde kullanımlarını destekleyecek yeterli kanıt bulunmamaktadır.

### Hiperbarik Oksijen Terapisi

Hiperbarik oksijen tedavisinin (HBOT) teorik temeli, büyük oranda artırılmış oksijen parsiyel basıncı sayesinde dokulara oksijen vermenin mümkün olabilmesine dayalıdır (Calvert ve ark. 2007). Ayrıca hayvan deneylerinde antiinflamatuvar etkilerinin olabileceği gösterilmiştir (Miljkovic-Lolic ve ark. 2003, Wilson ve ark. 2006). OSB'de merkezi sinir sisteminde perfüzyonun azalmış olabileceği (Gendry Meresse ve ark. 2005), HBOT'nin nöral kök hücrelerinde proliferasyon, migrasyon ve diferansiyasyonu

arttırabileceği (Wang ve ark. 2007,Wang ve ark. 2009) ve OSB’de nöral iyileşme sağlayabileceği önermelerine dayalı olarak kullanımı denenmiştir. Ancak bu önermeler OSB patofizyolojisi ile ilgili bulgularca desteklenmemektedir. HBOT’nin otizmde etkili olduğunu gösteren kanıtlar çelişkili ve zayıftır. Ayrıca yüksek basınç barotravmalara yola açabilmektedir (Sampanthavivat ve ark. 2012). Bir Cochrane incelemesinde, mevcut kanıtlar ve biyolojik akla yatkınlığı göz önüne alındığında otizmde HBOT ile ilgili ileri çalışmaların yapılmasındansa çalışmaların odağının davranışsal ve gelişimsel müdahaleler, farmakoterapi gibi diğer tedavi seçeneklerine kayması gerektiği ifade edilmiştir (Xiong ve ark. 2016).

### Şelasyon Tedavileri

Şelasyon tedavisinde, kurşun ve cıva gibi ağır metallere bağlanan ve daha sonra idrarla atılan bir şelatlama maddesi uygulanır. Ağır metal zehirlenmesi vakalarının tedavisinde için onaylanan bu tedavi OSB’li çocuklarda intrauterin maruziyet, aşılama (timerol), oral alım (balık veya ilaçlar), solunum (hava kirliliği), artmış emilim ve azalmış atılım gibi nedenlerle akranlarına kıyasla cıva ve diğer ağır metallerin daha fazla olduğu hipotezine dayanır (James ve ark. 2015). Bu teori kanıtlanmamasına rağmen OSB’li bireylerin %7’sinin şelasyon terapisi aldığı bildirilmiştir (Green ve ark. 2006). Şelasyon terapisinin otizmde kullanımıyla ilgili randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Mevcut çalışmalar ise metodolojik açıdan sorunludur ve sonuçları çelişkilidir (Davis ve ark. 2013). Şelasyon tedavisi ile hipokalsemiye bağlı kardiyak arrest gelişen vakalar bildirilmiştir (Brown ve ark. 2006). Çalışma sonuçları göz önüne alındığında OSB’de şelasyon tedavisi önerilmemektedir. Ayrıca, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration, FDA 2021) ebeveynlere, şelasyon tedavisinin ve hiperbarik oksijen terapisinin otizm semptomlarının tedavisinde kullanımı ile ilişkili yanlış ve yanıltıcı iddialara dikkat etmeleri konusunda uyarı yayınlamıştır.

### Müzik Terapisi

Otizimli hastaların müziğe özel ilgisi, Kanner tarafından da belirtilmiştir. Kanner, sözel becerisi olmayan bazı hastaların şarkı söyleyebildiğini veya mırıldanabildiğini, bazı hastaların karmaşık melodileri tanyabildiğini gözlemlemiştir. Müzik terapisi, ortak dikkati, motor taklidi ve eşzamanlı ritmin iyileştirilmesi yoluyla konuşma öncesi iletişimi teşvik etmenin bir yolu olarak kabul edilmektedir (Mayer-Benarous ve ark. 2021). Yurteri ve arkadaşları (2019) OSB’li çocuklarda sekiz hafta süreyle, haftada iki kez 40 dakikalık improvisasyonel müzik terapi uygulamasının hem otizm spektrum belirtileri, hem de yaşam kalitesi açısından ek olumlu gelişmeler sağladığını saptamıştır.

Yakın zamanlı bir sistematik gözden geçirme çalışmasında 37 araştırma sonucu değerlendirilmiş, eğitici müzik terapisinin özellikle konuşma üzerine pozitif etkisinin olduğu, doğaçlama müzik terapisinin ise daha çok sosyal işlevsellik üzerine olumlu etkilerinin olduğu belirtilmiştir (Mayer-Benarous ve ark. 2021).

### Masaj Terapisi

Ebeveyn veya terapist tarafından uygulanan masajın duyuşsal

işleme, otizm semptomları ve ebeveyn stresinde iyileşme sağladığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Çalışmaların küçük örnekleme yapılmış olmaları, yüksek bias riski içermesi, sonuç ölçütlerinin önceden belirlenmiş olmaması ve yeterli takip süresinin olmaması gibi kısıtlılıkları bulunmaktadır (Lee ve ark. 2011). Kanıt gücü düşük olmakla birlikte ev ortamında minimum zarar riski ile verilebilecek duyuşsal odaklı bir müdahale umut verici görünmektedir (Weitlauf ve ark. 2017).

### Duyu Bütünleme Temelli Yaklaşımlar

Duyu bütünleme terapileri çevresel duyuşsal girdileri kontrol ederek/düzenleyerek duyuşsal işleme güçlüklerine yardımcı olmayı hedefler. Kanıt düzeyine ilişkin bir fikir birliği olmamasına rağmen davranışsal ve gelişimsel sorunları olan çocuklarda giderek popüler hale gelmektedirler. Olumlu sonuçlar bildiren çalışmalar olmakla birlikte mevcut araştırmalar metodolojik açıdan zayıf, yüksek bias riski içeren çalışmalardır (Barton ve ark. 2015). OSB ve duyuşsal işleme problemleri olan çocuklar için etkinliğini inceleyen ek araştırmalara ihtiyaç vardır (Case-Smith ve ark. 2015).

### At Destekli Aktiviteler, Terapiler (Hipoterapi)

Hastanın vücuduna ritmik hareket sağlayan hipoterapinin çocuklarda sosyalleşmede artış, uyum bozucu davranışlarda azalma, uyarana tepki süresinde azalma ve problem çözme becerilerinde artış sağladığını bildiren çalışmalar bulunmakta birlikte yakın zamanlı bir metaanaliz çalışması bu bulguları desteklememektedir (Trzmiel ve ark. 2019).

### Akupunktur

Geleneksel çin tıbbının bir parçası olan akupunktur, bedendeki düzensizlik ve uyumsuzlukları düzelttiği gerekçesiyle çeşitli hastalıklarda kullanılabilir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte nöroendokrin sistemi modüle ettiği düşünülmektedir (Zhang ve ark. 2021). Çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır. 11 araştırmanın dahil edildiği bir metaanaliz çalışmasında akupunkturun OSB’li çocuklar için etkili bir tedavi olabileceği ancak bu tedavinin yaygın bir şekilde uygulanmasından önce yüksek kaliteli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (Liu ve ark. 2019).

### OSB Tanılı Çocuklarda Tat Kullanımı ile İlgili Türkiye’de Yürütülmüş Araştırmalar

Bilgiç ve arkadaşlarının (2013) OSB tanılı çocuğu olan 172 ebeveyni değerlendirdikleri çok merkezli araştırmalarında en az bir TAT yöntemi kullanan ebeveynlerin oranı %56’dır (duyu bütünleme terapisi dahil edilmemiştir). En sık kullanılan TAT uygulaması ise spiritüel şifa yöntemidir. Bunu gluten ve kazeinden yoksun diyet, sekretin, aşılama yaptırmama takip etmektedir. TAT kullanımına yönelmede en sık belirtilen nedenler “alışlageldik tedaviden yeterince tatmin olmama” ve “alışlageldik tedavinin etkinliğini artırma” olarak bildirilmiştir. Ebeveynler kullandıkları TAT uygulamasına dair bilgiyi diğer aile üyelerinden (%53) ve OSB’li çocuğa sahip diğer ebeveynlerden (%21) elde ettiklerini belirtmiştir. Katılımcıların yalnızca %23’ü uyguladıkları TAT

**Tablo 1. A.B.D Ulusal Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Merkezi'ne göre tamamlayıcı tıp kategorileri (NCCIH 2021)**

Tamamlayıcı Tıp Yöntemleri	Örnekler
1. Nutrisyonel Yöntemler	Özel diyetler, Diyet takviyeleri, vitamin ve mineraller şifalı otlar, Probiyotikler ve mikrobiyal bazlı tedaviler
2. Psikolojik Yöntemler	Meditasyon, Hipnoz, Müzik terapileri, Gevşeme terapileri Spiritüel uygulamalar
3. Fiziksel Yöntemler	Akupunktur, Masaj, Spinal manipülasyon
4. Psikolojik ve Fiziksel Yöntemler:	Yoga, Tai chi, Dans terapileri, bazı sanat terapisi çeşitleri

yöntemini çocuklarını takip eden hekim ile paylaştıklarını ifade etmişlerdir. Çarman ve arkadaşları (2018) Pediatrik Nöroloji bölümünde OSB dahil çeşitli tanılarla takip edilen 832 çocuğun ebeveynleri arasında son bir yılda TAT kullanım oranının %25 olduğunu ve en sık (% 69.2) dini yöntemler uyguladıklarını bildirmiştir. Ebeveynlerin sadece % 2.5'i çocuklarını takip eden hekimle bu bilgiyi paylaşmışlardır. Şener ve Karaca (2020) OSB, gelişim geriliği, serebral palsi vb. tanıları olan çocukların ebeveynlerini değerlendirmiş ve TAT kullanım oranını %77.2 (OSB % 88.5) bildirmişlerdir. Bu çalışmada en sık biyolojik temelli TAT kullanıldığı tespit edilmiştir (öz. diyet ve vitaminler). Diğer sık yöntemler arasında ise manipülatif/ somatik yöntemler (masaj, egzersiz), zihin/ vücut temelli girişimler (dua, muska vb.) bildirilmiştir. OSB tanılı çocuklarda en sık tercih edilen TAT uygulamaları muska (%57.1) gluten ve kazeinden yoksun diyet (% 50), aşı yaptırmama (% 50), bitkisel ürünler (% 47.8) ve hocaya götürmedir (%46.3). Çalışmaya katılanların %64.5'i doktorları ile TAT kullanımını paylaştığını belirtmiştir. Kütük ve arkadaşları (2021) Adana, Denizli, Düzce, Gaziantep, İstanbul, Malatya, Manisa, Mersin, Şanlıurfa'daki ikinci ve üçüncü basamak tedavi merkezlerinde takip edilen OSB tanılı 145 çocuğun ebeveynlerini değerlendirmiştir. TAT kullanım oranı %55.9, en sık tercih edilen TAT yöntemi ise geleneksel/ dini şifacılar (%49.7) olarak bildirilmiştir. Diğer yöntemler ise bitkisel formülasyonlar (%5.5), HBOT (% 2.8) ve ozon terapisi (% 2.1). Kendilerinde psikopatoloji bulunan ebeveynlerde ve çocukta epilepsi varlığında TAT kullanımının arttığını, özel eğitime başladıktan sonra TAT kullanımının başladığını saptamışlardır.

## Sonuç

Dünya çapında kullanımı giderek artan TAT uygulamaları özellikle gelişimsel sorunları olan çocuklarda sık tercih edilmektedir. TAT

uygulamalarının OSB'de etkinliklerine dair veriler sınırlı olmakla birlikte kullanım oranları göz önüne alındığında hekimlerin TAT yöntemleri hakkında bilgi sahibi olmaları gerekmektedir. Ülkemizde yürütülmüş çalışmalardan elde edilen veriler ailelerin büyük oranda TAT kullanımını hekimleriyle paylaşmadıklarını göstermektedir. Hekimlerin değerlendirme sırasında TAT kullanımına yönelik sorular sorması, TAT uygulamalarının olumlu ve olumsuz yönlerine dair açık bir şekilde açıklama yapması ailelerin çocuk için en uygun tedavi yöntemlerine yönelmesine katkı sağlayabilir.

**Yazarların Katkıları:** Yazarlar çalışmaya önemli bir bilimsel katkı sağladıklarını ve makalenin hazırlanmasında veya gözden geçirilmesinde yardımcı olduğunu kabul etmiştir.

**Danışman Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.

**Authors Contributions:** The authors attest that she has made an important scientific contribution to the study and has assisted with the drafting or revising of the manuscript.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

## Kaynaklar

Adams JB, Audhya T, McDonough-Means S, Rubin RA, Quig D, Geis E, et al. (2011) Effect of a vitamin/mineral supplement on children and adults with autism. *BMC Pediatr*, 11:111.

Amminger GP, Berger GE, Schäfer MR, Klier C, Friedrich MH, Feucht M (2007) Omega-3 fatty acids supplementation in children with autism: a double-blind randomized, placebo-controlled pilot study. *Biol Psychiatry*, 61:551-553.

Azzam HM, Sayyah H, Youssef S, Lotfy H, Abdelhamid IA, Abd Elhamed HA, et al. (2015) Autism and vitamin D: An intervention study. *Middle East Current Psychiatry*, 22:9-14.

Barton EE, Reichow B, Schnitz A, Smith IC, Sherlock D (2015) A systematic review of sensory-based treatments for children with disabilities. *Res Dev Disabil*, 37:64-80.

Bent S, Bertoglio K, Ashwood P, Bostrom A, Hendren RL (2011) A pilot randomized controlled trial of omega-3 fatty acids for autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*, 41:545-554.

Bent S, Hendren RL, Zandi T, Law K, Choi JE, Widjaja F, et al. (2014) Internet-based, randomized, controlled trial of omega-3 fatty acids for hyperactivity in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 53:658-666.

Bertoglio K, Jill James S, Deprey L, Brule N, Hendren RL (2010) Pilot study of the effect of methyl B12 treatment on behavioral and biomarker measures in children with autism. *J Altern Complement Med*, 16:555-560.

Biçer İ, Balçık PY (2019) Geleneksel ve tamamlayıcı tıp: Türkiye ve seçilen ülkelerinin incelenmesi. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*, 22:245-257.

Bilgic A, Cöngöloğlu A, Hergüner S, Türkoğlu S, Bahalı K, Gürkan K, et al. (2013) Use of complementary and alternative medicine in children with autism spectrum disorders: a multicenter study. *Noro Psikiyatri Ars*, 50:237-243.

Bilgic A, Cöngöloğlu A (2009) Otizm spektrum bozukluklarında biyolojik temelli tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamaları. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, 16:153-164

- Brondino N, Fusar-Poli L, Rocchetti M, Provenzani U, Barale F, Politi P (2015) Complementary and alternative therapies for autism spectrum disorder. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015:258589
- Brown MJ, Willis T, Omalu B, Leiker R (2006) Deaths resulting from hypocalcemia after administration of edetate disodium: 2003-2005. *Pediatrics*, 118:e534-e536.
- Calvert JW, Cahill J, Zhang JH (2007) Hyperbaric oxygen and cerebral physiology. *Neurol Res*, 29:132-141.
- Case-Smith J, Weaver LL, Fristad MA (2015) A systematic review of sensory processing interventions for children with autism spectrum disorders. *Autism*, 19:133-148.
- Cekici H, Sanlier N (2019) Current nutritional approaches in managing autism spectrum disorder: A review. *Nutr Neurosci*, 22:145-155.
- Chez MG, Buchanan CP, Aimonovitch MC, Becker M, Schaefer K, Black C, et al. (2002) Double-blind, placebo-controlled study of L-carnosine supplementation in children with autistic spectrum disorders. *J Child Neurol*, 17:833-837.
- Christison GW, Ivany K (2006) Elimination diets in autism spectrum disorders: any wheat amidst the chaff? *J Dev Behav Pediatr*, 27:162-171.
- Çakmak S, Nural N (2017) Kronik hastalıklarda tamamlayıcı ve alternatif tedavi uygulamaları. *Türkiye Klinikleri J Intern Med Nurs-Special Topics*, 3:57-64.
- Çarman KB, Gürlevik SL, Kaplan E, Dinleyici M, Yazar C, Arslantaş D (2018) The evaluation of use of complementary and alternative medicine practices in the treatment of children with chronic neurological disease. *Haydarpaşa Numune Medical Journal*, 58:117-121.
- Danfors T, von Knorring AL, Hartvig P, Langstrom B, Moulder R, Stromberg B et al (2005) Tetrahydrobiopterin in the treatment of children with autistic disorder: a double-blind placebo-controlled crossover study. *J Clin Psychopharmacol*, 25:485-489.
- Davis TN, O'Reilly M, Kang S, Lang R, Rispoli M, Sigafos J et al. (2013) Chelation treatment for autism spectrum disorders: A systematic review. *Res Autism Spectr Disord*, 7:49-55.
- de Andrade Wobido K, de Sá Barreto da Cunha M, Miranda SS, da Mota Santana J, da Silva DCG, Pereira M (2021) Non-specific effect of omega-3 fatty acid supplementation on autistic spectrum disorder: systematic review and meta-analysis. *Nutr Neurosci*, 1-13.
- DeFilippis M (2018) The use of complementary alternative medicine in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Psychopharmacol Bull*, 48:40-63.
- Dolske MC, Spollen J, McKay S, Lancashire E, Tolbert L (1993) A preliminary trial of ascorbic acid as supplemental therapy for autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 17:765-74.
- Doreswamy S, Bashir A, Guarecuco JE, Lahori S, Baig A, Narra LR, et al (2020) Effects of diet, nutrition, and exercise in children with autism and autism spectrum disorder: a literature review. *Cureus*, 12:e12222.
- Elder JH, Shankar M, Shuster J, Theriaque D, Burns S, Sherrill L (2006) The gluten-free, casein-free diet in autism: results of a preliminary double blind clinical trial. *J Autism Dev Disord*, 36:413-420.
- EFCAM (2021) European Federation for Complementary and Alternative Medicine (EFCAM) CAM Definition <http://www.efcam.eu/cam/cam-definition/> (Accessed 01.05.2021)
- Evangelidou A, Vlachonikolis I, Mihailidou H, Spilioti M, Skarpalezou A, Makaronas N, et al. (2003) Application of a ketogenic diet in children with autistic behavior: pilot study. *J Child Neurol*, 18:113-118.
- Feingold B (1975) *Why Your Child is Hyperactive?* New York, Random House
- Feng J, Shan L, Du L, Wang B, Li H, Wang W et al. (2017) Clinical improvement following vitamin D3 supplementation in autism spectrum disorder. *Nutr Neurosci*, 20:284-290.
- Finegold SM, Molitoris D, Song Y, Liu C, Vaisanen ML, Bolte E et al. (2002) Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. *Clin Infect Dis*, 35:S6-S16.
- Frawley JE, Anheyer D, Davidson S, Jackson D (2017) Prevalence and characteristics of complementary and alternative medicine use by Australian children. *J Paediatr Child Health*, 53:782-787.
- Frye RE, Melnyk S, Fuchs G, Reid T, Jernigan S, Pavliv O et al. (2013) Effectiveness of methylcobalamin and folic acid treatment on adaptive behavior in children with autistic disorder is related to glutathione redox status. *Autism Res Treat*, 2013:609705.
- Frye RE, Slattery J, Delhey L, Furgerson B, Strickland T, Tippett M et al. (2018) Folic acid improves verbal communication in children with autism and language impairment: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Mol Psychiatry*, 23:247-256.
- Gendry Meresse I, Zilbovicius M, Boddart N, Robel L, Philippe A, Sfaello I et al. (2005) Autism severity and temporal lobe functional abnormalities. *Ann Neurol*, 58:466-469.
- Ghanizadeh A, Moghimi-Sarani E (2013) A randomized double blind placebo controlled clinical trial of N-Acetylcysteine added to risperidone for treating autistic disorders. *BMC Psychiatry*, 13:196.
- Goel R, Hong JS, Findling RL, Ji NY (2018) An update on pharmacotherapy of autism spectrum disorder in children and adolescents. *Int Rev Psychiatry*, 30:78-95.
- Green VA, Pituch KA, Itchon J, Choi A, O'Reilly M, Sigafos J (2006) Internet survey of treatments used by parents of children with autism. *Res Dev Disabil*, 27:70-84.
- Güller N, Değerli S, Sarı A, Altıntaş M, Adıgüzel E (2020) Otizm spektrum bozukluğunda bağırsak-beyin aksı, diyet yaklaşımları ve probiyotik tedavisi. *Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 3:69-82.
- Hardan AY, Fung LK, Libove RA, Obukhanych TV, Nair S, Herzenberg LA et al. (2012) A randomized controlled pilot trial of oral N-acetylcysteine in children with autism. *Biol Psychiatry*, 71:956-961.
- Hendren RL, James SJ, Widjaja F, Lawton B, Rosenblatt A, Bent S (2016) Randomized, placebo-controlled trial of methyl B12 for children with autism. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 26:774-783.
- Höfer J, Hoffmann F, Bachmann C (2017) Use of complementary and alternative medicine in children and adolescents with autism spectrum disorder: A systematic review. *Autism*, 21:387-402.
- Huffman LC, Sutcliffe TL, Tanner IS, Feldman HM (2011) Management of symptoms in children with autism spectrum disorders: a comprehensive review of pharmacologic and complementary-alternative medicine treatments. *J Dev Behav Pediatr*, 32:56-68.
- Hurvitz EA, Leonard C, Ayyangar R, Nelson VS (2003) Complementary and alternative medicine use in families of children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*, 45:364-370.
- Hyman SL, Stewart PA, Foley J, Cain U, Peck R, Morris DD, et al. (2016) The gluten-free/casein-free diet: a double-blind challenge trial in children with autism. *J Autism Dev Disord*, 46:205-220.
- Italia S, Brand H, Heinrich J, Berdel D, von Berg A, Wolfenstetter SB (2015) Utilization of complementary and alternative medicine (CAM) among children from a German birth cohort (GINIplus): patterns, costs, and trends of use. *BMC Complement Altern Med*, 15:49.
- James S, Stevenson SW, Silove N, Williams K (2015) Chelation for autism spectrum disorder (ASD). *Cochrane Database Syst Rev*, 5(5):Cd010766.
- Johnson CR, Handen BL, Zimmer M, Sacco K, Turner K (2011) Effects of gluten free / casein free diet in young children with autism: a pilot study. *J Dev Phys Disabil*, 23:213-225.
- Kałużna-Czaplińska J, Błaszczuk S (2012) The level of arabinitol in autistic children after probiotic therapy. *Nutrition*, 28:124-126.

- Kemper KJ, Gardiner P, Birdee GS (2013) Use of complementary and alternative medical therapies among youth with mental health concerns. *Acad Pediatr*, 13:540-545.
- Konuk Sener D, Karaca A (2020) Use of complementary and alternative medicine treatments by mothers of children with developmental disabilities: a cross sectional study. *Nurs Health Sci*, 22:328-338.
- Kütük MÖ, Tufan AE, Kılıçaslan F, Güler G, Çelik F, Altıntaş E et al. (2021) High depression symptoms and burnout levels among parents of children with autism spectrum disorders: a multi-center, cross-sectional, case-control study. *J Autism Dev Disord*, 51:4086-4099.
- Lee MS, Kim JI, Ernst E (2011) Massage therapy for children with autism spectrum disorders: a systematic review. *J Clin Psychiatry*, 72:406-411.
- Levy SE, Hyman SL (2015) Complementary and alternative medicine treatments for children with autism spectrum disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 24:117-143.
- Levy SE, Mandell DS, Merhar S, Ittenbach RE, Pinto-Martin JA (2003) Use of complementary and alternative medicine among children recently diagnosed with autistic spectrum disorder. *J Dev Behav Pediatr*, 24:418-423.
- Lindly O, Thorburn S, Zuckerman K (2018) Use and nondisclosure of complementary health approaches among US children with developmental disabilities. *J Dev Behav*, 39:217-227.
- Liu C, Li T, Wang Z, Zhou R, Zhuang L (2019) Scalp acupuncture treatment for children's autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 98:e14880.
- Mankad D, Dupuis A, Smile S, Roberts W, Brian J, Lui T, et al. (2015) A randomized, placebo controlled trial of omega-3 fatty acids in the treatment of young children with autism. *Mol Autism*, 6:18.
- Manoli DS, State MW (2021) Autism spectrum disorder genetics and the search for pathological mechanisms. *Am J Psychiatry*, 178:30-38.
- Mayer-Benarous H, Benarous X, Vonthron F & Cohen D (2021) Music therapy for children with autistic spectrum disorder and/or other neurodevelopmental disorders: a systematic review. *Front Psychiatry*, 12:643234.
- Mazhar H, Harkin EF, Foster BC, Harris CS (2016) Complementary and alternative medicine use in pediatric attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): Reviewing the safety and efficacy of herbal medicines. *Curr Dev Disord Rep*, 3:15-24.
- Miljkovic-Lolic M, Silbergleit R, Fiskum G, Rosenthal RE (2003) Neuroprotective effects of hyperbaric oxygen treatment in experimental focal cerebral ischemia are associated with reduced brain leukocyte myeloperoxidase activity. *Brain Res*, 971:90-94.
- Murza KA, Pavelko SL, Malani MD, Nye C (2010) Vitamin B6-magnesium treatment for autism: the current status of the research. *Magnes Res*, 23:115-117.
- Myers SM, Johnson CP (2007) Management of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*, 120:1162-1182.
- Nanayakkara WS, Skidmore PM, O'Brien L, Wilkinson TJ, Geary RB (2016) Efficacy of the low FODMAP diet for treating irritable bowel syndrome: the evidence to date. *Clin Exp Gastroenterol*, 9:131.
- NCCIH (2021) National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH) Complementary, Alternative, or Integrative Health: What's In a Name? <https://www.nccih.nih.gov/health/complementary-alternative-or-integrative-health-whats-in-a-name> (Accessed 01.05.2021)
- Nye C, Brice A (2005) Combined vitamin B6-magnesium treatment in autism spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005(4):Cd003497.
- Parletta N, Niyonsenga T, Duff J (2016) Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acid levels and correlations with symptoms in children with attention deficit hyperactivity disorder, autistic spectrum disorder and typically developing controls. *PLoS One*, 11:e0156432.
- Parracho HM, Gibson GR, Knott F, Bosscher D, Kleerebezem M, McCartney AL (2010) A double-blind, placebo-controlled, crossover-designed probiotic feeding study in children diagnosed with autistic spectrum disorders. *Int J Probiotics Prebiotics*, 5:69-74.
- Posadzki P, Watson LK, Alotaibi A, Ernst E (2013) Prevalence of use of complementary and alternative medicine (CAM) by patients/consumers in the UK: systematic review of surveys. *Clin Med (Lond)*, 13:1126-1131.
- Prussing E, Sobo EJ, Walker E, Kurtin PS (2005) Between 'desperation' and disability rights: a narrative analysis of complementary/alternative medicine use by parents for children with Down syndrome. *Soc Sci Med*, 60:587-598.
- Pusponegoro HD, Ismael S, Firmansyah A, Sastroasmoro S, Vandenplas Y (2015) Gluten and casein supplementation does not increase symptoms in children with autism spectrum disorder. *Acta Paediatr*, 104:e500-e505.
- Saad K, Abdel-Rahman AA, Elserogy YM, Al-Atram AA, Cannell JJ, Bjørklund G, et al. (2016) Vitamin D status in autism spectrum disorders and the efficacy of vitamin D supplementation in autistic children. *Nutr Neurosci*, 19:346-351.
- Sampantthavivat M, Singkhwa W, Chaiyakul T, Karoonyawanich S, Ajpru H (2012) Hyperbaric oxygen in the treatment of childhood autism: a randomised controlled trial. *Diving Hyperb Med*, 42:128-133.
- Seda Ö, Aşlı U (2017) Otizm spektrum bozukluğu tedavisinde beslenme yaklaşımları. *Ankara Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6:179-194.
- Shaaban SY, El Gendy YG, Mehanna NS, El-Senousy WM, El-Feki HS, Saad K, et al. (2018) The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: A prospective, open-label study. *Nutr Neurosci*, 21:676-681.
- Shepherd D, Csako R, Landon J, Goedeke S, Ty K (2018) Documenting and understanding parent's intervention choices for their child with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*, 48:988-1001.
- Shuai B, Jin H, Lin Y, Duan R, Zhao N, Li Z, et al. (2020) Safety and efficacy of complementary and alternative medicine in the treatment of autism spectrum disorder: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 99:e23128.
- Sinha D, Efron D (2005) Complementary and alternative medicine use in children with attention deficit hyperactivity disorder. *J Paediatr Child Health*, 41:23-26.
- Song Y, Liu C, Finegold SM (2004) Real-time PCR quantitation of clostridia in feces of autistic children. *Appl Environ Microbiol*, 70:6459-6465.
- Spilioti M, Evangelidou AE, Tramma D, Theodoridou Z, Metaxas S, Michailidi E, et al. (2013) Evidence for treatable inborn errors of metabolism in a cohort of 187 Greek patients with autism spectrum disorder (ASD). *Front Hum Neurosci*, 7:858.
- Sun C, Zou M, Zhao D, Xia W, Wu L (2016) Efficacy of folic acid supplementation in autistic children participating in structured teaching: an open-label trial. *Nutrients*, 8:337.
- Trzmiel T, Purandare B, Michalak M, Zasadzka E, Pawlaczek M (2019) Equine assisted activities and therapies in children with autism spectrum disorder: A systematic review and a meta-analysis. *Complement Ther Med*, 42:104-113.
- FDA (U.S. Food & Drug Administration) (2021) Be aware of potentially dangerous products and therapies that claim to treat autism. <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/be-aware-potentially-dangerous-products-and-therapies-claim-treat-autism> (Accessed 03.05.2021)
- Wang XL, Yang YJ, Wang QH, Xie M, Yu XH, Liu CT et al. (2007) Changes of Wnt-3 protein during the proliferation of endogenous neural stem cells in neonatal rats with hypoxic-ischemic brain damage after hyperbaric oxygen therapy. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 9:241-246.
- Wang XL, Yang YJ, Xie M, Yu XH, Wang QH (2009) Hyperbaric oxygen promotes the migration and differentiation of endogenous neural stem cells in neonatal rats with hypoxic-ischemic brain damage. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 11:749-752.
- Weekes L (2012) Making informed choices about complementary medicines. *Health Voices*, 2012:4-5.



Weitlauf AS, Sathe N, McPheeters ML, Warren ZE (2017) Interventions targeting sensory challenges in autism spectrum disorder: a systematic review. *Pediatrics*, 139:e20170347.

Whitehouse AJO (2013) Complementary and alternative medicine for autism spectrum disorders: rationale, safety and efficacy. *J Paediatrics Child Health*, 49:438-442.

Whiteley P, Haracopos D, Knivsberg AM, Reichelt KL, Parlar S, Jacobsen J, et al. (2010) The ScanBrit randomised, controlled, single-blind study of a gluten- and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders. *Nutr Neurosci*, 13:87-100.

Wilson HD, Wilson JR, Fuchs PN (2006) Hyperbaric oxygen treatment decreases inflammation and mechanical hypersensitivity in an animal model of inflammatory pain. *Brain Res*, 1098:126-128.

Wink LK, Adams R, Wang Z, Klaunig JE, Plawecki MH, Posey DJ, et al. (2016) A randomized placebo-controlled pilot study of N-acetylcysteine in youth with autism spectrum disorder. *Mol Autism*, 7:26.

Wong V (2009) Use of complementary and alternative medicine (CAM) in autism spectrum disorder (ASD): comparison of Chinese and western culture (Part A). *J Autism Dev Disord*, 39:454-463.

WHO (2021) World Health Organization Complementary, Alternative, or Integrative Health: What's In a Name? Available from: <https://www.nccih.nih.gov/health/complementary-alternative-or-integrative-health-whats-in-a-name> (Accessed 12.07.2021)

Xiong T, Chen H, Luo R, Mu D (2016) Hyperbaric oxygen therapy for people with autism spectrum disorder (ASD). *Cochrane Database Syst Rev*, 10:Cd010922.

Yurteri N, Akdemir M (2019) The effect of music therapy on autistic symptoms and quality of life in children with autism spectrum disorder. *Anadolu Psikiyatri Derg*, 20:436-441

Zhang Y, Zeng J, Wu D, Li X, Chen Y, Dai S, et al. (2021) Effect and safety of acupuncture for autism spectrum disorders: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 100:e22269.

Zisman CR, Patti MA, Kalb LG, Stapp EK, Van Eck K, Volk H, et al. (2020) Complementary and alternative medicine use in children with a developmental disability and co-occurring medical conditions. *Complement Ther Med*, 53:102527.