

OTİZM SPEKTRUM BOZUKLUKLARINDA BİYOLOJİK TEMELLİ TAMAMLAYICI VE ALTERNATİF TIP UYGULAMALARI

Ayhan BİLGİÇ*, Ayhan CÖNGÖLOĞLU **

ÖZET

Amaç: Otizm spektrum bozukluğu (OSB) tanısı konulan çocukların oranında gözlenen artışa paralel olarak OSB'nin tedavisi üzerine olan ilgi de artmaktadır. OSB'de etiyojijiyi temel alan bir tedavi yönteminin henüz olmaması, olası bir tedavi amacıyla tamamlayıcı ve alternatif tıp (TAT) uygulamalarının kullanılmasına yol açmaktadır. Bu makalede, biyolojik temele dayandırılarak yapılan TAT uygulamaları ile ilgili bir gözden geçirme yapılmıştır. **Yöntem:** OSB'de uygulanmakta olan TAT uygulamalarını inceleyen yayınlar Pubmed (Medline) arama motoru üzerinden taranmış, biyolojik temele dayandırılarak yapılan TAT uygulamaları ile ilgili veri içeren toplam 78 makaleden yararlanılmıştır. **Sonuçlar:** OSB'li bireylerde TAT uygulamalarını kullanım oranları batı ülkelerinde %92'lere dek ulaşmaktadır. Tedavi amacıyla şelasyon tedavisi, hiperbarik oksijen tedavisi, gluten ve kazeinden yoksun gıdaların tüketilmesi, ek vitamin ve mineral kullanımı, antifungal ve antiviral ilaçlar, intravenöz immünglobulin (IVIG) ve sekretin uygulamaları gibi birçok yönetime başvurulduğu görülmektedir. Bununla birlikte, aşuların otizme neden olduğu varsayımı ve sekretin kullanımı dışındaki varsayım ve uygulamaların yeterince araştırılmadığı gözlenmiştir. **Tartışma:** TAT uygulamaları fiziksel sağlık üzerine zararlı olabilmekte ve ailelere duygusal ve ekonomik bakımdan ek yükler getirmektedir. Klinisyenlerin anne babaları bu uygulamalar ve onların potansiyel riskleri konusunda bilgilendirmesi gerekli olabilir. Sıklıkla güncel nörobilim algılamamızla uyumlu olmaları da, bu uygulamaların yönetsel olarak güçlü çalışmalar zemininde incelenmeleri gerekmektedir.

Anahtar sözcükler: : Otizm; otizm spektrum bozuklukları; tamamlayıcı ve alternatif tıp; tedavi

SUMMARY: THE BIOLOGICALLY BASED COMPLEMENTARY AND ALTERNATIVE TREATMENTS IN AUTISM SPECTRUM DISORDERS

Objective: The increase in the rate of children with autism spectrum disorder (ASD) induced a parallel interest in treatments for children with ASD. The lack of treatment methods which are focused on etiologic origins in ASD brought about use of complementary and alternative medicine assuming as a possible treatment. In this article, we reviewed the biologically based complementary and alternative medicine (CAM) applications in ASD. **Method:** We searched for the articles related to the CAM applications in ASD through Pubmed (Medline) and we benefited from 78 articles including the data about biologically based CAM in ASD. **Results:** The rate of CAM use in ASD reached to a level as high as 92% in western countries. It has been observed that a multitude of various methods, including chelating agents, hyperbaric oxygen treatment, intake of gluten and casein-free diet, vitamin and mineral supplementations, antifungal and antiviral agents, IVIG and secretin administration, have been used to treat ASD. However, these issues had not been investigated enough except the association between ASD and vaccines and secretin. **Discussion:** The CAM applications may cause harm on physical health and they bring extra emotional and economic burden to the family. It might be necessary for clinicians to inform parents about these applications and their possible potential risks. To clarify the efficacy of the CAM approaches, it is necessary to investigate these methods by the studies conducted with sound methodology, although these applications are often not compatible with our current scientific understanding of neuroscience.

Key words: Autism; autism spectrum disorders; complementary and alternative medicine; treatment.

GİRİŞ

Otizm 1980'li yıllara dek prevalansı 10.000'de 4 kadar olan, nadir görülen bir bozukluk olarak kabul edilmiştir (Williams ve ark. 2006). Daha sonra yapılan epidemiyolojik çalışmalarda ise otizmin prevalansı ile ilgili olarak giderek artan oranlar bildirilmiş ve sıklığın sanılandan çok daha fazla olduğu gösterilmiştir (Chakrabarti ve Fombonne 2005, Fombonne ve ark. 2006, Williams ve ark.

2008). Yakın zamanda yapılan toplum tabanlı çalışmalarda otizm sıklığının 10.000'de 20; otizm, Asperger bozukluğu ve başka türlü adlandırılmayan yaygın gelişimsel bozukluğu (BTA-YGB) kapsayan otizm spektrum bozukluklarının (OSB) sıklığının ise 10.000'de 60-65 kadar olduğu, bir başka ifade ile yaklaşık her 160 kişiden birinde OSB bulunduğu saptanmıştır (Chakrabarti ve Fombonne 2005, Fombonne ve ark. 2006, Williams ve ark. 2008). OSB'nin sık görülen nöropsikiyatrik bozukluklar arasında olduğu ortaya konulmuş olmasına karşın, etiyojisi henüz aydınlatılmama-

* Uzm.Dr., Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

** Yrd. Doç. Dr., Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

mıştır ve ana belirtileri üzerine iyileştirici etkisi olan bir tıbbi tedavi bulunmamaktadır.

OSB'nin ortaya çıkmasında ağırlıklı rolü genetik etmenler oynamakla birlikte, bozukluğun tek başına genetik faktörlerle açıklanamaması, çevresel toksinlere maruziyet, gastrointestinal fonksiyonlarda bozukluk, otoimmünite gibi etkenlerin hastalığın ortaya çıkmasında rolü olabileceği varsayımlarının doğmasına neden olmuştur. Bu varsayımlar bazen güncel nörobilim algılamamızla uyumlu olmayabilen belli biyolojik çerçevelere oturtulmaya çalışılmakta ve bunlara yönelik tedavi yöntemleri oluşturulmaktadır. Tamamlayıcı ve alternatif tıp (TAT) adıyla anılan bu tedavi stratejilerine başvuru oranlarının batı ülkelerinde %92'ye dek ulaşabildiği görülmektedir (Harrington ve ark. 2006). Türkiye'de OSB olan çocukların ailelerinde TAT uygulamalarına başvuru oranı ile ilgili bir çalışma bulunmamakla birlikte, klinik deneyimler bu konunun ülkemiz için de üzerinde durulması gereken önemli bir sorun halini aldığını göstermektedir.

Bu tedavi yaklaşımları, ağırlıklı olarak alan dışı çalışan hekimlerce, günümüz modern tıp anlayışından ayrı olarak bütünleştirilmekte ve OSB'ye yönelik tedavi şemaları oluşturulmaktadır. "Defeat Autism Now!" (DAN!) adı altında oluşturulmuş olan grubun önerdiği tedavi şemaları bu alternatif yaklaşımlar içinde en iyi bilinenlerdendir. OSB'li çocukların aileleri ve bazı profesyonellerce kurulmuş olan "The Autism Research Institute" ise otizmin nedenleri ve tedavisi ile ilgili bilgilerin yayılmasını desteklemekte, bazı kongre ve toplantılara sponsor olmakta ve DAN! yaklaşımlarının uygulayıcıları ile yakın bir ilişki kurmaktadır (Levy ve Hyman 2005). TAT yaklaşımlarının uygulayıcıları kanıt olarak sıklıkla kendi çalışmalarını göstermekte ya da hakemli dergilerde var olan bazı çalışmaların verilerini ön plana çıkarmaktadır.

OSB'de tamamlayıcı veya alternatif tedaviler genel olarak biyolojik ve biyolojik olmayan uygulamalar olarak ikiye ayrılmaktadır. Biyolojik tedaviler, bazı vitamin ve minerallerin, omega-3 yağ asitlerinin, gluten ve/veya kazeinden yoksun gıdaların alımı gibi görece belirgin riski olmayan uygulamalardan, şelasyon tedavisi, hiperbarik oksijen tedavisi, immünoglobulinler, antiviraller, aşılardan kaçınma gibi önemli riskler barındıran uygulama-

lara dek uzanabilmektedir. Bu uygulamaların bazıları belirli bir teorik temele dayandırılarak yapılırken, bazılarının net bir teorik çerçeve oluşturulmaksızın kullanıldığı görülmektedir. Biyolojik olmayan uygulamalar ise duyu bütünleme tedavisi, müzik terapisi, davranışsal optometri ve kraniyosakral manipulasyon gibi yöntemleri kapsamaktadır.

Batı ülkelerinde TAT uygulamaları arasında en sık başvuru alan biyolojik yöntemlerin diyetle yönelik düzenlemeler olduğu, bunu probiyotikler, antifungal gibi bazı ajanların kullanımının izlediği, daha az olarak ise şelasyon tedavileri ve aşılardan kaçınma gibi yöntemlerin uygulandığı görülmektedir (Harrington ve ark. 2006). Bu makalede sık kullanılan biyolojik TAT uygulamaları öne sürülen fizyolojik mekanizmalar temelinde gözden geçirilecektir. İlk olarak, daha az başvuru alan bir yöntem olmakla birlikte, gerek aşılama üzerine etkileri nedeniyle toplum sağlığına, gerekse uygulanan tedavilerin riskleri nedeniyle de OSB'li çocuklar üzerine olan etkileri nedeniyle en kapsamlı olarak araştırılan konular arasında olan ağır metaller ile otizm arasındaki ilişki ve şelasyon tedavileri üzerinde durulacaktır. Bu makale için OSB tanımı ile otizm, Asperger Bozukluğu ve BTA-YGB kastedilmekte olup, MECP2 lokusunda mutasyon ile ilişkili olduğu gösterilen ve farklı bir klinik seyri olan Rett bozukluğu ile yine muhtemelen farklı bir etiyojisi ve klinik seyri olan çocukluk dezintegratif bozukluğu bu makalenin kapsamına alınmamıştır.

Şelasyon Tedavisi

Şelasyon tedavisi, duyarlılığı yüksek ve ağır metalleri uzaklaştırma kapasitesi düşük olan çocukların santral sinir sisteminde cıva, kurşun, alüminyum, arsenik, kadmiyum gibi ağır metallerin biriktiği ve bu durumun nörotoksik etkilere yol açarak OSB'ye neden olduğu varsayımına dayanmaktadır (Geier ve ark. 2008). Bu konuda en fazla suçlanan ve OSB ile ilişkisi incelenen ağır metal cıvadır. Cıvanın OSB'ye neden olduğu hipotezine kanıt olarak, içeriğinde etil cıva bulunan "thimerosal"u içeren aşılarda yaygın olarak kullanıldığı yıllarda OSB'nin sıklığında artış bildirilmiş olması, aşılama sonrasında otistik belirtiler göstermeye başladığı belirtilen olgu bildirimleri, otizmlilerde toplam vücut cıva yükünün fazla olduğunu ve cıvanın vücuttan atılımı için gerekli olan sülfat ve indirgenmiş glutatyonun az olduğunu belirten bazı

çalışmalar gösterilmektedir (Geier ve ark. 2008). Ayrıca cıva toksisitesinin otistik bulgulara benzer klinik özellikler taşımasının da bu varsayımı desteklediği öne sürülmüştür (Bernard ve ark. 2001). Diğer ağır metallerin vücutta birikimi ile OSB arasında kurulan ilişki hakkında ise yazında fazla bir bilgi bulunmamaktadır. Şelasyon tedavileri ise OSB'li çocuklarda ağır metallerin vücuttan uzaklaştırılmasının iyileştirici etkisi olduğu düşünceyle kullanılmaktadır.

Thimerosal içeren aşılardan kullanımı ile OSB ve diğer nörogelişimsel bozukluklar arasındaki bağlantıyı inceleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır (Andrews ve ark. 2004, Fombonne ve ark. 2006, Geier ve Geier 2003a, Geier ve Geier 2003b, Geier ve Geier 2003c, Geier ve Geier 2004, Heron ve ark. 2004, Hviid ve ark. 2003, Madsen ve ark. 2003, Schechter ve Grether 2008, Stehr-Green ve ark. 2003, Verstraeten ve ark. 2003, Young ve ark. 2008). Bu çalışmalarda ağırlıklı olarak OSB ile thimerosal maruziyeti arasında bir ilişki olmadığı görülmektedir. Bununla birlikte, Geier ve Geier'in aşılama kayıtları ile hastalık kayıtlarının incelenmesine dayanarak yaptıkları geriye yönelik çalışmalarda, thimerosal maruziyetinin düzeyi ile OSB, mental retardasyon, özgül öğrenme bozukluğu, konuşma bozukluğu, tik bozukluğu, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu gibi nöropsikiyatrik bozuklukların sıklığı arasında ilişki bulunduğu bildirilmiştir (Geier ve Geier 2003a, Geier ve Geier 2003b, Geier ve Geier 2003c, Geier ve Geier 2004, Young ve ark. 2004). Ancak, bu çalışmaların önemli yöntemsel eksiklikleri bulunmaktadır ve ağırlıklı olarak aynı araştırmacılar tarafından yapılmış olması ve küçük farklılıklar dışında benzer verilerin kullanılması dikkat çekici bulunmuştur (Parker 2004). Madsen ve arkadaşlarının (2003) Danimarka'da yaptıkları araştırma, incelediği zaman periyodunun uzunluğu nedeniyle OSB ile thimerosal maruziyeti arasında ilişki bulunmadığını destekleyen en önemli epidemiyolojik çalışmalar arasındadır. Bu çalışmaya göre Danimarka'da 1961-1970 yılları arasında yaşamın ilk 15 ayında aşılamaya bağlı toplam etil cıva maruziyeti 200 µg iken, 1970-1992 arasında yaşamın ilk 10 ayında toplam maruziyet 125 µg olarak gerçekleşmiş, 1992 sonrasında ise thimerosal aşılardan kaldırıldığı için aşılamaya bağlı maruziyet olmamıştır. Buna karşın, otizm insidansı 1990'a dek sabit kalır iken, 1990 sonrasında giderek artan bir yükselme göstermiştir. Fombonne ve arkadaşlarının (2006) Kanada'da, Schechter ve Grether'in (2008) ise Amerika Birleşik

Devletleri'nde yaptıkları daha yeni epidemiyolojik çalışmalarda da thimerosalın aşılardan tamamen çıkarılması sonrasında OSB prevalansının yükselmeye devam ettiği bulunmuştur. Bu bağlamda, OSB prevalansında gözlenen artışta, gerçek bir artıştan çok, DSM-IV sonrasında OSB'da yer alan hastalıkların tanı ölçütlerinin değiştirilmesi ve netleştirilmesinin, tanı koyma araçlarının gelişmesi sayesinde OSB olgularının daha iyi tanınmasının ve epidemiyolojik çalışmalarda geçmişe göre daha uygun yöntemler kullanmasının etkili olduğu düşünülebilir.

Otistik belirtiler hastaların yaklaşık üçte birinde genel olarak bir yaşından sonra, görece sağlıklı bir dönem sonrasında kendisini belli etmektedir. Regresif otizm olarak da adlandırılan bu olguların çevresel etkenlerin hastalığın ortaya çıkmasında önemli rol oynadığına işaret ettiği öne sürülmekte ve çevresel etken olarak da sıklıkla ağır metaller sorumlu tutulmaktadır. Ancak, Rett bozukluğu ve Huntington sendromu gibi bazı tek gen hastalıkları dahi belli bir sağlıklı dönem sonrasında, çevresel bir ek etki gereksiz klinik bulgu vermeye başlamaktadır. Bu nedenle, regresif otizm olgularının çevresel bir etkilenmenin otizm etiolojisinde rolü olduğunu gösterdiği belirtmek uygun değildir (Nelson ve Bauman 2003).

OSB'li çocuklarda cıva dışa atımı için temel yol olan glutatyon sentezi kapasitesinin yetersiz olduğu öne sürülmekte (Geier ve ark. 2009a) ve okside glutatyon/indirgenmiş glutatyon dengesinin okside glutatyon lehine bozulduğu bildirilmektedir (Geier ve ark. 2009b, James ve ark. 2004, James ve ark. 2009) Sülfatın da detoksifikasyonda önemli rolü bulunmaktadır (Ahearn ve ark. 2004) ve otistiklerde sülfasyon kapasitesinin de düşük olduğu bildirilmiştir (Alberti ve ark. 1999). Glutatyon sentezi ve sülfasyon kapasitesinin düşük olmasının vücut cıva yükünü arttırarak otizme yol açacağı varsayılmaktadır (Geier ve ark. 2008). Ayrıca, dişi farelerde cıva dışa atım kapasitesinin daha yüksek olduğu ile ilgili çalışmalara (Thomas ve ark. 1987) ve insanlarda testosteronun intasellüer glutatyon miktarını düşürüyor olduğunu bildiren çalışmalara (Prudova ve ark. 2007) dayanılarak androjenlerin de OSB etiolojisinde rolü olduğu düşünülmekte, hatta bu durumun OSB'deki erkek/kız dağılımını açıklayabileceği öne sürülmektedir (Geier ve ark. 2008).

Bu hipotezlerden yola çıkılarak otizimli çocuklarda vücut cıva yükünü araştıran bazı çalışmalar yapılmış olup bu çalışmaların çelişkili sonuçlar verdiği görülmektedir. (Adams ve ark. 2007, Fido ve Al-Saad 2005, Holmes ve ark. 2003, Ip ve ark. 2004). Holmes ve arkadaşları (2003) otizimli olguların bebeklik dönemindeki saç örnekleminde cıva düzeyinin kontrollere göre daha düşük olduğunu bulmuşlar ve bunun otizimli bireylerin cıva dışa atımı ile ilgili yetersizliğini gösterdiğini öne sürmüşlerdir. Ancak, saç cıva düzeyi ile cıva dışa atım kapasitesi arasında bir ilişki olduğu ile ilgili bir bilgi olmaması ve var olan sınırlı sayıdaki verilerin, en azından erişkinlerde, cıva maruziyet miktarı ile saç cıva düzeyi arasında Holmes'in iddiasının aksine pozitif bir ilişki bulunduğunu göstermesi (Grandjean ve ark. 1994), yazarların bu çıkarımlarının eleştiri almasına neden olmuştur (Grether ve ark. 2004). Ayrıca bu çalışmanın, örneklemin şelasyon tedavisi uyguladığı bilinen araştırmacıya başvuran vakalardan oluşturulmuş olması, kontrol grubunun hasta ailelerinin yakınlarından seçilmiş olması ve analizlerde referans laboratuvarların kullanılmaması gibi yanlılığa yol açması olası önemli yöntemsel eksiklikleri olduğu belirtilmiştir (Grether ve ark. 2004). Bu çalışmada elde edilen sonuçlardan farklı olarak, otizimli çocukların saç örneklerinde cıva, kurşun ve uranyumu kontrollere göre daha yüksek oranda saptayan (Fido ve Al-Saad 2005) ve kan ve saç cıva düzeyinin kontrol grubuna göre farklılık göstermediği bildiren (Ip ve ark. 2004) çalışmalar da bulunmaktadır. Adams ve arkadaşları (2007) ise otistik çocukların süt dişlerinde cıva düzeyini incelemişler ve cıva düzeyinin kontrollere göre 2.1 kat daha fazla olduğunu saptamışlardır. Araştırmacılar bu durumun, sıçanlarda oral antibiyotik uygulamasının cıva dışa atımını hemen hemen tamamen engellediği bilgisine dayanarak (Rowland ve ark. 1984), otistik çocukların bebeklik döneminde daha fazla antibiyotik kullanması ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Vücut cıva yükünü incelemek için farklı bir yöntem izlenen bir çalışmada ise 15 otistik, 4 sağlıklı çocukta şelasyon öncesi ve dimerkaptosüksinik asit (DMSA) ile uyarı sonrası 24 saatlik idrarda cıva, arsenik, kadmiyum ve kurşunun atılımı incelenmiş, sadece bir otistik çocukta idrar cıva atımı düzeyi DMSA sonrasında toksik düzeye yakın bulunmuş ve diyetle bir ay boyunca balık kısıtlanması yapıldığı sonrası bu hastanın da değerleri normale dönmüştür (Soden ve ark. 2007). Sonuç

olarak OSB'li çocuklarda vücut cıva yükünün fazla olduğunu gösteren tutarlı bir bulgu bulunmamaktadır.

Cıva toksisitesinin OSB'ye benzer şekilde motor beceriler, dil ve duyu alanlar üzerine olumsuz etkilerinin olması, cıva toksisitesinin OSB ortaya çıkmasında etken olduğu hipotezine bir kanıt olarak gösterilmiştir (Bernard 2001). Buna karşın, cıva toksisitesi ile OSB'nin temel belirtileri incelendiğinde belirgin bir uyumun olmadığı görülmektedir (Nelson ve Bauman 2003). Cıva toksisitesinin temel motor belirtisi ataksi ve dizartri iken OSB'de stereotipik hareketlerdir. Duyusal alan üzerine cıvanın en önemli etkisi görme keskinliğinin azalması ve periferik nöropatidir. OSB'de ise göz ile ilgili bir bulgu yoktur. Ağrı duyarlılığında değişimler ve dokunma duyusu ile ilgili aşırı duyarlılıklar olsa da bunlar periferik bir etkilenmeyi değil, merkezi sinir sisteminde farklılıkları göstermektedir. Prenatal dönemde ya da erken bebeklikte toksik dozda cıva maruz kalan hastalarda mikrocefali görülmektedir. Buna karşın, OSB'li çocukların baş çevresi ortalaması sağlıklı çocuklara göre daha büyüktür (Nelson ve Bauman 2003).

Nöropatolojik çalışmalar da cıva toksisitesinin OSB'ye yol açtığı varsayımını desteklemektedir (Nelson ve Bauman 2003). Etil cıva ve metil cıvanın farklı nörotoksik etkileri olduğu hayvan çalışmaları ve zehirlenme vakalarında yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Buna göre etil cıva, serebellumda purkinje hücrelerinde göreceli olarak daha az etkilenme ile birlikte giden granül hücre tabakasında yama tarzında hasarlar, ağırlıklı olarak kalkarin korteks olmak üzere tüm beyinde hücre kaybı, yaygın glial proliferasyon, 9. ve 10. kraniyal sinir köklerinde demiyelinizasyon gibi nöropatolojik bulgular ile ilişkilidir. Metil cıva ise, başlıca motor korteks ve serebellum granüler hücre tabakası olmak üzere nöral göçte bozulma, yaygın hücre kaybı ve gliosis, kalkarin kortekste belirgin etkilenme ile ilişkili bulunmuştur. Buna karşın otistik bireylerde yapılan otopsi çalışmalarında serebral kortikal nöronlarda ya da kalkarin kortekste belirgin bir hücre kaybı saptanmamış, birbirine yakın ve normalden küçük nöronların varlığı gösterilmiştir. En sık gösterilen nöropatolojik bulgu ise serebellumda purkinje hücrelerinin sayısının düşük olmasıdır. Cıva toksisitesinden farklı olarak granül hücrelerinde etk-

ilenme nadiren bildirilmiştir (Nelson ve Bauman 2003). Sonuç olarak, cıva toksisitesi ile otizmin nöropatolojik bulguları arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır.

Cıva ve diğer ağır metallere maruziyet ile OSB gelişimi arasında ilişkiyi destekleyen ikna edici kanıtlar bulunmamasına ve bilim çevrelerince bu hipotezin genel olarak kabul görmemesine karşın, şelasyon tedavilerinin ağır metallerin vücuttan uzaklaştırılmasının iyileştirici etkisinin olacağı düşüncesiyle uygulanması nadir değildir. Bu amaçla sıklıkla DMSA uygulanmaktadır. DMSA uygulamasının otistik belirtiler üzerine etkisi ile ilgili hakemli dergilerde yayınlanmış kontrol grubu içeren bir çalışma bulunmamaktadır. Bu konu ile ilgili tek çalışmanın Geier ve Geier'in (2006) DMSA ve anti-androjen tedavi sonrası 11 OSB'li çocukta 4 ay sonunda bazı otistik belirtilerde gerileme bildirdikleri açık uçlu çalışma olduğu görülmektedir. DMSA tedavisinin ağır metallerin nörolojik etkilerini giderebilmesi ile ilgili olarak kurşun zehirlenmesi olan çocuklar üzerine yapılan bir izlem çalışmasında ise nörogelişimsel sekellerin DMSA uygulaması sonrasında gerileme göstermediği saptanmıştır (Dietrich ve ark. 2004). Öte yandan, DMSA ciddi düzeyde renal ve hepatik yan etki potansiyeline sahiptir. DMSA uygulaması bir otistik çocukta ise hipokalsemiye bağlı ölüme neden olmuştur (Brown ve ark. 2006). Sonuç olarak, OSB ile vücut cıva yükü arasındaki ilişki ile ilgili çalışmalar ağırlıklı olarak bu varsayımı desteklememektedir ve şelasyon tedavisinin bu hastalarda faydalı olduğunu gösteren bir bilimsel kanıt bulunmamaktadır.

Hiperbarik Oksijen Tedavisi

Otizmlili bireylerde bazı beyin bölgelerinde hipoperfüzyon olduğu bildirilmiştir (Boddaert ve Zilbovicious 2002, Zilbovicious ve ark. 2000), nöroinflamasyon (Pardo ve ark. 2005, Vargas ve ark. 2005) ve gastrointestinal inflamasyon (Furlano ve ark. 2001) olabileceğini düşündüren bazı bulgulara ulaşılmıştır. Bu bulgulara dayanarak hiperbarik oksijen tedavisinin otizmde perfüzyonu artırarak ve inflamasyonu azaltarak etkili olabileceği öne sürülmektedir (Rossignol 2007). Bu tedavi yönteminde 1 atmosfer basıncın üstünde %100 oksijen solunması hiperbarik oksijen tedavisi, 1 atmosfer basıncının üstünde normal hava solunması ise hiperbarik tedavi olarak adlandırılmaktadır ve Rossignol her iki yöntemin de otizmlili

çocuklarda faydalı olduğu öne sürmektedir (Rossignol ve ark. 2007, Rossignol ve ark. 2009). Hiperbarik oksijen tedavisinin otistik bulgular üzerine faydalı olduğunu bildiren açık uçlu çalışmaların yanı sıra bir kontrollü çalışma bulunmaktadır (Rossignol ve ark. 2007, Chungpaibulpatana ve ark. 2008, Rossignol ve ark. 2009). Çift kör seçkisiz kontrollü olarak yapıldığı belirtilen bu çok merkezli çalışma Rossignol ve arkadaşları (2009) tarafından yürütülmüş ve tedavi grubuna 1.3 atmosfer basıncında %24 oksijen, kontrol grubuna ise hiperbarik tedaviyi taklit eden en düşük basınç olduğu belirtilen 1.03 atmosfer basıncında %21 oksijen toplam 4 hafta boyunca 40 saati dolduracak şekilde verilmiştir. Çalışma sonucunda hiperbarik tedavinin otistik belirtiler üzerine faydalı olduğu bildirilmiştir.

Ancak, bu çalışmanın önemli yöntemsel sorunları bulunmaktadır. Öncelikle herhangi bir bilimsel araştırmanın yapılabilmesi için bunun biyolojik olarak kabul edilebilir bir temele dayanması gerekmektedir. Dolaşımdaki oksijen miktarı solunan havadaki oksijen derişimi ve solunan havanın basıncı ile ilişkilidir ve hiperbarik oksijen tedavisi kanda taşınan oksijen miktarını bu iki mekanizma ile arttırarak etkisini göstermektedir. Ancak bu çalışmada hastalara verilen oksijen derişimi ve solutulan hava basıncı oldukça düşük olup tedaviye bağlı olarak kan dolaşımında gerçekleşebilecek oksijen miktarındaki artış ihmal edilebilir düzeydedir. Ayrıca, 1.3 atmosfer basıncında %24 oksijenin tedavi edici etkisi olduğu varsayılsa bile, bu tedavinin oluşturacağı arteriyel oksijen içeriği değişikliği parsiyel oksijen basıncı eşitliği göz önüne alındığında (Doğan 1996) basınçta bir değişim yapılmaksızın sadece %30'un biraz üzerinde bir derişimde oksijen solutulması ile de sağlanabilir. Buna göre, normal atmosfer basıncında sadece oksijen yoğunluğunun biraz daha yükseltildiği bir havanın solutulması çok daha ucuz ve portatif bir yöntem iken böylesine pahalı ve zahmetli bir tedavinin uygulanmasının bilimsel bir temeli bulunmamaktadır.

Çalışmanın kurgusundaki bir diğer sorun otizmde nöroinflamasyon olduğu ve hiperbarik tedavinin bunu giderebileceği düşüncesine dayandırılmış olmasıdır. Öncelikle, otizmde nöroinflamasyon olduğu destekleyen veriler son derece sınırlıdır. Bu düşüncenin doğru olduğu kabul edilse bile, hiperbarik oksijen tedavisinin antiinflamatuvar etkisi ile

ilgili yayınlar Rossignol'un de atıfta bulunduğu üzere belirgin enfeksiyon ya da iskemi bulunan hastalıklar ile ilişkili olup (Al-Waili ve Butler 2006, Buchman 2001, Takeshima 1999), şiddetli enfeksiyon ya da iskemi olmadığında hiperbarik oksijen tedavisinin antiinflamatuvar etkisinin olduğunu iddia etmek için hiçbir kanıt bulunmamaktadır.

Makalenin içeriğinde de bazı yanlışlıklar ve yöntemsel hatalar göze çarpmaktadır. Yazarın hiperbarik tedavinin serebral palsili çocuklarda etkili olduğuna kanıt olarak gösterdiği Collet ve arkadaşlarının (2001) çalışmasında hiperbarik tedavi uygulanmasının amacı hiperbarik oksijen tedavisi uygulanan hastalara kontrol grubu oluşturulmasıdır ve bu çalışmanın sonucunda hiperbarik oksijen tedavisinin etkili olmadığı belirtilmiştir. Collet'in çalışmasının sonucunda hem tedavi hem de kontrol grubunda bazı olumlu değişimler gözlenmiş olsa da, muhtemelen sadece plasebo etkisi olan bu değişimler Rossignol tarafından hiperbarik tedavinin etkisine bağlanmıştır. Ayrıca, bu çalışma hiperbarik oksijen tedavisini ticari olarak uygulamakta olan merkezlerce yürütülmüştür. Merkezler arasında tedavinin uygulanması ve belirtilerin puanlanması esnasında standardizasyonun nasıl sağlandığı ile ilgili bir bilgi bulunmamaktadır. Makalenin özet bölümünde bildirilen sonuçlar ile ana metni arasında da tutarsızlıklar bulunmaktadır. Başta makalenin yazarı olmak üzere araştırmacıların otizmin tedavisinde başka TAT uygulamalarını da öneren alan dışı kişilerden oluşmaktadır. Bu nedenle, bu çalışma yöntemsel olarak önemli problemlere sahip olup, bu çalışmanın hiperbarik tedavinin otizmde faydalı olduğunu gösterdiğini öne sürmenin bilimsel temelden uzak olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, hiperbarik tedavinin OSB'de etkili olabileceği ile çizilen teorik çerçevenin bilimsel olarak kabul edilmesi güç olsa da, hiperbarik oksijen tedavisinin bağımsız olarak çalışan akademik kurumlarca yapılacak yöntemsel olarak güçlü çalışmalarda incelenmesi uygun olabilir.

Gluten ve Kazeinden Yoksun Diyet

Gluten ve kazein içeren gıdaların diyetten çıkarılması OSB'de en sık kullanılan TAT uygulamaları arasındadır (Harrington ve ark. 2006). Bu yöntem, OSB'li bireylerde gluten ve kazein gibi proteinlerin yeterince parçalanamaması nedeniyle oluşan bazı peptidlerin sistemik dolaşıma geçerek endojen opi-

oid gibi davrandığı, bunun da otistik belirtiler ortaya çıkmasına yol açtığı varsayımına dayanmaktadır (Christison ve Ivany 2006). Bu teori temelde, Panksepp'in 1979'da opiat uyguladığı genç hayvanlarda sosyal ilişkide bozulma ve davranış değişiklikleri gözlemlemesi sonrasında, otizmin etiolojisinde de aşırı opiat aktivitesinin sorumlu olabileceğini öne sürmesinden köken almaktadır. OSB'li bireylerde üriner peptid düzeyinin yüksek olduğu, intestinal permeabilitenin fazla olduğu ve anormal intestinal mukoza varlığı ile ilgili yayınların bu teoriyi desteklediği belirtilmiştir (Christison ve Ivany 2006).

Gluten ve kazeinin immünolojik süreçler aracılığı ile otistik belirtilerin ortaya çıkmasına neden olduğu da iddia edilmektedir. Bu hipoteze göre, gluten, kazein ve bunların metabolitleri olan peptidler, kendilerine özgü T hücre yanıtına ve anormal sitokin üretimine yol açmakta ve bu proteinlere karşı oluşan antikorlar santral sinir sistemindeki doku antijenleri ile çapraz reaksiyon oluşturarak hasara neden olmaktadır (Christison ve Ivany 2006). Süt proteinine benzer özellikler gösteren nöron spesifik antijenlere yönelik antikorların ve serebellar proteinlere karşı çapraz reaksiyon gösteren gliadine yönelik antikorların OSB'li çocuklarda gösterilmiş olması bu hipoteze dayanak olarak gösterilmektedir (Christison ve Ivany 2006).

Gluten ve kazeinden yoksun gıdaların OSB üzerine etkisini değerlendiren çalışmalarda ağırlıklı olarak bazı otistik belirtiler ya da davranışsal sorunlar üzerine fayda sağlandığı bildirilmiştir (Christison ve Ivany 2006). Bununla birlikte bu çalışmalarda genellikle kontrol grubu bulunmamaktadır ve çok sayıda yöntemsel kusur bulunduğu belirtilmiştir (Christison ve Ivany 2006, Millward ve ark. 2008). Gluten ve kazeinden yoksun gıdaların otistik belirtiler üzerine etkili olduğunu bildiren kontrol grubu içeren tek çalışma Knivsberg ve arkadaşlarının (2002) yaptığı çalışmadır. Ancak bu çalışmanın en önemli eksikliği ebeveyn, öğretmen ve hastaların çalışmaya kör olmamasıdır. Bu durum, ebeveynlerden alınan bilgilere dayanılarak puanlanan ölçeklerde yanılığa yol açacağından çalışmanın değerini azaltmaktadır. Bu konu ile ilgili olarak yapılan yöntemsel olarak en güçlü çalışma ise Elder ve arkadaşları (2006) tarafından yürütülen çift kör seçkisiz çalışmadır. 3 ay boyunca sürdürülen bu çalışma sonu-

cunda gluten ve kazein kısıtlamasının olumlu bir etkisinin olmadığı görülmüştür.

Gluten ve kazeinden yoksun diyet uygulamasında kullanımı yasaklanan besinler arasında süt ve süt ürünleri, pirinç dışındaki hemen hemen bütün tahıllar, makarna, bulgur, margarin, elma, üzüm, gibi çok önemli besin maddeleri bulunmaktadır. Bu denli katı bir diyetin uygulanması OSB'li bir çocuk yetiştirmenin ailenin yaşamına getirdiği kısıtlılıkları son derece arttırmakta ve aileye önemli düzeyde ek ekonomik yük getirmektedir. Öte yandan otizmliler için çocuklar yeni tat ve kokulara alışmakta zorluk çekmektedirler ve beslenme sorunları bu çocuklarda sık görülmektedir. Bu nedenle böyle bir diyet uygulaması daha sonra geriye dönülmesi çok zorlu olabilecek bazı olumsuz beslenme alışkanlıklarına neden olma potansiyeline sahiptir. Ayrıca bu tip kısıtlamalar sıklıkla çocuk ile ebeveynler arasında çatışmaya neden olacağından OSB'li çocuklardaki davranışsal sorunları da arttırabilirler. Sonuç olarak diyet kısıtlaması önerisinin günümüzde bilimsel bir temeli bulunduğunu söylemek mümkün değildir ve bu uygulamaların gerek çocuk gerekse aile üzerine olumsuz etkileri bulunmaktadır.

Vitamin, Mineral ve Omega-3 Yağ Asitleri

Pridoksin-magnezyum bileşimi

Pridoksinin (B6 vitamini) dopaminin norepinefrine, triptofanın serotonine dönüşmesinde kofaktör olarak görev yapması, öncelikli olarak şizofreni olmak üzere psikiyatrik hastalıklarda tedavi amaçlı olarak denenmesine neden olmuştur (Nye ve Brice 2005). Bönish, 1968'de pridoksinin otizmlilerde dil gelişimi üzerine olumlu etkisinin olduğu bildirmiştir (Nye ve Brice 2005). Daha sonra yüksek doz pridoksinin irritabilite, seslere aşırı duyarlılık gibi yan etkilerini gidermek için magnezyum ile birlikte kullanılması önerilmiştir (Nye ve Brice 2005). Günümüzde pridoksin ile magnezyum (B6-Mg) bileşimi en sık kullanılan TAT yöntemleri arasına girmiştir (Levy ve Hyman 2005).

B6-Mg bileşiminin etkinliği ile ilgili olarak yöntemsel olarak en güçlü çalışmaların Tolbert ve arkadaşları (1993) ile Findling (1997) tarafından küçük örneklem üzerinde çift kör olarak yapıldığı görülmektedir. Her iki çalışmada da tedavinin otizm belirtileri üzerine bir etkisi gösterilememiştir. Öte yandan, tedavinin etkili olduğunu

bildiren bazı açık uçlu çalışmalar da bulunmaktadır (Martineau 1988). Nye ve Brice tarafından yapılan bir gözden geçirme yazısında (2002) yöntemsel hatalar ve küçük örneklem grupları nedeniyle B6-Mg tedavisi ile ilgili bir öneride bulunmanın uygun olmadığı bildirilmiş ve daha büyük örneklem üzerinde çalışmalar yapılması gerekliliği vurgulanmıştır.

C vitamini

C vitamininin antioksidan olması, hücresel immünitinin düzenlenmesinde rol oynaması ve tirozinin dopamine, triptofanın serotonine dönüşümünde kofaktör olarak görev yapması TAT uygulamaları arasında yer almasına neden olmaktadır (Levy ve Hyman 2005). 18 hasta üzerinde yapılan 30 hastalık çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada stereotipik davranışlar üzerine etkisi olduğu görülmüştür (Dolske ve ark. 1993). 20 OSB'li çocukta yapılan diğer bir çalışmada C vitamini düzeyinin kontrollerden düşük olduğu bildirilmiştir (Adams ve Holloway 2004). Bu çalışmaların daha büyük örneklemelerde tekrarlanması gerekmektedir.

Tetrahidrobiopterin

Tetrahidrobiopterin katekolamin ve serotonin biyosentezinde önemli bir rol oynamaktadır. Ayrıca, birçok nörotransmitterin sinaptik salınımını artırıcı bir işlevi bulunmaktadır. Bu nedenle tetrahidrobiopterinin otistik belirtiler üzerine etkisini değerlendiren çoğu açık uçlu olan çalışmalar yapılmış ve vakaların yarısından çoğunda orta ya da iyi derecede iyileşme olduğu bildirilmiştir (Fernell ve ark. 1997, Komori ve ark. 1995). Danfors ve arkadaşlarının (2005) serebrospinal sıvıda düşük düzeyde tetrahidrobiopterin olduğu saptanan 4-7 yaş arasındaki 12 otistik çocukta yaptıkları çift kör plasebo kontrollü çapraz karşılaştırmalı çalışmada Çocukluk Otizmi Derecelendirme Ölçeği skorlarında göre anlamlı bir düzelme olmadığı, ancak sosyal etkileşim alanında anlamlı düzeyde iyileşme olduğu saptanmıştır. Tedavinin önemli bir yan etkisi gözlenmemiştir. Yazarlar daha büyük örneklemelerde ve farklı dozlarda tetrahidrobiopterinin etkisinin değerlendirmesini önermişlerdir.

Omega-3 yağ asitleri

Omega-3 yağ asitleri sık kullanılan TAT uygulamaları arasındadır. Doymamış yağ asitleri normal beynin gelişimi ve işlevi açısından çok gereklidir.

Yağ asitlerinin eksikliğinin bazı çocukluk çağı nöro gelişimsel hastalıkları ile ilişkili olduğunu gösteren yayınlar bulunmaktadır (Richardson ve Montgomery 2005, Vancassel ve ark. 2001). Amminger ve arkadaşlarının (2007) toplam 13 hasta üzerinde yaptıkları çift kör seçkisiz çalışmada omega-3 yağ asitlerinin sadece hiperaktivite üzerine etkili olduğu saptanmıştır. Politi ve arkadaşları (2008) ise 6 haftalık bir açık uçlu çalışmada otistik belirtiler üzerine bir etki saptanmadığını bildirmişlerdir.

İmmünolojik hipotezler ve TAT uygulamaları

KKK aşısı

1998'de Wakefield ve arkadaşları 12 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışma sonucunda otizmlilerde ileal lenfoid nodüller hiperplazinin sık görüldüğünü ve kızamık, kabakulak ve kızamıkçık (KKK) aşısına karşı gelişen immün yanıtın hem ileal lenfoid hiperplazinin hem de regresif otizmin ortaya çıkmasından sorumlu olabileceğini bildirmiştir. Bu hipotez basın tarafından regresif otizmi olan hastaların öyküleri ile birlikte değerlendirildiğinde, özellikle bazı batı ülkelerinde aşılama oranlarının önemli ölçüde düşmesine ve halk sağlığı sorunlarının ortaya çıkmasına neden olmuştur. (Smith ve ark. 2008)

Daha sonra otizmlilerde kızamık virüsüne (Kawashima ve ark. 2000) ve kızamık antikorlarına sık rastlandığını belirten çalışmalar yayınlanmıştır (Singh ve Jensen 2003). Ayrıca, otizmlilerde barsak örneklerinde kızamık virüsüne kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha sık rastlandığı bildirilmiştir. (Uhlmann ve ark. 2002). Ancak bu çalışmalar kullandıkları yöntemsel olarak önemli sorunlar içerdiği için eleştirilmiş ve bunu takiben planlanan yöntemsel olarak daha güçlü olan çalışmalar otizmlilerde kızamık virüsü genomunun daha sık görülmediğini göstermiştir (Afzal ve ark. 2006, Baird ve ark. 2008, D'Sousa ve ark. 2006). Baird ve arkadaşlarının (2008) yaptıkları çalışmada regresif otizmlilerde ya da olmayan kızamık virüsü varlığı yanı sıra kızamık antikorlarının da kontrol grubuna göre farklılık göstermediği ve antikor düzeyi ile otistik belirtiler arasında da ilişki bulunmadığı saptanmıştır. Epidemiyolojik çalışmalarda da KKK aşısı ile regresif otizm arasında bir ilişki bulunmamıştır (Taylor 2002, Uchiyama 2007).

Otoimmünite ve İmmün yanıt

Enfeksiyonlara karşı gelişen immün yanıtın ya da otoimmünitenin otizm gelişimi ile ilişkili olduğu ile ilgili farklı varsayımlar ortaya atılmıştır (Levy ve Hyman 2005). Otizmlilerde beyinin histolojik incelemesinde inflamasyon ya da otoimmüniteyi destekleyen bir bulgu bulunmamakla birlikte, endotel hücreleri, nörofilamentler ve miyelin basic proteinine karşı otoantikorların varlığı bildirilmiştir (Levy ve Hyman 2005). Prenatal dönemdeki viral enfeksiyonların bu immün reaksiyonlara neden olabileceği öne sürülmüştür (Levy ve Hyman 2005). Bu bağlamda antiviral ajanların kullanımı denenebilmektedir. Antivirallerin kullanımı ile ilgili olarak yazında bir bilgi bulunmamaktadır.

İntravenöz immünoglobulin (IVIG)

Otizmlilerde orta kulak iltihabının, alerjik reaksiyonların ve gastrointestinal sorunların sık görülmesi ve periferik immün işlevler ile ilgili olarak bildirilen bazı farklılıklar nedeniyle intravenöz immünoglobulinlerin (IVIG) faydalı olabileceği düşünülmüştür (Levy ve Hyman 2005). Açık uçlu olarak yapılan bir çalışmada tedavi sürecince öznel bir iyileşme varlığı bildirilmiş (Gupta ve ark. 1996), iki ayrı açık uçlu çalışmada ise belirgin bir değişim gözlenmemiştir (DelGuidice-Asch ve ark. 1999, Pliopys 1998).

Antifungaller ve probiyotikler

Antibiyotik kullanımı, immünite ile ilgili farklılıklar veya bazı gıda maddelerinin alımına bağlı olarak barsaklarda kandidaların aşırı çoğalmasının otizmle ilişkili olabileceği varsayımı gastrointestinal sistem ile ilişkili bir diğer hipotezdir. Bu hipoteze göre mantar metabolitleri ve mantarların barsak membranına yaptığı hasar nedeniyle bazı zararlı maddelerin emilimi otistik belirtilere yol açmaktadır. Bu varsayımı destekleyen herhangi bir bilimsel veri olmamakla birlikte antifungaller, barsak florasını değiştiren probiyotikler, kandida üremesini azaltacağı düşünülen diyet kısıtlamaları sık başvurulan yöntemler arasındadır (Levy ve Hyman 2005).

Sekretin

Sekretin OSB tedavisinde en ciddi şekilde araştırılmış olan alternatif tedavi yöntemidir. 1998'de Horvath ve arkadaşları gastrointestinal yakınmaları nedeniyle tanı koyma amaçlı olarak yapılan endoskopi esnasında intravenöz sekretin uygulanan 3 otistik çocukta sosyal beceriler ve dil

gelişiminde belirgin iyileşmeler olduğunu bildirmiştir. Sonrasında basın da bu konuyu gündeme getirmesinin etkisiyle sekretin popülerlik kazanmış ve Sandler ve arkadaşlarının (1999) gözlemine göre o dönemde binlerce otizmlili çocuk sekretin kullanmıştır.

Sonraki yıllarda sekretinin etkinliğini değerlendiren çok sayıda çalışma yapılmıştır (Esch ve Carr 2004). Kern ve arkadaşlarının (2002) gastrointestinal yakınması olan alt gruptaki hastalarda bazı alanlarda bildirdiği iyileşmeler dışında toplam 15 çift kör seçkisiz kontrollü çalışmanın hiç birinde sekretinin plasebodan farkı gösterilememiştir (Esch ve Carr 2004, Sturmey 2005). Ayrıca Kern ve arkadaşlarına benzer yöntemi kullanan diğer çalışmalarda gastrointestinal yakınması olan alt grupta da bir iyileşme saptanmamıştır. (Esch and Carr 2004). Sonuç olarak, en olumlu bakış açısı ile OSB'nin özgül bir alt grubunda otistik belirtiler üzerine hafif düzeyde olumlu bir etkisinin olması olasılığı bir yana bırakılırsa, sekretinin faydalı olmadığı ortaya konulmuştur.

SONUÇ

OSB bulgularının zaman içerisinde farklı özellikler gösterebilmesi, özellikle yüksek işlevli hastaların bazı özgül konularda üstün bir performans sergileyebilmesi, regresif otizmlili olgularda görece sağlıklı bir gelişim dönemi sonrasında bulguların ortaya çıkması ailelerin bu hastalığın gizemli bir yapısı olduğuna inanmasına ve uygun bir başlangıç tedavisinin ardından hastalığın gerileyebileceği beklentisi içine girmelerine neden olabilmektedir. Öte yandan, özellikle küçük yaş grubundaki OSB'li çocukların aileleri bu yaş döneminde tedavilerin daha etkili olduğu ve daha sonrasında pişmanlık yaşamamak için ellerinden geleni yapmalarının gerektiği düşüncesiyle bilimsel çalışmaları beklemeksizin TAT uygulamalarını kullanmaktadırlar.

Tedavi edici etkisi olduğu öne sürülen herhangi bir yöntem uygulandığında OSB'nin ana belirtilerinde ya da eşlik eden davranışsal belirtilerde görülen olumlu değişimler ebeveynler tarafından sıklıkla verilen tedavinin etkisi olarak yorumlanırken, olumsuz değişimler görmezden gelinebilmektedir. Ayrıca herhangi bir tedavi yöntemini kullanmakta olan ailelerin çocuktaki bulguları daha iyi saptamak için daha fazla ilgi gösteriyor olması da otistik belirtilerin ya da eşlik eden davranışsal sorunların

gerilemesine zemin hazırlayabilmektedir. Bu nedenlerden dolayı ortaya çıkan yüksek plasebo etkisi sıklıkla kullanılan ajanlara bağlanmakta ve bu durum sekretin ve KKK aşısı örneğinde olduğu gibi bazen basın tarafından, sıklıkla da hasta aileleri arasındaki iletişim aracılığıyla bu ajanların yaygın kullanım alanı bulmasına neden olmaktadır.

Sonuç olarak, OSB tedavisi ile ilgili ortaya atılan tedavi yöntemlerinin hasta aileleri tarafından gördüğü itibar göz önüne alındığında, bazen güncel nörobilim algılamamız ile çok uyumlu olmadığı için bilimsel açıdan kayda değer kabul edilmese de, kullanılan yöntemlerin titizlikle araştırılması gerekmektedir. Buna karşın, gerek immünolojik yolla gerekse thimerosal içermesi nedeniyle aşılardan OSB arasında kurulan ilişki ve sekretinin OSB'de tedavi edici etkisi olduğu varsayımı dışındaki diğer TAT uygulamalarının yeterince araştırıldığını söylemek zordur. Bu durum, DAN! yaklaşımlarının uygulayıcılarında olduğu gibi, sıklıkla OSB'li çocukların ebeveyni olan alan dışı hekimlerce iyi niyetli olarak ortaya atılan bazı tedavi yaklaşımlarının zamanla ticarileşmesine neden olmakta ve gerek duygusal gerekse ticari nedenler ile uygulayıcıların bu tedavi yöntemlerine karşı olan taraflı bakış açısı güçlenmektedir. Sonuçta, OSB'li bir çocuk yetiştirmenin sosyal, duygusal ve maddi zorlukları ile baş etmek zorunda olan ailelerin bazen çok masraflı olan bu uygulamalar aracılığı ile umutlarının ve kaynaklarının istismar edilmesinin önüne geçilmesi için ailelerin TAT uygulamaları hakkında bilgilendirilmesi gerekmektedir. Bu konuda tarafsız bilimsel kuruluşlarca yapılacak çalışmalar sekretin ve KKK aşısı örneğinde olduğu gibi konuyu açıklığa kavuşturarak gereksiz uygulamaları azaltacaktır. OSB'li olgularda ortaya çıkan yüksek plasebo etkisi göz önüne alındığında bu çalışmaların mutlaka kontrol grubu içermesi, yöntemsel olarak güçlü olması ve titizlikle sürdürülmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

Adams JB, Romdahlvik J, Ramanujam VM ve ark. (2007) Mercury, lead, and zinc in baby teeth of children with autism versus controls. *J Toxicol and Environ Health A* 70: 1046-1051

Adams JB, Holloway C (2004) Pilot study of a moderate dose multivitamin/mineral supplement for children with autistic spectrum disorder. *J Altern Complement Med* 10: 1033-1039

BİLGİÇ VE CÖNGÖLOĞLU

- Afzal MA, Ozoemena LC, O'Hare A ve ark. (2006) Absence of detectable measles virus genome sequence in blood of autism children who have had their MMR vaccination during the routine childhood immunization schedule of UK. *J Med Virol* 78:623-630.
- Ahearn GA, Mandal PK, Mandal A (2004) Mechanisms of heavy metal sequestration and detoxification in crustaceans: a review. *J Comp Physiol B* 174:439-452.
- Alberti A, Pirrone P, Elia M ve ark. (1999) Sulphation deficit in "low-functioning" autistic children: a pilot study. *Biol Psychiatry* 46:420-424.
- Al-Waili NS, Butler GJ (2006) Effects of hyperbaric oxygen on inflammatory response to wound and trauma: possible mechanism of action. *Scientific World Journal* 6:425-441.
- Amminger GP, Berger GE, Schafer MR ve ark (2007) Omega-3 fatty acids supplementation in children with autism: a double-blind randomized, placebo-controlled pilot study. *Biol Psychiatry* 61:551-553.
- Andrews N, Miller E, Grant A ve ark. (2004) Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a retrospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association. *Pediatrics* 114:584-591
- Baird G, Pickles A, Simonoff E ve ark. (2008) Measles vaccination and antibody response in autism spectrum disorders *Arch Dis Child* 93:832-837
- Bernard S, Enayati A, Redwood L ve ark. (2001) Autism: a novel form of mercury poisoning. *Med Hypotheses* 56:462-471
- Boddaert N, Zilbovicius M (2002) Functional neuroimaging and childhood autism. *Pediatr Radiol* 32(1):1-7.
- Brown MJ, Willis T, Omalu B ve ark. (2006). Deaths resulting from hypocalcemia after administration of edetate disodium: 2003-2005. *Pediatrics* 118: 534-536
- Buchman AL, Fife C, Torres C ve ark. (2001) Hyperbaric oxygen therapy for severe ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 33:337-339.
- Chakrabarti S, Fombonne E (2005) Pervasive developmental disorders in preschool children: confirmation of high prevalence. *Am J Psychiatry* 162:1133-1141
- Christison GW, Ivany K (2006) Elimination diets in autism spectrum disorders: any wheat amidst the chaff? *J Dev Behav Pediatr* 27:S162-171
- Chungpaibulpatana J, Sumpatanarax T, Thadukul N ve ark. (2008) Hyperbaric oxygen therapy in Thai autistic children. *J Med Assoc Thai* 91:1232-1238
- Collet JP, Vanasse M, Marois P ve ark. (2001) Hyperbaric oxygen for children with cerebral palsy: a randomised multicentre trial. HBO-CP Research Group. *Lancet* 357:582-586.
- Danfors T, von Knorring AL, Hartvig P ve ark. (2005) Tetrahydrobiopterin in the treatment of children with autistic disorder: a double-blind placebo-controlled crossover study. *J Clin Psychopharmacol* 25:485-489
- DelGuidice-Asch G, Simon L, Schmeidler J ve ark. (1999). Brief report: a pilot open clinical trial of intravenous immunoglobulin in childhood autism. *J Autism Dev Disord* 29:157-160.
- Dietrich KN, Ware JH, Salganik M ve ark. (2004) Effect of chelation therapy on the neuropsychological and behavioral development of lead-exposed children after school entry. *Pediatrics* 114:19-26.
- Dolske MC, Spollen J, McKay S ve ark. (1993). A preliminary trial of ascorbic acid as supplemental therapy for autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 17:765-774.
- Doğan A (1996) Solunum sisteminin yapısal özellikleri, Temel İç Hastalıkları içinde, İliçin G, Ünal Ş, Biberöglü K, Akalın S, Süleymanlar G (ed) Güneş Kitabevi, Ankara, s:405-410
- D'Souza Y, Fombonne E, Ward BJ (2006) No evidence of persisting measles virus in peripheral blood mononuclear cells from children with autism spectrum disorder. *Pediatrics* 118:1664-1675.
- Elder JH, Shankar M, Shuster J ve ark. (2006) The gluten-free, casein-free diet in autism: results of a preliminary double blind clinical trial. *J Autism Dev Disord* 36:413-420
- Esch BE, Carr JE (2004) Secretin as a treatment for autism: a review of the evidence. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 34:543-556
- Fernell E, Watanabe Y, Adolfsson I ve ark.(1997) Possible effects of tetrahydrobiopterin treatment in six children with autism—clinical and positron emission tomography data: a pilot study. *Dev Med Child Neurol*. 39:313-318.
- Fido A, Al-Saad S (2005) Toxic trace elements in the hair of children with autism. *Autism* 9:290-298
- Findling RL, Maxwell K, Scotese-Wojtila L ve ark. (1997) High-dose pyridoxine and magnesium administration in children with autistic disorder: An absence of salutary effects in a double-blind, placebo-controlled study. *J Autism Dev Disord* 27:467-478.
- Fombonne E, Zakarian R, Bennett A ve ark (2006) Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada: prevalence and links with immunizations. *Pediatrics* 118:139-150.
- Furlano RI, Anthony A, Day R ve ark. (2001) Colonic CD8 and gamma delta T-cell infiltration with epithelial damage in children with autism. *J Pediatr* 138:366-372.
- Geier MR, Geier DA (2003)a Neurodevelopmental disorders after thimerosal-containing vaccines: a brief communication. *Exp Biol Med* 228:660-664.
- Geier DA, Geier MR (2003)b Thimerosal in childhood vaccines, neurodevelopmental disorders, and heart disease in the United States. *J Am Phys Surg* 8:6-11
- Geier DA, Geier MR (2003)c An assessment of the impact of thimerosal on childhood neurodevelopmental disorders. *Pediatr Rehabil* 6:97-102.
- Geier DA, Geier MR (2004) A comparative evaluation of the effects of MMR immunization and mercury doses from thimerosal-containing childhood vaccines on the population prevalence of autism. *Med Sci Monit* 10:133-139.
- Geier DA, Geier MR (2006) A clinical trial of combined anti-androgen and anti-heavy metal therapy in autistic disorders. *Neuro Endocrinol Lett* 27:833-838.
- Geier DA, King PG, Sykes LK ve ark. (2008) A comprehensive review of mercury provoked autism. *Indian J Med Res* 128:383-411.
- Geier DA, Kern JK, Garver CR ve ark. (2009)a Biomarkers of environmental toxicity and susceptibility in autism. *J Neurol Sci* 280: 101-108.

- Geier DA, Kern JK, Garver CR ve ark. (2009)b A prospective study of transsulfuration biomarkers in autistic disorders. *Neurochem Res* 34:386-393.
- Grandjean P, Weihe P, Nielsen JB (1994) Methylmercury: Significance of intrauterine and postnatal exposures. *Clin Chem* 40:1395-1400.
- Grether JK, Croen L, Theis C ve ark. (2004) Baby hair, mercury toxicity and autism. *Int J Toxicol* 23:275-276.
- Gupta S, Aggarwal S, Heads C (1996) Dysregulated immune system in children with autism: beneficial effects of intravenous immune globulin on autistic characteristics. *J Autism Dev Disord* 26:439-452.
- Harrington JW, Rosen L, Garnecho A ve ark. (2006) Parental perceptions and use of complementary and alternative medicine practices for children with autistic spectrum disorders in private practice. *J Dev Behav Pediatr* 27:S156-161.
- Heron J, Golding J; ALSPAC Study Team (2004) Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a prospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association. *Pediatrics*.114:577-583.
- Holmes AS, Blaxill ME, Haley BE (2003) Reduced levels of mercury in first baby haircuts of autistic children. *Int J Toxicol* 22:277-285.
- Horvath K, Stefanatos G, Sokolski KN ve ark. (1998) Improved social and language skills after secretin administration in patients with autistic spectrum disorders. *J Assoc Acad Minor Phys* 9: 9-15.
- Hoviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J ve ark. (2003). Association between thimerosal-containing vaccine and autism. *JAMA*. 290:1763-1766.
- Ip P, Wong V, Ho M ve ark. (2004) Mercury exposure in children with autistic spectrum disorder: case-control study. *J Child Neurol* 19:431-434.
- James SJ, Cutler P, Melnyk S ve ark. (2004). Metabolic biomarkers of increased oxidative stress and impaired methylation capacity in children with autism. *Am J Clin Nutr* 80:1611-1617.
- James SJ, Rose S, Melnyk S ve ark. (2009) Cellular and mitochondrial glutathione redox imbalance in lymphoblastoid cells derived from children with autism. *Faseb J* 23:2374-2383.
- Kawashima H, Mori T, Kashiwagi Y ve ark. (2000) Detection and sequencing of measles virus from peripheral mononuclear cells from patients with inflammatory bowel disease and autism. *Dig Dis Sci* 45:723-729.
- Kern JK, Miller VS, Evans PA ve ark.(2002) Efficacy of porcine secretin in children with autism and pervasive developmental disorder. *J Autism Dev Disord* 32:153-160.
- Kniesberg A, Reichelt KL, Høien T ve ark. (2002) A randomized, controlled study of dietary intervention in autistic syndromes. *Nutr Neurosci* 5:251-261.
- Komori H, Matsushima T, Yamada S ve ark. (1995). Cerebrospinal fluid bipterin and biogenic amine metabolites during oral R-THBP therapy for infantile autism. *J Autism Dev Disord* 25:183-193.
- Levy SE, Hyman SL (2005). Novel treatments for autistic spectrum disorders. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 11:131-142.
- Madsen KM, Lauritsen MB, Pedersen CB ve ark (2003) Thimerosal and the occurrence of autism: negative ecological evidence from Danish population based data. *Pediatrics* 112:604-606.
- Martineau J, Barthelemy C, Cheliakine C ve ark. (1988) Brief report: an open middle-term study of combined vitamin B6-magnesium in a subgroup of autistic children selected on their sensitivity to this treatment. *J Autism Dev Disord* 18:435-447.
- Millward C, Ferriter M, Calver S ve ark. (2008). Gluten- and casein-free diets for autistic spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 16;(2): CD003498
- Nye C, Brice A(2005). Combined vitamin B6-magnesium treatment in autism spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 19;(4):CD003497
- Nelson KB, Bauman ML (2003) Thimerosal and autism? *Pediatrics* 111;674-679.
- Panksepp J (1979). A neurochemical theory of autism. *Trends Neurosci*. 2:174-177
- Pardo CA, Vargas DL, Zimmerman AW (2005) Immunity, neuroglia and neuroinflammation in autism. *Int Rev Psychiatry* 17:485-495.
- Parker SK, Schwartz B, Todd J ve ark. (2004). Thimerosal-containing vaccines and autistic spectrum disorder: a critical review of published original data. *Pediatrics* 114:793-804.
- Pliopys AV (1998). Intravenous immunoglobulin treatment of children with autism. *J Child Neurol* 13:79-82.
- Politi P, Cena H, Comelli M ve ark (2008). Behavioral effects of omega-3 fatty acid supplementation in young adults with severe autism: an open label study. *Arch Med Res* 39:682-685.
- Prudova A, Albin M, Bauman Z ve ark. (2007) Testosterone regulation of homocysteine metabolism modulates redox status in human prostate cancer cells. *Antioxid Redox Signal* 9:1875-81.
- Richardson AJ, Montgomery P (2005): The Oxford-Durham study: a randomized, controlled trial of dietary supplementation with fatty acids in children with developmental coordination disorder. *Pediatrics* 115:1360-1366.
- Rossignol DA (2007) Hyperbaric oxygen therapy might improve certain pathophysiological findings in autism. *Med Hypotheses* 68:1208-1227.
- Rossignol DA, Rossignol LW, James SJ ve ark. (2007) The effects of hyperbaric oxygen therapy on oxidative stress, inflammation, and symptoms in children with autism: an open-label pilot study. *BMC Pediatr* 7:36.
- Rossignol DA, Rossignol LW, Smith S ve ark. (2009) Hyperbaric treatment for children with autism: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *BMC Pediatrics* 9:21..
- Rowland IR, Robinson RD, Doherty RA (1984). Effect of diet on mercury metabolism and excretion in mice given methylmercury: role of gut flora. *Arch Environ Health* 39:401-408.
- Sandler AD, Sutton KA, DeWeese J ve ark. (1999) Lack of benefit of a single dose of synthetic human secretin in the treatment of autism and pervasive developmental disorder. *N Eng J Med* 341:1801-1806
- Schechter R, Grether JK (2008) Continuing increase in autism reported to California's developmental services system: mercury in retrograde. *Arch Gen Psychiatry* 65:19-24.

BİLGİÇ VE CÖNGÖLOĞLU

- Singh VK, Jensen RL (2003) Elevated levels of measles antibodies in children with autism. *Pediatr Neurol* 28:292-294.
- Smith MJ, Ellenberg SS, Bell LM ve ark. (2008) Media coverage of the measles-mumps-rubella vaccine and autism controversy and its relationship to MMR immunization rates in the United States. *Pediatrics* 121:e836-e843.
- Soden SE, Lowry JA, Garrison JB ve ark. (2007) 24-hour provoked urine excretion test for heavy metals in children with autism and typically developing controls, a pilot study. *Clin Toxicol (Phila)* 45:476-481.
- Stehr-Green P, Tull P, Stellfeld M ve ark. (2003) Autism and thimerosal-containing vaccines: lack of consistent evidence for an association. *Am J Prev Med* 25:101-106.
- Sturmev P (2005) Secretin is an ineffective treatment for pervasive developmental disabilities: a review of 15 double-blind randomized controlled trials. *Res Dev Disabil* 26: 87-97.
- Takeshima F, Makiyama K, Doi T (1999) Hyperbaric oxygen as adjunct therapy for Crohn's intractable enteric ulcer. *Am J Gastroenterol* 94:3374-3375.
- Taylor B, Miller E, Lingram L ve ark. (2002) Measles, mumps, and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: population study. *BMJ* 324: 393-396.
- Thomas DJ, Fisher HL, Sunler MR ve ark. (1987) Sexual differences in the excretion of organic and inorganic mercury by methyl mercury-treated rats. *Environ Res* 43:203-16.
- Tolbert L, Haigler T, Waits MM, Dennis T (1993) Brief report: lack of response in an autistic population to a low dose clinical trial of pyridoxine plus magnesium. *J Autism Dev Disord* 23:193-199.
- Uchiyama T, Kurosawa M, Inaba Y (2007) MMR-Vaccine and regression in autism spectrum disorders: negative results presented from Japan. *J Autism Dev Disord* 37:210-217
- Uhlmann V, Martin CM, Sheils O ve ark (2002) Potential viral pathogenic mechanism for new variant inflammatory bowel disease. *Mol Pathol* 55:84-90.
- Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C ve ark. (2005) Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol* 57:67-81.
- Vancassel S, Durand G, Barthelemy C ve ark. (2001): Plasma fatty acid levels in autistic children. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 65:1-7.
- Verstraeten T, Davis RL, DeStefano F ve ark. (2003). Safety of thimerosal containing vaccines: a two-phased study of computerized health maintenance organization databases. *Pediatrics* 112:1039-1048.
- Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A ve ark. (1998) Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 351:637-641.
- Williams JG, Higgins JP, Brayne CE (2006) Systematic review of prevalence studies of autism spectrum disorders. *Arch Dis Child* 91:8-15.
- Williams E, Thomas K, Sidebotham H ve ark. (2008) Prevalence and characteristics of autistic spectrum disorders in the ALSPAC cohort. *Dev Med Child Neurol* 50:672-677.
- Young HA, Geier DA, Geier MR (2008) Thimerosal exposure in infants and neurodevelopmental disorders: an assessment of computerized medical records in the Vaccine Safety Datalink. *J Neurol Sci* 271:110-118.
- Zilbovicius M, Boddaert N, Belin P ve ark. (2000) Temporal lobe dysfunction in childhood autism: a PET study. *Positron emission tomography. Am J Psychiatry* 157:1988-1993.