



УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ – СКОПЈЕ
ФИЛОЗОФСКИ ФАКУЛТЕТ
ИНСТИТУТ ЗА СПЕЦИЈАЛНА ЕДУКАЦИЈА И
РЕХАБИЛИТАЦИЈА



**МЕДИКАМЕНТОЗЕН И БИОМЕДИЦИНСКИ ТРЕТМАН НА
АУТИСТИЧНИОТ СПЕКТАР НА НАРУШУВАЊА (АСН) –
МОЖНОСТИ ЗА ПОДОБРУВАЊЕ ВО ЈАДРОВИТЕ И
ПРИДРУЖНИТЕ ДЕФИЦИТИ И СИМПТОМИ**

– МАГИСТЕРСКИ ТРУД –

Кандидат:
Ирена Стојановска

Ментор:
Проф. д-р Владимир Трајковски

Скопје, ноември 2022 година

ОДБРАНА НА МАГИСТЕРСКИ ТРУД

МЕДИКАМЕНТОЗЕН И БИОМЕДИЦИНСКИ ТРЕТМАН НА АУТИСТИЧНИОТ СПЕКТАР НА НАРУШУВАЊА (АСН) – МОЖНОСТИ ЗА ПОДОБРУВАЊЕ ВО ЈАДРОВИТЕ И ПРИДРУЖНИТЕ ДЕФИЦИТИ И СИМПТОМИ

Комисија за оцена на трудот:

1. Проф. д-р Владимир Трајковски
2. Проф. д-р Кнегиња Рихтер
3. Проф. д-р Оливера Рашиќ-Цаневска

Кандидат:

Ирена Стојановска

Датум: 15 ноември 2022 год.

*Благодарност до сите коишто помогнаа во спроведувањето
на истражувањето и оформувањето на овој магистерски труд*

Содржина

РЕЗИМЕ.....	6
ABSTRACT.....	7
ВОВЕД.....	8
I. ТЕОРЕТСКИ ОСНОВИ.....	9
ЈАДРОВИ И ПРИДРУЖНИ ДЕФИЦИТИ И СИМПТОМИ КАЈ АСН.....	9
МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПИЈА КАЈ АСН.....	10
1. Преваленција и предиктори за употреба на медикаментозна терапија кај АСН.....	11
2. Предности и ризици од употребата на медикаментозна терапија.....	12
3. Видови најчесто користена медикаментозна терапија кај АСН.....	14
4. Коморбидни состојби кај АСН.....	17
5. Полифармација.....	20
6. Прецизна медицина и развој на нови тераписки концепти во третманот на АСН.....	22
7. Предизвици со кои се соочува откривањето и развојот на нови терапии за АСН.....	24
БИОМЕДИЦИНСКА ТЕРАПИЈА КАЈ АСН.....	27
1. Биомедицинска – комплементарна и алтернативна терапија – терминологија.....	27
2. Преваленција и предиктори за користење биомедицинска терапија кај АСН.....	28
3. Причини за користењето биомедицинска терапија кај АСН.....	30
4. Ефикасност и безбедност на биомедицинските терапии.....	31
5. Извори за препишување биомедицинска терапија.....	32
6. Ставови на лекарите за биомедицинската терапија.....	32
7. Концептуална поврзаност на етиологијата и патогенезата на АСН со биомедицинската терапија.....	33
8. Проблеми во спроведувањето истражувања за ефикасноста и безбедноста на биомедицинските терапии.....	34
9. Биомедицински терапии – примери.....	35
II. МЕТОДОЛОГИЈА НА ИСТРАЖУВАЊЕТО.....	44
Предмет на истражувањето.....	44
Цел и карактер на истражувањето.....	44
Задачи на истражувањето.....	44
Методи, техники и инструменти.....	45
Популација и примерок.....	45
Организација и тек на истражувањето.....	46
Варијабли на истражувањето.....	46
Истражувачки хипотези.....	47
Статистичка обработка на податоците.....	47
III. АНАЛИЗА НА РЕЗУЛТАТИТЕ.....	48
ДЕСКРИПТИВНА СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА.....	48
ИНФЕРЕНЦИЈАЛНА СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА.....	73
IV. ДИСКУСИЈА.....	135
V. ОГРАНИЧУВАЊА, ПРИДОБИВКИ ОД ИСТРАЖУВАЊЕТО И ПРЕДЛОЗИ ЗА ИДНИ ИСТРАЖУВАЊА.....	150
VI. ЗАКЛУЧОЦИ И ПРЕПОРАКИ.....	152
VII. ЛИТЕРАТУРА.....	153
VIII. ПРИЛОГ I.....	168

Листа на кратенки

ABC	Autism Behavior Checklist – Чеклиста за аутистично однесување
ADHD	Attention Deficit Hyperactivity Disorder – Нарушување со дефицит на внимание и хиперактивност
ADOS	Autism Diagnostic Observation Schedule – Скала за дијагностичка опсервација на аутизмот
AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid – еден вид од глутаматните рецептори
ATEC	Autism Treatment Evaluation Checklist (ATEC) – Чеклиста за евалуација на третманот на аутизмот
GABA	γ -aminobutyric acid – главниот инхибиторен невротрансмитер
GAD	glutamic acid decarboxylase – ензим кој ја катализира конверзијата на глутаматот во GABA
CARS	Childhood Autism Rating Scale – Скала за оценка на детски аутизам
CDC	Centers for Disease Control and Prevention – Центри за контрола и превенција на болести
CGI-I	Clinical Global Impression – Improvement scale – Клиничка глобална импресија – скала за подобрување на нарушувањето
CGI-S	Clinical Global Impression – Severity of illness – Клиничка глобална импресија – скала за тежина на нарушувањето
GARS	Gilliam Autism Rating Scale – Скала за оценка на аутизмот на Џилијам
RNA	Ribonucleic acid – рибонуклеинска киселина
DNA	Deoxyribonucleic acid – дезоксирибонуклеинска киселина
RDBPC	Randomized Double-Blind Placebo Controlled Study (Trial) – рандомизирана двострано слепа студија контролирана со плацебо
EMA	European Medicines Agency – Европска агенција за лекови
NMDA	N-methyl-D-aspartate – еден вид од глутаматните рецептори
PANDAS	Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcus – Педијатриски невропсихијатриски нарушувања со акутен почеток, асоцирани со стрептококна инфекција
PANS	Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome – Педијатриски невропсихијатриски синдром со акутен почеток
SRS	Social Responsiveness Scale – Скала за социјална респонзивност
VGKC	Voltage-gated potassium channel – волтажно зависен канал за калиум
PKC	рандомизирана контролирана студија

РЕЗИМЕ

Стојановска, И. (2022). Медикаментозен и биомедицински третман на аутистичниот спектар на нарушувања (АСН) – можности за подобрување во јадровите и придружните дефицити и симптоми. Магистерски труд. *Универзитет „Св. Кирил и Методиј“, Филозофски факултет, Скопје*, 1–176.

Вовед: Освен вообичаените рехабилитациско-едукациски третмани, лицата со АСН примаат и медикаментозна и биомедицинска терапија (вклучувајќи посебни типови исхрана).

Цел: Ова истражување има цел да ги испита употребата и ефектите од наведените терапии кај лицата со АСН во Македонија во подобрување на јадровите и придружните дефицити, гледано од аспект и проценка на родителите. Се испитува и предиктивното значење на неколку карактеристики на родителите/семејствата и на лицата со АСН за примената и ефикасноста на терапиите.

Методи: Опфатен е примерок од 103 родители на лица (деца и возрасни) со АСН од Македонија, кои преку анкетен прашалник се изјаснија за употребата и ефикасноста на наведените видови терапии кај нивните деца. За обработка на добиените податоци беа користени непараметриските статистички тестови: Fisher-овиот егзактен тест, Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis и Spearman-овиот тест за корелација. Статистички значајна разлика или корелација се сметаше ако $p < 0,05$.

Резултати: Медикаментозна терапија (психотропни лекови) им е препишана на 62,13% од лицата со АСН во примерокот, но медикаментозна терапија реално користат 47,57%. Биомедицинска терапија користат 75,73%, додека на посебна исхрана се 29,13% од лицата со АСН од примерокот. На *примената* на медикаментозната и биомедицинската терапија и на посебните типови исхрана кај лицата со АСН, карактеристиките на родителите/семејствата немаат значајно влијание ($p > 0,05$), освен степенот на образование на родителот, кој е во статистички значајна позитивна корелација со примената на биомедицинската терапија ($r = 0,201$, $p = 0,042$), а можно е да има влијание и на примената на посебна исхрана ($p = 0,060$) кај детето. Од карактеристиките на лицето со АСН, возраста има значајно влијание врз примената на медикаментозната терапија ($p = 0,058$; $p = 0,022$ меѓу две од трите возрасни групи), на биомедицинската терапија ($p = 0,009$; со која има и негативна корелација $r = -0,239$, $p = 0,015$) и врз примената на посебната исхрана ($p = 0,009$). Степенот на тежина на АСН има значајно влијание врз примената на медикаментозната терапија ($p = 0,044$; со која има и позитивна корелација $r = 0,247$, $p = 0,012$) и врз примената на посебната исхрана ($p = 0,037$), додека присуството на други невноразвојни или невропсихијатриски нарушувања кај лицето со АСН е во корелација само со примањето биомедицинска терапија ($r = 0,221$, $p = 0,029$). Карактеристиките на лицето со АСН, сепак, немаат значајно влијание на *ефикасноста* на применетите терапии ($p > 0,05$).

Заклучок: Степенот на образование на родителот има значајно влијание врз примената на биомедицинската терапија, можно и на посебната исхрана. Возраста и степенот на тежина на АСН значајно ја одредуваат примената на медикаментозната терапија и примената на посебната исхрана, а возраста и присутните други нарушувања влијаат на примената на биомедицинската терапија. Родителите ја истакнуваат потребата од тимски пристап кон третманот на децата, од стручни лица соодветно едуцирани за сите тераписки можности за АСН, вклучувајќи ги не само вообичаената медикаментозна терапија, туку и биомедицинските терапии и посебната исхрана.

Клучни зборови: аутистичен спектар на нарушувања, медикаментозна терапија, биомедицинска терапија, посебна исхрана

ABSTRACT

Stojanovska, I. (2022). Pharmacological and biomedical treatment in Autism Spectrum Disorders (ASD) – options for improving the core and associated deficits and symptoms. Master's thesis. Ss. Cyril and Methodius University, Faculty of Philosophy, Skopje, 1–176.

Introduction: Apart from the usual rehabilitative and educational treatments, people with ASD also receive medical and biomedical treatments (including special types of diet).

Objective: This study aims to investigate the extent of use and the effects of the pharmacological and biomedical treatments among people with ASD from Macedonia in improving the core and associated deficits, seen from the perspective and based in the assessment of their parents. It also investigates the predictive value/power of several characteristics of the parents/families and of the persons with ASD themselves, regarding the application and effectiveness of these treatments.

Methods: Parents (n = 103) of children and adults with ASD from Macedonia stated their opinion on the use and effectiveness of pharmacological and biomedical treatments in their children, by means of a questionnaire. The following non-parametric statistical tests were used to analyze the obtained data: Fisher's exact test, the Mann-Whitney U test, the Kruskal-Wallis test and the Spearman correlation test. A difference or correlation was considered statistically significant if $p < 0.05$.

Results: Pharmacological treatment (psychotropic medications) was prescribed to 62.13% of persons with ASD in the sample, but only 47.57% of the sample were actually using such treatments. Biomedical treatments are used by 75.73%, while 29.13% of people with ASD from the sample are on a special diet. The characteristics of the parents/families do not have a significant impact ($p > 0.05$) on the *use* of pharmacological and biomedical treatments and special diets in their children with ASD, except for the parents' level of education, which has a statistically significant positive correlation with the use of biomedical treatments ($r = 0.201$, $p = 0.042$) and a possible impact on the use of special diets ($p = 0.060$). From the characteristics of the person with ASD, age has proved to have a significant influence on the use of pharmacological treatments ($p = 0.058$; $p = 0.022$ for two of the three age groups), on the use of biomedical treatments ($p = 0.009$; also with a negative correlation $r = -0.239$, $p = 0.015$) and on the use of the special diets ($p = 0.009$). Also, the severity of ASD has a significant impact on the use of pharmacological treatments ($p = 0.044$; accompanied by a positive correlation $r = 0.247$, $p = 0.012$) and on the use of special diets ($p = 0.037$), whereas the presence of other neurodevelopmental or neuropsychiatric disorders in the person with ASD is correlated only to the use of biomedical treatments ($r = 0,221$, $p = 0,029$). However, the characteristics of the person with ASD have no significant influence on the *effectiveness* of the treatments used ($p > 0.05$).

Conclusion: The parental level of education has a significant influence on the use of biomedical treatments and possibly on the use of special diets. Age and severity of ASD significantly determine the use of pharmacological treatments and the use of special diets, while the age and the presence of other neurodevelopmental or neuropsychiatric disorders in the person with ASD influence the use of biomedical treatments as well. Parents emphasized the need for a team approach to the treatment of their children, by professionals appropriately educated on all therapeutic options for ASD, including not only the conventional pharmaceutical treatments, but also biomedical treatments and special diets.

Key words: autism spectrum disorder, pharmacological treatment, biomedical treatment, CAM treatment, special diet

ВОВЕД

Третманот на аутистичниот спектар на нарушувања (АСН) опфаќа, од една страна, едукациско-рехабилитациски интервенции, а од друга, медицински интервенции. Иако овие два аспекта на третманот на аутизмот се навидум неповрзани, тоа не е сосема точно. Така, медицинската грижа (преку медикаментозна и биомедицинска терапија, правилно избрана, соодветна за секој пациент) може да ги редуцира психопатолошките феномени кај лицата со АСН, а со тоа да помогне и во психосоцијалните аспекти, поточно, во воспоставувањето и олеснувањето на комуникацијата со семејството и средината и да го подготви детето за полесно прифаќање и успешна примена на рехабилитациско-едукативните терапии.

Имајќи го ова предвид, магистерскиот труд е фокусиран на медицинските (медикаментозни и биомедицински) опции во третманот на АСН, со мотив да ги истражи можностите, преку влијанието на јадровите и други дефицити, да се подобри функционалноста на лицата и нивните семејства.

Во теоретскиот дел на трудот е направен преглед и анализа на актуелната објавена литература од областа. Разработени се преваленцијата, предикторите, предностите и недостатоците од употребата на медикаментозна и биомедицинска терапија кај АСН. Накусо се анализирани најчестите коморбидни состојби кај АСН, проблемот на полифармација кај АСН. Дел е посветен на „прецизната медицина“, како иднина на медицинската терапија кај АСН. Бидејќи напредокот во изнаоѓање нови ефикасни и безбедни медицински терапии за АСН е разочарувачки бавен, направен е обид за расветлување на проблемите и предизвиците во интервенциските студии за докажување ефикасност и безбедност на лекови кај АСН, како и на проблемите специфични за студиите за биомедицинските терапии. Основите на т.н. „прецизна медицина“, како иднина на медицинската терапија на АСН и нејзините тераписки можности кај АСН, се исто така разгледани.

Истражувачкиот дел опфаќа примерок од 103 родители на деца/лица со АСН и исто толку деца со АСН од Македонија. Анализирани е практиката на препишување и примена на медикаментозни и биомедицински терапии и ефектите (позитивни и негативни) од терапиите во подобрување на јадровите и другите дефицити кај децата со АСН од гледна точка на родителите. Анализирани се и факторите/карактеристиките на родителите, семејствата и на самите лица со АСН како можни предиктори за употреба и ефикасност на наведените терапии.

I. ТЕОРЕТСКИ ОСНОВИ

Теоретскиот осврт е поделен во три сегменти, во кои е даден преглед на:

- јадровите и придружните дефицити и симптоми кај АСН;
- медикаментозните терапии кај АСН;
- биомедицинските терапии кај АСН.

ЈАДРОВИ И ПРИДРУЖНИ ДЕФИЦИТИ И СИМПТОМИ КАЈ АСН

Според актуелниот DSM-5-TR прирачник (APA, 2022), во јадрови карактеристики (т.н. core features) (неопходни за поставување дијагноза на АСН) се вбројуваат:

- перзистентни дефицити во социјалната комуникација и социјалната интеракција, рестриктивни, репетитивни шеми на однесување, интереси или активности.

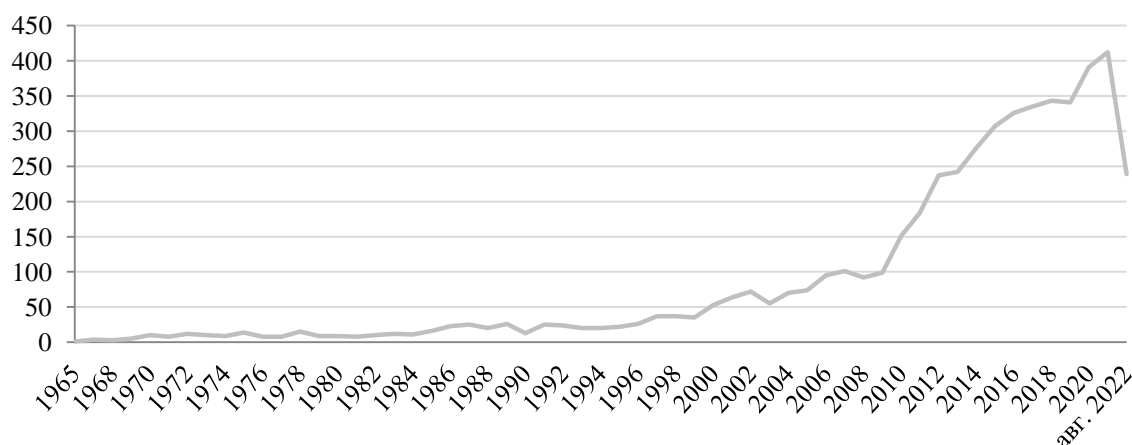
За да се постави дијагнозата АСН, потребно е наведените јадрови критериуми да се присутни од раниот развоен период, да предизвикуваат клинички значајно нарушување во социјалното, окупационото и друго функционирање, како и да не може да бидат подобро објаснети со дијагноза на интелектуална попреченост или глобална забавеност во развојот.

Според актуелниот DSM-5-TR прирачник (APA, 2022), придружните карактеристики (т.н. associated features) само го поддржуваат поставувањето дијагноза на АСН. Така, многу од лицата со АСН, освен јадровите карактеристики, исто така имаат и интелектуална попреченост и/или нарушување во говорот/јазикот (на пример, задоцнет говор, разбирање на говорот на ниво полошо од продукцијата на говор и др.). Може да се има и хиперактивност, иритабилност, предизвикувачко/неприспособено однесување, агресивност, самоповредување (удирање на главата, гризење на рацете). Моторните дефицити се неретко присутни, вклучувајќи хипотоничност, невештост, невообичен од и држење на телото, одење на прсти. За разлика од јадровите, придружните дефицити и симптоми на АСН не се сметаат за примарни за дијагностицирање на АСН, односно не се дијагностички критериуми, но тие се многу често присутни кај лицата со АСН и може значајно, негативно да влијаат на основните, јадрови дефицити. Интелектуалната попреченост, неприспособеното однесување, хиперактивноста, агресивноста, особено ако се изразени, ги редуцираат шансите за социјализација и комуникација, но и можностите за учење, работење, осамостојување.

МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПИЈА КАЈ АСН

Медикаментозниот третман подразбира примена на фармаколошка терапија. Бидејќи етиологијата на АСН е само делумно позната, фармаколошката терапија во најголем дел не е каузална (не ги третира причините), туку симптоматска.

Интересот на истражувачите за можностите за медикаментозна терапија кај АСН е сè поголем, со подем во последните 15-ина години. Така, со пребарување на базата PubMed (во август 2022 година), со користење на клучните термини: „autism“, „pharmacological“ и „treatment“, идентификувани беа 4511 публикации (најстарата, од 1965 година), од кои околу 80% се од последнава 1,5 деценија (Слика 1.).



Слика 1. Број на публикувани трудови за медикаментозна терапија кај АСН (по години), достапни на базата PubMed

Иако многубројни студии ја имаат испитувано ефикасноста и безбедноста на различните психоактивни и други медикаменти во подобрување на симптомите и дефицитите кај АСН, само дел од медикаментите имаат потврдена и несомнена ефикасност и прифатлива безбедност за употреба кај АСН. Значителен дел од медикаментозната терапија што се употребува кај лицата со АСН насекаде во светот, се потпира на искусвени докази и докази за употребата кај други невропсихијатриски нарушувања/заболувања. Сепак, постојат докази кои сугерираат дека ефикасноста и несаканите реакции од фармаколошките интервенции кај лицата со АСН се разликуваат од истите кај општата популација (и лицата кои имаат други невропсихијатриски нарушувања), што укажува на тоа дека екстраполацијата од наодите добиени од истражувања спроведени на популации што немаат АСН, треба да биде претпазлива (Howes et al., 2018).

Постојано треба да се има на ум дека како фармаколошко-тераписки цели, освен јадровите и придружните карактеристики на аутизмот, треба да се и различните коморбидни состојби (невропсихијатриски и други) кои се чести кај лицата со АСН, но ретко се препознаени и соодветно третирани во клиничката пракса. Уште поважно, тие не се стагнантни или минливи, туку имаат тенденција да бидат хронични и во многу случаи, ако не се препознаат и не се лекуваат, прогресивни. Точната и навремена дијагноза и третман често резултираат со подобро ниво на функционирање и намалена тежина на симптомите (Trajkovski, 2019).

Актуелна медикаментозна терапија на прв избор се атипичните антипсихотици и психостимулансите, кои се и најчесто препишувани лекови во Западна Европа и во Северна Америка, поради тоа што се смета дека имаат подобар профил на ефикасност и безбедност во однос на порано користените лекови. Освен овие, и неколку други класи лекови ги подобруваат специфичните симптоми и справувањето со АСН како дел од мултимодалната интервенција која неминовно вклучува бихевиорални, психосоцијални, едукативни и фармаколошки третмани (Persico et al., 2021).

Моментно достапниот фармаколошки третман кај аутизмот не е првенствено насочен кон јадровите симптоми и дефицити, туку повеќе кон придружните симптоми и делумно кон коморбидитетите кои најчесто се присутни кај лицата со АСН.

1. Преваленција и предиктори за употреба на медикаментозна терапија кај АСН

Преваленцијата на користење медикаментозна терапија за АСН или коморбидните состојби во објавената литература е многу варијабилна и тоа главно во зависност од изворот на податоци (од системи на здравствено осигурување, од родителски анкети или др.), видот на истражувањето (пресечни или лонгитудинални студии), но и од возраста на испитаниците, опфатот на медикаменти во истражувањето (невропсихијатриски или и други) итн.

Во 4-годишната студија на Schubart, Camacho & Leslie (2014) кај деца со АСН на возраст 3–17 год. (12.000–19.000 опфатени во секоја од годините) – осигуреници на Medicaid (здравствен осигурителен систем) од САД, 65% имале препишано психотропни лекови. Најкористени биле антипсихотиците (39%), антидепресивите (29%), психостимуланси (25%), стабилизатори на расположението/афектот (16%), седативи/хипнотици (14%) и анксиолитици (11%). Самите автори нагласуваат дека во оценката на преваленцијата станува збор за препишани лекови, но без информација

дали тие и реално се употребуваат од страна на лицата со АСН. Во понова студија која исто така користела податоци од здравствени осигурувања од САД, 59,6% од лицата со АСН кои биле од широк возрасен опсег, имале препишано барем еден психотропен лек (Feroe et al., 2021). Во студијата на Fusar-Poli et al. (2019) од Италија, тој процент кај адолесценти и возрасни со АСН изнесувал 58,5%. Во овој примерок, антипсихотици користеле 40%, антиепилептици 30%, антидепресиви и анксиолитици – по 16%.

Од друга страна, студии за преваленцијата на користење медикаментозна терапија базирани на родителски анкети (како што е и нашето истражување), а кои го покажуваат реалното користење на препишаната терапија, даваат нешто помала преваленција: 47,6% (Shurtz et al., 2022) и 48% кај деца од САД (Vecerra et al., 2017), 42,6% кај деца од Белгија (Heyde et al., 2016), 54,8% кај возрасни од Австралија (Cvejić et al., 2018). Во студијата на Shurtz et al. (2022), кај децата со АСН кои користат психотропни лекови, најупотребувани биле мелатониниот (44%), психостимулансите (38%), антидепресивите (32%), α -агонистите (30%), а антипсихотици користеле само 17% и антиепилептици само 2%. Блиски до овие се податоците на Vecerra et al. (2017) кај деца, каде доминантна била употребата на лекови за ADHD и антидепресиви (31,4% и 20,4%), а помалку се користени антипсихотици (19,7%) и антиепилептици (7,2%). Слично и во белгиската студија (Heyde et al., 2016), најмногу деца користеле лекови за ADHD (31,6%), а антипсихотици само 16,7%. Од податоците од возрасните лица со АСН од Cvejić et al. (2018), најголема била употребата на антидепресиви (37,8%), а потоа, антипсихотици (13,8%).

Во студијата на Vecerra et al. (2017) употребата на лекови значајно корелирала со возраста (0–4 год., 10%; 5–9 год., 25%; 10–14 год., 47%; 15–17 год., 51%), кај Heyde et al. (2016) со постоењето на психијатриска коморбидна состојба и/или епилепсија, со тежината на АСН и со условите на живеење на семејството, а кај Fusar-Poli et al. (2019), со коефициентот на интелигенција (интелектуалната попреченост).

2. Предности и ризици од употребата на медикаментозна терапија

Има многу клинички истражувања за ефектите (позитивни и негативни) од различни медикаменти употребувани кај АСН. Освен клиничките студии, повеќе истражувања биле спроведени по пат на родителски анкети (како што е и нашето истражување), за да се оценат, од гледна точка на родителите, придобивките и ризиците од употребата на медикаментозната терапија кај нивните деца со АСН.

Досега најголемо истражување од овој тип е тоа спроведено од „Институтот за истражување на аутизмот“¹, објавено во 2009 година. Со анкетата биле опфатени над 27.000 родители на деца со АСН, кои ја оценувале ефикасноста на 84 различни терапии, меѓу кои, 45 лекови. Најдобра оценка од родителите добиле флуконазол и нистатин (антифунгални лекови), IVIG (интравенска терапија со имуноглобулини), рисперидон и валацикловир (антивирусен лек) (ARI, 2009).

Во студијата на Весера et al. (2017) кај деца со АСН, метилфенидат – лекот што бил најчесто употребуван (23%), само 38% од родителите го сметале за корисен. Рисперидон користеле 16%; како корисен го оцениле 64%, а како штетен, 21%, додека флуоксетин користеле 14% и како корисен го оцениле 63%, а како штетен, 17%.

Истражувањето на Coleman et al. (2019) во рамките на „Националното истражување на ефикасноста на терапиите кај аутизам“ од САД, во коешто ефектите од 26 невропсихијатриски лекови биле оценети од 505 родители на лица со АСН, покажало дека генералната оценка за ползата од медикаментозната терапија била само малку повисока од оценката за несаканите ефекти (1,4 наспроти 0,9). На растечка скала од 0 до 4 (без полза – најголема полза), оценката за ползата била во опсегот 1,0–1,53 и 1,0–1,6 за најкористените лекови – психостимулансите и антипсихотиците. Оценката за нивните несакани ефекти (на скала од 0 до 3: без несакани ефекти – тешки несакани ефекти), изнесувала 0,9–1,3 (психостимуланси) и 0,9–1,5 (антипсихотици). За антиепилептиците, ползата била оценета со 1,0–2,1, а несаканите ефекти со 0,8–1,3. Сепак, имало голема варијабилност во индивидуалните оценки на придобивките и несаканите ефекти, како индиција за изразената варијабилност во клиничкиот одговор.

Во истражувањето на Ballester et al. (2022) кај возрасни лица со АСН и интелектуална попреченост (ИП), како несакани ефекти од антипсихотиците биле издвоени: екстрапираמידалните симптоми, гинекомастија, хиперхолестеролемија и уринарна ретенција; а од валпроатот – рабдомиолиза. Berloff et al. (2021) предупредуваат на ризикот од невролептичен малиген синдром при користење на антипсихотици кај АСН, како редок, но животозагрозувачки идиосинкратичен несакан ефект од примената на антипсихотична терапија, поради тоа што некои експерти сметаат дека атипичните реакции на психотропните лекови (идиосинкратични или парадоксални) може да се почести кај популацијата со АСН.

¹ англ. Autism Research Institute – ARI

Од особено значење при одлуката за препишување на психотропни лекови кај младата популација со АСН е непознатиот, но потенцијално голем ризик од нивната употреба за невролошкиот развој. Имено, во развојот на мозокот, клучни се процеси (како на пр. синаптогенезата) чиј правилен тек е детерминиран и од нормалното функционирање на невротрансмитерските системи (допаминергични, серотонинергични, GABA-ергични и др.). Тоа ги прави развојните процеси сензитивни на фармаколошки интервенции кои ги афектираат невротрансмитерите, како што се, на пример, терапиите со психотропни лекови. Лековите кои дејствуваат на невротрансмитерските системи за време на мозочниот развој, може да ја сменат нормалната развојна траекторија. Ефектите на лекот може да продолжат и по периодот на користење на лекот и да предизвикаат долгорочни промени. Овој концепт е познат како „неврохемиски импринтинг“ и предвидува дека невротрансмитерските системи може да ги инкорпорираат ефектите од раната изложеност на лекови насочени кон овие системи. Така, изложеноста на лекови на рана возраст може да доведе до алтерирање на состојбата или реакциите на невротрансмитерскиот систем долго по прекинот на третманот, на пример, во зрелата возраст (Bottelier et al., 2014; Solleveld, 2018).

Може да се заклучи дека е неопходно да се процени односот полза/ризик од психотропната терапија кај секое лице со АСН, индивидуално, и тоа, пред терапијата да се започне, но и континуирано, понатаму. Особена агилност и посветеност бара навременото детектирање/препознавање несакани ефекти од психотропните лекови кај оваа популација.

3. Видови најчесто користена медикаментозна терапија кај АСН

Медикаментозната терапија којашто се употребува кај АСН може да се класифицира според фармакотерапевтската група на која припаѓаат лековите, поточно терапевтските цели. Поделбата не е строга и има делумно преклопување во дејството на лековите од различните наведени категории. Тоа се следниве групи медикаменти:

- антипсихотици – дејствуваат главно на намалување на иритабилноста (агресивност, самоповредување, тантруми, неприспособено или предизвикувачко однесување);
- антиепилептици или стабилизатори на расположението/афектот;
- антидепресиви – дејствуваат на стереотипните, репетитивни активности и однесување и на ублажување на анксиозноста и/или депресијата;

- анксиолитици – дејствуваат на ублажување на анксиозноста;
- лекови кои дејствуваат на хиперактивноста, намаленото внимание, импулсивноста.

Освен ова, медикаментозна терапија кај АСН се препишува и за намалување на несаканите ефекти и последици од терапиите со некои од психотропните лекови (на пр., за ублажување на екстрапирамидалните симптоми, хипергликемија, дислипидемија, зголемена телесна маса, метаболен синдром, кои се честа последица на терапијата со антипсихотици и др.).

Од сите медикаментозни терапии кои доаѓаат предвид за примена кај лицата со АСН, овој труд е фокусиран на петте групи психотропни лекови наведени погоре.

3.1. Антипсихотици

За третирање на иритабилноста (агресивност, самоповредување, тантруми, неприспособено или предизвикувачко однесување) кај АСН, главно се користат антипсихотици (невролептици):

- антипсихотици од првата генерација, т.н. типични антипсихотици: халоперидол (Campbell et al., 1978; Campbell et al., 1982; Gencer et al., 2008; Miral et al., 2008), локсапин (Hellings et al., 2015a; Hellings et al., 2015b), хлорпромазин (Kendrick et al., 2018), кои во денешно време се користат поретко;
- антипсихотици од втората генерација, т.н. атипични антипсихотици: рисперидон (Marrus et al., 2014; McCracken et al., 2002; Shea et al., 2004; Troost et al., 2005), клозапин (Beherec et al., 2011; Rothärmel et al., 2018), оланзапин (Fido & Al-Saad, 2008; Hollander et al., 2006a), кветијапин (Findling et al., 2004; Golubchik, Sever & Weizman, 2011; Hardan, Jou & Handen, 2005) и др.;
- антипсихотикот од третата генерација – арипипразол (Findling et al., 2014; Marcus et al., 2009; Owen et al., 2009; Sugimoto et al. 2021).

3.2. Антиепилептици/стабилизатори на расположението (афектот)

Лицата со АСН често имаат бихевиорални проблеми и нарушувања (вклучувајќи иритабилност и ADHD) и нарушувања на расположението. Кај нив, чести се и епилепсијата (до 30% од лицата со АСН) и епилептиформната активност на електроенцефалографија (ЕЕГ), без клинички евидентни напади (кај 20–30% од лицата

со АСН без епилепсија). Има индикации дека абнормалната мозочна активност (видлива на ЕЕГ) е асоцирана со одредени когнитивни и социјални потешкотии кај АСН, бихевиорални симптоми или нарушување на расположението (Canitano, 2015; Hirota et al., 2014; Precenzano et al., 2020). Од ова произлегува мислењето дека третманот со антиепилептични лекови би можел да ги подобри/редуцира не само епилептичните напади, туку и бихевиоралните и афективните нарушувања. Од антиепилептиците, кај АСН се користат најчесто:

- валпроат (Hellings et al., 2005, Hollander et al., 2001, 2006b, 2010; Mooney, Fosdick & Erickson, 2019);
- карбамазепин, окскарбазепин (Douglas et al., 2013);
- ламотригин (Belisto et al., 2001);
- леветирацетам (Rugino & Samsok, 2002; Wang, Jiang & Tang, 2017; Wasserman et al., 2006);
- топирамат (Canitano, 2005; Rezaei et al., 2010) и др.

3.3. Антидепресивни лекови

Антидепресивите кај АСН главно се наменети за третирање на стереотипните, репетитивни активности, однесување, интереси, но и коморбидната анксиозност и/или депресија. За примена кај АСН, проучувани се антидепресиви од следниве групи:

- селективни инхибитори на повторното преземање на серотонинот (англ. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors – SSRI): флуоксетин, пароксетин, циталопрам (Doyle & McDougale, 2012a; Doyle & McDougale, 2012b; Yu et al., 2020);
- селективни инхибитори на повторното преземање на норадреналинот (англ. Selective Noradrenaline Reuptake Inhibitors – SNRI) (на пр., венлафаксин);
- трициклични антидепресиви (на пр., кломипрамин и нортриптилин).

3.4. Анксиолитици

Анксиолитиците, а особено подгрупата на бензодиазепини, се многу помалку проучувани кај АСН во споредба со другите класи психотропни лекови, поради вообичаениот страв од „парадоксални реакции“ (иритабилност, хиперактивност, дезинхибиција) (Persico et al., 2021). Сепак, ова општо прифатено верување е засновано главно на клиничко искуство, додека научните докази иако ги има, се пооскудни, не се

специфично за употреба кај АСН и почесто се објавувани по интравенска примена на бензодиазепините (Mancuso, Tanzi & Gabay, 2004). Примената на бензодиазепини парентерално (понекогаш и орално), е очекувана во случаи на акутна агитираност или за седација пред стоматолошки или хируршки интервенции (Kendrick et al., 2018; Vallogini et al., 2022).

3.5. Лекови кои дејствуваат на хиперактивноста, намаленото внимание, импулсивноста

Многу деца и адолесценти кои имаат АСН, исто така, покажуваат намалено внимание, хиперактивност и импулсивност. Фармаколошката терапија за симптомите на ADHD е особено важна во справувањето со АСН, бидејќи нетретируваниот истовремено присутен ADHD може негативно да влијае на социјалната адаптација и да ја намали ефикасноста на бихевиоралните и едукативните интервенции кај децата со АСН (Joshi et al, 2021; Persico et al., 2021).

За третирање на овие проблеми кај АСН главно се користат истите групи лекови кои се користат кај ADHD:

- психостимуланси: метилфенидат (Greenhill et al., 2001; Handen et al., 2000; Pearson et al., 2020; RUPP, 2005);
- атомоксетин (Arnold et al., 2018; Handen et al., 2015; Harfterkamp et al., 2012, 2013; Smith et al., 2016);
- агонисти на α_2 адренергичните рецептори: клонидин (Banas & Sawchuk, 2020; Fankhauser et al., 1992; Jaselskis et al., 1992; Ming et al., 2008), гванфацин (Handen, Sahl & Hardan, 2008; Scahill et al., 2015a).

4. Коморбидни состојби кај АСН

Во објавената литература постои согласност дека кај лицата со АСН коморбидните состојби (невропсихијатриски и останати) се почесто присутни отколку во општата популација. Очекувано, преваленцијата варира меѓу различните истражувања, главно како последица од разликите во методологијата [избор на примерок, дефинирање, дијагностицирање и опфат на коморбидните состојби, начин на собирање податоци (податоци од родителски анкети, системи за здравствено осигурување, здравствени установи), пресечно или лонгитудинално следење на

состојбите и др.] (Lai et al., 2019; Stringer et al., 2020). Во секој случај, речиси униформни се заклучоците за поголема преваленција на коморбидни состојби кај АСН во споредба со општата популација.

Препознавањето на коморбидните состојби кај лицата со АСН од страна на клиничарите е предизвик. Една од причините е тоа што за АСН традиционално (и сè уште доминантно) се размислува како за бихевиорална, психијатриска дисфункција (Sala et al., 2020). Дополнително, комуникацијата со лицата со АСН често е отежнатата; некои од нив не можат да укажат на изворот на нивната непријатност, тешко ги разбираат телесните сензации, имаат слаба интеграција на телесната шема и често присутно нарушување во сензорното процесирање (на болката и другите сензации) (Casanova et al., 2020). Неретко, лицата со АСН ја демонстрираат болката, непријатноста што ја чувствуваат, преку бихевиорална симптоматологија (нарушено однесување, агресивност или самоповредување) (Buie et al., 2010). Во некои случаи, проблематичното однесување кај невrorазвојните нарушувања е единствениот индикатор за присуство на друга коморбидна состојба (Muskens et al., 2017).

Поради сево ова, како и поради тенденцијата некои од симптомите да се занемаруваат или некритично да се припишуваат на аутизмот („it’s just part of the autism“ – *Bauman et al., 2010*), дел од коморбидните состојби остануваат препознаени, недијагностицирани и нетретирани. Познат е феноменот на т.н. „дијагностичко засенување“ (англ. *diagnostic overshadowing*) – со постоењето на АСН да се засенат и на АСН да се припишат симптомите на вистински присутна друга коморбидна состојба (Lai et al., 2019; Casanova et al., 2020) (на пр., зачестено самоповредување како последица на присутна физичка болка).

Во студија спроведена на примерок од 102 медицински досиеја од „Македонското научно здружение за аутизам“ од индивидуи со АСН од Македонија на возраст од 3–20 години (просечна возраст $6,9 \pm 3,63$ години), утврдено било дека најчести медицински состојби биле акутните инфективни заболувања (41%), ангина (33,3%), некој вид алергија (15,7%), конвулзии (14,7%), гастроинтестинални нарушувања (11,8%), долнореспираторни инфекции (10,8%) (Trajkovski, 2014).

Истражувањето на *Stoen et al. (2015)* ја споредило преваленцијата на дијагностицирани медицински состојби кај 1.507 возрасни лица со АСН и 15.070 возрасни лица без АСН од САД. Речиси сите непсихијатриски медицински состојби биле значително почести кај возрасните со АСН: автоимуни нарушувања ($OR=1,24$),

алергии (OR=1,38), дијареја (OR=1,41), гастроезофагеална рефлуксна болест (OR=1,77), нарушување на спиењето (OR=1,92), витамински дефицит (OR=2,35), нарушување на тироидната жлезда (OR=2,46), дијабетес (OR=2,18), кардиоваскуларни нарушувања (OR=2,54), опстипација (OR=3,11), епилепсија и рекурентни напади (OR=16,34), Паркинсонова болест (OR=32,73). Исто така, возрасните со АСН имале значително поголеми стапки на психијатриски состојби, вклучувајќи: депресија (OR=2,86), анксиозност (OR=3,69), деменција (OR=4,40), обиди за самоубиство (OR=5,05), ADHD (OR=5,33), биполарно нарушување (OR=5,82), опсесивно-компулсивно нарушување (OR=14,63), шизофренија (OR=22,24).

Во студијата на Brookman-Frazee et al. (2018) на 201 дете со АСН од САД на возраст 4–14 години, околу 92% од децата ги исполниле критериумите за најмалку еден психијатриски коморбидитет (78% ADHD, 58% нарушување кое се карактеризира со противење и пркос, 56% анксиозност, 30% нарушување на расположението).

Најновите достапни податоци за преваленцијата на коморбидни состојби кај АСН се од студијата наречена „Здравствен статус и здравствена заштита кај адолесценти кај кои бил идентификуван или неидентификуван аутизам во раното детство – четири локации во САД, 2018–2020“ (спроведена за CDC). Опфатени биле адолесценти на возраст од 12–16 години (146 во групата за аутизам и 249 во контролната група). Адолесцентите во групата за аутизам имале поголема веројатност отколку оние во контролната група да имаат нарушување на менталното здравје или друга слична состојба (најмалку една состојба – 63.0% наспроти 28.9%, а две или повеќе состојби – 41.8% наспроти 10.8%), физички тешкотии (21,2% наспроти 1,6%), гастроинтестинални симптоми/тешкотии (19,9% наспроти 11,6%), ADHD (39,7% наспроти 15,7%), анксиозност (36,3% наспроти 16,1%), интелектуална попреченост (27,4% наспроти 0,8%), опсесивно-компулсивно нарушување (8,9% наспроти 2,0%), епилепсија (7,5% наспроти 0,4%) (Powell et al., 2021).

Ова актуелно истражување од развиена земја (САД) покажало и дека и покрај тоа што адолесцентите со АСН почесто имаат физички тешкотии и имаат полошо физичко и ментално здравје, тие се соочуваат и со поголеми празнини, недостатоци во користењето на здравствената заштита во споредба со врсниците без АСН (11.0% наспроти 3.2%). За очекување е дека во земјите со понеразвиен систем за здравствена заштита и нега, процентот на лица со АСН кои се соочуваат со недоволна грижа за нивното здравје е многу поголем.

5. Полифармација

Третирањето на АСН често бара истовремена примена на повеќе медицински терапии, а присутните коморбидни состојби дополнително ја зголемуваат таа веројатност. Иако за многу медикаментозни тераписки интервенции навистина постои значителна база на докази, односно може да се сметаат за „evidence-based“, базата на докази за ефикасноста и безбедноста од истовремената примена на повеќе терапии/лекови генерално е оскудна. Повеќето клинички испитувања и водичите за праксата не ја разгледуваат полифармацијата и преовладува погледот на нарушувањата/заболувањата како да се единствени, изолирани, запоставувајќи ги покомплексните медицински тераписки потреби (Payne & Duerden, 2015), како што се тие на лицата со АСН (со или без коморбидитети).

Тековната практика за препишување лекови главно користи пристап на „обид и грешка“ (англ. trial-and-error), при што лекарот препишува лек да се прима одреден период за да ја одреди ефикасноста кај пациентот. Ако лекот се покаже недоволно ефикасен или неприфатлив за пациентот, следен чекор би било тој да се прекине, но ова е проблематично за лековите како што се антипсихотиците, бензодиазепините, антидепресивите и др. психотропни лекови, бидејќи тие не треба одеднаш, туку мора постепено да се прекинуваат поради ризикот пациентот да доживее брзо влошување на состојбата и апстиненциски симптоми во некои случаи (Shindler et al., 2020). За да се спречи тоа, често, на иницијалната, недоволно ефикасна терапија само се додаваат нови лекови без да се направи обид неефикасниот лек да се исфрли, што неминовно води кон полифармација. До полифармација води и т.н. каскадно препишување лекови (англ. prescribing cascade). Каскадното препишување лекови започнува со препишување еден лек, за потоа, појавата на несакан ефект од лекот погрешно да се толкува како нова медицинска состојба или дел од основното нарушување, со последователно препишување дополнителен лек/лекови за третирање на новата состојба и така натаму. Важно е ова да се препознае и каскадното препишување навреме да се прекине, за да се направи обид терапијата да се замени со посоодветна, наместо да се додаваат нови лекови (Jureidini et al., 2013; Rochon & Gurwitz, 2017).

Во студијата на Shurtz et al. (2022) кај 280 деца со АСН, 47,6% примале психотропни лекови, а полифармација била забележана кај половина (49,6%) од нив. И покрај полифармацијата, родителите кај овие деца пријавиле повисока стапка на хиперактивност и иритабилност, што може да укажува на резистентност на

симптомите/состојбата кон употребуваните лекови и несоодветни практики на препишување лекови за овие симптоми.

Во светлото на сè помасовното некритично користење многу лекови и растечката употреба на комплексни медикаментозни режими (Zito, Zhu & Safer, 2021), се зборува за иницијативи за намалување на бројот на препишани лекови на најнеопходните. Востановен е терминот „deprescribing“ опишувајќи процес на оптимизирање на фармаколошките терапии преку редукција или прекинување на терапијата со лекови од кои користа повеќе не го надминува ризикот (Gupta & Miller, 2019).

Според Sarkar (2017), психијатриската полифармација се дефинира како употреба на два или повеќе лекови во третманот на психијатриска состојба. Се забележува зголемена употреба на психотропни лекови не само кај возрасните туку и кај педијатриската популација, кај која оваа „тивка епидемија“ е забележана кај бихевиоралните нарушувања, АСН, нарушувањето со дефицит на внимание и хиперактивност (ADHD), кондуктивното нарушување, психозите, нарушувањата на афектот.

Во систематскиот преглед на Jobski et al. (2017) со вклучени 47 студии (со податоци од 1976 до 2012 година и главно спроведени во САД), опфаќајќи над 300.000 лица со АСН од сите возрасти, преваленцијата на психофармакотерапија се движела од 2,7% до 80%, а психотропната полифармација (дефинирана како примена на најмалку два психотропни лекови), 5,4–54%. Постарата возраст и психијатриските коморбидитети биле поврзани со повисоки преваленции на психофармакотерапија и психотропна полифармација.

Неодамнешниот систематски преглед на Ritter, Hewitt & Morris (2021) кој опфатил 16 студии со 300.000 млади лица со АСН утврдил дека стапката на полифармација (овде дефинирана како истовремена примена на 2 или повеќе психотропни или други лекови) изнесувала од 6,8% до 87%, а повисоките стапки биле поврзани со присутни психијатриски коморбидитети, самоповредувачко однесување и физичка агресија, како и со машкиот пол и поголемата возраст.

Во ретроспективна опсервациска студија, Spencer et al. (2013), кај 33.565 здравствено осигурени деца и адолесценти на возраст до 20 години, со АСН, присуството на коморбидни состојби (особено епилепсија, ADD, но и анксиозност, биполарно нарушување, депресија) било меѓу најсилните и најконзистентните предиктори за употребата на психотропни лекови и полифармација со психотропни лекови. Иако постарата возраст на испитаниците била значајно асоцирана и со

употребата и со полифармацијата со психотропни лекови, полифармацијата била значајно присутна и кај помладите возрасни групи. Децата од региони во кои други (нефармаколошки) терапевски можности биле помалку достапни, имале значително поголема веројатност за полифармација.

Кај децата со развојни нарушувања и ИП честа е долгорочната примена на антипсихотични лекови, полифармација и off-label употреба, обично без тоа да биде придружено со бихевиорални интервенции (McLaren, 2018, 2019).

Во истражувањето на Wiggins et al. (2021) кај 763 деца од САД со АСН на предучилишна возраст (2–5 години), повеќе од половина (59,7%) од децата кои користеле психотропни лекови никогаш не примиле бихевиорална терапија.

Полифармацијата со антипсихотици е генерално поврзана со зголемено оптоварување со несакани ефекти, попрецизно, со појавата на поголема фреквенција на паркинсонизам и употреба на антихолинергични лекови, хиперпролактинемија, дислипидемија, дијабетес, хиперсаливација, седација/сомноленција и когнитивно нарушување (Gallego et al., 2012), како и со ризик од интеракции меѓу употребуваните лекови.

Истражувањето на Ayani et al. (2021) утврдило дека лицата што примаат повеќе од еден антипсихотичен лек имаат зголемен ризик од појава на еден или повеќе несакани ефекти, како и зголемен ризик тие ефекти да бидат тешки, во споредба со лицата што примаат само еден или ниту еден антипсихотичен лек.

6. Прецизна медицина и развој на нови терапевски концепти во третманот на АСН

Интересот за таргетирање, персонализирање на терапиите кои се применуваат кај АСН е евидентен подолго од една деценија наназад меѓу истражувачите на аутизмот.

Според Wong et al. (2010), психијатриските лекови (истите лекови масовно се користат и кај лицата со АСН) се ефикасни кај само околу половина од пациентите кои ги примаат. Тие сметаат дека една од причините за оваа ниска ефикасност е неприродното групирање на хетерогени синдроми со различни патофизиолошки механизми, во едно нарушување. Со персонализирање на терапијата ќе се зголеми нејзината ефикасност, ќе се минимизира ризикот од негативни ефекти и ќе се намали препишувањето лекови врз основа на „проба и грешка“ (англ. trial-and-error prescribing).

Според „Националните институти за здравје“² од САД, „прецизната медицина“ се дефинира како пристап за превенција и терапија на болести кој ги зема предвид индивидуалните разлики/варијации меѓу луѓето во гените, средината и начинот на живеење (НИН-инфографик). Овој концепт е во спротивност со сè уште доминантниот, т.н. „one-size-fits-all“ концепт, според кој стратегиите за терапија и превенција се развиваат за просечната индивидуа, со помалку внимание на разликите меѓу индивидуите (Carrasco-Ramiro, 2017; НИН, MedlinePlus, 2020).

И покрај постоењето на заеднички карактеристики кои го дефинираат фенотипот на АСН, меѓу лицата со АСН има индивидуални разлики. Тие се протегаат на повеќе нивоа, од етиологијата и патогенезата, преку развојните траектории, когнитивните и бихевиоралните карактеристики, адаптивното функционирање, коморбидните состојби, па сè до одговорот на терапиите, прогнозата и исходот (Lai, 2020; Lombardo et al., 2019).

Како можно решение на проблемот со хетерогеноста, прецизната медицина има цел да развие третмани засновани на разбирање на индивидуалните разлики во основната патофизиологија, а потоа да ги избере пациентите за одреден третман преку употреба на „стратификациски биомаркери“. Затоа, клучен чекор за овој пристап е идентификување и валидирање на биомаркери кои можат да го расчленат АСН во различни (биолошки) подгрупи (Loth, 2017).

Еден од најветувачките начини за идентификување биомаркери и соодветно стратифицирање на АСН е пристапот „multi-OMICS“. Овој пристап вклучува истражувања за потенцијални биомаркери во следниве области: генетика (кодирачкиот и некодирачкиот дел од DNA, некодирачки RNA) и епигенетика (метилација на ДНК, модификација на хистоните), транскриптомика, протеомика, метаболомика, фармакогеномика, испитување на микробиомот, невроимицинг и друго (Beverdorf, 2016; Mesleh, 2021).

Всушност, моќта на пристапот на прецизната медицина произлегува од интегративната анализа на повеќедимензионални сетови на податоци (Kostić & Vuxbaum, 2021; Torres, 2020) добиени, како што е наведено погоре, преку комбинирањето на „multi-OMICS“ сознанијата. Прецизната медицина, со обемноста, но, уште повеќе, со слоевитоста и богатството на модалитети на биомедицински

² англ. National Institutes of Health (NIH)

податоци, овозможува идентификација на подгрупите на лица со АСН со заедничка патофизиологија и потенцијал за прецизно таргетирана терапија.

7. Предизвици со кои се соочува откривањето и развојот на нови терапии за АСН

Несомнено, иднината на медицинските терапии за АСН е во прецизната медицина, но таа засега се чини далеку од реалната клиничка, но и истражувачка пракса. Голем дел од актуелните студии се изведуваат без некаква стратификација на примероците, која би била значајна или предиктивна за исходот од интервенцијата. Ова е до некаде разбирливо поради отсуството на сигурни и валидирани биомаркери, кои се неопходни за таква стратификација. Во неможност студиите да се спроведуваат на таков начин, истражувачите сè уште ги спроведуваат студиите на досега познатиот, вообичаен начин на спроведување интервенциски студии, кој е потврдено поврзан со низа проблеми и недоследности, што е барем делумна причина за исклучително слабиот напредок во идентификацијата на ефикасни и безбедни медицински терапии за примена кај АСН во изминативе децении. Освен ова, истражувањата за откривање и развој на нови терапии за АСН се соочуваат со следниве предизвици:

➤ Неуспешна транслација на успехот на претклиничките во клиничките студии за терапии кај АСН

Фундаменталните разлики во развојот и функцијата на мозокот меѓу луѓето и животните (анималните модели), а особено развојот на неокортексот кај луѓето, базирани на специфичните аспекти на генската експресија и регулација кај луѓето, ја ограничуваат способноста на животинските модели да го рекапитулираат развојот на човечкиот мозок и, уште поважно, со сигурност да ги идентификуваат основните клеточни и молекуларни механизми кои водат до невроразвојни нарушувања кај човекот (Zhao & Bhattacharyya, 2018).

➤ Проблеми кои потекнуваат од природата на АСН

- Фенотипска хетерогеност на АСН

Лицата со АСН се разликуваат во видот и степенот на изразеност на јадровите и придружните карактеристики – дури и моногенските форми на АСН имаат различна презентација кај различни индивидуи (Diaz-Caneja et al., 2021; McCracken et al., 2021).

- Нејасни граници со други развојни и невропсихијатриски нарушувања

Јадровите и придружните карактеристики кај лицата со АСН значително се преклопуваат со други развојни и психијатриски нарушувања, а тоа совпаѓање има и

генетска основа – АСН има силна генетска корелација со други невноразвојни нарушувања (Satterstrom et al., 2020; Thapar & Rutter, 2021).

- *Генетска хетерогеност и мултифакториелна етиологија на АСН*

Генетската архитектура на АСН е екстремно комплексна. Идентификувани се повеќе модалитети на генетска варијабилност кои придонесуваат за индивидуалниот ризик за АСН (Iakoucheva, Muotri & Sebat, 2019; McCracken et al., 2021; Ramaswami & Geschwind, 2018; Sanders et al., 2011). Кога ова ќе се надополни и со епигенетскиот и срединскиот удел во индивидуалниот ризик за АСН, станува разбирлив предизвикот за идентификација на јасна и сигурна биолошка цел кон која би биле насочени идните медикаментозни интервенции, но и за регрутирање во студиите на хомогени примероци со потребната големина (Varibeau & Anagnostou, 2021).

➤ **Проблеми во самото спроведување на клиничките студии**

- *Мерки на исходот и крајни точки во клиничките студии*

Правилната проценка на ефикасноста на одредена терапија е условена од квалитетот и валидноста на мерките (инструментите, алатките) со кои се оценува исходот (англ. outcome measures), односно избраните крајни точки (англ. endpoints) во студијата. Често клиничките интервенциски испитувања користат скали/инструменти чија намена во основа е дијагностика/скрининг на АСН, што може да биде проблематично бидејќи во интервенциските студии целта не е тоа, туку да се утврди и прецизно да се измери промената под влијание на одредена терапија (Scahill, 2015b; Varibeau & Anagnostou, 2021). Бидејќи не се дизајнирани за таа намена, наведените инструменти се релативно нечувствителни на промени и нив тешко ги детектираат. Исто така, со цел да не се случи „контаминација“ на крајните точки (несакано влијание врз исходот од клиничките интервенциски студии), во вакви студии обично не се вклучуваат лица со АСН коишто примаат психотропни лекови. Ова, од друга страна, ја компромитира клиничката репрезентативност на примероците вклучени во студиите, бидејќи преваленцијата на користење психотропни лекови кај популацијата со АСН воопшто не е занемарлива. Уште повеќе, на тој начин, од студиите се исклучени лицата со посериозна симптоматологија, односно точно оние кои од испитуваните потенцијални терапии би можеле да имаат најголема полза (Shurtz et al., 2022).

- *Плацебо ефект/одговор во клиничките студии*

Загрижувачки е големиот плацебо ефект/одговор (неочекувано позитивен одговор и во студиската група која прима плацебо), забележан во многу од клиничките студии

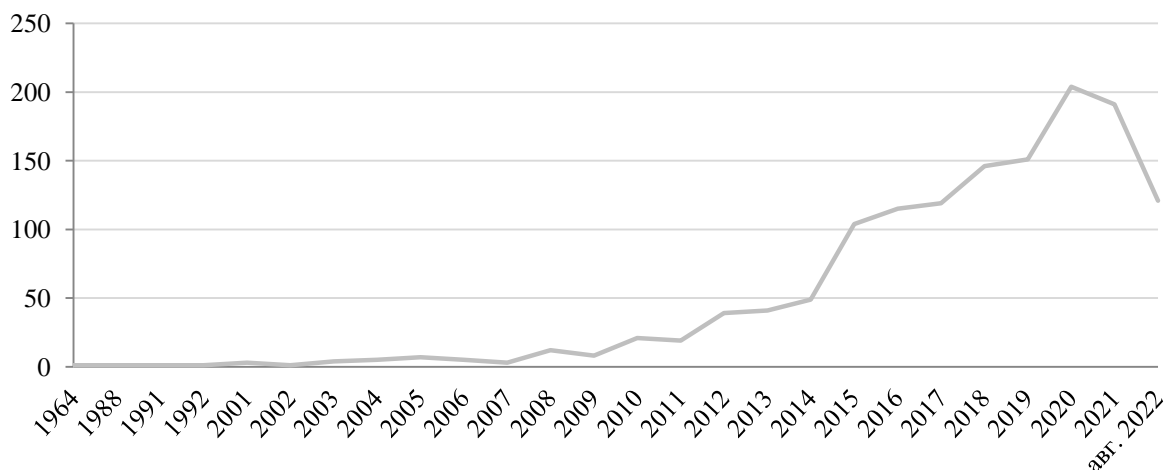
кои испитуват ефикасност на некоја терапија кај АСН (на пр. 10–50%, кај King et al., 2013). Големiot плацебо ефект може да ја прикрие или минимизира разликата меѓу групата што прима од лекот (интервенциска, активна група) и контролната група, односно, да нема сигнификантно раздвојување меѓу ефектот на лекот и плацебото и покрај тоа што лекот може да е навистина ефикасен. Тоа придонесува за неуспешен исход од клиничката студија, а како последица на тоа, можно неоправдано отфрлање на потенцијално корисен лек како терапевска опција (King et al., 2013; Siafis et al., 2020).

- *Оптимально време за интервенцијата*

АСН е развојно нарушување. Промените во развојот на мозокот, односно, корените на подоцнежната појава на АСН започнуваат во текот интраутериниот период од животот. Студијата на Satterstrom et al. (2020) која ги испитувала ризик гените за АСН покажала дека многу од нив се со експресија уште во средниот до доцниот гестациски период. Но, еден ист ген (и неговата мутација) може да има различна улога во развојот и функционирањето на мозокот во текот на животниот век. Исто така, и епигенетските и срединските ризик фактори за АСН може да дејствуваат во различен период од развојот, почнувајќи од најраниот фетален период. Проблемот кај лековите за АСН е што целната популација кај која се очекува испитуваната терапија да има ефект е најчесто во раната детска возраст, бидејќи тогаш се во развој биолошките процеси кои се цел на лекот. Така, испитуван лек кој не покажал клиничка корист во студија со возрасни лица со АСН, може неуспехот да го должи на возраста на испитаниците, односно примената на лекот на возраст во која се завршени процесите на кои терапијата може да влијае (Barubeau & Anagnostou, 2021; Mc Cracken et al., 2021; Veenstra-VanderWeele & Warren, 2015).

БИМЕДИЦИНСКА ТЕРАПИЈА КАЈ АСН

Интересот на истражувачите за ефектите од биомедицинската терапија кај АСН е сè поголем, со подем во последните 15-ина години. Така, на пример, со пребарување на базата PubMed (во август 2022 година), со користење на клучните термини: „autism“, „biomedical“ и „treatment“, идентификувани беа 1190 публикации (најстарата, од 1964 година), од кои околу 98% се од последнава 1,5 деценија (Слика 2.).



Слика 2. Број на публикувани трудови за биомедицинска терапија кај АСН (по години), достапни на базата PubMed

1. Биомедицинска – комплементарна и алтернативна терапија – терминологија

Според „Националниот центар за комплементарно и интегративно здравје“³, под „Комплементарна и алтернативна медицина“⁴ (САМ) спаѓаат тераписките пристапи кои вообичаено не се дел од конвенционалната (западната) медицина. Притоа, за „комплементарна“ се смета терапијата која се употребува заедно со (ја надополнува) конвенционалната, а како „алтернативна“, таа што се употребува наместо конвенционалната терапија. Близок по значење е терминот „интегративна медицина“ кој претставува мултимодален комбиниран тераписки пристап (на пр. конвенционална и комплементарна терапија) со главен акцент на третирање на личноста во целост, а не само на еден орган (NCCIH, 2021).

Што се однесува до употребата на терапии надвор од конвенционалната медицина кај АСН, за ваквите терапии во литературата паралелно се сретнуваат најчесто два термини: САМ и биомедицинска терапија. Некои автори предлагаат за овие терапии наместо САМ, да се користи терминот „биомедицинска терапија“ бидејќи

³ National Center for Complementary and Alternative Health (NCCIH)

⁴ Complementary and Alternative Medicine (CAM)

многу посоодветно ја одразува основната цел – третирање на нарушените биолошки функции (Bent & Hendren, 2015).

Во својата основа и по својата природа, биомедицинските или САМ терапиите се интегративни и можат да се користат во комбинација со конвенционалните терапии (Hendren, 2013; Trajkovski, 2015). Неретко за овие терапии се сретнува и терминот „Комплементарна и интегративна медицина“ (СІМ).

2. Преваленција и предиктори за користење биомедицинска терапија кај АСН

Преваленцијата на користење биомедицински терапии кај АСН е варијабилна, во зависност од повеќе фактори (користењето во одреден период или воопшто, во текот на животот, различниот опфат на терапии во склоп на САМ и др.), но во поголем број од студиите е висок. Ова не изненадува, со оглед на тоа што овие терапии најчесто се употребуваат при хронични состојби и состојби за кои не е позната ефикасна каузална терапија, како што е и самиот АСН. Така, во ревискиот преглед на Höfer, Hoffmann & Bachman (2017) во кој биле вклучени 20 студии за употребата на САМ кај лица со АСН со вкупно 9.540 учесници, преваленцијата на употреба на САМ во студиите се движела од 28% до 95% (медијана: 54%). Најчесто употребувани (во 15 од студиите) биле посебната исхрана и суплементарната терапија (вклучувајќи и витаминска терапија).

Од 112 американски анкетирани семејства на деца со АСН, 74% користеле САМ за нивното дете. Биолошки базирана САМ користеле 54% од децата. Од биолошки базираните терапии, 38% користеле модифицирана исхрана, 30% терапија со витамини/минерали, 23% суплементи и 11% хербални производи. Модифицираната исхрана ја сметале за корисна 41% од родителите, исто колку и терапијата со витамини и минерали; суплементите биле корисни за 58% од родителите, а хербалните лекови за 73%. Останатите ги оцениле терапиите како „без ефект“ или „штетни“, при што како „штетни“ биле оценети исклучително мал дел од терапиите (Hanson et al., 2007).

Запрашани за примената на САМ, 44,9% од родителите на 352 деца со АСН (возраст 2–10 год.) од САД изјавиле дека децата примаат најмалку една таква терапија. Најчесто користени биле: витаминската терапија (33,2%), хербалните суплементи (13,4%) и посебната исхрана (13,1%) (Lindly et al., 2018).

Во трудот на Adams et al. (2021) со 1286 учесници – родители/старатели на деца со АСН од САД, биомедицински (овде наречени „nutraceuticals“) терапии/препарати користеле 75,2% од нивните деца. Најупотребувани биле мултивитамините (34%),

мелатонинот (29%), омега-3 масните киселини (15%), витамин С (14%), крилово масло (13%), рибино масло (13%), витамин D (12%), магнезиум (12%) и цинк (10%).

Во канадската компаративна студија на Wong & Smith (2006), од децата со АСН (n=50) 52% користеле САМ, а од децата од контролната група (n=50), само 28% (p=0,024). Седумдесет проценти од САМ терапиите кои ги употребувале децата со АСН биле биолошки базирани терапии (суплементи, посебна исхрана).

Во поновата канадска студија на Trudeau et al. (2019), родителите на 210 деца со АСН (возраст 4–17 год.) пополниле анкетни прашалници за употребата на САМ. Речиси 80% употребувале или употребуваат САМ, а од терапиите, најкористени биле мултивитамините (77,8%), витаминот D (44,9%), препарати со омега-3 масни киселини (42,5%), пробиотици (36,5%) и магнезиум (28,1%). Од посебните типови исхрана, најкористена меѓу оние кои користат посебна исхрана е безглутенската (30,9%), додека исхрана без лактоза и исхрана без казеин користат 23,5% и 17,6%, соодветно.

Во австралиското истражување кај 21 родител на деца со АСН (возраст: 3–17 год.) кои користат САМ, се дошло до информации дека најупотребувана е мултивитаминската терапија (вит. В, С, D, Е) (85,7%), исхраната без глутен (57,1%), примањето минерали (Zn, Mg, Se) (57,1%), исхраната без млечни производи (47,6%), рибино масло (47,6%), мелатонин (28,5%), хомеопатија (23,8%) (Smith et al., 2020).

Во онлајн истражувањето спроведено во 18 земји од Европа, учествувале 1.680 родители на деца со АСН (возраст ≤ 7 години). Во 6-те месеци кои претходеа на студијата, 47% од децата имале користено некаква САМ терапија. Родителите од регионот Источна Европа повеќе користеле САМ (66%) кај своите деца од родителите од северниот (46%), западниот (41%) и јужниот (40%) дел на Европа. САМ терапиите биле класифицирани во 4 групи, а тие од групата посебна исхрана и суплементи биле користени од 25% од децата. Во вкупниот европски примерок, најкористени САМ терапии биле витаминската терапија (15,4%) и исхраната без глутен или без казеин (13,5%). Во студијата биле вклучени и деца (во непознат број) од Македонија (регрутирани од страна на Клиниката за педијатрија), како дел од земјите од регионот Јужна Европа (n=512), заедно со Италија, Португалија и Шпанија. И во јужноевропскиот регион најкористени САМ терапии биле исхраната без глутен или без казеин (14,3%) и витаминската терапија (12,5%) (Salomone et al., 2015).

Две студии ја опишуваат практиката на користење на САМ кај деца од Турција. Во првата (Konuk Sener & Karaca, 2020), 77,2% од мајките на 390 деца (возраст: над 4 год.) со развојни нарушувања пријавиле користење на најмалку една САМ терапија.

Највисок процент на користење имало кај децата со церебрална парализа (100%) и АСН (88,5%). Во втората студија (Guner, Günay & Acar, 2021), од анкетираниите родители на 109 деца со АСН (возраст: над 3 години) од Турција, 67% изјавиле дека нивните деца употребуваат САМ. Најчестата метода била терапијата со молитви (69,8%). Од биолошки базираниите терапии, пробиотици користеле 49,3%, витамини 38,4%, безглутенска исхрана или друга посебна исхрана 27,4% и 16,4%, а хербални производи, 13,7%.

Во студијата на Owen-Smith et al. (2015), приближно 88% од примерокот користеле САМ во минатото или неодамна. Со употребата на САМ биле асоцирани повисокото образование на родителите и помалата возраст на детето.

3. Причини за користењето биомедицинска терапија кај АСН

Во истражувањето на Hanson et al. (2007), главни причини за избор на САМ кај родителите на деца со АСН биле загриженоста за безбедноста на конвенционалната/медикаментозната терапија што им е препишана на децата и можноста од несакани ефекти од неа (84% и 83%), како и претходното искуство со неприфатливи несакани ефекти од медикаментозна терапија (73%). Во овие случаи, на САМ се гледа како на побезбедна и помалку инвазивна алтернатива на медикаментозната терапија, делумно, но не исклучиво, поради (најчесто) малата возраст и непредвидливоста на последиците од медикаментозната терапија врз развојот на детето. Во истражувањето на Lindly et al. (2018) дел од родителите исто така покажале загриженост за безбедноста на медикаментозната терапија која вообичаено се препишува кај АСН, а од друга страна, не биле убедени во нејзината ефикасност специфично за АСН.

Некои од родителите како причина за изборот на САМ терапија наведуваат дека претпочитат „поприродна“ терапија за нивното дете, холистички приод во третманот (Hanson et al., 2007) и дека веруваат во потенцијалот на таа терапија за продирање во коренот, во основните, базични нарушувања кај АСН и нивно ефикасно третирање, наспроти конвенционалниот палијативен, симптоматски пристап. По дознавање на дијагнозата на нивното дете, некои од родителите почувствувале дека таа рана возраст е периодот кога треба да се искористат сите можности за да го потпомогнат развојот на детето, па така и да се обидат со примена на САМ терапии (Lindly et al., 2018).

Понатаму, честопати родителите употребуваат САМ не отфрлајќи ја конвенционална медикаментозна терапија препишана на нивното дете, односно ја користат САМ терапијата како дополнување на конвенционалната (Trajkovski, 2015). На тој начин се користат предностите на двете терапии или, пак, се третираат некои состојби за кои конвенционалната терапија што се препишува кај АСН не помага.

4. Ефикасност и безбедност на биомедицинските терапии

Ефикасноста на биомедицинските терапии кај АСН е накосо презентирана од студиите обработени погоре. Разбирливо, таа е варијабилна, но општо земено, родителите ги сметаат овие терапии за ефикасни или без некој ефект, додека штетни ефекти од терапиите се исклучително ретки.

Во студијата на Hanson et al. (2007), модифицираната исхрана ја сметале за корисна 41% од родителите на деца со АСН кои ја употребувале, исто колку и терапијата со витамини и минерали; суплементите биле корисни за 58% од родителите, а хербалните лекови за 73%. Останатите родители ги оцениле овие терапии како „без некој ефект“ или „штетни“, при што како „штетни“ биле оценети исклучително мал дел од терапиите.

Седумдесет проценти од САМ терапиите кои ги употребувале децата со АСН во истражувањето на Wong & Smith (2006), биле биолошки базирани терапии (суплементи, посебна исхрана). Според родителите, 76% од овие терапии биле корисни за нивното дете.

Во студијата спроведена од Guner, Günaу & Acar (2021), за најголем дел од САМ терапиите родителите се изјасниле дека имаат позитивен ефект и дека не биле штетни за нивните деца. Подобрување забележале во комуникацијата, однесувањето, учењето и во општиот здравствен статус.

Неодамна објавениот труд на Adams et al. (2021) ги прикажува резултатите од „Националното истражување на ефикасноста на терапиите кај аутизам“, фокусирајќи се на биомедицинските (овде наречени „nutraceuticals“) терапии/препарати. Од учесниците, 77% оцениле дека, општо, нутрацевтските производи имале позитивен ефект, а 23% оцениле дека немале ефект, без пријави на влошување на симптомите. Меѓу најдобро оценетите препарати биле фолинската киселина, витамините С, D, B12, мултивитаминските препарати, омега-3/-6 масните киселини и мелатонинот. Во споредба со невропсихијатриските лекови оценети преку истото истражување,

просечно нутрацевтските препарати имале значајно повисоки оценки на вкупната корист (1,59 наспроти 1,39, $p=0,01$) и значајно пониски оценки на вкупните негативни ефекти (0,1 наспроти 0,9, $p<0,001$), што укажува на тоа дека нутрацевтските препарати може да имаат клинички придобивки за АСН, со поволни безбедносни профили.

5. Извори за препишување биомедицинска терапија

Како извори на информации и препорака за користење на САМ терапија, родителите на деца со АСН во студијата Wong & Smith (2006) од Канада ги навеле пријателите и роднините (35%), здравствените професионалци (23%), окупационите терапевти (27%), интернетот (23%) и книгите (15%).

Во поновата канадска студија (Trudeau et al., 2019) родителите на деца со АСН наведуваат малку поинаков избор и фреквенција на изворите на информации: здравствени професионалци (доктор, сестра, нутриционист и сл.) (65,2%), објавена литература (12,6%), медиуми и социјални медиуми (8,7% и 5,8%), пријатели и роднини (7,7%).

Konuk Sener & Karaca (2020) ги наведуваат следниве извори на информации за САМ: доктор (38,5%), семејството/роднини (28,5%), пријатели/соседи (21,8%), медиуми (3,5%), интернет (2,1%).

6. Ставови на лекарите за биомедицинската терапија

Според поновите студии наведени погоре, висок процент од родителите (38,5–65%), информацијата за примена на биомедицинската терапија ја добиле од докторите.

Во квалитативното истражување на Levy et al. (2016) во кое биле интервјуирани 20 педијатри и 20 родители на деца со АСН, самите педијатри изјавиле дека немаат доволно знаење за терапијата на АСН, како и дека не се сигурни околу нивната улога во грижата за дете со АСН, а на исто мислење биле и родителите. Тие генерално не биле задоволни од интеракцијата со педијатрите при обидот да се дискутира за САМ како терапевска можност, резултирајќи со обиди самостојно да почнат со одредени терапии, без консултација со педијатрите за нивната ефикасност и безбедност.

Marathe & Sengupta (2021) ги истражувале ставовите и праксата на 418 лекари (педијатри, развојни педијатри, невролози и психијатри) во Индија во врска со употребата на САМ кај АСН, преку онлајн анкета. Дури 75% од лекарите изјавиле дека

не се или се минимално запознаени со предностите и недостатоците на САМ. Мнозинството од педијатрите немале обичај да дискутираат и да даваат мислење на семејствата за САМ како терапевска можност поради ограниченото знаење за САМ во терапијата на АСН и неадекватната комуникација доктор – родител.

Истражувањето на Golnik & Ireland (2009) за ставовите и практиките на 539 доктори во врска со употребата на САМ кај деца со АСН, покажало дека од САМ терапевските модалитети, тие најмногу ги охрабруваат родителите на децата со АСН за користење на мултивитамини (49%), есенцијални масни киселини (25%), мелатонин (25%), пробиотици (19%). САМ терапии за кои докторите се изјасниле дека ги прифаќаат ако детето веќе ги користи се: исхрана без глутен и без казеин (66%), елиминирање на шеќер и конзерванси (63%), пробиотици (59%), есенцијални масни киселини (57%), метил-В12 (51%) и др.

Општиот впечаток е дека родителите имаат потреба од советување со докторот на нивното дете околу користењето терапии надвор од медикаментозните, но се чини дека ниту родителите, ниту лекарите се доволно подготвени за тоа (со исклучоци). Може да се заклучи дека е потребен отворен и сочувствителен пристап при дискутирање на употребата на САМ со семејствата (Trajkovski, 2015), со почитување на семејните перспективи, вредности и културни уверувања, преку континуирана комуникација со родителите фокусирана на добросостојбата на детето, во која ќе бидат земени предвид и евалуирани сите терапевски опции (Kemper, Vohra & Walls, 2010).

7. Концептуална поврзаност на етиологијата и патогенезата на АСН со биомедицинската терапија

Иако традиционално се смета дека бихевиорално-когнитивните карактеристики на АСН произлегуваат од дисфункција на централниот нервен систем (ЦНС), во многу истражувања и клинички студии кои испитувале различни физиолошки и метаболички системи, потврдени се бројни други абнормалности кај лицата со АСН:

- нарушувања во невротрансмитерите и неврохормоните и ексцитаторно-инхибиторен дисбаланс (Kosillo & Bateup, 2021; Tordjman et al., 2005; Zhao et al., 2022);
- имунолошки, инфламаторни (во ЦНС и системски) нарушувања, вклучувајќи и енцефалопатија со автоимуно потекло (Connery et al., 2018; Hughes et al., 2018; Matta, Hill-Yardin & Crack, 2019; Trajkovski et al., 2008);

- нарушувања во патиштата на детоксикација и, следствено, високи нивоа на токсини со потекло од животната средина во организмот (Alabdali, Al-Ayadhi & El-Ansary, 2014; Lyons-Weiler, 2018);
- нарушена митохондријална функција и регулација на оксидо-редуктивните процеси во клетката, со последици како што се намалена продукција на енергија во клетките и оксидативен стрес (Rose et al., 2018; Rossignol & Frye, 2012a, 2012b, 2014);
- нарушена метилација, како и транссулфурација и продукција на глутатион (Frye et al., 2013a; Guo, Ding & Li, 2020; Vargason et al., 2018);
- други метаболички и нутритивни дефицити (Adams et al., 2011a; Jennings & Basiri, 2022);
- дефицити на различни нивоа на функционирање на дигестивниот систем (Lefter et al., 2019; Oh & Cheon, 2020) и друго.

Тоа сугерира дека АСН може да произлегува или, најмалку, дека е асоциран со системски нарушувања, барем кај една суппопулација на лица со АСН (Rossignol & Frye, 2012a; Adams et al., 2018).

Покрај тоа што постојат докази за асоцираност меѓу овие идентификувани патофизиолошки абнормалности и АСН, потребни се дополнителни истражувања за поточно дефинирање на таа релација и можната каузална поврзаност. Можно е некои од нив да се причина која доведува до дисфункција на мозокот, што потоа може да резултира со јадровите или придружните симптоми на АСН, како последица. Исто така, можно е исти нарушени процеси што доведуваат до мозочна дисфункција да се причина и за другите патофизиолошки абнормалности. Бидејќи патофизиолошките абнормалности се идентификуваат и проучуваат кај лица со веќе поставена дијагноза на АСН, не е сигурна ниту временската, ниту причинско-последичната врска меѓу нив и АСН (Frye & Rossignol, 2016). Оттука, биомедицинските третмани се фокусирани на терапија на детектираните нарушувања, отстапувања во параметрите кои укажуваат на функционирањето на организмот како целина.

8. Проблеми во спроведувањето истражувања за ефикасноста и безбедноста на биомедицинските терапии

Како за медикаментозните терапии, така и за биомедицинските терапии, златен стандард за испитување на ефикасноста се двострано слепите рандомизирани студии контролирани со плацебо (RDBPC). проблемот со нив е во тоа што го споредуваат

само просечниот одговор на третираната наспроти контролната група. Со тоа, корисноста од терапијата кај мала подгрупа од учесниците може да не биде забележана, односно да биде маскирана од немањето ефект кај мнозинството учесници. Освен ова, интервенциските студии за испитување на ефикасноста и безбедноста на биомедицинските терапии се соочуваат и со неколку други, за нив специфични предизвици (Bent & Hendren, 2010; Hendren, 2019, 2021):

- нарушените процеси што биомедицинските терапии ги третираат се такви што забележителни промени/ефекти може да се очекуваат по подолготрајна примена на терапијата; тоа подразбира долготрајни (и скапи) студии; долготрајните студии имаат повеќе отежнувачки недостатоци:
 - постои можност за откажување на учесниците, поради што примерокот треба да биде голем;
 - во периодот на траење на студијата сите други терапии треба да се неменливи, константни, а тоа значи долготрајно ограничување на родителите да не вклучуваат/исклучуваат други терапии, што е етички неприфатливо;
- тешко е да се спроведе слепа студија бидејќи препаратите/исхраната која се испитува, лесно се препознава од учесниците и истражувачите;
- производите што се користат во различни студии делумно се разликуваат, што отежнува споредување и анализирање на студиите со метаанализи и донесување верни заклучоци за ефикасноста (на пр., пробиотици – различен состав на култури и нивен број во различните тестирани производи; омега-3 масни киселини – различна комбинација и количина на киселини во различни производи и др.);
- мал интерес за финансирање студии при кои се очекувани наведените проблеми; интересот е уште помал, бидејќи главно се работи за испитување супстанции кои се веќе познати, некои се во слободна продажба/примена и можноста за нивно патентирање и добивање повеќегодишен ексклузивитет за продажба е мала.

9. Биомедицински терапии – примери

Во продолжение се издвоени неколку биомедицински терапии за кои се смета дека доказите за нивната ефикасност и безбедност кај АСН се со највисок квалитет. Ова не би требало да ги елиминира и да го намали значењето на останатите биомедицински терапии бидејќи тие може да се исклучително корисни само за една помала суппопулација, иако можеби не се за мнозинството лица со АСН.

Би требало да се посочи дека нема остра граница која ги дели медикаментозната и биомедицинската терапија. Некои производи, во литературата може да се најдат и во едната и во другата група (на пр., мемантин, антифунгални лекови, вазопресин, окситоцин, арбаклофен, буметанид, интравенска терапија со имуноглобулини (IVIG), инјекции метил-В12 и др.). Понатаму, и самите биомедицински терапии не може строго да се поделат според процесите на кои дејствуваат, бидејќи тие се испреплетени (на пр., N-ацетил цистеинот има антиоксидантно дејство и е глутаматен модулатор).

Мелатонин

Мелатонинот е невдохормон кој го создава (главно) пинеалната жлезда во текот на ноќта и има улога во регулирање на циркадијалниот ритам на будност и сон. Се синтетизира од аминокиселината триптофан и има слична хемиска структура со серотонинот (Lalanne et al., 2021). Студии покажуваат нарушување на неговата секреција кај деца со невдоразвојни нарушувања и АСН (Tordjman et al., 2005; 2013), што би можело да го објасни нарушениот ритам на будност и сон кој се забележува уште во првата година (Gringras et al., 2017).

Има неколку РКС кои ја потврдуваат ефикасноста на мелатонин за несоница кај лицата со АСН (Gringras et al., 2017; Maras et al., 2018; Schroder et al., 2019; Malow et al., 2021), па, така, Европската агенција за лекови (ЕМА) неодамна има издадено одобрување за употреба на мелатонин при инсомнија кај АСН. Од истражувањата може да се заклучи дека мелатонинот се покажал како ефикасен во подобрување на проблемите со спиењето кај АСН, без да се забележат сериозни безбедносни грижи при примена во времетраење до 2 години.

Омега-3 масни киселини

Централниот нервен систем е богат со полинезаситени масни киселини (PUFAs), особено докозахексаеноична киселина (DHA) и арахидонска киселина (ARA) кои не можат да се синтетизираат во човечкото тело и мора да се обезбедат преку исхраната. Нешто помала е содржината на еикозапентаноична киселина (EPA). PUFA се дел од фосфолипидите од клеточните мембрани и миелинските обвивки на аксоните и се неопходни за нормален раст и функција на мозокот (Bentsen, 2017; Doaei et al., 2021). Студии укажуваат на нарушен баланс на масните киселини кај невдоразвојните нарушувања, (ADHD, дислексија, АСН) (Richardson, 2004; Vancassel et al., 2001).

Има повеќе студии кои го истражувале влијанието на есенцијалните и други полинезаситени масни киселини (главно омега-3, но и комбинации омега-3/-6/-9) кај АСН, главно на хиперактивноста. Од дел од нив (Bent et al., 2011; Bent et al., 2014) може да се заклучи дека иако е покажано подобрување во хиперактивноста, тоа било без статистичка значајност, додека две понови студии (Doaei et al., 2021; Ooi et al., 2015) покажале потенцијал за позитивен ефект во социјалните аспекти. Сепак, сите студии се со мал број учесници, па се потребни поголеми клинички студии за да се потврди/утврди ефектот врз хиперактивноста или јадровите симптоми на АСН (DeFilipis, 2018). Терапијата со омега-3 масни киселини била добро толерирана.

Витамин D3

Витаминот D дејствува како невроактивен стероид, играјќи улога во мозочниот развој и функционирање. Од претклинички податоци е познато дека дефицитот индуцира промени во мозокот, а епидемиолошки студии покажале намалени нивоа на витаминот кај деца со АСН во споредба со децата со невротипичен развој (Li et al., 2022).

Студиите за ефикасноста на суплементацијата со вит. D кај АСН во подобрување на јадровите симптоми (стереотипното однесување и др.) се неконзистентни (Azzam et al., 2015; Kelrey et al., 2017; Mazahery et al., 2019a; Moradi et al., 2018), но демонстрирано е статистички значајно подобрување во намалување на иритабилноста и хиперактивноста (Mazahery et al., 2019b). Суплементацијата била добро поднесувана. Потребни се поголеми студии со учесници со ниски стартни нивоа на вит. D.

N-ацетилцистеин (NAC)

N-ацетилцистеинот е антиоксидант, но и екстрацелуларен модулатор на глутаматот – главниот екситаторен невротрансмитер. Причината што кај АСН се детектирани знаци на оксидативен стрес (Rossignol & Frye, 2014), но и тоа што нарушениот баланс на екситаторни и инхибиторни невротрансмитери е еден од можните механизми во основа на АСН, довела до обиди за истражување на можностите на NAC за подобрување на состојбата (Lee et al., 2021).

Од неколкуте студии кои го испитувале, може да се забележи дека NAC е ефикасен во подобрување на хиперактивноста и иритабилноста кај АСН (Ghanizadeh & Moghimi-Sarani, 2013; Hardan et al., 2012), и ги подобрува и кога е во комбинација со

рисперидон (Nikoo et al., 2015), но се чини дека нема значајно влијание на подобрување на јадровите симптоми (Dean et al., 2017; Wink et al., 2016). Во студиите имало пријавено гастроинтестинални несакани ефекти, но без посериозни реакции.

B12 (кобаламин) и B9 (фолат)

Дел од метаболните процеси кои покажуваат специфични дефицити и нарушувања кај лицата со АСН се: метилацијата на DNA, антиоксидантната заштита од страна на глутатионот (главниот антиоксидант во организмот) и синтезата на прекурзори на DNA (пурински и пиримидински бази). Всушност, се работи за абнормалности во три испреплетени метаболички патишта (циклуси):

- циклусот на трансметилација;
- циклусот на транссулфурација и оксидација-редукција (редокс) на глутатионот;
- фолатниот циклус;

во кои витамините B9 (фолат) и B12 (кобаламин) се клучни кофактори (Hendren et al., 2016; Rossignol & Frye, 2021a).

Во неодамнешната метаанализа на студиите кои ја испитувале терапијата со вит. B12 (супкутана, интрамускулна или орална примена) кај АСН, Rossignol & Frye (2021a) вклучиле 17 студии. Подобрувањата во метилациските метаболити и метаболитите на транссулфурацискиот пат и редокс метаболизмот биле статистички значајно асоцирани со клинички подобрувања во јадровите и придружните карактеристики на АСН, вклучувајќи комуникација, лични и домашни дневни активности и интерперсонални вештини, како и во спиењето, гастроинтестиналните симптоми, хиперактивноста, тантрумите, контактот со очи, ехолалија, стереотипија, анемија и ноќна енуреза.

Транспортот на фолат во мозокот, поточно, преминувањето на крвно-мозочната бариера се остварува преку фолатниот рецептор- α (FR α). Познато е постоењето на дефицит на церебрален фолат (CFD), нарушување кое се карактеризира со абнормално ниско ниво на фолат во цереброспиналната течност, со нормална концентрација на фолат во серумот. CFD е асоциран со постоењето на 2 типа антитела против фолатниот рецептор- α . Многу од децата со АСН имаат дефицит на церебрален фолат и преваленцијата на антитела против фолатниот рецептор- α кај нив е значајно повисока (75,3%) отколку во општата популација (7–15%) (Frye et al., 2013b; 2020). Врз основа на овие сознанија, се развила идејата за суплементирање со фолат кај одредена суппопулација со АСН. Се предлага користење на *d,l*-леуковорин – редуциран фолат

кој може да ја поминува крвно-мозочната бариера преку носачот за редуциран фолат (RFC – reduced folate carrier), кога фолатниот рецептор- α е блокиран од антителата.

Метаанализата на студии со користење *d,l*-леуковорин (редуциран фолат кој може да ја помине крвно-мозочната бариера преку носачот за редуциран фолат (RFC – reduced folate carrier), кога фолатниот рецептор- α е блокиран од антителата) кај АСН со церебрален дефицит на фолат, покажала подобрување во вкупната аутистична симптоматологија (67%), иритабилноста (58%), атаксијата (88%), пирамидалните знаци (76%), моторните нарушувања (47%) и епилепсијата (75%). Од 21 студија, значајно подобрување имало во комуникацијата, позитивен ефект во јадровите симптоми, стереотипното однесување и вниманието. Несаканите ефекти биле благи, а најчести од нив биле агесија (9,5%), агитираност (11,7%), несоница (8,5%) и тантруми (6,2%). Генерално, *d,l*-леуковоринот бил асоциран со подобрување во јадровите и придружните симптоми, а бил безбеден и добро толериран (Rossignol & Frye, 2021b).

Витамин В6 (плус магнезиум)

Студиите за ефикасноста на витаминот В6 кај АСН примарно ги анализирале ефектите во комбинација со магнезиум и, како речиси со сите суплементи, резултатите биле мешани. Витаминот В6 бил испитуван кај АСН бидејќи се сметало дека некои од аутистичните симптоми може да се резултат на нарушување во невротрансмитерите, а витаминот В6 има важна улога како коензим во синтезата на невротрансмитерите, вклучувајќи ги ГАВА, серотонин, допамин и норадерналин (Sato, 2018; Karhu et al., 2020). Магнезиумот во комбинацијата е присутен за да ги намали потенцијалните несакани ефекти од вит. В6 (Nye & Brice, 2005).

Систематскиот преглед на Murza et al. (2010) кој ги анализирал студиите за ефикасноста на комбинацијата В6+Mg кај АСН, констатира дека поради малиот број, методолошкиот квалитет на студиите и малите примероци, не може да се даде препорака врз основа на вклучените студии. Нема доволно докази да се оцени и демонстрира ефикасност на терапијата. Сличен е заклучокот и од систематскиот преглед на Li, Li & Xiang (2018).

Пробиотици

Нарушувањата на дигестивниот систем се почести и потешки кај лицата со АСН. Пријавени се функционални нарушувања, цревна дисбиоза (особено, зголемено

присуство на соеви од групата *Clostridium* и др.), инфламаторни нарушувања, зголемена пропустливост на цревната слузокожа и др., а се смета дека нивното присуство е асоцирано со тежината на аутистичната симптоматологија. Оттука е и идејата дека примената на пробиотска терапија (самостојно или со пребиотици), подобрувајќи ја состојбата во гастроинтестиналниот систем, ќе придонесе за подобрување и на некои симптоми на АСН (Adams et al., 2011b; Santocchi et al., 2016).

Студиите за ефикасноста на пробиотската терапија кај АСН се со различни исходи. Во двојно слепа рандомизирана студија контролирана со плацебо, 85 предучилишни деца примале пробиотици или плацебо во текот на 6 месеци. Немало разлика меѓу групите третирани со и без пробиотици на скалата ADOS (Santocchi et al., 2020). Во рандомизираната студија на Li et al. (2021) е испитувана улогата на 3-месечната терапија со пробиотици додадени на терапијата со АБА. По завршетокот на студијата, групата којашто освен АБА примала и пробиотик, имала значајно намалување на тежината на аутизмот на АТЕС скалата во споредба со контролната група која примала само АБА ($p < 0,05$). Групата која примала пробиотик имала значајно поголемо присуство на *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Coprobacillus*, *Ruminococcus*, *Prevotella* и *Blautia* ($p < 0,05$), а значајно помало присуство на *Shigella* и *Clostridium* ($p < 0,05$) соевите.

Во 6-месечна студија кај 46 деца со АСН, Billeci et al. (2022) го испитувале можното влијание на пробиотската терапија врз мозочната функција, преку ЕЕГ. Кај децата што примале пробиотик, забележале промени на ЕЕГ во насока на нормализирање, односно приближување кон типична мозочна активност, а тоа било во корелација со клиничките и биохемиските испитувани параметри.

Интравенска терапија со имуноглобулини (IVIG)

Имунолошката хипотеза, односно улогата на вродениот и стекнатиот (адаптивниот) имунитет во патогенезата и текот на АСН, е една од најексплоатираните. Преку анализи на периферната крв и цереброспиналната течност кај лица со АСН, детектирани се имунолошки нарушувања кои даваат основа за идентификување и разликување аутистични подгрупи со специфични имунофенотипови (Robinson-Agramonte et al., 2022).

Утврдени се многубројни разлики со невротипичната популација во клеточниот имунитет и имуноглобулинските класи (Trajkovski, Ajdinski & Spiroski, 2004), што

може да укажува на имунодефицит, хиперсензитивност, интолеранции, автоимуни состојби. Откриени се и автоантитела насочени директно кон мозочните структури (на пр., кон миелин базичниот протеин, серотонинските рецептори, декарбоксилазата на глутаминската киселина (GAD) – учесник во синтезата на невротрансмитерот ГАВА, фолатниот рецептор- α и др.). Присуство на ваков тип антитела кај лица со нарушување во функцијата на ЦНС укажува на автоимуна енцефалопатија. Во прилог на ова, антителата кои се вообичаено присутни кај децата со PANDAS/PANS (автоимуни невропсихијатриски заболувања) биле асоцирани со бихевиорални проблеми присутни и кај АСН (иритабилност, опсесивно-компулсивно однесување и др.) (Connery et al., 2018). Со имуноцитохитохемиски анализи на мозочно ткиво (post mortem) од лица со АСН, Vargas et al. (2005) имаат пронајдено знаци за невроинфламација во кората на големиот мозок, белата маса и малиот мозок (изразена активација на микроглија и астроглија клетките и карактеристичен профил на цитокини).

Исто така, двонасочната комуникација меѓу дигестивниот систем и мозокот (т.н. gut-brain axis) за која се смета дека учествува во модулирање на однесувањето и расположението, може да биде нарушена кај АСН. Имено, цревната дисбиоза присутна кај некои лица со АСН, поточно, изобилството на бактериски соеви (на пр., од родот *Clostridium*) и фунги (*Candida* и др.) кои продуцираат токсини, стимулира инфламаторен одговор и зголемена пропустливост на цревата, со можна последица (според претклинички студии) алтерирана функција на микроглија клетките и на ентeралниот нервен систем (Matta, Hill-Yardin & Crack, 2019).

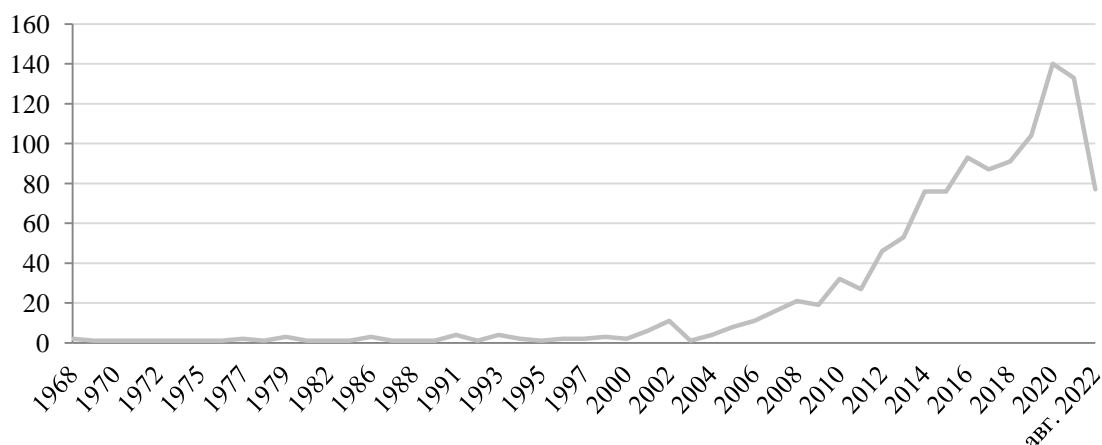
Оттука, со години наназад се пишува за употребата на имунолошки базирана терапија кај АСН, главно интравенска примена на имуноглобулини (IVIG), чија интенција е да обезбеди надоместување на имуноглобулини кај состојби на имунодефициенција и имуномодулација кај имунолошките нарушувања без имунолошки дефицит (Wong & White, 2016).

Истражувањата на Connery et al. (2018) и Melamed et al. (2018) биле спроведени кај деца со АСН и со знаци на (невро)имунолошко нарушување (присуство на мозочни антитела од Cunningham-панелот и антитела против рецепторите NMDA, GAD65, VGKC, AMPA и др.) и други маркери на имунолошка активација. По терапијата со IVIG биле забележани статистички значајни подобрувања на скалите SRS, ABC, CGI-I, CGI-S и ADOS, вклучувајќи ги потскалите за неприлагодено однесување ($p \leq 0,043$), реципрочна социјална интеракција ($p = 0,015$), комуникација ($p \leq 0,001$) и стереотипно и повторувачко однесување и интереси ($p \leq 0,013$). Статистички значајни намалувања

биле забележани и кај бројни имунолошки биомаркери кои укажуваат на невроинфламација. Авторите на студијата заклучуваат дека иако автоимуната или инфламаторната етиологија на АСН не е карактеристична за секое лице со АСН, таа етиологија може да има улога кај одредена подгрупа.

Исхрана без глутен и без казеин

Убедливо најистражуваниот тип специјална исхрана кај АСН е исхраната без глутен и без казеин (GFCF – gluten free, casein free), а малку помал интерес има за исхраната без глутен (GF), исхраната без казеин (CF), кетогената диета (KD) и др. Интересот на истражувачите за ефектите од различните типови исхрана кај АСН е сè поголем, со силен подем во последните 15-ина години. Пребарувањето на базата PubMed (во август 2022 година) со користење на термините „autism“ и „diet“, идентификуваше 1013 публикации, 90% од нив од последнава 1,5 деценија (Слика 3.).



Слика 3. Број на публикувани трудови за посебна исхрана кај АСН (по години), достапни на базата PubMed

Уште во 1979 год. Panksepp предложил постоење на поврзаност меѓу бихевиоралните нарушувањата кај АСН и невообичаената (засилена) активност на ендогените опиоиди или вишок агонисти на опиоидните рецептори. Сметал дека таквиот невротоксички дисбаланс може да го спречи психосоцијалниот развој во најраните развојни фази кај децата (Panksepp, 1979). Невообичаени нивоа на ендорфини навистина биле пронајдени во цереброспиналната течност и плазмата на деца со АСН (Gillberg, 1995). Ова било поттик за да почнат проучувања на опиоидниот ефект на пептидите кои потекнуваат од протеините од храната, поточно од глутенот и казеинот (глутеоморфин и казеоморфин) кај АСН (Shattock & Whiteley, 2002). Основниот механизам е нарушена (недоволна) хидролиза на протеините (глутенот и

казеинот) во цревата, што во присуство на цревна инфламација и зголемена интестинална пропустливост, доведува до апсорпција на овие опиоидни пептиди во крвта кај децата со аутизам. На тој начин, глутенот и казеинот се извор на опиоидни пептиди, кои преку пропустливата цревна слузница системски се дисеминираат, минувајќи ја и крвно-мозочната бариера (González-Domenech et al., 2022).

Првите студии за можниот ефект од храната која не содржи глутен и казеин (GFCF исхрана) кај АСН биле тие спроведени од група норвешки истражувачи предводени од Knivsberg и Reichelt. Тие ги следеле промените кај 15 деца и млади со АСН (возраст: 6–22 год.) кои имале зголемени нивоа на пептиди во 24-часовната урина. Тие започнале GFCF исхрана во траење до 4 години. По првата година, забележани биле нормализирање на уринарниот пептиден статус, подобрување во однесувањето и во социјалните, комуникациските и когнитивните вештини. Ова продолжило и во следните три години, со смалена стапка (Knivsberg et al., 1990; 1995). Неколку години подоцна, тимот предводен од Whiteley и Shattock во Обединетото Кралство објавил слични позитивни резултати по 5-месечна GFCF исхрана кај 22 деца со АСН. Тие забележале подобрувања во повеќе бихевиорални аспекти, но не и значајно намалување на уринарните пептиди (Whiteley et al., 1999). Следно, двете групи автори заедно спровеле 2-годишна еднострано слепа, рандомизирана клиничка студија наречена ScanBrit на примерок од 72 деца со АСН (возраст: 4–11 год.). Една година по почетокот на GFCF исхраната, забележале значајни подобрувања на скалите ADOS и GARS, со знаци на стагнирање на ефектот во втората година (Whiteley et al., 2010).

Освен овие, и други истражувачи добиле позитивни резултати со GFCF исхраната кај АСН (на пр. El-Rashidy et al., 2017). За волја на вистината, има и студии во кои не се најдени значајни разлики кај лицата со АСН меѓу периодите на примање на GFCF исхрана и периодите на примање вообичаена исхрана (на пр. Elder et al., 2006; González-Domenech et al., 2020). Дури и метаанализите публикувани во речиси исто време (Keller et al., 2021; Yu et al., 2022; Quan et al., 2022), се со различни заклучоци. Повеќето од студиите за ефикасноста на GFCF кај аутизмот се со мал примерок, а дополнително, кога станува збор за исхрана, тешко е да се спроведе слепост на студијата, со што објективноста на оценувачот на состојбата на испитаниците се доведува во прашање. Овие ограничувања делумно може да се надминат со поголеми и подобро дизајнирани студии, од кои би се извлекле посолидни и поконзистентни заклучоци за ефикасноста на GFCF исхраната кај АСН.

II. МЕТОДОЛОГИЈА НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

Предмет на истражувањето

Освен вообичаените рехабилитациско-едукациски третмани, лицата со АСН примаат и медикаментозна и биомедицинска терапија. Литературното пребарување покажа оскудност на податоци за примената на лекови, суплементи и посебни типови исхрана во третманот на лицата со АСН во Македонија, а истото може да се каже и за поширокиот регион на Југоисточна Европа. Оттука произлезе идејата **предмет** на ова истражување да бидат медикаментозните и биомедицинските терапии (и посебните типови исхрана, како дел од нив) што се применуваат кај лицата со АСН во Македонија.

Цел и карактер на истражувањето

Ова истражување, освен тоа што имаше **цел** да се испита практиката на употреба на медикаментозна и биомедицинска терапија кај лицата со АСН во Македонија, ги анализираше и ефектите (позитивни или негативни) од тие терапии во подобрување на јадровите и придружните дефицити и функционирањето на лицата со АСН, гледано од аспект и проценка на нивните родители.

Според податоците од литературата, од главно значење е да се направат компарации и да се увидат разликите во примената и ефикасноста на медикаментозната и биомедицинската терапија меѓу лицата со АСН во рамките на опфатениот примерок, па затоа тие беа поделени во групи и тоа според: полот, возраста, степенот на тежина на АСН и според дијагностицираните други невrorазвојни или невропсихијатриски нарушувања. Дополнително, направена е и споредба меѓу родителите/семејствата (класифицирани според степенот на образование и вработување на родителите, финансиската состојба и местото на живеење на семејството), во однос на терапиите што нивните деца ги примаат и ставовите на родителите за нивната ефикасност.

Истражувањето по својот **карактер** е квантитативно.

Задачи на истражувањето

- да се утврди дали и колку родителите на деца со АСН се запознаени со медикаментозните и биомедицинските терапевски можности за третирање на АСН и со терапиите што веќе ги примаат нивните деца;

- да се утврди кои видови медикаментозна и биомедицинска терапија се препишуваат/препорачуваат и користат кај лицата со АСН во Македонија;
- да се утврди кои фактори (варијабли кај лицата со АСН и нивните родители) се асоцирани со примената и ефикасноста на медикаментозната и биомедицинската терапија;
- да се утврди какви се ефектите од препишаните и користените медикаментозни и биомедицински терапии во подобрување на дефицитите и симптомите кај лицата со АСН и воопшто, секојдневното функционирање, според мислењето на родителите.

Методи, техники и инструменти

Од **методите** на истражување, користени се дескриптивниот метод, методот на компаративна анализа и методот на корелативна анализа.

Од **техниките**, се спроведе електронско анкетање.

Подготвен беше анкетен прашалник (Прилог I), како **инструмент** за реализирање на истражувачкиот дел од трудот. Прашалникот беше соодветно подготвен за родителите на деца со АСН. Возраста на децата не беше ограничена на 18 години. Анкетањето беше спроведено на пригоден примерок од 103 испитаници – родители на деца со АСН, електронски или преку директен контакт со родителите. Прашалникот има 42 прашања, меѓу кои дел се со понудени одговори, а дел се отворени.

Сите родители кои го пополнија прашалникот имаа можност (во последното прашање) да се изјаснат дали се заинтересирани за евалуација и проценка на степенот на тежина на АСН кај нивното дете, што беше предвидено да се направи со користење на CARS-скалата. Бројот на заинтересирани родители за таква евалуација беше мал и недоволен за тоа да биде земено предвид како една од независните варијабли. Сепак, степенот на тежината на АСН беше оценет, но од страна на родителите (преку прашање во самиот прашалник) и како таков, подеднакво релевантен во вакво истражување, беше користен во статистичката анализа.

Популација и примерок

Избраниот примерок испитаници е пригоден и составен од 103 родители на деца (вклучувајќи и полнолетни) со АСН од Македонија. Примерокот го сочинуваат 94 мајки и 9 татковци. Нивните деца со АСН се на возраст од 3 до 38 години; 85 од нив се од машки пол, а 18 се од женски пол.

Организација и тек на истражувањето

Истражувањето беше спроведено во периодот од декември 2021 година до мај 2022 година. Паралелно со истражувањето се одвиваше и работата на теоретскиот дел на трудот, со пребарување, обработка и сумирање на резултатите на објавената литература од значење за проблемот на истражувањето.

Истражувањето беше спроведено со почитување на етичките принципи на научно-истражувачка работа.

Варијабли на истражувањето

Независни варијабли:

- степен на образование на родителот
- вработување на родителот
- финансиска состојба на семејството
- место на живеење на семејството
- пол на лицето со АСН
- возраст на лицето со АСН
- тежина на дефицитите и симптомите кај лицето со АСН (според оценката на родителите)
- постоење на други невроразвојни или невропсихијатриски нарушувања кај лицето со АСН

Зависни варијабли:

- примена на *медикаментозна терапија* кај лицата со АСН
- ефикасност на медикаментозната терапија во подобрување на дефицитите и симптомите кај лицата со АСН
- примена на *биомедицинска терапија* кај лицата со АСН
- ефикасност на биомедицинската терапија во подобрување на дефицитите и симптомите кај лицата со АСН
- примена на *посебна, специјална исхрана* кај лицата со АСН
- ефикасност на посебната, специјална исхрана во подобрување на дефицитите и симптомите кај лицата со АСН

Истражувачки хипотези

За да се постигнат поставените цели и да се одговори на задачите на истражувањето, поставени беа повеќе хипотези. Хипотезите се поставени врз основа на сознанија добиени од објавената литература и од комуникација со родители на лица со АСН и го тестираат следново:

- Поврзаност и корелација на карактеристиките на родителите/семејствата на лица со АСН со примената на терапии (медикаментозна терапија, биомедицинска терапија и посебни, специјални типови исхрана)
- Поврзаност и корелација на карактеристиките на лицата со АСН со примената на терапии (медикаментозна терапија, биомедицинска терапија и посебни, специјални типови исхрана)
- Поврзаност и корелација на карактеристиките на лицата со АСН со ефикасноста на терапиите (медикаментозна терапија, биомедицинска терапија и посебни, специјални типови исхрана) што тие ги примаат

Статистичка обработка на податоците

Првичната обработка на податоците добиени од прашалникот вклучуваше нивно кодирање, табелирање и групирање. Следуваше статистичка анализа и интерпретација на резултатите.

За статистичката анализа беа користени програмите Excel (од пакетот Microsoft Office) и SPSS Ver. 28.0.1.1(15). Примерокот беше дескриптивно опишан преку анализи на дистрибуцијата на фреквенциите, централната тенденција, варијабилноста/дисперзијата, како и со графичко прикажување на податоците. За испитување на хипотезите беа применети повеќе статистички тестови, при избрано ниво на статистичка значајност $\alpha=0,05$.

III. АНАЛИЗА НА РЕЗУЛТАТИТЕ

Статистичката анализа на резултатите од истражувањето опфаќа:

- дескриптивна статистичка анализа на примерокот составен од родители на деца со АСН, децата со АСН и нивните семејства;
- инференцијална статистичка анализа, односно тестирање на поставените хипотези за влијанието на карактеристиките на родителите/семејствата и на самите лица со АСН, врз употребата и ефикасноста на медикаментозна терапија, биомедицинска терапија и посебни типови исхрана кај децата (лицата) со АСН.

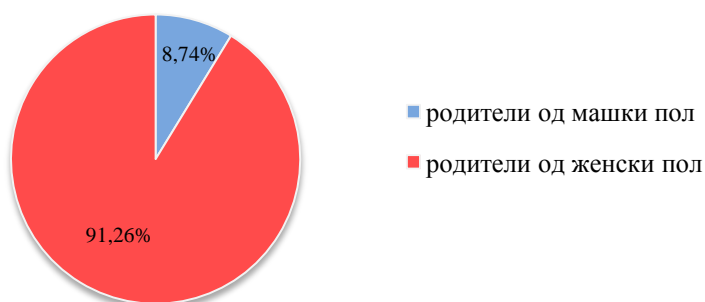
ДЕСКРИПТИВНА СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА

Со дескриптивната анализа се опишани: демографските карактеристики на примерокот родители на лицата со АСН и семејствата (n=103), демографските и здравствените карактеристики на лицата со АСН (n=103), употребата и ефикасноста на медикаментозната, биомедицинската терапија и на посебните, специјални типови исхрана кај лицата со АСН.

1. Демографска анализа на родителите на лицата со АСН и нивните семејства

Пол на родителите

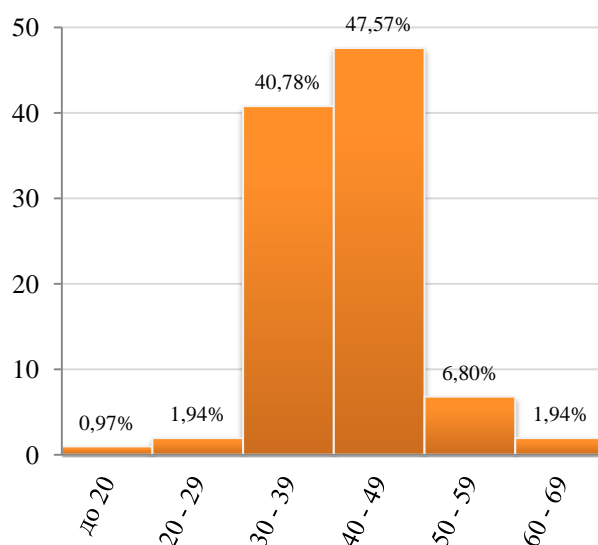
Во вкупниот број родители коишто учествуваа во истражувањето (n=103), доминираат родителите од женски пол – 94 (91,26%), додека од машки пол се 9 (8,74%) (Слика 4.).



Слика 4. Структура на примерокот (родители) според полот

Возраст на родителите

Најголем дел од родителите се од возрастните групи 30–39 години (40,78%) и 40–49 години (47,57%), заедно сочинувајќи нешто над 88% од примерокот (Слика 5.).



Слика 5. Структура на примерокот (родители) според возраста (години)

Степен на образование на родителите

Во однос на завршениот степен на образование, најголем удел во примерокот родители имаат оние со завршено најмалку високо образование (63,11%), додека со најнизок степен на образование (основно) се 4,85%. Со средно или вишо образование се речиси 1/3 (32,04%) од родителите (Табела 1.).

Табела 1. Дистрибуција на фреквенции на испитаниците (родители) според степенот на образование

степен на образование на родителот	n	f (%)	
Основно	5	4,85	4,85
Средно	31	30,10	32,04
Вишо	2	1,94	
Високо	52	50,49	63,11
II циклус студии (магистерски студии)	10	9,71	
III циклус студии (докторски студии)	3	2,91	

Вработување на родителите

Високи 69,60% од родителите имаат редовно вработување, а од нив, нешто над 1/4 (26,39%) се вработени со скратено работно време за да можат да се грижат за детето. Невработени се 19,42% од родителите, а од нив дури 90% навеле дека не се вработени поради тоа што на детето му е потребна постојана грижа (Табела 2.).

Табела 2. Дистрибуција на фреквенции на испитаниците (родители) според вработувањето

вработување на родителот	n	f (%)	
невработен/а бидејќи не може да најде работа	2	1,94	19,42
невработен/а бидејќи на детето му е потребна постојана грижа	18	17,48	
повремено е вработен/а	7	6,80	6,80
има редовно вработување	53	51,46	69,90
има редовно вработување, но со скратено работно време за да може да се грижи за детето	19	18,45	
друго	4	3,88	3,88

Финансиска состојба на семејството

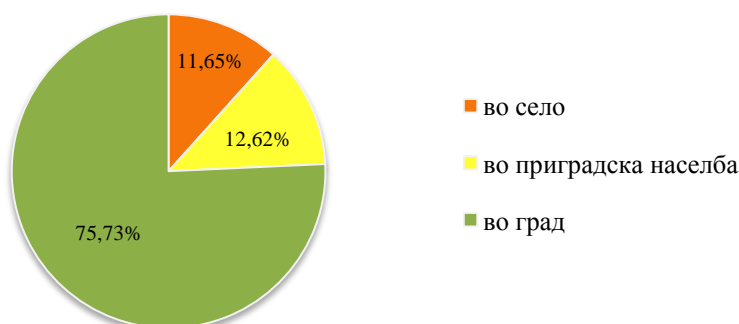
Најголем дел од испитаниците (48,54%) ја оцениле финансиската состојба на семејството како „средна“. Во подобра финансиска состојба од нив се 34,95% од семејствата, а во полоша финансиска состојба се наоѓаат 16,50% од семејствата (Табела 3.).

Табела 3. Дистрибуција на фреквенции на испитаниците (родители) според финансиската состојба на семејството

финансиска состојба на семејството	n	f (%)	
лоша	16	15,53	16,50
многу лоша	1	0,97	
средна	50	48,54	48,54
многу добра	8	7,77	34,95
добра	28	27,18	

Место на живеење на семејството

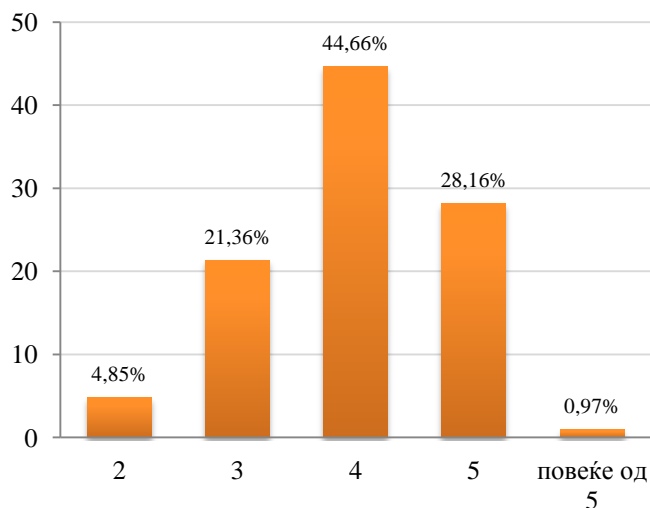
Во примерокот доминатни се семејства кои се жители на градовите (75,73%), а помал е процентот на тие што живеат во приградска населба или во село (24,27%) (Слика 6.).



Слика 6. Структура на примерокот според местото на живеење на семејството

Број на членови во семејството

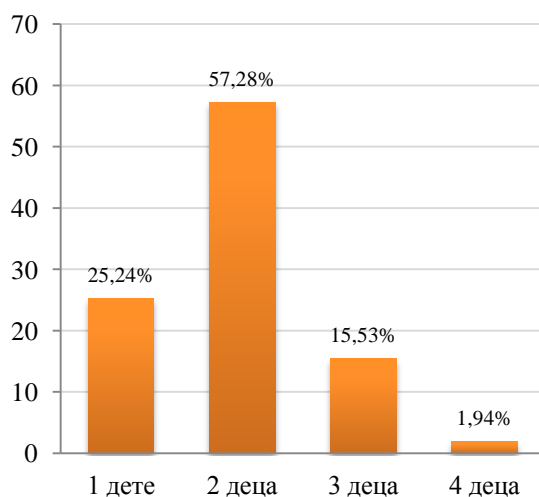
Семејствата се во најголем дел четиричлени (44,66%), по што следуваат петчлени (28,16%) и тричлени (21,36%) семејства (Слика 7.).



Слика 7. Структура на примерокот според бројот на членови на семејството

Број на деца во семејството

Бројот на деца во семејствата е најчесто две (57,28%), следено од семејствата со едно дете (25,24%) и тие со три деца (15,53%) (Слика 8.). Во просек, семејствата имаат по 2 деца ($\bar{X}=1,94$, $s=0,70$; $M=2$).

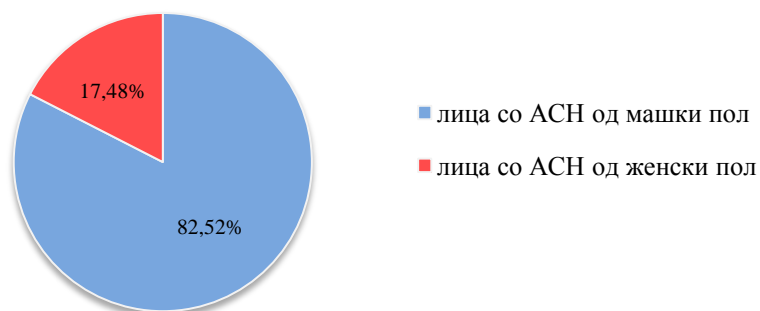


Слика 8. Структура на примерокот според бројот на деца во семејството

2. Демографска и здравствена анализа на лицата со АСН

Пол на лицата со АСН

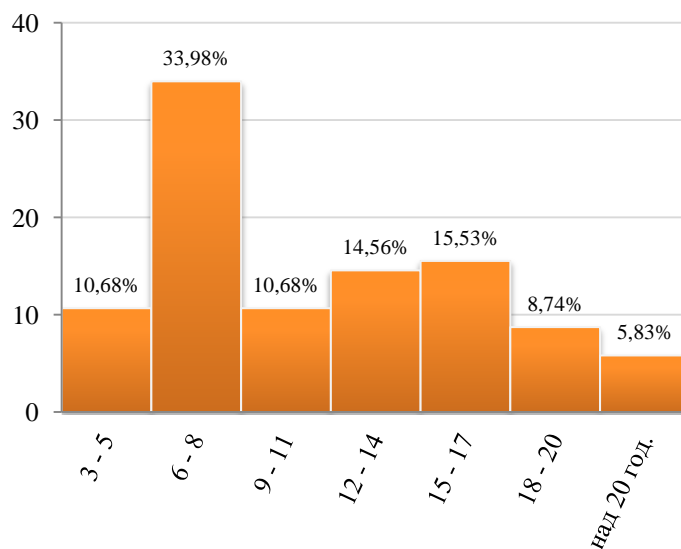
Од вкупниот број лица со АСН ($n=103$) чии родители се вклучени во ова истражување, доминираат тие од машки пол – 85 (82,52%), додека од женски пол се 18 (17,48%) (Слика 9.). Соодност на машки наспроти женски лица со АСН изнесува 4,72.



Слика 9. Структура на примерокот (лица со АСН) според полот

Возраст на лицата со АСН

Просечната возраст на лицата со АСН изнесува 11,55 години ($\bar{X}=11,55$, $s=6,22$). Бидејќи возраста во примерокот нема нормална дистрибуција (Kolmogorov-Smirnov тест, $p<0,001$) и има испитаник што значително отстапува од просекот, пресметана е и медијаната ($M=10$). Возраста во примерокот се движи во опсегот од 3 години (мин.) до 38 години (макс.). Најзастапени се возрастните групи: 6–8 години (33,98%), 15–17 години (15,53%) и 12–14 години (14,56%) (Слика 10.).

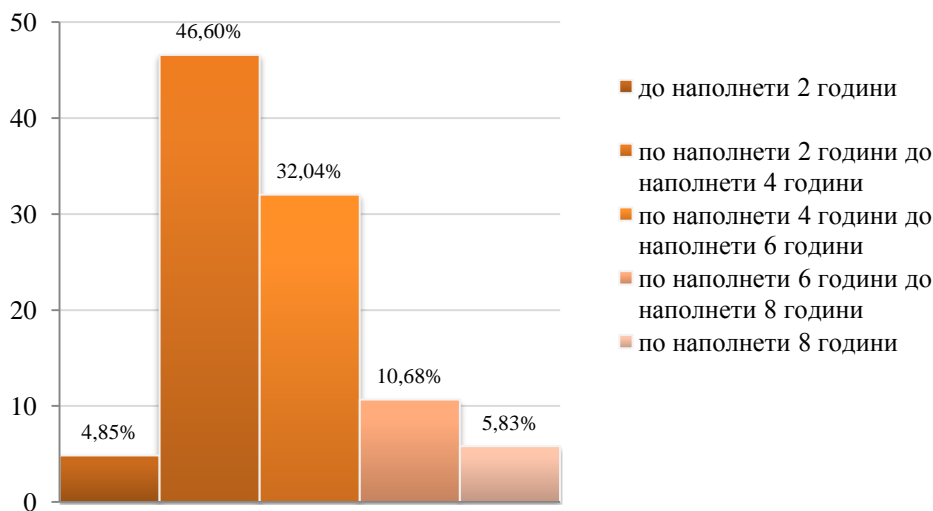


Слика 10. Структура на примерокот (лица со АСН) според возраста (години)

Со примена на Mann-Whitney U тестот за разлики меѓу зборови на рангови се утврди дека не постои статистички значајна разлика во возраста на лицата со АСН од машки и женски пол ($U = 761$; $p = 0,972$).

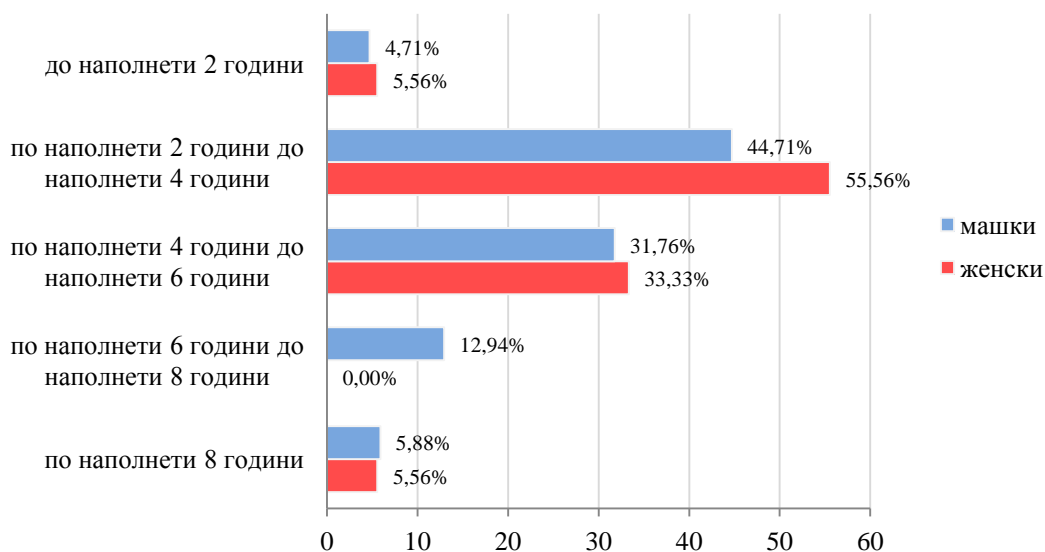
Возраст на дијагностицирање на АСН

Околу половина од лицата со АСН (51,46%) дијагнозата ја добиле на возраст до наполнети 4 години, додека околу 17% ја добиле по наполнети 6 години (Слика 11.).



Слика 11. Структура на примерокот (лица со АСН) според возраста на дијагностицирање на АСН

Од Слика 12. видливо е дека во трите групи со порано дијагностициран АСН (до 6-годишна возраст), уделот на девојчиња е поголем од уделот на момчиња, додека момчињата се поприсутни во двете групи со подоцна дијагностициран АСН (по 6-годишна возраст).

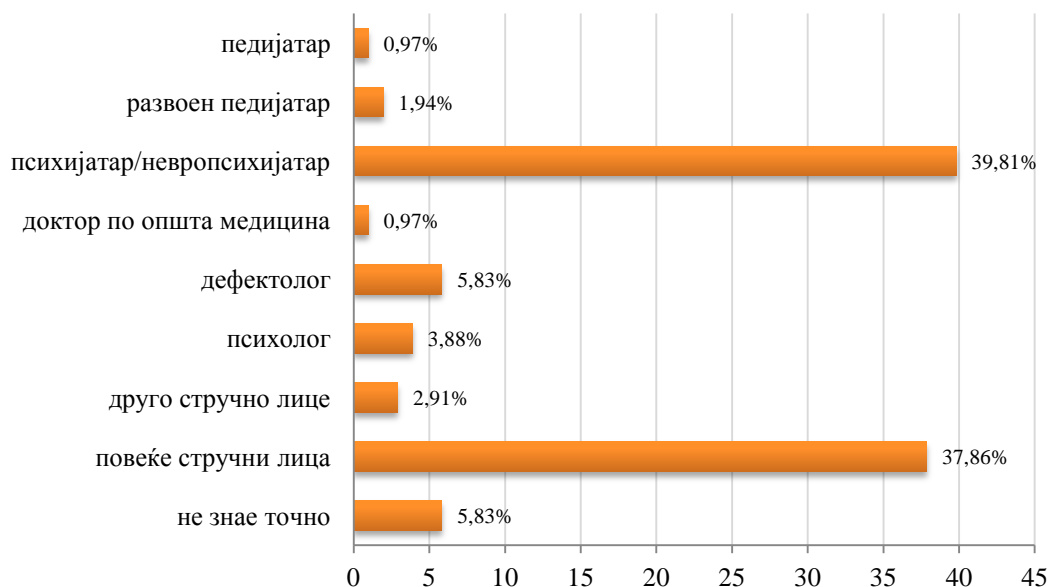


Слика 12. Структура на примерокот (лица со АСН) според возраста на дијагностицирање на АСН и полот

Сепак, со примена на Mann-Whitney U тестот за разлики меѓу зборови на рангови се утврди дека иако меѓу децата со АСН од различен пол се забележува одредена разлика во возраста на дијагностицирање на АСН (кај момчињата дијагнозата се поставува подоцна за разлика од девојчињата), таа разлика (претставена преку средните возрасни рангови на дијагностицирање) не е статистички значајна ($U=647,5$; $p=0,272$).

Стручно лице кое ја има поставено дијагнозата АСН

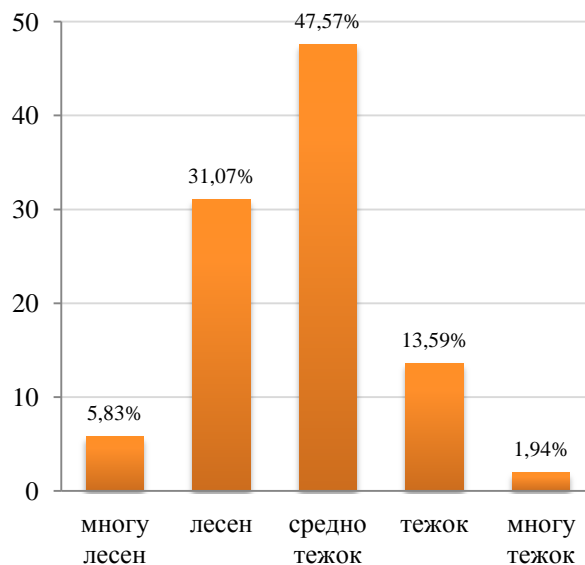
Кај најголемиот дел од децата (39,81%) дијагнозата била поставена од специјалист психијатар/невропсихијатар или од повеќе стручни лица (37,86%) (Слика 13.).



Слика 13. Структура на примерокот (лица со АСН) според стручното лице кое го дијагностицирало АСН

Степен на тежина на АСН

Степенот на тежина на АСН кај лицата со АСН е оценет според мислењето на нивните родители, земајќи ги предвид функционалноста, самостојноста на детето, проблемите во однесувањето, комуникацијата и сл. Најмногу од лицата (47,57%) се со средно тежок степен на АСН, со поблаг степен (многу лесен или лесен) се вкупно 36,89%, додека тежок или многу тежок степен на АСН имаат 15,53% (Слика 14.).



Слика 14. Структура на примерокот (лица со АСН) според степенот на тежина на АСН

Со примена на Mann-Whitney U тестот за разлики меѓу зборови на рангови се утврди дека нема статистички значајна разлика во степенот на тежина на АСН меѓу лицата со АСН од различен пол ($U=716,5$; $p=0,650$).

Понатаму, со тестот Kruskal-Wallis се тестираше можното влијанието на тежината на АСН врз времето – возраста на дијагностицирање. Тестот покажа дека возраста на дијагностицирање не се разликува значајно кај лицата со различен степен на тежина на АСН ($H(2)=6,750$; $p=0,150$). Исто така, според спроведениот Spearman-ов тест за корелација на рангови, во примерокот има само слаба негативна корелација меѓу степенот на тежина на АСН и возраста кога е дијагностициран, но таа е без статистичка значајност ($r=-0,016$, $p=0,872$).

Коефициент на интелигенција (IQ)

На прашањето за коефициентот на интелигенција (IQ) на детето со АСН, одговор имаа дадено само половина од родителите – 52 (50,49%). Од нив, само 10 (19,23%) имаа наведено конкретна бројка за IQ, а од останатите 42 (80,77%) најчесто е наведено дека немаат информација за коефициентот на интелигенција на нивното дете или дека тоа кај него никогаш не било тестирано. Поради тоа, податоците за коефициентот на интелигенција добиени од прашалниците не беа понатаму обработувани.

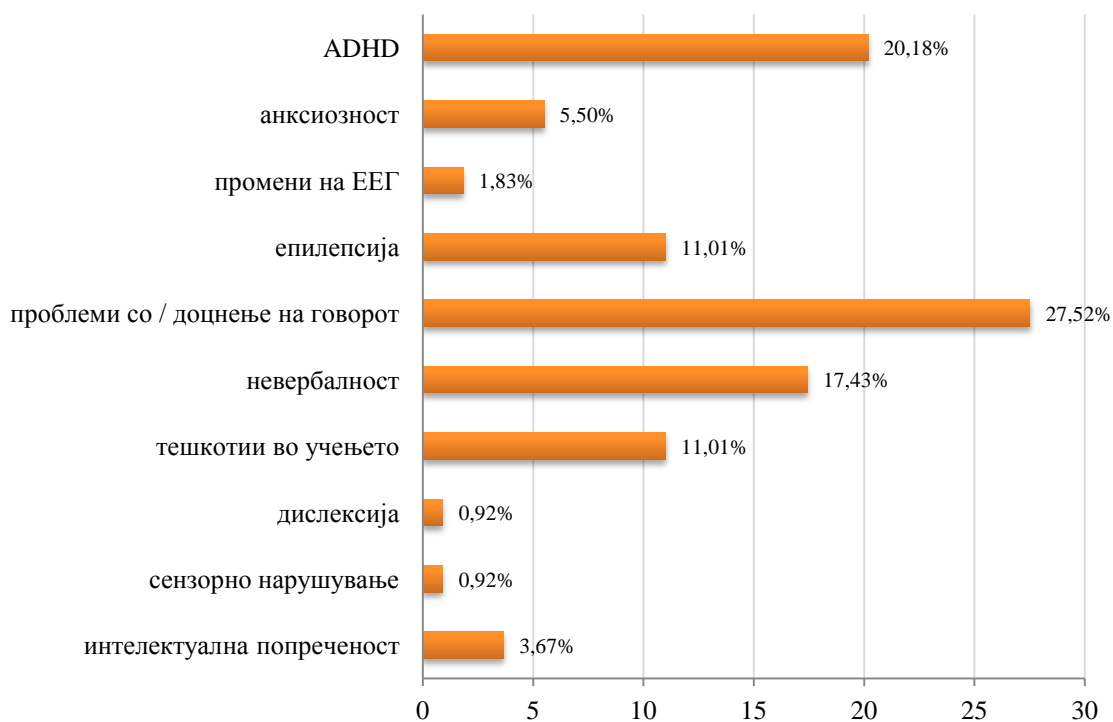
Други невроразвојни или невропсихијатриски нарушувања освен АСН

На прашањето за постоењето на други невроразвојни или невропсихијатриски нарушувања освен АСН кај нивното дете, одговор имаа дадено 98 родители. Само околу 1/4 (23,47%) од родителите навеле дека нивното дете нема друго невроразвојно или невропсихијатриско нарушување. Околу 3/4 наведуваат постоење на такви нарушувања кај детето; од нив, 68% имаат едно, а 32% имаат повеќе невроразвојни или невропсихијатриски нарушувања (Табела 4.).

Табела 4. Дистрибуција на фреквенции на испитаниците (лица со АСН) според постоењето на други невроразвојни или невропсихијатриски нарушувања

други невроразвојни или невропсихијатриски нарушувања	n	f (%)	
нема	23	23,47	23,47
има едно	51	52,04	76,53
има повеќе	24	24,49	

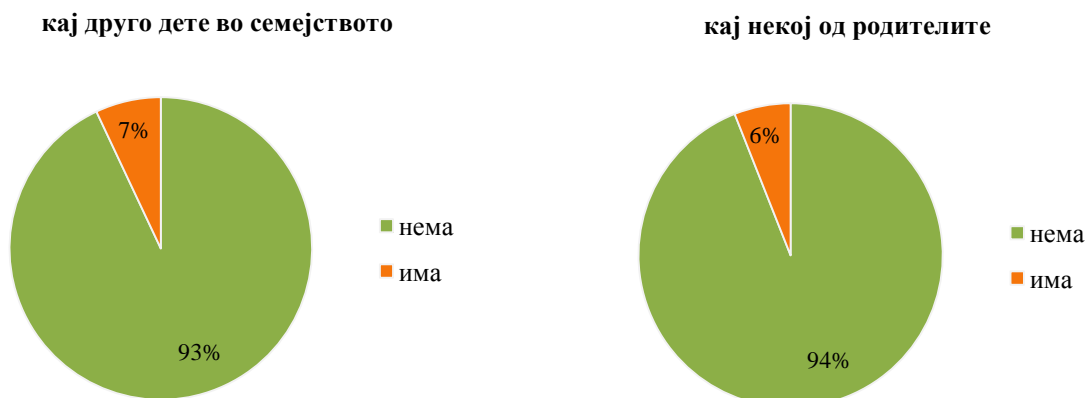
На Слика 15. се прикажани пријавените невроразвојни или невропсихијатриски нарушувања. Како што се забележува, меѓу најчестите се: проблеми со/доцнење на говорот или невербалност (вкупно 44,95%), ADHD (20,18%), епилепсија или ЕЕГ-промени (вкупно 12,84%) и тешкотии во учењето (11,01%).



Слика 15. Структура на примерокот (лица со АСН) според видот на пријавените невроразвојни и невропсихијатриски нарушувања

Невроразвојни или невропсихијатриски нарушувања кај друго дете во семејството или кај некој од родителите

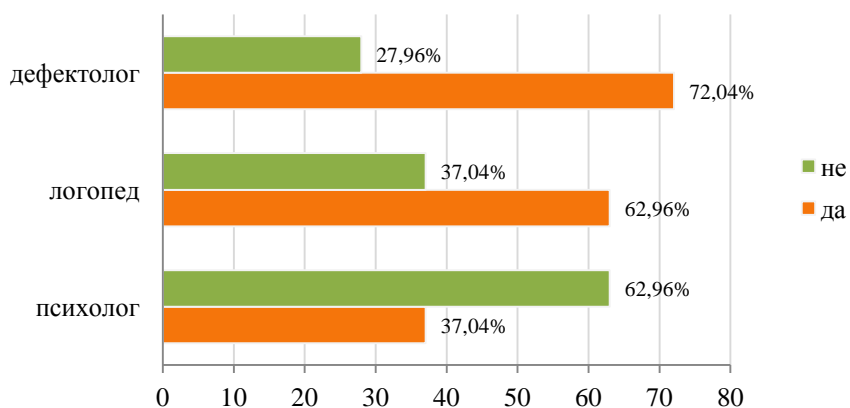
Од 100 семејства кои одговориле, 7% имаат и друго дете со невроразвојно или невропсихијатриско нарушување, а во 6% од семејствата кај некој од двајцата родители има некое такво нарушување (Слика 16.). Во 3 случаи (3%) невроразвојно или невропсихијатриско нарушување има и кај друго нивно дете (освен детето со АСН) и кај некој од двајцата родители.



Слика 16. Присуство на невроразвојни или невропсихијатриски нарушувања кај друго дете во семејството и кај некој од родителите

Терапија од дефектолог, логопед или психолог

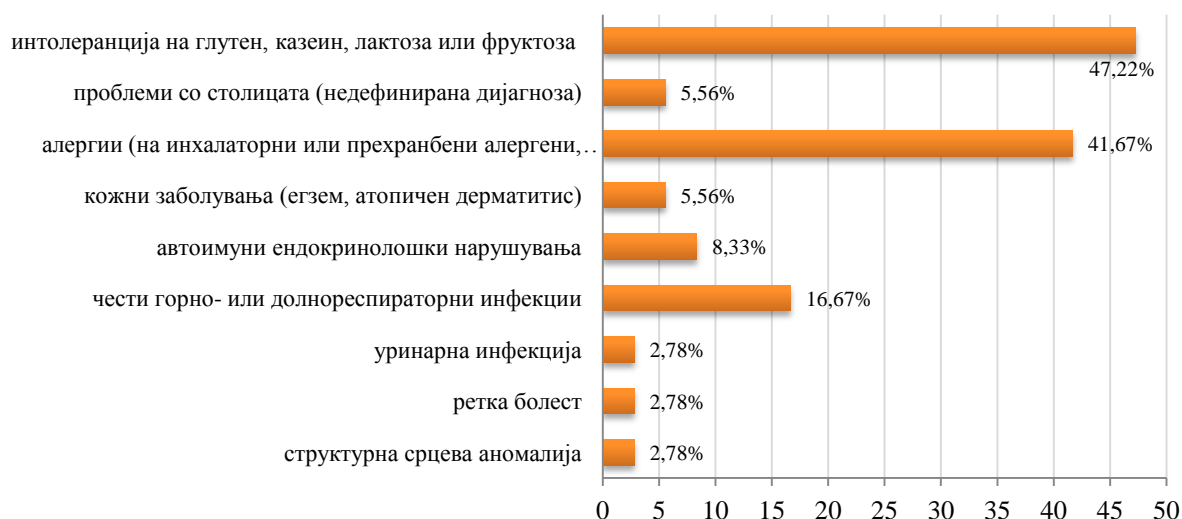
На прашањето дали децата примаат терапија од дефектолог, логопед или психолог, одговор имаа дадено 93 (90,29%), 81 (78,64%) и 54 (52,43%) родители, соодветно. На Слика 17. се забележува дека (во рамките на оние кои дале одговор) најголем процент одат на терапија кај дефектолог (72,04%), помалку на логопед (62,96%), а на терапија кај психолог одат 37,04% од децата.



Слика 17. Структура на примерокот (лица со АСН) според примањето на дефектолошка, логопедска и психолошка терапија

Други здравствени нарушувања освен АСН

Од 100-те родители кои одговориле, 36 (36%) дале потврден одговор дека нивните деца имаат најмалку едно друго здравствено нарушување. За подобра прегледност, пријавените нарушувања беа распределени/групирани како на Слика 18. Од 36-те деца кои имаат некакво друго нарушување, интолеранција на прехранбени производи (најмалку на едно од: глутен, казеин, лактоза или фруктоза) имаат 17 (47,22%), алергии (најмалку на едно од следниве: инхалаторни алергени, прехранбени алергени, увод од инсекти) имаат 15 (41,67%), а чести горно- и долнореспираторни инфекции (вклучувајќи и отитис и синуситис) имаат 6 (16,67%). Така, во просек, децата кои имаат други нарушувања, имаат од повеќе од една од групите презентирани на Слика 18 ($\bar{X}=1,33$, $s=0,63$; $\min.=1$, $\max.=3$). Дел од децата имаат по повеќе од едно нарушување во рамките на една група, а дел, нарушувања од две или три групи.



Слика 18. Структура на примерокот (лица со АСН) според постоењето на други здравствени проблеми и заболувања

За наведените нарушувања, од 36-те, медикаментозна терапија навеле дека примаат 20. Од оние коишто примаат медикаменти за наведените нарушувања, антихистаминици примаат 35%; кортикостероиди – 20%; пробиотици, пребиотици и дигестивни ензими – 20%; антибиотици – 10% и др.

Отворени прашања

Дел од прашањата во анкетниот прашалник беа отворени (без понудени одговори), а со цел да не се преоптоваруваат родителите кои го пополнуваат прашалникот, одговарањето на нив не беше задолжително, односно беше оставено на

добрата волја на родителот. Затоа, за статистичката обработка на овие прашања се земани предвид оние родители кои се имаа изјаснето на прашањата (на дел од прашањата во помал број) и таа е пооскудна. Сепак, одговорите се земани предвид и концизно презентирани подолу во текстот.

3. Анализа на употребата на медикаментозна терапија (лекови) и здравствени прашања

Употреба на медикаментозна терапија

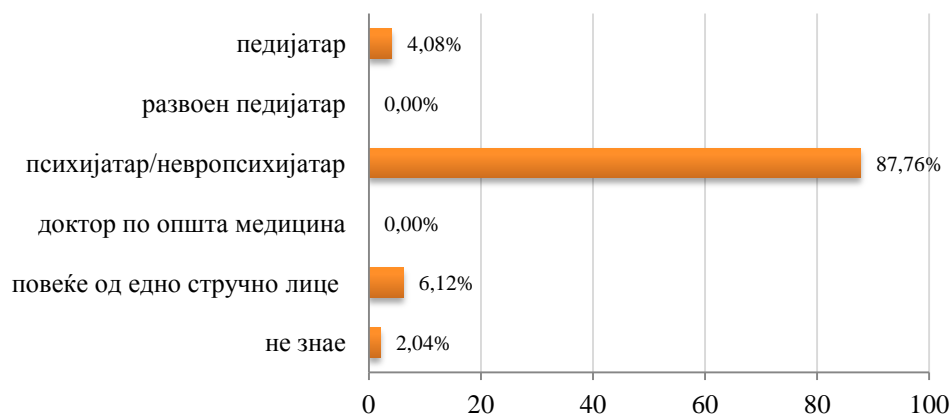
Во однос на примањето медикаментозна терапија за подобрување на симптомите на АСН (и другите развојни, психички или невролошки нарушувања, ако ги има), примерокот лица со АСН е речиси рамномерно поделен меѓу оние коишто не примаат (52,43%) и оние коишто примаат (47,57%) таква терапија (Табела 5.). Од првата група, 72,22% не примаат лекови бидејќи нивниот доктор смета дека не им е потребно, додека кај 27,78%, и покрај тоа што од докторот им била предложена медикаментозна терапија, родителите не прифаќаат детето да ја прима. Од оние кои примаат терапија со лекови, речиси една третина (30,61%) примаат два или повеќе лекови. Ако на процентот лица кои примаат лекови се додадат оние на кои им се препишани лекови, но родителите не се согласуваат тие да ги земаат – 14,56%, би се добил податок за сите лица на кои им е препишана медикаментозна терапија – 62,13%.

Табела 5. Дистрибуција на фреквенции на испитаниците (лица со АСН) според примањето медикаментозна терапија

примање медикаментозна терапија		n	f (%)	
не	докторот смета дека не му се потребни лекови	39	37,86	52,43
	иако од докторот им било предложено детето да прима лек/-ови, родителите тоа го одбиваат	15	14,56	
да	прима еден лек	34	33,01	47,57
	прима повеќе лекови	15	14,56	

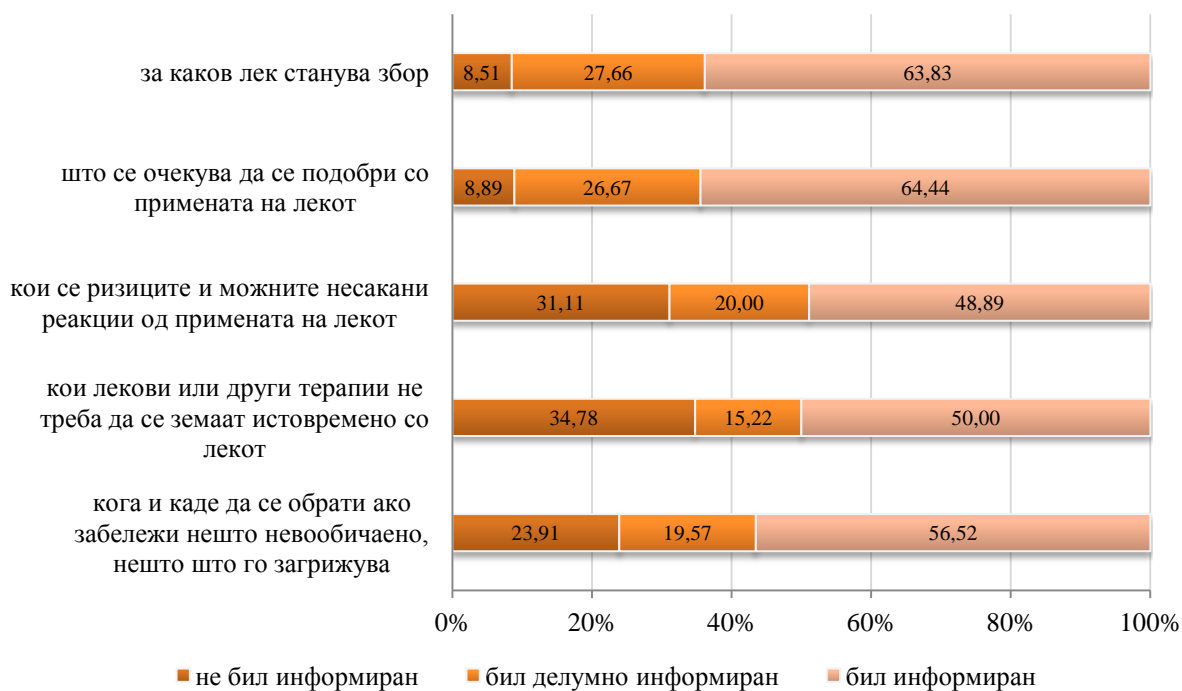
Стручно лице кое ја има препишано медикаментозната терапија

На лицата со АСН кои примаат медикаментозна терапија (n=49), таа терапија главно им е препишувана од психијатар/невропсихијатар (87,76%) (Слика 19.).



Слика 19. Структура на примерокот (лица со АСН кои примаат медикаментозна терапија) според стручното лице што ја има препишано терапијата

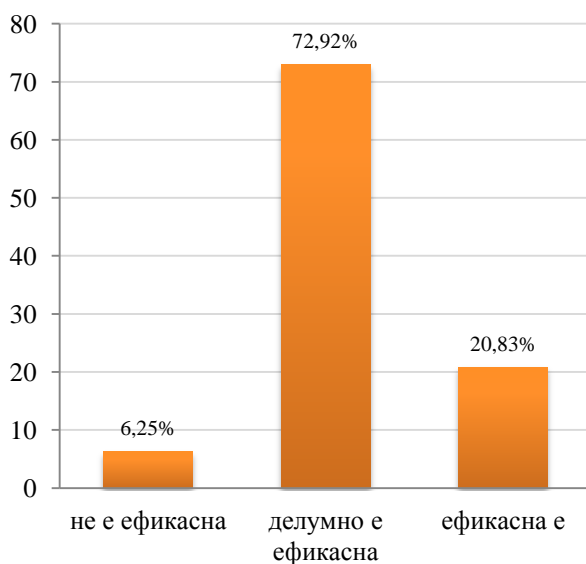
На родителите им беа поставени неколку прашања за тоа дали од стручното лице кое го препишало лекот, добиле информации околу ефикасноста, безбедноста на лекот и сл. Од процентуалните фреквенции на Слика 20. се забележува дека помал процент од родителите не биле информирани за каков лек станува збор и што се очекува да се подобри со неговата употреба (8,51% и 8,89%, соодветно). Неинформираноста е поголема за можните интеракции при истовремено земање други лекови (34,78%), за ризиците од несакани реакции од лекот (31,11%) и за тоа кога и каде да се обратат ако се појави некаков проблем по почетокот на терапијата (23,91%).



Слика 20. Процентуални фреквенции на информираност на родителите за препишаната медикаментозна терапија

Ефикасност на медикаментозната терапија

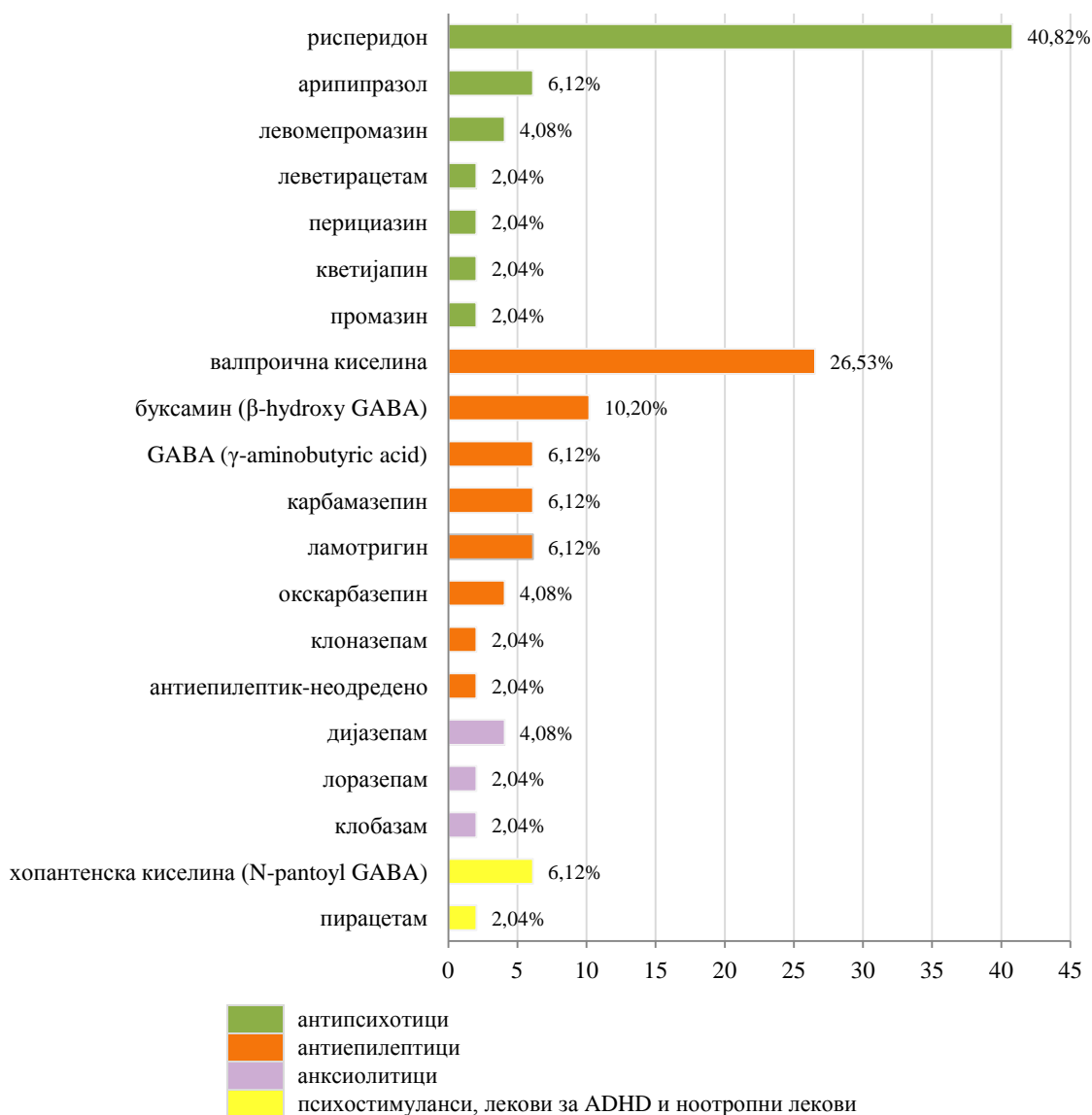
Од вкупниот број испитаници со АСН (n=103), медикаментозна терапија примаат 49. За да се оцени генерално ефикасноста на медикаментозната терапија што тие ја примаат, од овие 49 испитаници, предвид беа земени оние (n=48) кои дале мислење за нејзината ефикасност. Од нив, најголем процент (72,92%) сметаат дека таа е делумно ефикасна, а само околу 1/5 (20,83%) сметаат дека е ефикасна (Слика 21.).



Слика 21. Структура на примерокот (лица со АСН кои примаат медикаментозна терапија) според ефикасноста на терапијата

Медикаментозна терапија користат 49 (47,57%) од лицата со АСН во примерокот. Од нив, антипсихотици користат 27 (55,10%), антиепилептици користат 22 (44,90%), 4 (8,16%) користат анксиолитици, а лекови од групата психостимуланси, лекови за ADHD и ноотропни лекови користат 3 (6,12%) од лицата со АСН. Дел од нив користат по повеќе од еден лек од една група, а дел, лекови од повеќе групи.

На Слика 22. е претставен процентот на користење на поединечните лекови меѓу лицата што користат лекови (n=49). Се забележува дека најкористен од антипсихотиците е рисперидонот, од антиепилептиците – валпроичната киселина, од анксиолитиците – дијазепамот.



Слика 22. Процентуални фреквенции на користење на поединечните лекови меѓу лицата што користат медикаментозна терапија

Бидејќи одговорите на прашањата за позитивните и негативните ефекти од терапијата која детето ја прима во значителен дел беа такви што не можеше прецизно и со сигурност да се констатира за кој од пријавените (повеќе) лекови се однесуваат, тие не беа статистички обработувани. Ова е и до некаде разбирливо, поради честото (краткотрајно или подолготрајно) совпаѓање на две или повеќе терапии, како и со други, немедикаментозни терапии. Сепак, може да се забележат ефектите што најчесто се пријавувани:

- антипсихотици
 - позитивни ефекти: намалени иритабилност, агресивност, самоповредување, хиперактивност, поголем интерес за околината и концентрација, подобро спиење;

- негативни ефекти: зголемена иритабилност и самоповредување, зачестено репетитивно однесување, сонливост, малаксаност, нарушен сон, зголемени апетит и телесна маса, нарушена гликемија, уринарна и фекална инконтиненција;
- антиепилептици
 - позитивни ефекти: намалување на бројот на напади, намалени вознемиреност и раздразливост, намалена хиперактивност, подобар сон, зголемен интерес за околината, подобрени концентрација, внимание и комуникација;
 - негативни ефекти: зголемена раздразливост и агресивност, нарушен сон, сонливост, аритмии, уринарна инконтиненција;
- анксиолитици
 - позитивни ефекти: смиреност;
 - негативни ефекти: сонливост;
- психостимуланси, лекови за ADHD и ноотропни лекови
 - позитивни ефекти: желба за учење, подобро памтење;
 - негативни ефекти: хиперактивност, самоповредување, тешко заспивање.

Впечатливо е што ефектите кај различни деца многу се разликуваат, понекаде и во крајност, а се забележуваат и парадоксални ефекти (на пр. зголемена иритабилност и самоповредување од антипсихотиците). Ова само ја потврдува потребата за континуирано следење и индивидуализирање на терапијата.

4. Анализа на употребата на биомедицинска терапија

Употреба на биомедицинска терапија

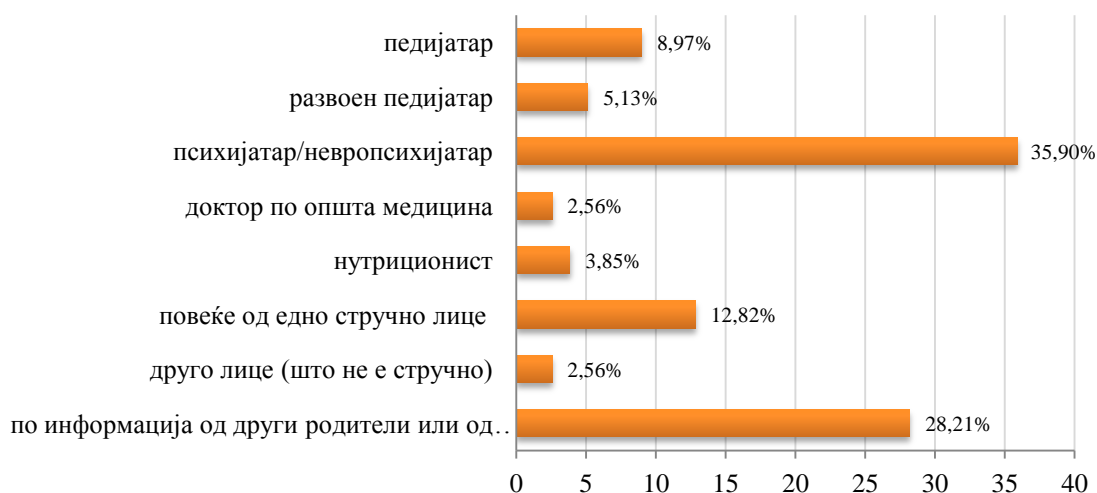
Што се однесува на користењето на биомедицинска терапија за подобрување на симптомите на АСН (и другите развојни, психички или невролошки нарушувања, ако ги има), 3/4 од лицата во примерокот лица со АСН употребуваат најмалку една таква терапија (Табела 6.). Од оние кои не употребуваат биомедицинска терапија, 76% како причина навеле дека таква терапија никогаш не им била предложена од страна на стручните лица, а 4%, иако им било предложено од страна на стручните лица, не се во можност да ја спроведуваат.

Табела 6. Дистрибуција на фреквенции на испитаниците (лица со АСН) според примањето биомедицинска терапија

примање биомедицинска терапија		n	f (%)	
не	биомедицинска терапија никогаш не им била предложена од страна на стручните лица	19	18,45	24,27
	иако од стучните лица им била предложена биомедицинска терапија, родителите тоа го одбиваат	5	4,85	
	иако од стучните лица им била предложена биомедицинска терапија, родителите не се во можност да го спроведат тоа	1	0,97	
да	прима една таква терапија	48	46,60	75,73
	прима повеќе такви терапии	30	29,13	

Извор на препорака за биомедицинската терапија

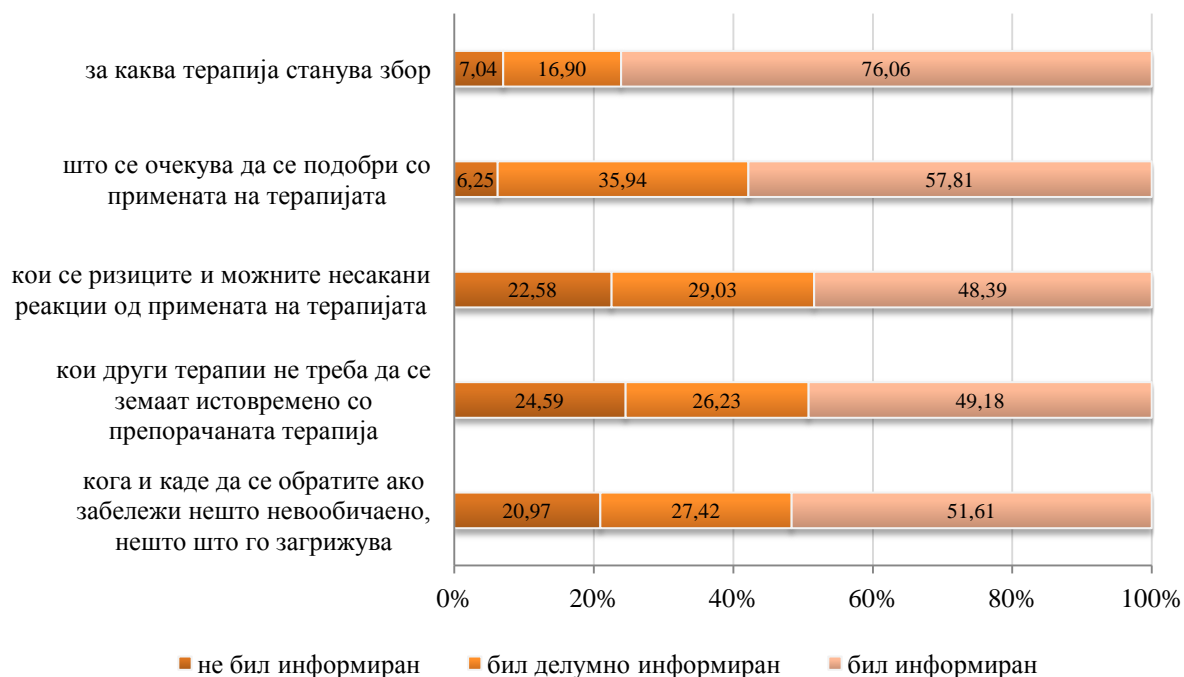
Лицата со АСН кои примаат биомедицинска терапија (n=78), таа терапија главно ја имаат добиено од психијатар/невропсихијатар (35,90%) или самите родители ја спроведуваат по информација добиена од други родители или од интернет (28,21%) (Слика 23.).



Слика 23. Структура на примерокот (лица со АСН кои примаат биомедицинска терапија) според изворот што ја има препорачано терапијата

На родителите им беа поставени неколку прашања за тоа дали од стручното или од друго лице од кое ја добиле биомедицинската терапија, добиле информации околу ефикасноста, безбедноста на терапијата и сл. Од процентуалните фреквенции прикажани на Слика 24. се забележува дека помал процент од родителите не биле информирани за каква терапија станува збор и што се очекува да се подобри со нејзината употреба (7,04% и 6,25%, соодветно). Неинформираноста е поголема кога се работи за можните интеракции при истовремено земање други терапии (24,59%), за

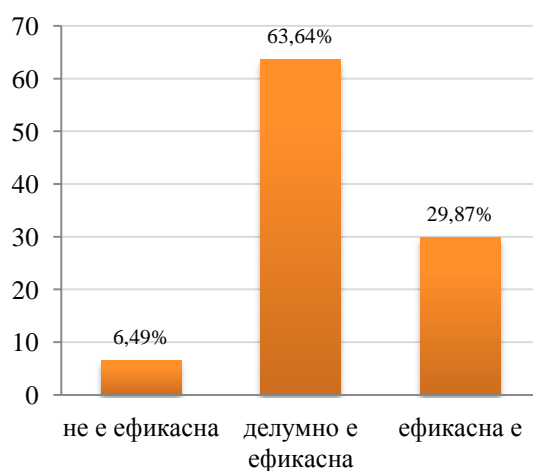
ризиците од несакани реакции од терапијата (22,58%) и за тоа кога и каде да се обратат ако се појави некој проблем по почетокот на терапијата (20,97%).



Слика 24. Процентуални фреквенции на информираност на родителите за препорачаната биомедицинска терапија

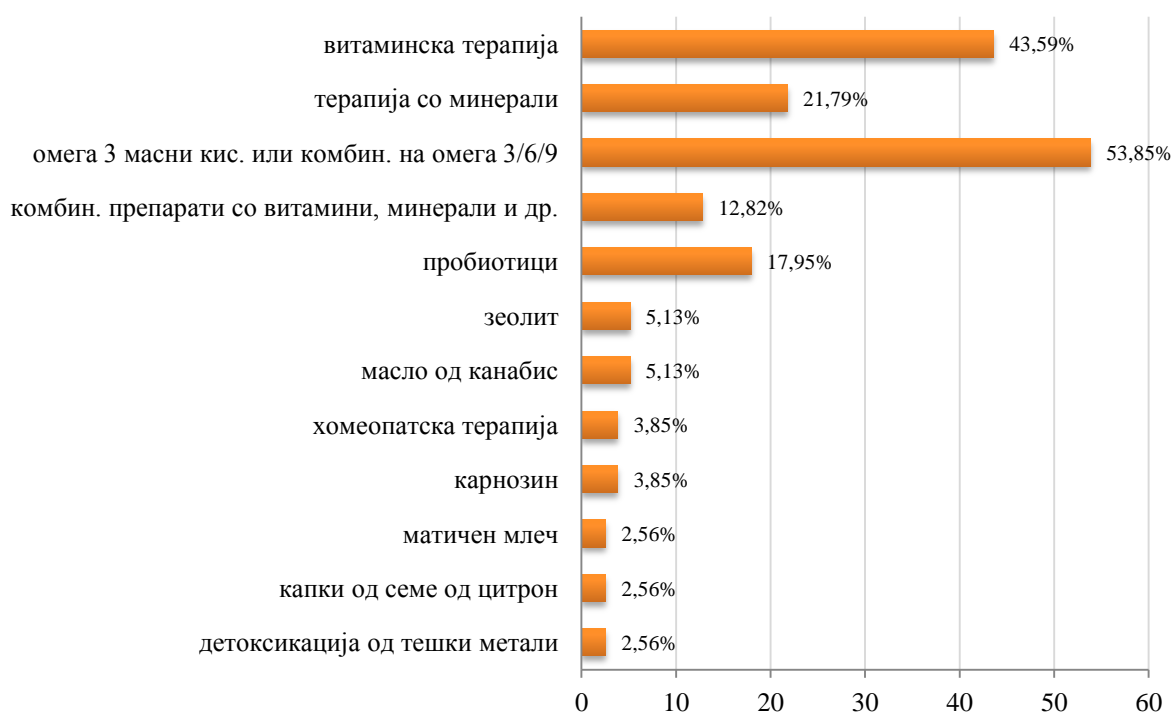
Ефикасност на биомедицинската терапија

Од вкупниот број испитаници со АСН (n=103), биомедицинска терапија примаат 78. За да се оцени генерално ефикасноста на биомедицинската терапија што тие ја примаат, од овие 78 испитаници беа земени предвид оние (n=77) кои дале мислење за нејзината ефикасност. Од нив, најголем процент (63,64%) сметаат дека таа е делумно ефикасна, а 29,87% сметаат дека е ефикасна (Слика 25.).



Слика 25. Структура на примерокот лица со АСН кои примаат биомедицинска терапија според ефикасноста на таа терапија

Биомедицинска терапија користат 78 (75,73%) од лицата со АСН во примерокот. Од Слика 26., на која се прикажани најчесто користените биомедицински терапии, се гледа дека најкористени – од повеќе од половина (53,85%) од лицата со АСН се препаратите со омега-3 (или комбинации на омега-3/-6/-9) масни киселини, потоа следуваат терапиите со витамини и минерали (43,59% и 21,79%). Комбинирани препарати што содржат витамини, минерали и други состојки, употребуваат 12,82%. Пробиотски препарати користат 17,95% од лицата со АСН. Освен ова, во помал дел се користат и зеолит, масло од канабис, хомеопатски препарати, карнозин, матичен млеч, мелатонин, капки од семе од цитрон, детоксикација од тешки метали, природни антипаразитски и антифунгални препарати, како и неколку специфични протоколи (Немечек, Ремс, Ејми Јаско, протокол со високи дози витамин D и др.).



Слика 26. Процентуални фреквенции на користење на поединечните биомедицински терапии меѓу лицата што користат биомедицинска терапија

Слично како кај медикаментозната терапија, одговорите на прашањата за позитивните и негативните ефекти од биомедицинската терапија која детето ја прима, во значителен дел беа такви што не можеше со сигурност да се констатира за кој од пријавените (повеќе) лекови се однесуваат. Поради истовременото примање на повеќе терапии (биомедицински, медикаментозни и други), навистина е тешко да се одговори

прецизно за ефектот од поединечна биомедицинска терапија. Може да се забележат ефектите што се најчесто пријавувани:

- омега-3 масни киселини или комбинирани препарати на омега-3/-6/-9
 - позитивни ефекти: подобро внимание, концентрација и разбирање, фокусираност, зголемување на фондот на зборови, намалена хиперактивност, намалување на повторувачките активности;
 - негативни ефекти: раздразливост, зголемена хиперактивност, зачестени стереотипии, влошен сон;
- витаминска терапија (B6, B1, B12, B9, C, D3)
 - позитивни ефекти: намалена хиперактивност, подобар сон, подобрени концентрација и внимание, поголема заинтересираност за околината, намалена раздразливост, поретко самоповредување, напредок во говорот;
 - негативни ефекти: раздразливост, несоница;
- терапија со минерали (Mg, Zn, Ca, Se)
 - позитивни ефекти: намалена хиперактивност, подобар сон, подобрени концентрација и внимание, поголема заинтересираност за околината, намалена раздразливост, поретко самоповредување, напредок во говорот;
 - негативни ефекти: раздразливост, дигестивни проблеми;
- пробиотици
 - позитивни ефекти: регулирана столица, намалена раздразливост;
- зеолит
 - позитивни ефекти: намалена хиперактивност, напредок во говорот, подобрена комуникација;
- масло од канабис
 - позитивни ефекти: намалена агресивност, поголема концентрација, напредок во говорот;
- хомеопатска терапија
 - позитивни ефекти: намалена агресивност.

Исто како кај медикаментите, и ефектите од биомедицинските терапии кај различни деца многу се разликуваат; понекаде се и во спротивност, па дури и од иста терапија (на пр., намалена/засилена хиперактивност од омега-3 препаратите). Ова повторно укажува на неопходноста од континуирано следење и индивидуализирање на терапијата.

5. Анализа на употребата на посебен, специјален тип исхрана

Употреба на посебен, специјален тип исхрана

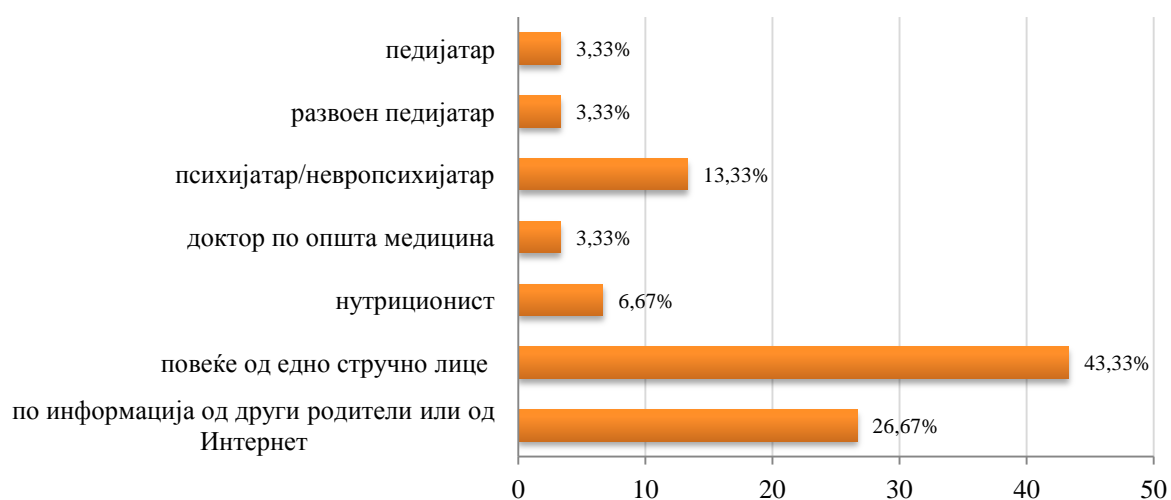
Посебен тип исхрана за подобрување на симптомите на АСН (и придружните невноразвојни или невропсихијатриски нарушувања) применуват 29,13% од лицата во примерокот (Табела 7.). Од останатите 70,87% кои не се на посебна исхрана, 78,08% навеле дека од стручните лица никогаш не им била предложена промена во исхраната, додека 12,33%, иако им било предложено од страна на стручните лица, не се во можност тоа да го спроведат.

Табела 7. Дистрибуција на фреквенции на испитаниците (лица со АСН) според примањето посебна, специјална исхрана

посебен, специјален тип исхрана		n	f (%)	
не	промена во исхраната никогаш не им била предложена од страна на стручните лица	57	55,34	70,87
	иако од стручните лица им била предложена промена во исхраната, родителите тоа го одбиваат	7	6,80	
	иако од стручните лица им била предложена промена во исхраната, родителите не се во можност да го спроведат тоа	9	8,74	
да	лицето е на посебна исхрана	30	29,13	29,13

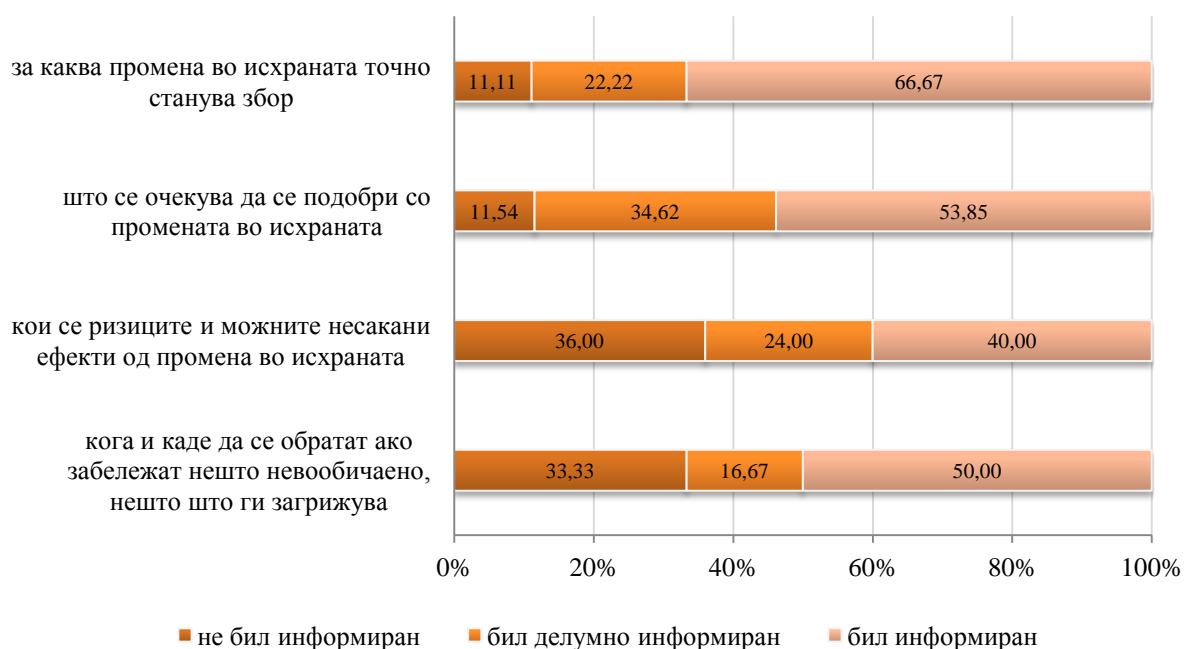
Извор на препорака за посебниот, специјален тип исхрана

На лицата со АСН кои се на посебна исхрана (n=30), таа главно им е препорачана од повеќе стручни лица (43,33%), од психијатар/невропсихијатар (13,33%) или самите родители ја спроведуваат по информација добиена од други родители или од интернет (26,67%) (Слика 27.).



Слика 27. Структура на примерокот (лица со АСН кои примаат посебна исхрана) според изворот што ја има препорачано посебната исхрана

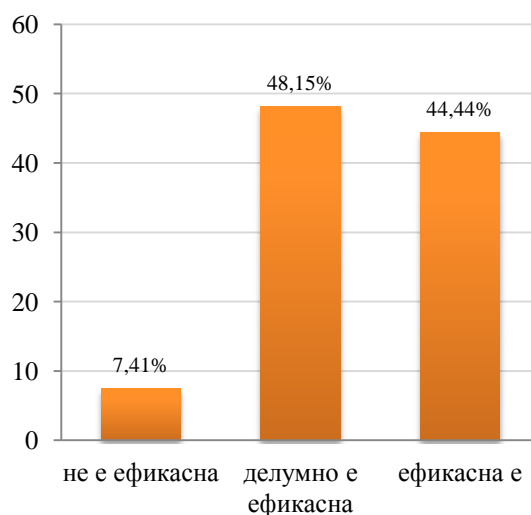
На родителите им беа поставени неколку прашања за тоа дали од стручното или од друго лице кое им ја препорачало посебната исхрана, добиле информации околу ефикасноста, безбедноста на таквиот вид исхрана и сл. Од процентуалните фреквенции прикажани на Слика 28. се забележува дека помал процент од родителите не биле информирани за каква промена во исхраната точно станува збор и што се очекува да се подобри со нејзината примена (11,11% и 11,54%, соодветно). Неинформираноста е поголема кога се работи за ризиците од несакани ефекти од промената во исхраната (36,00%) и за тоа кога и каде да се обратат ако се појави некој проблем по почетокот на терапијата (33,33%).



Слика 28. Процентуални фреквенции на информираност на родителите за препорачаната посебна, специјална исхрана

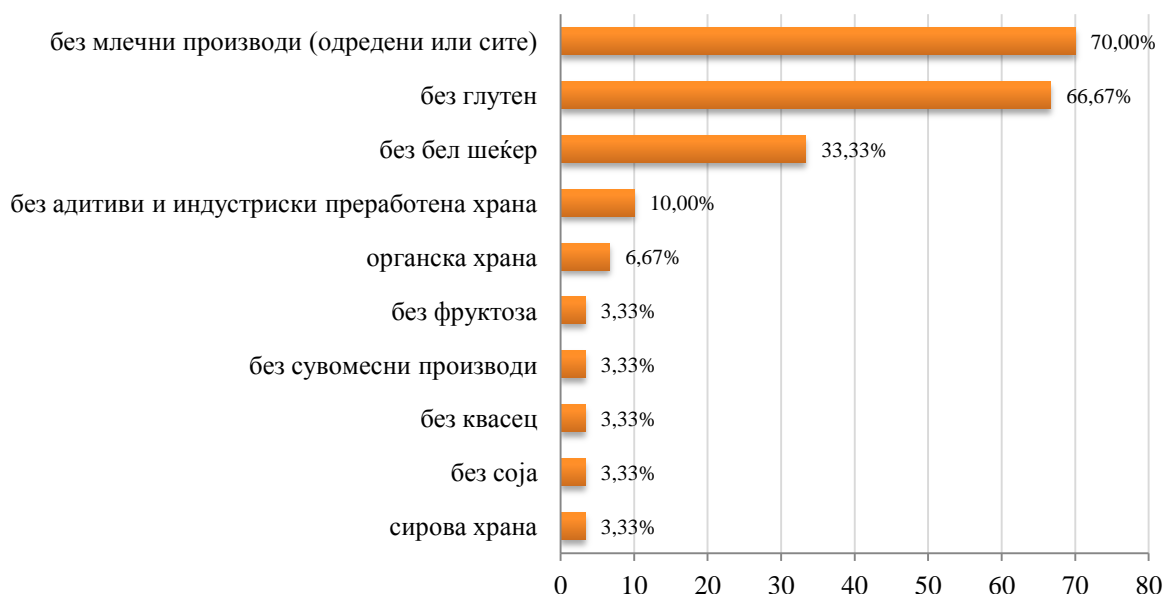
Ефикасност на посебните, специјални типови исхрана

Од вкупниот број испитаници со АСН ($n=103$), на посебна исхрана се 30. За да се оцени ефикасноста на посебната исхрана што тие ја примаат, од овие 30 испитаници беа земени предвид оние ($n=27$) кои дале мислење за нејзината ефикасност. Сличен е процентот на оние кои ја оценуваат како делумно ефикасна (48,15%) и ефикасна (44,44%), а многу понизок на оние кои сметаат дека не е ефикасна (7,41%) (Слика 29.).



Слика 29. Структура на примерокот лица со АСН кои примаат посебна исхрана според нејзината ефикасност

Посебен тип исхрана користат 30 (29,13%) од лицата со АСН во примерокот. Од Слика 30., на која се прикажани најчесто користените посебни типови исхрана, се гледа дека најкористени од лицата со АСН се исхраната без млечни производи (70%) и безглутенската исхрана (66,67%), потоа следува исхраната без бел шеќер (сахароза) (33,33%). Помалку се користи исхраната без адитиви и индустриски преработената храна (10%) и органската храна (6,67%). Освен ова, во помал дел се користат и други типови посебна исхрана (без фруктоза, без сувомесни производи, без квасец, без соја и исхрана со сирови производи).



Слика 30. Процентуални фреквенции на користење на поединечните типови исхрана меѓу лицата што користат посебна исхрана

Поради истовременото примање на повеќе терапии (биомедицински, медикаментозни и други) заедно со посебната исхрана, навистина е тешко да се одговори прецизно за ефектот кој потекнува само од исхраната. Може да се забележат ефектите што најчесто се пријавувани:

- исхрана без млечни производи
 - позитивни ефекти: подобра дигестија, регулирана столица и изгубена иритираност на цревната слузница и грчевите, намалена летаргија, намалена раздразливост, поретко самоповредување, помирно спиење;
- безглутенска исхрана
 - позитивни ефекти: подобрени концентрација, внимание и комуникација, намалена раздразливост, намалена хиперактивност, поголема заинтересираност за околината и поретко самоповредување;
- исхрана без бел шеќер (сахароза)
 - позитивни ефекти: намалена хиперактивност, проретчени тантруми, подобрена концентрација;
 - негативни ефекти: чувство на глад, раздразливост.

Исто како кај медикаментите и кај биомедицинската терапија, и ефектите од посебната исхрана кај различни деца многу се разликуваат; еден ист тип исхрана за дел од децата има одлични ефекти, а за други, никаков ефект. Ова повторно укажува на неопходноста од индивидуализирано приспособување на третманот на лицата со АСН во согласност со нивните здравствени проблеми.

На последното прашање од прашалникот, родителите беа оставени да дополнат сè што сметаат дека е важно за терапиите што нивното дете ги има примано. Она што главно паѓа во очи е горливата потреба за тимски пристап кон третманот на детето, од страна на стручни лица соодветно едуцирани за тераписки можности и надвор од вообичаената медикаментозна терапија:

- Навремено (рано) и детално спроведена темелна дијагностика на здравствената состојба на детето, врз основа на која плански ќе се спроведува адекватна терапија, наспроти универзални, неиндивидуализирани терапии, кои се даваат на сите деца, без оглед на нивните потреби. Тој вообичаен пристап на „проба и грешка“ во терапиите исклучително ги исцрпува семејствата психофизички и финансиски, а може да има лоши последици по здравјето на децата.

- Потреба од континуирано следење на ефектите од препорачаните терапии и на состојбата на детето и советување со стручните лица.
- Достапност на терапиите во Македонија и покриеност од страна на здравственото осигурување кое родителите го плаќаат. Родителите се исцрпуваат со постојани нарачки на лекови и суплементи од странство, често со сложени царински и увозни постапки. Само како илустрација, од извори од родители на деца со посебни потреби, во времето на пишување на овој труд, децата во Македонија кои го примаат најчесто препишуваниот антиепилептик се оставени без терапија бидејќи неколку месеци лекот го нема во аптеките во Македонија. Бидејќи станува збор за терапија (антиепилептична) која не смее да се прекинува без добра причина, родителите патуваат во странство за да можат да го обезбедат лекот кој нивното дете редовно го пие.
- Достапност на нови, современи терапевтски опции за сите деца и отвореност на стручните лица за едукација и примена на новите терапии.
- Родителите ја истакнуваат важноста на физичката активност, спортување, прошетки.
- Родителите сметаат дека исклучително е важна континуирана, упорна работа на детето со дефектолог, логопед, психолог, но и дома, во семејството. Семејствата имаат потреба од поддршка од психолог.

ИНФЕРЕНЦИЈАЛНА СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА

Вовед

За да се испитаат поставените хипотези, односно, за да се провери дали варијабилноста детектирана во примерокот (во однос на примената и ефикасноста на медикаментозната терапија, биомедицинската терапија и посебната исхрана) е последица на случајност или, пак, е статистички значајна и може со доволна сигурност да се смета дека се однесува и на популацијата од која е земен примерокот, користени беа неколку статистички тестови.

При изборот на статистички тест, водено е сметка за следново:

1. Видот на податоците коишто се обработуваат и дали тие се со нормална дистрибуција

Земајќи предвид дека во најголем дел податоците се категориски (номинални или ординални), потоа, податоците од сите испитувани варијабли немаат нормална дистрибуција (тестирано и потврдено со тестот на Kolmogorov-Smirnov, $p < 0,001$) и тоа што дел од групите во примерокот се со мал број испитаници, избрани беа непараметриски статистички тестови.

2. Големината на примерокот и на групите во рамките на примерокот

Со цел колку што е можно да се избегне влијанието на разликата во големината на групите на резултатите од тестирањето на хипотезите, секаде каде што се сметаше потребно, се направи спојување на групите со помал број испитаници, при што се водеше сметка тоа да биде логично и оправдано за тестираното прашање, како и новодобиените групи да имаат што посличен број испитаници.

3. Зависност/независност на групите во примерокот

Групите во примерокот меѓу кои се правеше компарација се независни.

4. Цел на хипотезата:

- испитување **разлика** меѓу групите во примерокот во однос на одредена варијабла (карактеристика), односно, постоење/непостоење **врска (влијание)** на независната и (врз) зависната варијабла.

Во хипотезите во кои ова се тестираше, а *податоците од зависната варијабла беа номинални*, тенденцијата беше да се користи Chi^2 (Хи-квадрат) тестот. Поради тоа што најчесто не беше исполнет најмалку еден од предусловите за негово користење (на пр., во ќелиите во табелата на контингенција имаше очекувани фреквенции со вредност под 5), за посоодветен се сметаше и се применуваше Fisher-овиот егзактен тест. Кога со овој тест ќе се добиеше резултат со статистичка значајност, а споредувани беа повеќе од две групи (категории) од независната варијабла, тестот беше проследен со *post-hoc* (пост-хок) тестирање за да се утврди точно меѓу кои две (од повеќето) групи постои статистички значајна разлика.

Во случаите кога *податоците од зависната варијабла беа ординални* (можеше да се рангираат), се користеа:

- Mann-Whitney тестот за разлика меѓу рангови (кога независната варијабла е со номинални или ординални податоци, со 2 групи-категории); или
- Kruskal-Wallis тестот на зборови на рангови (кога независната варијабла е со номинални или ординални податоци, но, со повеќе од 2 групи-категории). Кога со овој тест ќе се добиеше резултат со (или блиску до) статистичка значајност, тестот беше проследен со *post-hoc* тест за да се утврди точно меѓу кои две (од повеќето) групи постои статистички значајна разлика.

За ниво на статистичка значајност за сите статистички тестови е земена вредноста од 0,05 ($\alpha=0,05$).

➤ испитување **корелација** меѓу две варијабли

За тестирање на постоење/непостоење корелација меѓу *две (ординални)* варијабли се користеше Spearman-овиот тест за корелација на рангови. За секоја тестирана хипотеза се наведени силината на корелацијата (коефициентот на корелација „ r “ од 0 до 1) и насоката на корелацијата (позитивна или негативна), при ниво на статистичка значајност од 0,05 ($\alpha=0,05$).

Тестирање на истражувачките хипотези

За да се постигнат поставените цели и да се одговори на задачите на истражувањето, поставени беа повеќе хипотези. Истражувачките хипотези беа поставени врз основа на одредени сознанија добиени од објавената литература и од комуникација со родители на лица со АСН.

Се испитуваше **поврзаноста (влијанието)** на варијаблите (карактеристиките) на:

- *родителите/семејствата* на лицата со АСН врз *примањето* терапии (медикаментозна терапија, биомедицинска терапија и посебни, специјални типови исхрана) кај лицето со АСН;
- *лицето со АСН* врз неговото *примање* терапии (медикаментозна терапија, биомедицинска терапија и посебни, специјални типови исхрана);
- *лицето со АСН* врз *ефикасноста* на терапиите (медикаментозна терапија, биомедицинска терапија и посебни, специјални типови исхрана).

Освен тоа, секаде каде што беше применливо и од значење, освен поврзаноста се тестираше и постоење/непостоење на **корелација** меѓу варијаблите на родителите/семејствата/лицата со АСН со примањето и ефикасноста на терапиите (медикаментозна терапија, биомедицинска терапија и посебни, специјални типови исхрана).

➤ **Поврзаност и корелација на карактеристиките на родителите/семејствата на лица со АСН со примената на терапии (медикаментозна терапија, биомедицинска терапија и посебни, специјални типови исхрана) (хипотези 1 – 3)**

Со цел да се испита дали **примената** на терапии (медикаментозна терапија, биомедицинска терапија и посебни, специјални типови исхрана) кај лицата со АСН е под влијание на одредени карактеристики на нивните родители/семејства (степен на образование, вработување, финансиска состојба, место на живеење), тестирани беа 12 хипотези. Притоа, варијаблите (карактеристиките) кои се однесуваат на родителите/семејствата (независни варијабли) и варијаблите кои се однесуваат на примената на терапии кај лицата со АСН (медикаментозна, биомедицинска и посебни, специјални типови исхрана) (зависни варијабли), беа групирани во категории (ординални 1–3, или номинални), на следниов начин:

Варијабли коишто се однесуваат на **родителот/семејството на лицето со АСН**:

- Степен на образование:
 1. основно
 2. средно или вишо
 3. најмалку високо
- Вработување:

- невработен/-а
- повремено вработен/-а (или друго)
- редовно вработен/-а
- Финансиска состојба на семејството:
 1. многу лоша или лоша
 2. средно добра
 3. добра или многу добра
- Место (населба) на живеење:
 - село
 - приградска населба
 - град

Варијабли коишто се однесуваат на **примената на терапии кај лицето со АСН**:

- Примена на *медикаментозна* терапија:
 1. не прима медикаментозна терапија (лекови)
 2. прима еден лек
 3. прима повеќе лекови
- Примена на *биомедицинска* терапија:
 1. не прима биомедицинска терапија
 2. прима една биомедицинска терапија
 3. прима повеќе биомедицински терапии
- Примена на *посебен, специјален тип исхрана*:
 - прима посебна исхрана
 - не прима посебна исхрана

1. Хипотези за примената на *медикаментозната терапија* кај лицата со АСН во однос на некои карактеристики на нивните родители/семејства

1.1. Постои статистички значајна разлика во примената на *медикаментозната терапија* кај лицата со АСН чии родители се со различен степен на образование.

Распределбата на фреквенциите во категориите на двете варијабли во рамките на примерокот (n=103) е дадена во Табела 8.

Табела 8. Табела на контингенција – дистрибуција на фреквенциите во категориите на варијаблите „степен на образование на родителот“ и „примање медикаментозна терапија кај лицето со АСН“

		примање медикаментозна терапија кај лицето со АСН						Вкупно	
		не прима		прима еден лек		прима повеќе лекови			
		n	%	n	%	n	%	n	%
степен на образование на родителот	основно	2	1,94	1	0,97	2	1,94	5	4,85
	средно или вишо	18	17,48	10	9,71	5	4,85	33	32,04
	најмалку високо	34	33,01	23	22,33	8	7,77	65	63,11
	вкупно	54	52,43	34	33,01	15	14,56	103	100

За тестирање на оваа хипотеза, спроведен беше Kruskal-Wallis тестот за разлики меѓу рангови (Табела 9.).

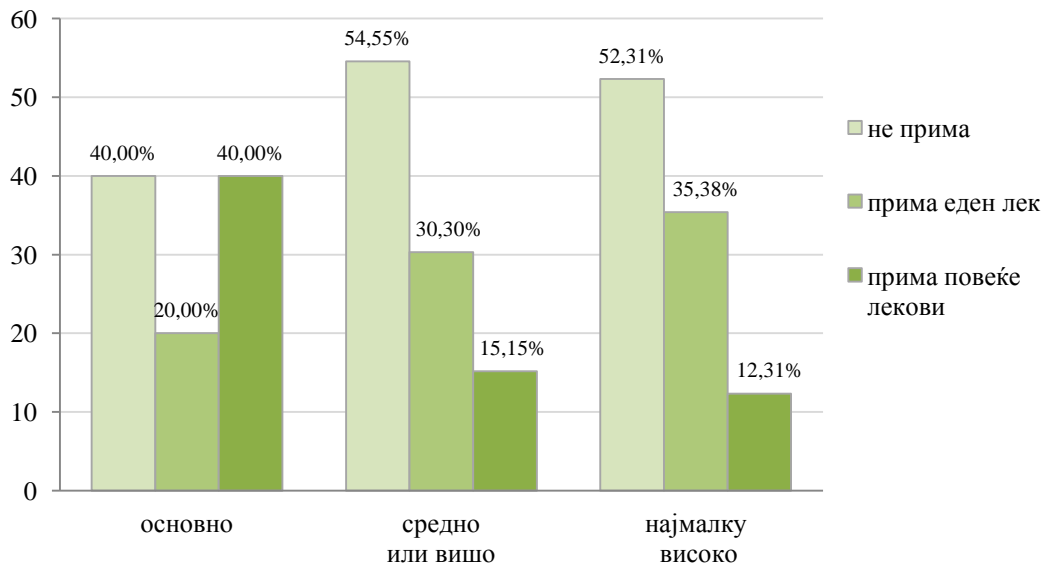
Табела 9. Степен на образование на родителот и рангирање на примената на медикаментозната терапија (тест: Kruskal-Wallis)

		n	рангирање на примената на медикаментозната терапија (аритметичка средина на ранговите)	Kruskal - Wallis H	df	p
степен на образование на родителот	основно	5	63,70	0,989	2	0,610
	средно или вишо	33	51,21			
	најмалку високо	65	51,50			
	вкупно	103				

Тестот покажа дека дистрибуцијата на категориите од варијаблата „примање медикаментозна терапија кај лицето со АСН“ не се разликува значајно меѓу категориите на варијаблата „степен на образование на родителот“. Со други зборови, нема статистички значајна разлика меѓу примањето медикаментозна терапија кај лицата со АСН чии родители се со различен степен на образование ($H(2)=0,989$; $p=0,610$). Земањето медикаментозна терапија не е во врска со степенот на образование на родителот. Не се прифаќа истражувачката хипотеза и се задржува нултата хипотеза.

Од аритметичките средини на ранговите (Табела 9.) се забележува дека кај групата родители кои се со основно образование, примањето медикаментозна терапија

е со повисок среден ранг во споредба со останатите две групи родители, што може да укажува дека уделот на непримање медикаментозна терапија кај децата на родители со основно образование е помал, а на примањето (особено, повеќе лекови) е поголем, во споредба со родителите со повисок степен на образование. Слично може да се забележи и од Слика 31., каде што се прикажани процентуалните удели на лицата со АСН во однос на примањето медикаменти, во секоја од трите групи на образование на родителите (секоја група е земена како 100%).



Слика 31. Примање медикаментозна терапија кај лицето со АСН во однос на степенот на образование на родителот

Сепак, ова не би се сметало за статистички важно, бидејќи со Kruskal-Wallis post-hoc тест се утврди дека забележаната разлика меѓу групата родители со „основно образование“ и групите со „средно и вишо“ и „најмалку високо“ образование, не е со статистичка значајност ($p=0,335$ и $p=0,330$, соодветно), а, и групата родители со „основно“ образование е многу помала ($n=5$) во однос на останатите.

Дополнително, користејќи го Spearman-овиот тест за корелација на рангови, се утврди дека нема корелација меѓу степенот на образование на родителот и примањето медикаментозна терапија кај лицето со АСН ($r=-0,039$, $p=0,697$).

1.2. Постои статистички значајна разлика во примањето медикаментозна терапија кај лицата со АСН чии родители се со различно вработување.

Распределбата на фреквенциите во категориите на двете варијабли во рамките на примерокот ($n=103$) е дадена во Табела 10.

Табела 10. Табела на контингенција – дистрибуција на фреквенциите во категориите на варијаблите „вработување на родителот“ и „примање медикаментозна терапија кај лицето со АСН“

примање медикаментозна терапија кај лицето со АСН									
		не прима		прима еден лек		прима повеќе лекови		вкупно	
		n	%	n	%	n	%	n	%
вработување на родителот	невработен	7	6,8	9	8,74	4	3,88	20	19,42
	повремено вработен (или друго)	7	6,8	2	1,94	2	1,94	11	10,68
	редовно вработен	40	38,83	23	22,33	9	8,74	72	69,9
	вкупно	54	52,43	34	33,01	15	14,56	103	100

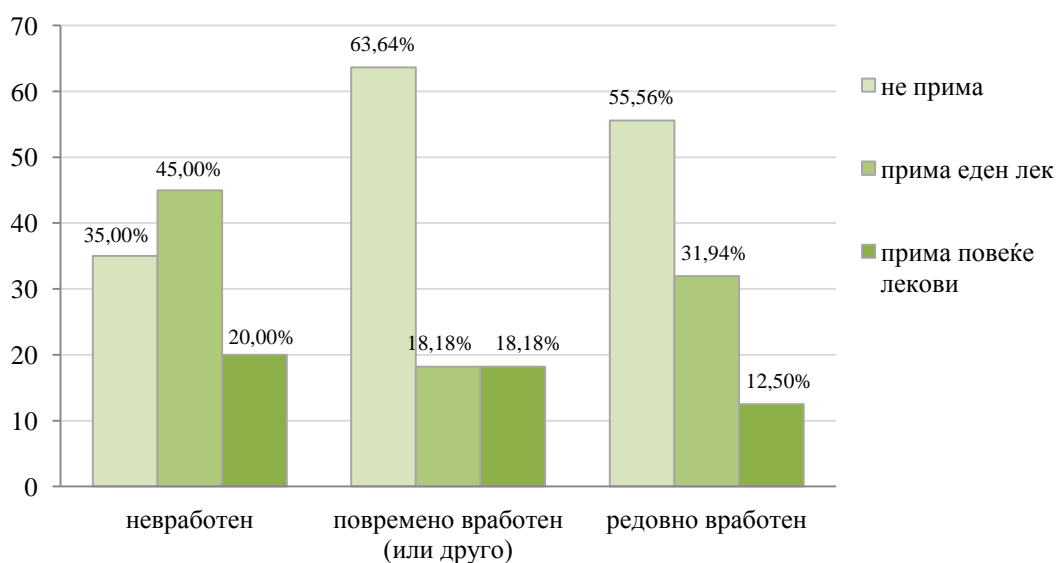
За тестирање на оваа хипотеза, спроведен беше Kruskal-Wallis тестот за разлики меѓу рангови (Табела 11.).

Табела 11. Вработување на родителот и рангирање на примената на медикаментозната терапија (тест: Kruskal-Wallis)

		n	рангирање на примената на медикаментозна терапија (аритметичка средина на ранговите)	Kruskal - Wallis H	df	p
вработување на родителот	невработен	20	61,00	2,818	2	0,244
	повремено вработен (или друго)	11	47,95			
	редовно вработен	72	50,12			
вкупно		103				

Тестот покажа дека дистрибуцијата на категориите од варијаблата „примање медикаментозна терапија кај лицето со АСН“ не се разликува значајно меѓу категориите на варијаблата „вработување на родителот“. Поинаку кажано, нема статистички значајна разлика меѓу примањето медикаментозна терапија кај децата на родители со различно вработување ($H(2)=2,818$; $p=0,244$). Земањето медикаментозна терапија не е во врска со вработувањето на родителот. Не се прифаќа истражувачката хипотеза, а се задржува нултата хипотеза.

Од аритметичките средини на ранговите (Табела 11.) се забележува дека кај групата родители кои се „невработени“, примањето медикаментозна терапија е со повисок среден ранг во споредба со останатите две групи родители, што може да укажува дека уделот на непримање медикаментозна терапија кај децата на невработени родители е помал, а на примањето (еден или повеќе лекови) е поголем, во споредба со групите со вработени родители. Тоа може да се забележи и од Слика 32., каде што се прикажани процентуалните удели на лицата со АСН во однос на примањето медикаменти, во секоја од трите групи на вработување на родителите (секоја група е земена како 100%).



Слика 32. Примање медикаментозна терапија кај лицето со АСН во однос на вработувањето на родителот

Сепак, ова не би се сметало за статистички важно, бидејќи со Kruskal-Wallis post-hoc тест се утврди дека забележаната разлика меѓу групата „невработени“ родители и групите на „повремено“ и „редовно вработени“ родители, не е со статистичка значајност ($p=0,198$ и $p=0,111$, соодветно).

1.3. Постои статистички значајна разлика во примањето медикаментозна терапија кај лицата со АСН од семејства со различна финансиска состојба.

Распределбата на фреквенциите во категориите на двете варијабли во рамките на примерокот ($n=103$) е дадена во Табела 12.

Табела 12. Табела на контингенција – дистрибуција на фреквенциите во категориите на варијаблите „финансиска состојба на семејството“ и „примање медикаментозна терапија кај лицето со АСН“

		примање медикаментозна терапија кај лицето со АСН							
		не прима		прима еден лек		прима повеќе лекови		вкупно	
		n	%	n	%	n	%	n	%
финансиска состојба на семејството	многу лоша или лоша	7	6,8	6	5,83	4	3,88	17	16,5
	средно добра	27	26,21	16	15,53	7	6,8	50	48,54
	добра или многу добра	20	19,42	12	11,65	4	3,88	36	34,95
вкупно		54	52,43	34	33,01	15	14,56	103	100

За тестирање на оваа хипотеза, спроведен беше Kruskal-Wallis тестот за разлики меѓу рангови (Табела 13.).

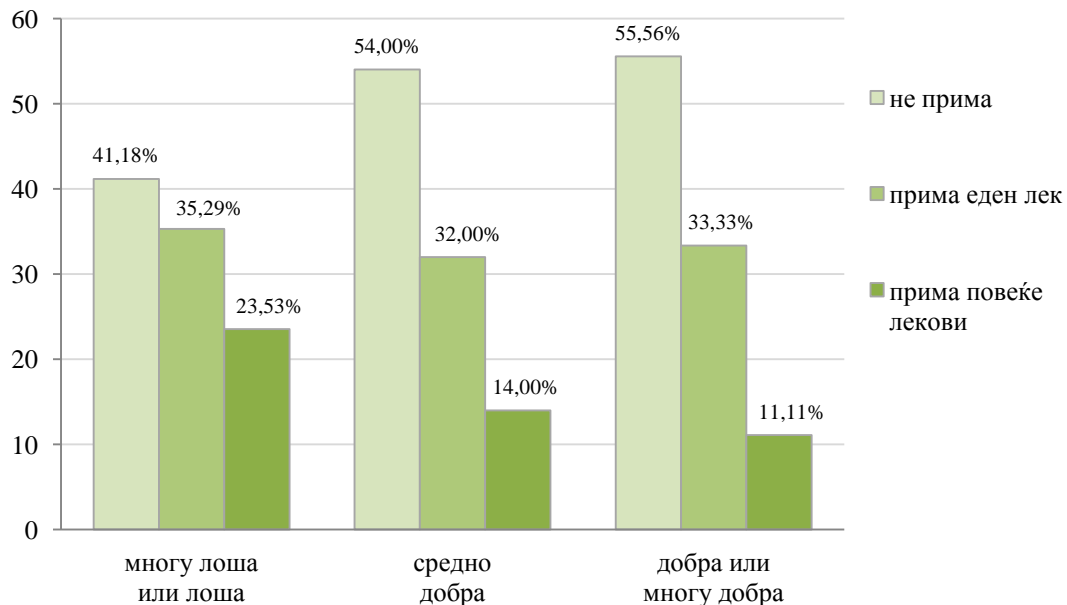
Табела 13. Финансиска состојба на семејството и рангирање на примената на медикаментозната терапија (тест: Kruskal-Wallis)

		n	рангирање на примената на медикаментозна терапија (аритметичка средина на ранговите)	Kruskal - Wallis H	df	p
финансиска состојба на семејството	многу лоша или лоша	17	59,15	1,482	2	0,477
	средно добра	50	51,17			
	добра или многу добра	36	49,78			
вкупно		103				

Тестот покажа дека дистрибуцијата на категориите од варијаблата „примање медикаментозна терапија кај лицето со АСН“ не се разликува значајно меѓу категориите на варијаблата „финансиска состојба на семејството“. Со други зборови, нема статистички значајна разлика меѓу примањето медикаментозна терапија кај децата од семејства со различна финансиска состојба ($H(2)=1,482$; $p=0,477$). Земањето медикаментозна терапија не е во врска со финансиската состојба на семејството. Не се прифаќа истражувачката хипотеза, а се задржува нултата хипотеза.

Од аритметичките средини на ранговите (Табела 13.) се забележува дека кај групата семејства кои се со полоша материјална состојба, примањето медикаментозна

терапија е со повисок среден ранг во споредба со останатите две групи семејства, што може да укажува дека уделот на непримање медикаментозна терапија кај децата од семејства во полоша материјална состојба е помал, а на примањето (еден или повеќе лекови) е поголем, во споредба со групите кои се во подобра финансиска состојба. Тоа може да се забележи и од Слика 33., која ги прикажува процентуалните удели на лицата со АСН во однос на примањето медикаменти, во секоја од трите групи според финансиската состојба на семејството (секоја група е земена како 100%).



Слика 33. Примање медикаментозна терапија кај лицето со АСН во однос на финансиската состојба на семејството

Сепак, ова не би се сметало за статистички важно бидејќи со Kruskal-Wallis post-hoc тест се утврди дека забележаната разлика меѓу групата со „многу лоша или лоша“ финансиска состојба и групите со „средно добра“ и „добра или многу добра“ финансиска состојба, не е со статистичка значајност ($p=0,293$ и $p=0,238$, соодветно).

Дополнително, користејќи го Spearman-овиот тест за корелација на рангови, се утврди дека во примерокот постои слаба негативна корелација меѓу финансиската состојба на семејството и примањето медикаментозна терапија, но не може да се смета дека таа се однесува и на популацијата од која е земен примерокот, бидејќи корелацијата не е со статистичка значајност ($r=-0,100$, $p=0,317$).

1.4. Постои статистички значајна разлика во примањето медикаментозна терапија кај лицата со АСН од семејства кои живеат во различни населби.

Распределбата на фреквенциите во категориите на двете варијабли во рамките на примерокот ($n=103$) е дадена во Табела 14.

Табела 14. Табела на контингенција – дистрибуција на фреквенциите во категориите на варијаблите „место на живеење на семејството“ и „примање медикаментозна терапија кај лицето со АСН“

		примање медикаментозна терапија кај лицето со АСН							
		не прима		прима еден лек		прима повеќе лекови		вкупно	
		n	%	n	%	n	%	n	%
место на живеење на семејството	село	6	5,83	2	1,94	4	3,88	12	11,65
	приградска населба	7	6,8	3	2,91	3	2,91	13	12,62
	град	41	39,81	29	28,16	8	7,77	78	75,73
	вкупно	54	52,43	34	33,01	15	14,56	103	100

За тестирање на оваа хипотеза, спроведен беше Kruskal-Wallis тестот за разлики меѓу рангови (Табела 15.).

Табела 15. Место на живеење на семејството и рангирање на примената на медикаментозната терапија (тест: Kruskal-Wallis)

		n	рангирање на примената на медикаментозна терапија (аритметичка средина на ранговите)	Kruskal - Wallis H	df	p
место на живеење на семејството	село	12	57,67	0,700	2	0,705
	приградска населба	13	53,46			
	град	78	50,88			
вкупно		103				

Тестот покажа дека дистрибуцијата на категориите од варијаблата „примање медикаментозна терапија кај лицето со АСН“ не се разликува значајно меѓу категориите на варијаблата „место на живеење на семејството“. Со други зборови, нема статистички значајна разлика меѓу примањето медикаментозна терапија кај децата од семејства со различно место на живеење ($H(2)=0,700$; $p=0,705$). Земањето медикаментозна терапија не е во врска со местото на живеење на семејството. Бидејќи нема основа за прифаќање на истражувачката хипотеза, се задржува нултата хипотеза.

Од сличните аритметички средини на ранговите (Табела 15.) на медикаментозна терапија и, следствено, високата вредност „p“ ($p=0,705$), не беше за очекување да има статистички значајни разлики ниту меѓу кои било две од групите со различно место на живеење. Тоа се потврди со Kruskal-Wallis post-hoc тестот, кој покажа непостоење на статистички значајна разлика меѓу кои било две од групите со различно место на живеење (вредноста „p“ се движеше од 0,418 до 0,750).

2. Хипотези за примената на *биомедицинската терапија* кај лицата со АСН во однос на некои карактеристики на нивните родители/семејства

2.1. Постои статистички значајна разлика во примањето биомедицинска терапија кај лицата со АСН чии родители се со различен степен на образование.

Распределбата на фреквенциите во категориите на двете варијабли во рамките на примерокот ($n=103$) е дадена во Табела 16.

Табела 16. Табела на контингенција – дистрибуција на фреквенциите во категориите на варијаблите „степен на образование на родителот“ и „примање биомедицинска терапија кај лицето со АСН“

		примање биомедицинска терапија кај лицето со АСН							
		не прима		прима една терапија		прима повеќе терапии		вкупно	
		n	%	n	%	n	%	n	%
степен на образование на родителот	основно	2	1,94	3	2,91	0	0	5	4,85
	средно или вишо	10	9,71	16	15,53	7	6,8	33	32,04
	најмалку високо	13	12,62	29	28,16	23	22,33	65	63,11
	вкупно	25	24,27	48	46,6	30	29,13	103	100

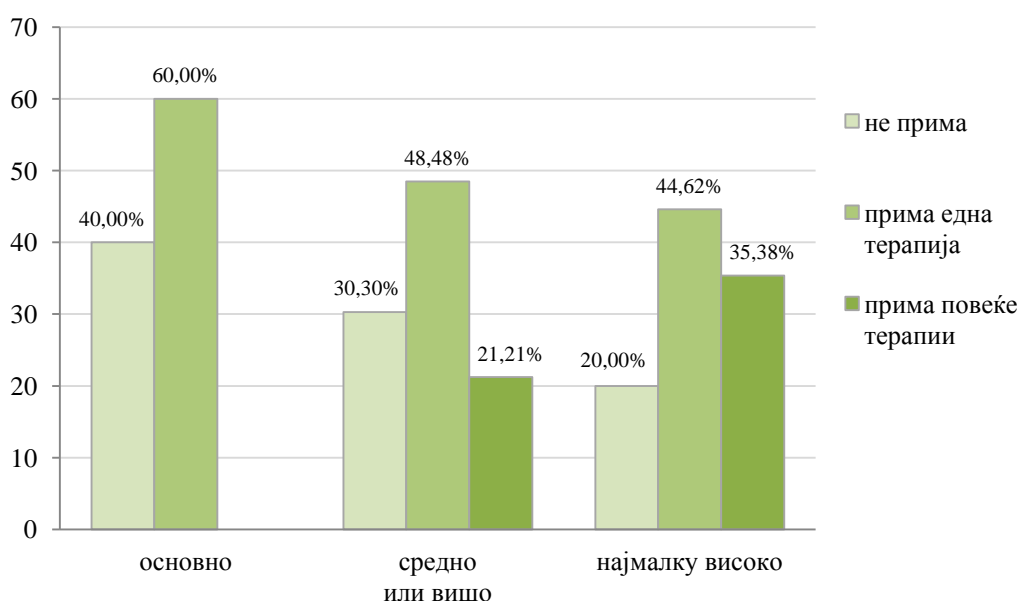
За тестирање на оваа хипотеза, спроведен беше Kruskal-Wallis тестот за разлики меѓу рангови (Табела 17.).

Тестот покажа дека дистрибуцијата на категориите од варијаблата „примена на биомедицинска терапија кај лицето со АСН“ не се разликува значајно меѓу категориите на варијаблата „степен на образование на родителот“. Поинаку кажано, нема статистички значајна разлика меѓу примањето биомедицинска терапија кај лицата чии родители се со различен степен на образование ($H(2)=4,462$; $p=0,107$). Земањето биомедицинска терапија не е во врска со степенот на образование на родителот. Се отфрла истражувачката хипотеза и се задржува нултата хипотеза.

Табела 17. Степен на образование на родителот и рангирање на примената на биомедицинската терапија (тест: Kruskal-Wallis)

		n	рангирање на примената на биомедицинска терапија (аритметичка средина на ранговите)	Kruskal - Wallis H	df	p
степен на образование на родителот	основно	5	34,90	4,462	2	0,107
	средно или вишо	33	46,71			
	најмалку високо	65	56,00			
	вкупно	103				

Од аритметичките средини на ранговите (Табела 17.) се забележуваат големи разлики меѓу трите групи на образование, а особено голема е разликата меѓу групата родители со „основно“ и таа со „најмалку високо“ образование – примањето биомедицинска терапија е со многу повисок среден ранг во групата родители со „најмалку високо“ образование во споредба со тоа во групата со „основно“ образование. Слично, и на Слика 34. каде што се прикажани процентуалните удели на лицата со АСН во однос на примањето биомедицинска терапија, во секоја од трите групи на образование на родителите (секоја група е земена како 100%), може да се забележи дека уделот на непримање биомедицинска терапија кај децата на родители со основно образование е поголем, а примањето повеќе биомедицински терапии е многу поголем во групата со најмалку високо образование.



Слика 34. Примање биомедицинска терапија кај лицето со АСН во однос на степенот на образование на родителот

Сепак, ова не би се сметало за статистички важно, бидејќи со Kruskal-Wallis post-hoc тест се утврди дека забележаната поизразена разлика меѓу групата родители со „основно“ и групата со „најмалку високо“ образование, не е со статистичка значајност ($p=0,101$), а, и групата родители со основно образование е многу помала ($n=5$) во однос на останатите.

Дополнително, користејќи го Spearman-овиот тест за корелација на рангови, се утврди дека во примерокот постои слаба позитивна корелација меѓу степенот на образование на родителот и примањето биомедицинска терапија која е статистички значајна, односно може да се смета дека корелацијата се однесува и на популацијата од која е земен примерокот ($r=0,201$, $p=0,042$).

2.2. Постои статистички значајна разлика во примањето биомедицинска терапија кај лицата со АСН чии родители се со различно вработување.

Распределбата на фреквенциите во категориите на двете варијабли во рамките на примерокот ($n=103$) е дадена во Табела 18.

Табела 18. Табела на контингенција – дистрибуција на фреквенциите во категориите на варијаблите „вработување на родителот“ и „примање биомедицинска терапија кај лицето со АСН“

		примање биомедицинска терапија кај лицето со АСН							
		не прима		прима една терапија		прима повеќе терапии		вкупно	
		n	%	n	%	n	%	n	%
вработување на родителот	невработен	3	2,91	12	11,65	5	4,85	20	19,42
	повремено вработен (или друго)	4	3,88	6	5,83	1	0,97	11	10,68
	редовно	18	17,48	30	29,13	24	23,3	72	69,9
	вкупно	25	24,27	48	46,6	30	29,13	103	100

За тестирање на оваа хипотеза, спроведен беше Kruskal-Wallis тестот за разлики меѓу рангови (Табела 19.).

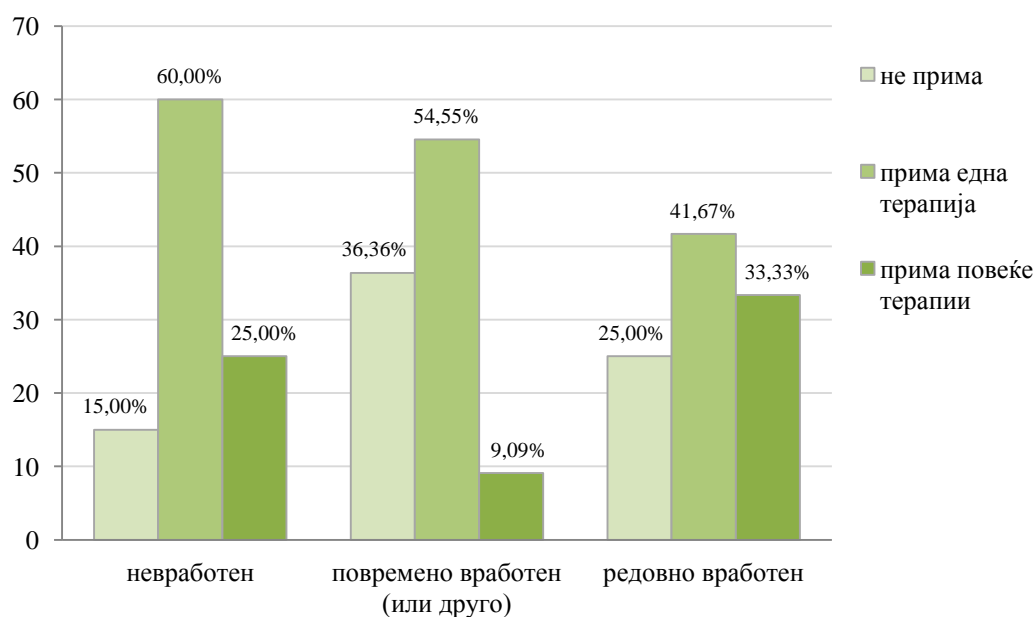
Тестот покажа дека дистрибуцијата на категориите од варијаблата „примање биомедицинска терапија кај лицето со АСН“ не се разликува значајно меѓу категориите на варијаблата „вработување на родителот“, односно, нема статистички значајна разлика меѓу примањето биомедицинска терапија кај децата на родители со различно вработување ($H(2)=2,402$; $p=0,301$). Земањето биомедицинска терапија не е во врска со

вработувањето на родителот. Не се прифаќа истражувачката хипотеза, а се задржува нултата хипотеза.

Табела 19. Вработување на родителот и рангирање на примената на биомедицинската терапија (тест: Kruskal-Wallis)

		n	рангирање на примената на биомедицинска терапија (аритметичка средина на ранговите)	Kruskal - Wallis H	df	p
вработување на родителот	невработен	20	53,78	2,402	2	0,301
	повремено вработен (или друго)	11	39,77			
	редовно вработен	72	53,38			
	вкупно	103				

Од аритметичките средини на ранговите (Табела 19.) се забележува дека кај групата „повремено вработени“ родители, примањето биомедицинска терапија е со понизок ранг во споредба со останатите две групи родители, што може да укажува дека уделот на непримање биомедицинска терапија кај децата на повремено вработени родители е поголем, а на примањето (особено, повеќе биомедицински терапии) е помал, во споредба со другите две групи родители. Тоа може да се забележи и од Слика 35., на која се прикажани процентуалните удели на лицата со АСН во однос на примањето биомедицинска терапија, во секоја од трите групи на вработување на родителите (секоја група е земена како 100%)



Слика 35. Примање биомедицинска терапија кај лицето со АСН во однос на вработувањето на родителот

Сепак, ова не би се сметало за статистички важно, бидејќи со Kruskal-Wallis post-hoc тест се утврди дека забележаната разлика меѓу групата „повремено вработени“ родители и групите на „невработени“ и „редовно вработени“ родители, не е со статистичка значајност ($p=0,178$ и $p=0,129$, соодветно), а, и групата повремено вработени родители е доста помала во однос на останатите.

2.3. Постои статистички значајна разлика во примањето биомедицинска терапија кај лицата со АСН од семејства со различна финансиска состојба.

Распределбата на фреквенциите во категориите на двете варијабли во рамките на примерокот ($n=103$) е дадена во Табела 20.

Табела 20. Табела на контингенција – дистрибуција на фреквенциите во категориите на варијаблите „финансиска состојба на семејството“ и „примање биомедицинска терапија кај лицето со АСН“

		примање биомедицинска терапија кај лицето со АСН							
		не прима		прима една терапија		прима повеќе терапии		вкупно	
		n	%	n	%	n	%	n	%
финансиска состојба на семејството	многу лоша или лоша	1	0,97	9	8,74	7	6,8	17	16,5
	средна	12	11,65	25	24,27	13	12,62	50	48,54
	добра или многу добра	12	11,65	14	13,59	10	9,71	36	34,95
	вкупно	25	24,27	48	46,6	30	29,13	103	100

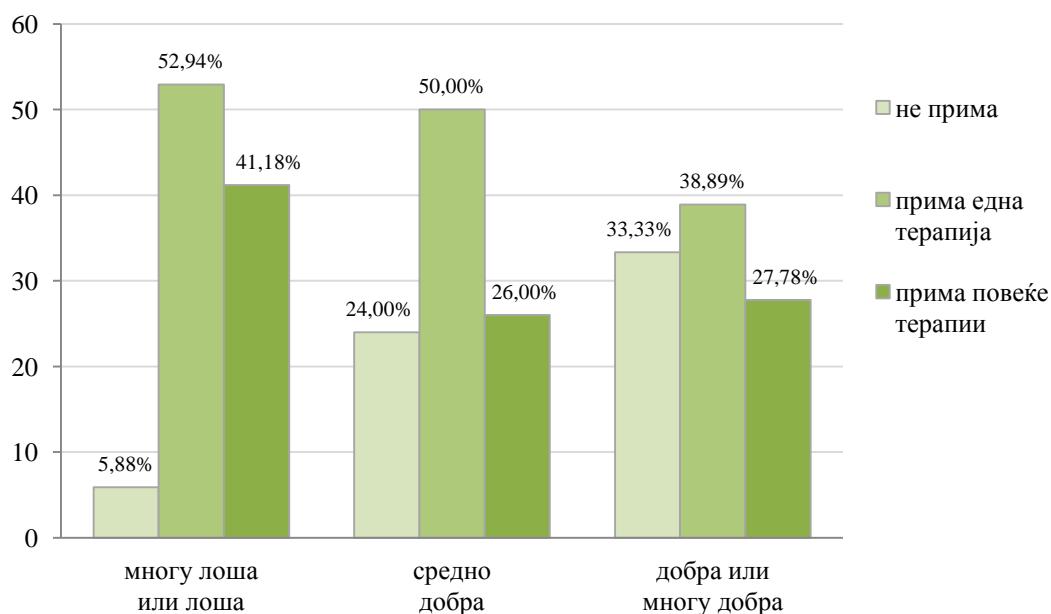
За тестирање на оваа хипотеза, спроведен беше Kruskal-Wallis тестот за разлики меѓу рангови (Табела 21.).

Табела 21. Финансиска состојба на семејството и рангирање на примената на биомедицинската терапија (тест: Kruskal-Wallis)

		n	рангирање на примената на биомедицинска терапија (аритметичка средина на ранговите)	Kruskal - Wallis H	df	p
финансиска состојба на семејството	многу лоша или лоша	17	63,41	3,655	2	0,161
	средно добра	50	50,88			
	добра или многу добра	36	48,17			
вкупно		103				

Тестот покажа дека дистрибуцијата на категориите од варијаблата „примање биомедицинска терапија кај лицето со АСН“ не се разликува значајно меѓу категориите на варијаблата „финансиска состојба на семејството“. Поинаку кажано, нема статистички значајна разлика меѓу примањето биомедицинска терапија кај децата од семејства со различна финансиска состојба ($H(2)=3,655$; $p=0,161$). Земањето биомедицинска терапија не е во врска со финансиската состојба на семејството. Не се прифаќа истражувачката хипотеза, а се задржува нултата хипотеза.

Од аритметичките средини на ранговите (Табела 21.) се забележува дека кај групата семејства со „лоша или многу лоша“ финансиска состојба, примањето биомедицинска терапија е со повисок среден ранг во споредба со останатите две групи семејства, што може да укажува дека уделот на непримање биомедицинска терапија кај децата од семејства со „лоша или многу лоша“ финансиска состојба е помал, а на примањето (една или повеќе терапии) е поголем, во споредба со семејствата со подобра финансиска состојба. Тоа може да се забележи и од Слика 36., која ги прикажува процентуалните удели на лицата со АСН во однос на примањето биомедицинска терапија, во секоја од трите групи според финансиската состојба на семејството (секоја група е земена како 100%).



Слика 36. Примање биомедицинска терапија кај лицето со АСН во однос на финансиската состојба на семејството

Сепак, ова не би се сметало за важно, бидејќи со Kruskal-Wallis post-hoc тест се утврди дека забележаната разлика меѓу групата со „многу лоша или лоша“ финансиска

состојба и групите со „средно добра“ и „добра или многу добра“ финансиска состојба, не е со статистичка значајност ($p=0,107$ и $p=0,062$, соодветно).

Дополнително, користејќи го Spearman-овиот тест за корелација на рангови, се утврди дека во примерокот постои слаба негативна корелација меѓу финансиската состојба на семејството и примањето биомедицинска терапија, но не може да се смета дека таа се однесува и на популацијата од која е земен примерокот, бидејќи корелацијата не е со статистичка значајност ($r=-0,161$, $p=0,105$).

2.4. Постои статистички значајна разлика во примањето биомедицинска терапија кај лицата со АСН од семејства кои живеат во различни населби.

Распределбата на фреквенциите во категориите на двете варијабли во рамките на примерокот ($n=103$) е дадена во Табела 22.

Табела 22. Табела на контингенција – дистрибуција на фреквенциите во категориите на варијаблите „место на живеење на семејството“ и „примање биомедицинска терапија кај лицето со АСН“

		примање биомедицинска терапија кај лицето со АСН							
		не		една терапија		повеќе терапии		вкупно	
		n	%	n	%	n	%	n	%
место на живеење на семејството	село	3	2,91	5	4,85	4	3,88	12	11,65
	приградска населба	2	1,94	6	5,83	5	4,85	13	12,62
	град	20	19,42	37	35,92	21	20,39	78	75,73
	вкупно	25	24,27	48	46,6	30	29,13	103	100

За тестирање на оваа хипотеза, спроведен беше Kruskal-Wallis тестот за разлики меѓу рангови (Табела 23.).

Табела 23. Место на живеење на семејството и рангирање на примената на биомедицинската терапија (тест: Kruskal-Wallis)

		n	рангирање на примената на биомедицинска терапија (аритметичка средина на ранговите)	Kruskal - Wallis H	df	p
место на живеење на семејството	село	12	53,38	1,020	2	0,601
	приградска населба	13	58,88			
	град	78	50,64			
вкупно		103				

Тестот покажа дека дистрибуцијата на категориите од варијаблата „примање биомедицинска терапија кај лицето со АСН“ не се разликува значајно меѓу категориите на варијаблата „место на живеење на семејството“. Со други зборови, нема статистички значајна разлика меѓу примањето биомедицинска терапија кај децата од семејства со различно место на живеење ($H(2)=1,020$; $p=0,601$). Земањето биомедицинска терапија не е во врска со местото на живеење на семејството. Бидејќи нема основа за прифаќање на истражувачката хипотеза, се задржува нултата хипотеза.

Од сличните аритметички средини на ранговите (Табела 23.) на биомедицинската терапија и, следствено, високата вредност „ p “ ($p=0,601$), не беше за очекување да има статистички значајни разлики меѓу кои било две од групите со различно место на живеење. Тоа се потврди со Kruskal-Wallis post-hoc тестот – немаше статистички значајна разлика меѓу кои било две од групите со различно место на живеење („ p “ се движеше од 0,321 до 0,750).

3. Хипотези за примената на *посебните, специјални типови исхрана* кај лицата со АСН во однос на некои карактеристики на нивните родители/семејства

3.1. Постои статистички значајна разлика во примената на посебни, специјални типови исхрана кај лицата со АСН чии родители се со различен степен на образование.

Распределбата на фреквенциите во категориите на двете варијабли во рамките на примерокот ($n=103$) е дадена во Табела 24.

Табела 24. Табела на контингенција – дистрибуција на фреквенциите во категориите на варијаблите „степен на образование на родителот“ и „примање посебна исхрана кај лицето со АСН“

		примање посебна исхрана кај лицето со АСН					
		не		да		вкупно	
		n	%	n	%	n	%
степен на образование на родителот	основно	5	4,85	0	0	5	4,85
	средно или вишо	27	26,21	6	5,83	33	32,04
	најмалку високо	41	39,81	24	23,3	65	63,11
	вкупно	73	70,87	30	29,13	103	100

За тестирање на оваа хипотеза направен беше Fisher-овиот егзактен тест (за табела на контингенција 3x2). Тестот покажа дека дистрибуцијата на категориите од варијаблата „примање посебна исхрана кај лицето со АСН“ не се разликува значајно меѓу категориите на варијаблата „степен на образование на родителот“, односно, нема статистички значајна разлика меѓу примањето посебна исхрана кај лицата со АСН чии родители се со различен степен на образование ($p=0,060$). Примената на посебна исхрана не е во врска со степенот на образование на родителот. Не се прифаќа истражувачката хипотеза и се задржува нултата хипотеза.

Иако добиената вредност „ p “ беше под нивото на сигнификантност (0,05), се направи дополнително тестирање за да се види дали и меѓу кои две (од трите) групи на родители според степенот на образование, постои статистички значајна разлика во однос на примањето посебна исхрана. Направени беа post-hoc Fisher-ови егзактни тестови (за табели на контингенција 2x2) за сите три можни комбинации на две од трите групи на образование, кои не покажаа статистички значајна разлика меѓу ниту еден пар од трите групи – вредноста „ p “ се движеше од 0,067 до 0,570.

3.2. Постои статистички значајна разлика меѓу примената на посебни, специјални типови исхрана кај лицата со АСН чии родители се со различно вработување.

Распределбата на фреквенциите во категориите на двете варијабли во рамките на примерокот ($n=103$) е дадена во Табела 25.

Табела 25. Табела на контингенција – дистрибуција на фреквенциите во категориите на варијаблите „вработување на родителот“ и „примање посебна исхрана кај лицето со АСН“

		примање посебна исхрана кај лицето со АСН				вкупно	
		не		да			
		n	%	n	%	n	%
вработување на родителот	невработен	12	11,65	8	7,77	20	19,42
	повремено вработен (или друго)	9	8,74	2	1,94	11	10,68
	редовно	52	50,49	20	19,42	72	69,9
	вкупно	73	70,87	30	29,13	103	100

За тестирање на оваа хипотеза направен беше Fisher-овиот егзактен тест (за табела на контингенција 3x2). Тестот покажа дека дистрибуцијата на категориите од варијаблата „примање посебна исхрана кај лицето со АСН“ не се разликува значајно

меѓу категориите на варијаблата „вработување на родителот“, или со други зборови, нема статистички значајна разлика меѓу примањето посебна исхрана кај лицата со АСН чии родители имаат различно вработување ($p=0,454$). Не се прифаќа истражувачката хипотеза и се задржува нултата хипотеза.

3.3. Постои статистички значајна разлика меѓу примената на посебни, специјални типови исхрана кај лицата со АСН од семејства со различна финансиска состојба.

Распределбата на фреквенциите во категориите на двете варијабли во рамките на примерокот ($n=103$) е дадена во Табела. 26.

Табела 26. Табела на контингенција – дистрибуција на фреквенциите во категориите на варијаблите „финансиска состојба на семејството“ и „примање посебна исхрана кај лицето со АСН“

		примање посебна исхрана кај лицето со АСН				вкупно	
		не		да			
		n	%	n	%	n	%
финансиска состојба на семејството	многу лоша или лоша	13	12,62	4	3,88	17	16,5
	средна	35	33,98	15	14,56	50	48,54
	добра или многу добра	25	24,27	11	10,68	36	34,95
	вкупно	73	70,87	30	29,13	103	100

За тестирање на оваа хипотеза направен беше Fisher-овиот егзактен тест (за табела на контингенција 3×2). Тестот покажа дека дистрибуцијата на категориите од варијаблата „примање посебна исхрана кај лицето со АСН“ не се разликува значајно меѓу категориите на варијаблата „финансиска состојба на семејството“, односно, нема статистички значајна разлика меѓу примањето посебна исхрана кај лицата со АСН од семејства со различна финансиска состојба ($p=0,916$). Нема аргументи за прифаќање на истражувачката хипотеза и се задржува нултата хипотеза.

3.4. Постои статистички значајна разлика меѓу примената на посебни, специјални типови исхрана кај лицата со АСН од семејства кои живеат во различни населби.

Распределбата на фреквенциите во категориите на двете варијабли во рамките на примерокот ($n=103$) е дадена во Табела 27.

Табела 27. Табела на контингенција – дистрибуција на фреквенциите во категориите на варијаблите „место на живеење на семејството“ и „примање посебна исхрана кај лицето со АСН“

		примање посебна исхрана кај лицето со АСН					
		не		да		вкупно	
		п	%	п	%	п	%
место на живеење на семејството	село	9	8,74	3	2,91	12	11,65
	приградска населба	8	7,77	5	4,85	13	12,62
	град	56	54,37	22	21,36	78	75,73
	вкупно	73	70,87	30	29,13	103	100

За тестирање на оваа хипотеза беше направен Fisher-овиот егзактен тест (за табела на контингенција 3x2). Тестот покажа дека дистрибуцијата на категориите од варијаблата „примање посебна исхрана кај лицето со АСН“ не се разликува значајно меѓу категориите на варијаблата „место на живеење на семејството“, или, поинаку кажано, нема статистички значајна разлика меѓу примањето посебна исхрана кај лицата со АСН кои живеат во различни населби ($p=0,757$). Се отфрла истражувачката хипотеза и се задржува нултата хипотеза.

➤ **Поврзаност и корелација на карактеристиките на лицата со АСН со примената на терапии (медикаментозна терапија, биомедицинска терапија и посебни, специјални типови исхрана) (хипотези 4–6)**

Со цел да се испита дали **примената** на терапии (медикаментозна, биомедицинска и посебни, специјални типови исхрана) кај лицата со АСН е под влијание на одредени нивни демографски и здравствени карактеристики (пол, возраст, степен на тежина на АСН, постоење на други невrorазвојни или невропсихијатриски нарушувања), тествани беа 12 хипотези. Притоа, варијаблите кои се однесуваат на демографските и здравствените карактеристики на лицата со АСН (независни варијабли) и варијаблите кои се однесуваат на примената на терапии кај лицата со АСН (медикаментозна, биомедицинска и посебни, специјални типови исхрана) (зависни варијабли), беа групирани во категории (ординални 1–3, или номинални), на следниов начин:

Варијабли коишто се однесуваат на **демографските и здравствените карактеристики на лицето со АСН**:

- Пол:
 - машки

- женски
- Возраст:
 1. под 8 години
 2. од 8 до 14 години
 3. 15 години и постари
- Степен на тежина на АСН (според проценката на родителот):
 1. многу тежок или тежок
 2. средно тежок
 3. лесен или многу лесен
- Присуство на други невrorазвојни или невропсихијатриски нарушувања:
 1. нема друго нарушување
 2. има едно друго нарушување
 3. има повеќе други нарушувања

Варијабли коишто се однесуваат на ***примената на терапији кај лицето со АСН***:

- Примена на *медикаментозна* терапија:
 1. не прима медикаментозна терапија (лекови)
 2. прима еден лек
 3. прима повеќе лекови
- Примена на *биомедицинска* терапија:
 1. не прима биомедицинска терапија
 2. прима една биомедицинска терапија
 3. прима повеќе биомедицински терапии
- Примена на *посебен, специјален тип исхрана*:
 - прима посебна исхрана
 - не прима посебна исхрана

4. Хипотези за примената на *медикаментозната терапија* кај лицата со АСН во однос на некои нивни демографски и здравствени карактеристики

4.1. Постои статистички значајна разлика во примената на медикаментозна терапија кај лицата со АСН од различен пол.

Распределбата на фреквенциите во категориите на двете варијабли во рамките на примерокот (n=103) е дадена во Табела 28.

Табела 28. Табела на контингенција – дистрибуција на фреквенциите во категориите на варијаблите „пол на лицето со АСН“ и „примање медикаментозна терапија кај лицето со АСН“

		примање медикаментозна терапија кај лицето со АСН							
		не прима		прима еден лек		прима повеќе лекови		вкупно	
		n	%	n	%	n	%	n	%
пол на лицето со АСН	машки	43	41,75	27	26,24	15	14,56	85	82,52
	женски	11	10,68	7	6,8	0	0	18	17,48
	вкупно	54	52,43	34	33,01	15	14,56	103	100

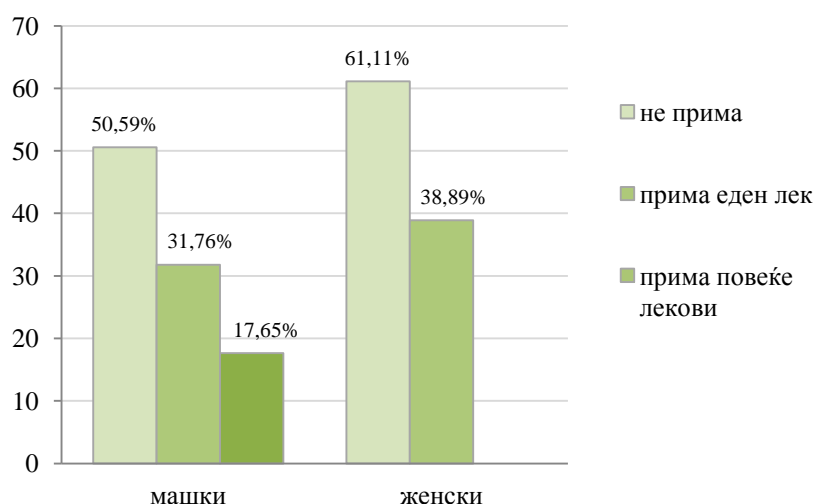
Хипотезата е тестирана со Mann-Whitney U тестот за разлики меѓу зборови на рангови (Табела 29.).

Табела 29. Пол на лицето со АСН и рангирање на примената на медикаментозната терапија (тест: Mann-Whitney)

		n	рангирање на примената на медикаментозната терапија		Mann - Whitney U	Z	p
			аритметичка средина на ранговите	збир на ранговите			
пол на лицето со АСН	машки	85	53,56	4553,00	632,000	-1,278	0,201
	женски	15	44,61	803,00			
	вкупно	103					

Тестот покажа дека дистрибуцијата на категориите од варијаблата „примање медикаментозна терапија кај лицето со АСН“ не се разликува значајно меѓу двете категории на варијаблата „пол на лицето со АСН“, односно, нема статистички значајна разлика меѓу примањето медикаментозна терапија кај лицата со АСН од различен пол ($U=632$; $p=0,201$). Земањето медикаментозна терапија не е во врска со полот на лицето со АСН. Не се прифаќа истражувачката, а се задржува нултата хипотеза.

Од аритметичките средини на ранговите (Табела 29.) се забележува дека кај групата лица со АСН од машки пол, примањето медикаментозна терапија е со повисок ранг од групата од женски пол, што може да укажува дека уделот на непримање медикаментозна терапија кај лицата од машки пол е помал, а на примањето (особено, повеќе лекови) е поголем, во споредба со лицата од женски пол. Слично може да се забележи и од Слика 37.



Слика 37. Примање медикаментозна терапија кај лицата со АСН во однос на нивниот пол

Сепак, иако постои разлика меѓу групите од различен пол во примерокот (машките почесто од женските примаат по повеќе лекови, а женските почесто од машките не примаат никаква медикаментозна терапија), како што покажа Mann-Whitney тестот, таа разлика меѓу половите не е со статистичка значајност ($p=0,201$) и не може со доволна сигурност да се смета дека се однесува и на популацијата од која е земен примерокот.

4.2. Примената на медикаментозна терапија кај лицата со АСН е во корелација со нивната календарска возраст.

Распределбата на фреквенциите во категориите на двете варијабли во рамките на примерокот ($n=103$) е дадена во Табела 30.

Табела 30. Табела на контингенција – дистрибуција на фреквенциите во категориите на варијаблите „возраст на лицето со АСН“ и „примање медикаментозна терапија кај лицето со АСН“

		примање медикаментозна терапија кај лицето со АСН							
		не прима		прима еден лек		прима повеќе лекови		вкупно	
		n	%	n	%	n	%	n	%
возраст на лицето со АСН	под 8 години	14	13,59	15	14,56	3	2,91	32	31,07
	8–14 години	28	27,18	6	5,83	6	5,83	40	38,83
	15 години и постари	12	11,65	13	12,62	6	5,83	31	30,1
	вкупно	54	52,43	34	33,01	15	14,56	103	100

Со цел да се тестира хипотезата, направен беше Spearman-овиот тест за корелација на рангови, на кој му претходеше тестот Kruskal-Wallis за разлики меѓу рангови, за најпрво да се одреди постоење на разлики меѓу возрастните групи.

Тестот Kruskal-Wallis (Табела 31.) покажа дека дистрибуцијата на категориите од варијаблата „примање медикаментозна терапија кај лицето со АСН“ не се разликува значајно меѓу категориите на варијаблата „возраст на лицето со АСН“. Со други зборови, нема статистички значајна разлика меѓу примањето медикаментозна терапија кај лицата со различна возраст ($H(2)=5,683$; $p=0,058$). Според овој резултат, земањето медикаментозна терапија не е во врска со возраста на лицата со АСН.

Табела 31. Возраст на лицето со АСН и рангирање на примената на медикаментозната терапија (тест: Kruskal-Wallis)

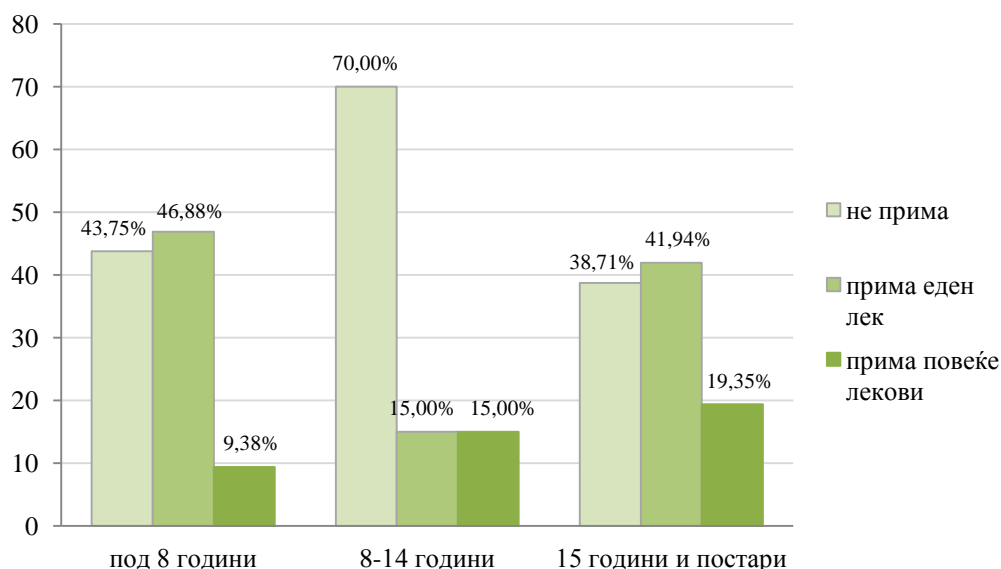
		n	рангирање на примената на медикаментозна терапија	Kruskal - Wallis H	Df	p
			аритметичка средина на ранговите			
возраст на лицето со АСН	под 8 години	32	54,55	5,683	2	0,058
	8–14 години	40	44,38			
	15 години и постари	31	59,38			
вкупно		103				

Од аритметичките средини на ранговите (Табела 31.) се забележуваат разлики во рангирањето на примената на медикаментозната терапија меѓу трите возрастни групи. Кај групата „15 години и постари“ примањето медикаментозна терапија е со највисок среден ранг во споредба со останатите две групи, а тој ранг најмногу се разликува од групата „8–14 години“, кај која примањето медикаментозна терапија е најниско рангирано. Ова и фактот што добиениот резултат за „p“ е многу близок до (но, сепак не под) нивото на значајност, поставено на 0,05, нè наведе да направиме post-hoc тест, кој би можел да покаже постоење на статистички значајна разлика меѓу некои две од трите возрастни групи. Тоа се покажа оправдано, па, така, post-hoc тестот покажа дека статистички значајна разлика во примањето медикаментозна терапија има меѓу возрастните групи „8–14 години“ и „15 години и постари“ ($p=0,022$), но, не и меѓу останатите две комбинации на споредени групи.

Значи, и покрај тоа што Kruskal-Wallis тестот покажа дека генерално, примањето медикаментозна терапија значајно не се разликува меѓу лицата со АСН од различна

возраст ($p=0,058$), попрецизно, статистички значајна разлика има меѓу лицата на возраст „8–14 години“ и „15 години и постари“ ($p=0,022$).

Истово може визуелно да се забележи и од Слика 38., каде што се прикажани процентуалните удели на лицата со АСН во однос на примањето медикаменти, во рамките на трите возрастни групи. Возрасната група „8–14 години“ има највисок процент на лица кои не примаат лекови (70%) наспроти возрасната група „15 години и постари“, во која овој процент е најмал (39%). Исто така, возрасната група „8–14 години“ има најмал процент од сите три групи на лица кои примаат еден или повеќе лекови (30%). Се забележува и дека кај возрасните групи „под 8 години“ и „15 години и постари“, процентот на лицата кои примаат медикаментозна терапија е поголем од оние кои не примаат таква терапија, а интересно е што во возрасната група од 8 до 14 години, тој однос е обратен.



Слика 38. Примање медикаментозна терапија во однос на возраста на лицето со АСН

Впечатливо, повеќе од половина (56%) од децата на возраст под 8 години примаат најмалку еден медикамент; всушност таа (најмладата) возрасна група има изненадувачки високо рангирање на примената на медикаментозна терапија (веднаш под највозрасната група). Затоа, за да се провери дали можеби причината за тоа е во поголемата тежина на АСН токму кај најмладата возрасна група, дополнително беше тестирана поврзаноста на возраста на лицата со АСН со степенот на тежина на АСН, за што беше употребен тестот Kruskal-Wallis (Табела 32.).

Табела 32. Возраст на лицето со АСН и рангирање на степенот на тежина на АСН
(тест: Kruskal-Wallis)

		n	рангирање на степенот на тежина на АСН	Kruskal - Wallis H	df	p
			аритметичка средина на ранговите			
возраст на лицето со АСН	под 8 години	32	53,13	5,16	2	0,076
	8–14 години	40	45,05			
	15 години и постари	31	59,81			
вкупно		103				

Забележливо е дека, иако нема статистички значајна разлика во степенот на тежина на АСН меѓу трите возрасни групи, рангирањето на тежината на АСН добиено со овој тест и рангирањето на примената на медикаментозна терапија (од претходниот Kruskal-Wallis тест) е по ист терк – највозрасната група има највисоко рангирање и на примената на медикаментозна терапија и на тежината на АСН, по неа следува најмладата возрасна група (исто, за двете варијабли), а најмалку медикаментозна терапија користат и најнизок степен на тежина на АСН имаат децата од средната возрасна група (8–14 години). Еднаквото рангирање на користењето медикаменти и тежината на АСН може да укажува на асоцираност на користењето медикаментозна терапија со тежината на АСН (што подолу, во хипотезта 4.3 е тестирано и потврдено).

Потоа, користејќи го Spearman-овиот тест за корелација на рангови, се утврди дека нема корелација меѓу возраста на лицата со АСН и примањето медикаментозна терапија ($r=0,065$, $p=0,517$). Бидејќи со Spearman-овиот тест се утврди непостоење на корелација меѓу возраста на лицата со АСН и примањето медикаментозна терапија, не се прифаќа поставената истражувачка хипотеза.

4.3. Примената на медикаментозна терапија кај лицата со АСН е во корелација со тежината на дефицитите и симптомите на АСН.

Распределбата на фреквенциите во категориите на двете варијабли во рамките на примерокот ($n=103$) е дадена во Табела 33.

Со цел да се тестира хипотезата, направен беше Spearman-овиот тест за корелација на рангови, на кој му претходеше тестот Kruskal-Wallis за разлики меѓу рангови, за најпрво да се одреди постоење на разлики меѓу групите со различен степен на тежина на АСН.

Табела 33. Табела на контингенција – дистрибуција на фреквенциите во категориите на варијаблите „степен на тежина на АСН“ и „примање медикаментозна терапија кај лицето со АСН“

		примање медикаментозна терапија кај лицето со АСН							
		не прима		прима еден лек		прима повеќе лекови		вкупно	
		n	%	n	%	n	%	n	%
степен на тежина на АСН	многу лесен или лесен	26	25,24	8	7,77	4	3,88	38	36,89
	средно тежок	23	22,33	18	17,48	8	7,77	49	47,57
	тежок или многу тежок	5	4,85	8	7,77	3	2,91	16	15,53
	вкупно	54	52,43	34	33,01	15	14,56	103	100

Тестот Kruskal-Wallis (Табела 34.) покажа дека дистрибуцијата на категориите од варијаблата „примање медикаментозна терапија кај лицето со АСН“ се разликува меѓу категориите на варијаблата „тежина на АСН“. Со други зборови, има статистички значајна разлика меѓу примањето медикаментозна терапија кај лицата со различна тежина на АСН ($H(2)=6,249$; $p=0,044$). Земањето медикаментозна терапија е во врска со тежината на АСН.

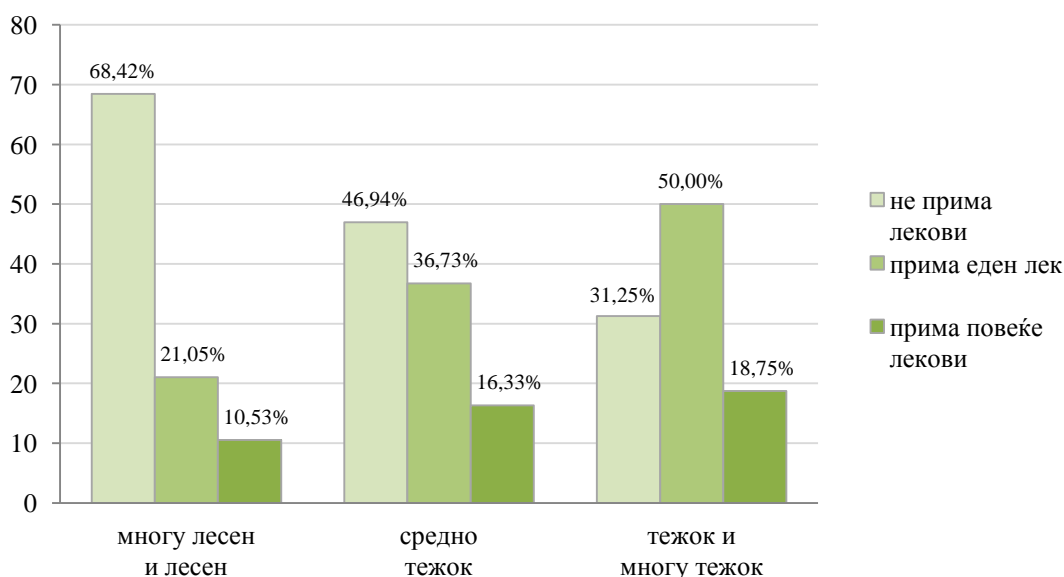
Табела 34. Тежина на АСН и рангирање на примената на медикаментозната терапија (тест: Kruskal-Wallis)

		n	рангирање на примената на медикаментозна терапија	Kruskal - Wallis H	df	p
			аритметичка средина на ранговите			
степен на тежина на АСН	многу лесен или лесен	38	43,97	6,249	2	0,044
	средно тежок	49	54,85			
	тежок или многу тежок	16	62,34			
вкупно		103				

Од аритметичките средини на ранговите (Табела 34.) се забележуваат разликите во рангирањето на примената на медикаментозната терапија меѓу трите групи со различна тежина на АСН, односно прогресивно зголемување на рангирањето со зголемување на тежината на АСН. Така, примањето медикаментозна терапија е со највисок среден ранг кај групата со „тежок или многу тежок“ АСН и тој најмногу се разликува од групата со „многу лесен или лесен“ АСН, кај која примањето медикаментозна терапија е најниско рангирано. Бидејќи тестот Kruskal-Wallis не дава

информација за тоа меѓу кои две (од трите) групи на тежина на АСН точно постои статистички значајна разлика во однос на земањето медикаментозна терапија, направен е post-hoc тест. Тој потврди дека статистички значајна разлика во примањето медикаментозна терапија постои само меѓу групите со „многу лесен или лесен“ и „тежок или многу тежок“ степен на АСН ($p=0,022$).

На Слика 39. се прикажани процентуалните удели на лицата со АСН во однос на примањето медикаменти, во рамките на трите групи со различен степен на тежина на АСН. Од графичкиот приказ се забележува разликата меѓу групите со различен степен на АСН во примањето медикаментозна терапија, како и тоа дека со зголемување на тежината на АСН се зголемува и бројот на применувани медикаменти, а се намалува непримањето медикаментозна терапија.



Слика 39. Примање медикаментозна терапија кај лицето со АСН во однос на степенот на тежина на АСН

Користејќи го Spearman-овиот тест за корелација на рангови, се потврди дека постои статистички значајна слаба позитивна корелација меѓу тежината на АСН и примањето медикаментозна терапија и со доволна сигурност може да се смета дека таа се однесува и на популацијата од која е земен примерокот, бидејќи е постигната статистичка значајност ($r=0,247$, $p=0,012$). Така, се прифаќа истражувачката хипотеза и се отфрла нултата хипотеза.

4.4. Примената на медикаментозна терапија е во корелација со постоењето на други невроразвојни или невропсихијатриски нарушувања кај лицето со АСН.

Од 103-те учесници во истражувањето, одговор на прашањето за присуство и вид на други невроразвојни или невропсихијатриски нарушувања кај нивното дете имаат дадено 98, па, затоа, за тестирање на хипотезата се земено предвид само тие испитаници (n=98).

Распределбата на фреквенциите во категориите на двете варијабли во рамките на примерокот (n=98) е дадена во Табела 35.

Табела 35. Табела на контингенција – дистрибуција на фреквенциите во категориите на варијаблите „други невроразвојни или невропсихијатриски нарушувања“ и „примање медикаментозна терапија кај лицето со АСН“

		примање медикаментозна терапија кај лицето со АСН							
		не прима		прима еден лек		прима повеќе лекови		вкупно	
		n	%	n	%	n	%	n	%
други невроразв. или невропсих. нарушувања	нема	11	11,22	10	10,2	2	20,4	23	23,47
	има едно	31	31,63	12	12,24	8	8,16	51	52,04
	има повеќе	8	8,16	12	12,24	4	4,08	24	24,49
	вкупно	50	51,02	34	34,69	14	14,29	98	100

Со цел да се тестира хипотезата, беше направен Spearman-овиот тест за корелација на рангови, на кој му претходеше тестот Kruskal-Wallis за разлики меѓу рангови, за најпрво да се одреди постоење на разлики меѓу групите кои се разликуваат според постоењето на други невроразвојни или невропсихијатриски нарушувања.

Тестот Kruskal-Wallis (Табела 36.) покажа дека дистрибуцијата на категориите од варијаблата „примање медикаментозна терапија кај лицето со АСН“ не се разликува значајно меѓу категориите на варијаблата „постоење на други невроразвојни или невропсихијатриски нарушувања“. Со други зборови, нема статистички значајна разлика во примањето медикаментозна терапија во однос на постоењето на други такви нарушувања ($H(2)=3,396$; $p=0,183$). Земањето медикаментозна терапија не е во врска со постоењето на други невроразвојни или невропсихијатриски нарушувања кај лицата со АСН.

Табела 36. Присуство на други невроразвојни или невропсихијатриски нарушувања и рангирање на примената на медикаментозната терапија (тест: Kruskal-Wallis)

		n	рангирање на примената на медикаментозната терапија	Kruskal - Wallis H	df	p
			аритметичка средина на ранговите			
други невроразв. или невропсих. нарушувања	нема	23	49,50	3,396	2	0,183
	има едно	51	45,74			
	има повеќе	24	57,50			
вкупно		98				

Од аритметичките средини на ранговите (Табела 36.) се забележуваат одредени разлики во рангирањето на примената на медикаментозната терапија меѓу трите групи. Примањето биомедицинска терапија е највисоко рангирано во групата во која лицата со АСН „имаат повеќе други невроразвојни или невропсихијатриски нарушувања“, со поголема разлика меѓу таа група и останатите две групи: „без“ или со „едно друго“ невроразвојно или невропсихијатриско нарушување, во кои примањето биомедицинска терапија е со понизок (и меѓусебно посличен) среден ранг. Сепак, post-hoc тестот покажа дека разликите меѓу групата со повеќе нарушувања и другите две групи не се со статистичка значајност ($p=0,288$, $p=0,065$).

Користејќи го Spearman-овиот тест за корелација на рангови, се утврди дека во примерокот има слабо позитивна корелација меѓу присуството на други невроразвојни или невропсихијатриски нарушувања и примањето медикаментозна терапија, но таа не е со статистичка значајност ($r=0,111$, $p=0,277$). Затоа, истражувачката хипотеза не се прифаќа и се задржува нултата хипотеза.

5. Хипотези за примената на биомедицинска терапија кај лицата со АСН во однос на некои нивни демографски и здравствени карактеристики

5.1. Постои статистички значајна разлика во примената на биомедицинска терапија кај лицата со АСН од различен пол.

Распределбата на фреквенциите во категориите на двете варијабли во рамките на примерокот ($n=103$) е дадена во Табела 37.

Табела 37. Табела на контингенција – дистрибуција на фреквенциите во категориите на варијаблите „пол на лицето со АСН“ и „примање биомедицинска терапија кај лицето со АСН“

		примање биомедицинска терапија кај лицето со АСН							
		не прима		прима една терапија		прима повеќе терапии		вкупно	
		n	%	n	%	n	%	n	%
пол на лицето со АСН	машки	22	21,36	41	39,81	22	21,36	85	82,52
	женски	3	2,91	7	6,8	8	7,77	18	17,48
	вкупно	25	24,27	48	46,6	30	29,13	103	100

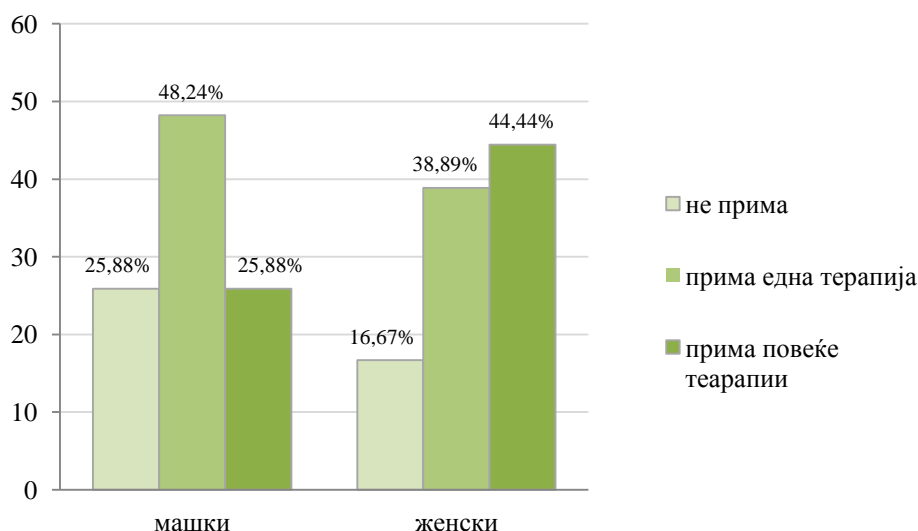
Хипотезата е тестирана со Mann-Whitney U тестот за разлики меѓу зборови на рангови (Табела 38.).

Табела 38. Пол на лицето со АСН и рангирање на примената на биомедицинската терапија (тест: Mann-Whitney)

		n	рангирање на примената на биомедицинската терапија		Mann - Whitney U	Z	p
			аритметичка средина на ранговите	збир на ранговите			
пол на лицето со АСН	машки	85	50,15	4262,50	607,500	-1,475	0,140
	женски	15	60,75	1093,50			
	вкупно	103					

Тестот покажа дека дистрибуцијата на категориите од варијаблата „примање биомедицинска терапија кај лицето со АСН“ не се разликува значајно меѓу двете категории на варијаблата „пол на лицето со АСН“, односно, нема статистички значајна разлика меѓу примањето биомедицинска терапија кај децата со АСН од различен пол ($U=607,5$; $p=0,140$). Земањето биомедицинска терапија не е во врска со полот на лицето со АСН. Не се прифаќа истражувачката хипотеза и се задржува нултата хипотеза.

Од аритметичките средини на ранговите (Табела 38.) се забележува дека кај групата лица со АСН од женски пол, примањето биомедицинска терапија е со повисок ранг од групата од машки пол, што може да укажува дека уделот на непримање биомедицинска терапија кај лицата од женски пол е помал, а на примањето (особено, повеќе биомедицински терапии) е поголем, во споредба со лицата од машки пол. Слично може да се забележи и од Слика 40.



Слика 40. Примање биомедицинска терапија кај лицата со АСН во однос на нивниот пол

Сепак, иако разликата меѓу групите од различен пол во примерокот постои (женските почесто од машките примаат по повеќе биомедицински терапии, а машките почесто од женските не примаат никаква биомедицинска терапија), како што покажа Mann-Whitney тестот, таа разлика меѓу половите не е со статистичка значајност ($p=0,140$) и не може со доволна сигурност да се смета дека се однесува и на популацијата од која е земен примерокот.

5.2. Примената на биомедицинска терапија кај лицата со АСН е во корелација со нивната календарска возраст.

Распределбата на фреквенциите во категориите на двете варијабли во рамките на примерокот ($n=103$) е дадена во Табела 39.

Табела 39. Табела на контингенција – дистрибуција на фреквенциите во категориите на варијаблите „возраст на лицето со АСН“ и „примање биомедицинска терапија кај лицето со АСН“

		примање биомедицинска терапија кај лицето со АСН							
		не прима		прима една терапија		прима повеќе теарапии		вкупно	
		n	%	n	%	n	%	n	%
возраст на лицето со АСН	под 8 години	4	3,88	12	11,65	16	15,53	32	31,07
	8–14 години	11	10,68	23	22,33	6	5,83	40	38,38
	15 години и постари	10	9,71	13	12,62	8	7,77	31	30,1
	вкупно	25	24,27	48	46,6	30	29,13	103	100

Со цел да се тестира хипотезата, направен беше Spearman-овиот тест за корелација на рангови, на кој му претходеше тестот Kruskal-Wallis за разлики меѓу рангови, за најпрво да се одреди постоење на разлики меѓу возрастните групи.

Тестот Kruskal-Wallis (Табела 40.) покажа дека постојат разлики во дистрибуцијата на категориите од варијаблата „примање биомедицинска терапија кај лицето со АСН“ меѓу категориите на варијаблата „возраст на лицето со АСН“. Со други зборови, има статистички значајна разлика меѓу примањето биомедицинска терапија кај лицата со различна возраст ($H(2)=9,495$; $p=0,009$). Со доволна сигурност може да се смета дека земањето биомедицинска терапија е во врска со возраста на лицата со АСН и дека ова се однесува и на популацијата од која е земен примерокот.

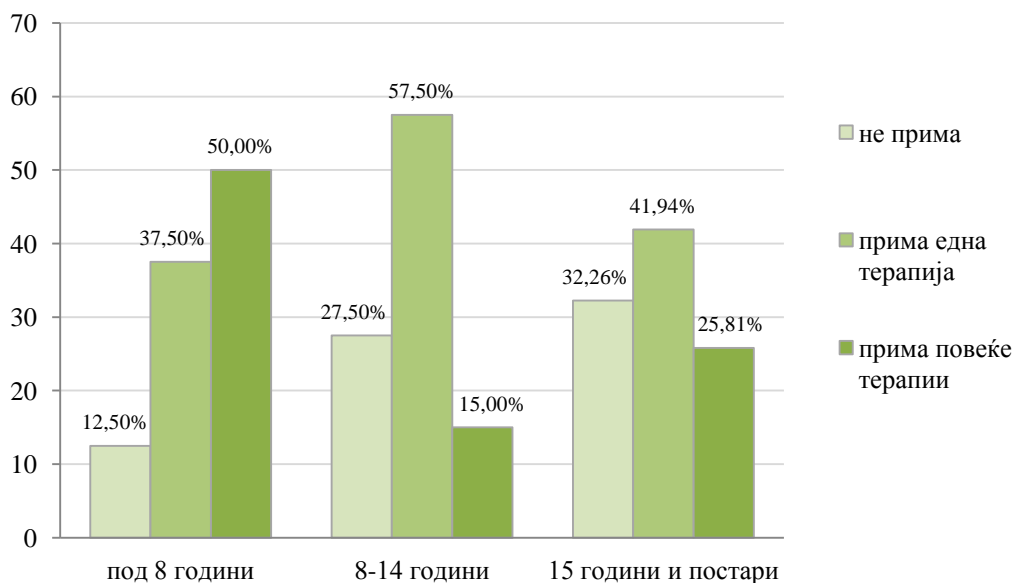
Табела 40. Возраст на лицето со АСН и рангирање на примената на биомедицинска терапија (тест: Kruskal-Wallis)

		n	рангирање на примената на биомедицинска терапија	Kruskal - Wallis H	df	p
			аритметичка средина на ранговите			
возраст на лицето со АСН	под 8 години	32	64,44	9,495	2	0,009
	8–14 години	40	45,31			
	15 години и постари	31	47,79			
вкупно		103				

Од аритметичките средини на ранговите (Табела 40.) се забележува дека примањето биомедицинска терапија е со највисок среден ранг во групата „под 8 години“, многу повисок од рангирањето во останатите две групи. За да се провери значајноста на овие разлики, и бидејќи тестот Kruskal-Wallis не дава информација за тоа точно меѓу кои две (од трите) возрастни групи постои статистички значајна разлика во однос на земањето биомедицинска терапија, направен е post-hoc тест. Тој потврди дека статистички значајна разлика во примањето биомедицинска терапија навистина постои меѓу групата „под 8 години“ и групите „8–14 години“ ($p=0,004$) и „15 години и постари“ ($p=0,017$).

Од Слика 41., каде што се прикажани процентуалните удели на лицата во однос на примањето биомедицинска терапија во рамките на трите возрастни групи, се забележува дека возрастната група „под 8 години“ има најнизок процент на лица кои не примаат биомедицинска терапија (13%) наспроти групите на поголема возраст, кај кои тој процент е поголем (28% и 32%). Исто така, во најмладата возрастна група, половина

од децата (најмногу од трите возрасни групи) примаат повеќе од една биомедицинска терапија.



Слика 41. Примање биомедицинска терапија во однос на возраста на лицето со АСН

Понатаму, користејќи го Spearman-овиот тест за корелација на рангови, се утврди дека постои слаба негативна корелација меѓу возраста на лицето со АСН и примањето биомедицинска терапија ($r=-0,239$) и, бидејќи е постигната статистичка значајност ($p=0,015$), со доволна сигурност може да се смета дека таа се однесува и на популацијата од која е земен примерокот. Се отфрла нултата хипотеза и се прифаќа поставената истражувачка хипотеза.

5.3. Примената на биомедицинска терапија кај лицата со АСН е во корелација со тежината на дефицитите и симптомите на АСН.

Распределбата на фреквенциите во категориите на двете варијабли во рамките на примерокот ($n=103$) е дадена во Табела 41.

Со цел да се тестира хипотезата, направен беше Spearman-овиот тест за корелација на рангови, на кој му претходеше тестот Kruskal-Wallis за разлики меѓу рангови, за најпрво да се одреди постоење на разлики меѓу групите со различен степен на тежина на АСН.

Табела 41. Табела на контингенција – дистрибуција на фреквенциите во категориите на варијаблите „степен на тежина на АСН“ и „примање биомедицинска терапија кај лицето со АСН“

		примање биомедицинска терапија кај лицето со АСН							
		не прима		прима една терапија		прима повеќе терапии		вкупно	
		n	%	n	%	n	%	n	%
степен на тежина на АСН	многу лесен или лесен	8	7,77	22	21,36	8	7,77	38	36,89
	средно тежок	13	12,62	21	20,39	15	14,56	49	47,57
	тежок или многу тежок	4	3,88	5	4,85	7	6,8	16	15,53
вкупно		25	24,27	48	46,6	30	29,13	103	100

Тестот Kruskal-Wallis (Табела 42.) покажа дека дистрибуцијата на категориите од варијаблата „примање биомедицинска терапија кај лицето со АСН“ не се разликува значајно меѓу категориите на варијаблата „тежина на АСН“, односно, нема статистички значајна разлика меѓу примањето биомедицинска терапија кај децата со различна тежина на АСН ($H(2)=0,813$; $p=0,666$). Земањето биомедицинска терапија не е во врска со тежината на АСН.

Табела 42. Тежина на АСН и рангирање на примената на биомедицинската терапија (тест: Kruskal-Wallis)

		n	рангирање на примената на биомедицинската терапија	Kruskal - Wallis H	df	p
			аритметичка средина на ранговите			
степен на тежина на АСН	многу лесен или лесен	38	50,03	0,813	2	0,666
	средно тежок	49	51,76			
	тежок или многу тежок	16	57,44			
вкупно		103				

Од аритметичките средини на ранговите (Табела 42.) се забележуваат одредени разлики во рангирањето на примената на биомедицинската терапија меѓу трите групи со различна тежина на АСН. Кај групата со „тежок или многу тежок“ АСН, примањето биомедицинска терапија е највисоко рангирано, со поголема разлика меѓу таа група и останатите две групи со полесен АСН, во кои примањето биомедицинска терапија е со понизок (и меѓусебно сличен) среден ранг. Сепак, како што покажа тестот, разликите меѓу групите не се со статистичка значајност.

Користејќи го Spearman-овиот тест за корелација на рангови, се утврди дека нема корелација меѓу тежината на АСН и примањето биомедицинска терапија ($r=0,079$, $p=0,429$).

5.4. Примената на биомедицинска терапија е во корелација со постоењето на други невrorазвојни или невропсихијатриски нарушувања.

Од 103-те учесници во истражувањето, одговор на прашањето за присуство и вид на други невrorазвојни или невропсихијатриски нарушувања кај нивното дете имаат дадено 98, па, затоа, за тестирање на хипотезата се земени предвид само тие испитаници ($n=98$).

Распределбата на фреквенциите во категориите на двете варијабли во рамките на примерокот ($n=98$) е дадена во Табела 43.

Табела 43. Табела на контингенција – дистрибуција на фреквенциите во категориите на варијаблите „други невrorазвојни или невропсихијатриски нарушувања“ и „примање биомедицинска терапија кај лицето со АСН“

		примање биомедицинска терапија кај лицето со АСН							
		не прима		прима една терапија		прима повеќе терапии		вкупно	
		n	%	n	%	n	%	n	%
други невrorазв. или невропсих. нарушувања	нема	8	8,16	12	12,24	3	3,06	23	23,47
	има едно	13	13,27	23	23,47	15	15,31	51	52,04
	има повеќе	4	4,08	10	10,2	10	10,2	24	24,49
	вкупно	25	25,51	45	45,92	28	28,57	98	100

Со цел да се тестира хипотезата, беше направен Spearman-овиот тест за корелација на рангови, на кој му претходеше тестот Kruskal-Wallis за разлики меѓу рангови, за најпрво да се одреди постоење на разлики меѓу групите кои се разликуваат според постоењето на други невrorазвојни или невропсихијатриски нарушувања.

Тестот Kruskal-Wallis (Табела 44.) покажа дека дистрибуцијата на категориите од варијаблата „примање биомедицинска терапија кај лицето со АСН“ не се разликува значајно меѓу категориите на варијаблата „постоење други невrorазвојни или невропсихијатриски нарушувања“. Со други зборови, нема статистички значајна разлика во примањето биомедицинска терапија во однос на постоењето на други такви

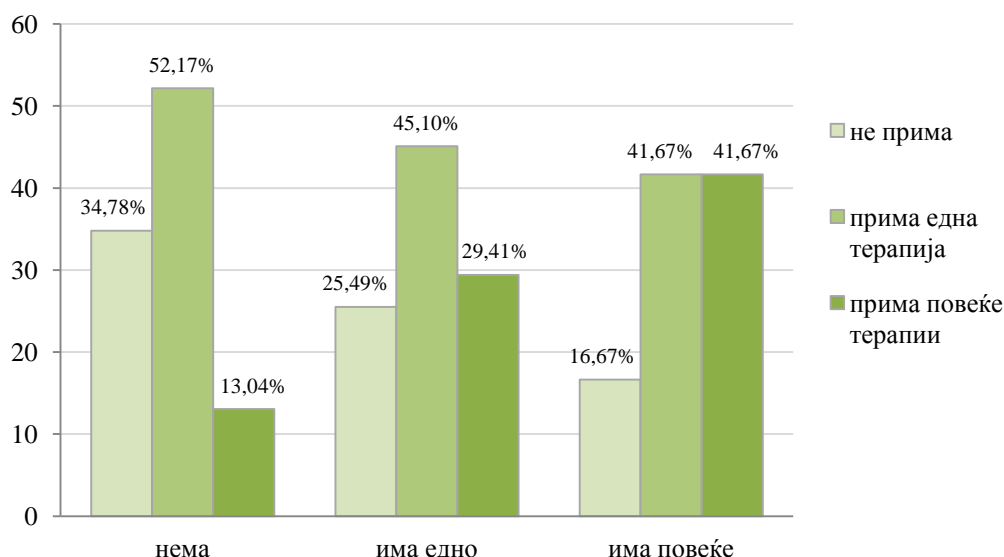
нарушувања ($H(2)=4,757$; $p=0,093$). Земањето биомедицинска терапија не е во врска со постоењето на други такви нарушувања кај лицата со АСН.

Табела 44. Присуство на други невrorазвојни или невропсихијатриски нарушувања и рангирање на примената на биомедицинската терапија (тест: Kruskal-Wallis)

		n	рангирање на примената на биомедицинската терапија	Kruskal - Wallis H	df	p
			аритметичка средина на ранговите			
други невrorазв. или невропсих. нарушувања	нема	23	40,59	4,757	2	0,093
	има едно	51	49,81			
	има повеќе	24	57,38			
	вкупно	98				

Од аритметичките средини на ранговите (Табела 44.) се забележуваат разлики во рангирањето на примената на биомедицинската терапија меѓу трите групи. Кај групата лица со АСН со „повеќе други невrorазвојни или невропсихијатриски нарушувања“ примањето биомедицинска терапија е со највисок среден ранг од трите групи, а најмногу се разликува од групата која „нема други невrorазвојни или невропсихијатриски нарушувања“, кај која примањето биомедицинска терапија е најниско рангирано. Ова и фактот што добиениот резултат за „p“ е блиску до (но, сепак не под) нивото на значајност поставено на 0,05, нè наведе да направиме post-hoc тест, кој би можело да покаже постоење на статистички значајна разлика меѓу некои две од трите возрасни групи. Тоа се покажа оправдано, па така, post-hoc тестот покажа дека статистички значајна разлика во примањето биомедицинска терапија навистина има само меѓу групата лица кои „немаат“ и групата лица кои „имаат повеќе“ други невrorазвојни или невропсихијатриски нарушувања ($p=0,029$).

Слично може визуелно да се забележи и од Слика 42., каде што се прикажани процентуалните удели на лицата со АСН во однос на примањето биомедицинска терапија во рамките на трите групи. Во групата лица кои „немаат“ други нарушувања, има најголем процент лица кои не примаат биомедицинска терапија, а тој опаѓа кон групата со „повеќе други“ невrorазвојни или невропсихијатриски нарушувања. Обратно, примањето повеќе биомедицински терапии е најмало во групата лица кои „немаат“ други нарушувања, а тој процент прогресивно расте кон групата со „повеќе други“ невrorазвојни или невропсихијатриски нарушувања.



Слика 42. Примање биомедицинска терапија кај лицето со АСН во однос на присуството на други невrorазвојни или невропсихијатриски нарушувања

Користејќи го Spearman-овиот тест за корелација на рангови, се потврди дека во примерокот има слаба позитивна корелација меѓу присуството на други невrorазвојни или невропсихијатриски нарушувања и примањето биомедицинска терапија и со доволна сигурност може да се смета дека таа се однесува и на популацијата од која е земен примерокот, бидејќи е постигната статистичка значајност ($r=0,221$, $p=0,029$).

6. Хипотези за примената на посебни, специјални типови исхрана кај лицата со АСН во однос на некои нивни демографски и здравствени карактеристики

6.1. Постои статистички значајна разлика во примената на посебни, специјални типови исхрана кај лицата со АСН од различен пол.

Распределбата на фреквенциите во категориите на двете варијабли во рамките на примерокот ($n=103$) е дадена во Табела 45.

Табела 45. Табела на контингенција – дистрибуција на фреквенциите во категориите на варијаблите „пол на лицето со АСН“ и „примање посебна исхрана кај лицето со АСН“

		примање посебна исхрана кај лицето со АСН					
		не		да		вкупно	
		п	%	п	%	п	%
пол на лицето со АСН	машки	60	58,25	25	24,27	85	82,52
	женски	13	12,62	5	4,85	18	17,48
	вкупно	73	70,87	30	29,13	103	100

Хипотезата е тестирана со Fisher-овиот егзактен тест (за табела на контингенција 2x2). Тестот покажа дека дистрибуцијата на категориите од варијаблата „примање посебна исхрана кај лицето со АСН“ не се разликува меѓу двете категории на варијаблата „пол на лицето со АСН“, или, со други зборови, нема статистички значајна разлика меѓу примањето посебна исхрана кај лицата со АСН од различен пол ($p=1,000$). Земањето посебна исхрана не е во врска со полот на лицето со АСН. Нема основа да се прифати истражувачката хипотеза и се задржува нултата хипотеза.

6.2. Постои статистички значајна разлика во примената на посебни, специјални типови исхрана кај лицата со АСН од различна возраст

Распределбата на фреквенциите во категориите на двете варијабли во рамките на примерокот ($n=103$) е дадена во Табела 46.

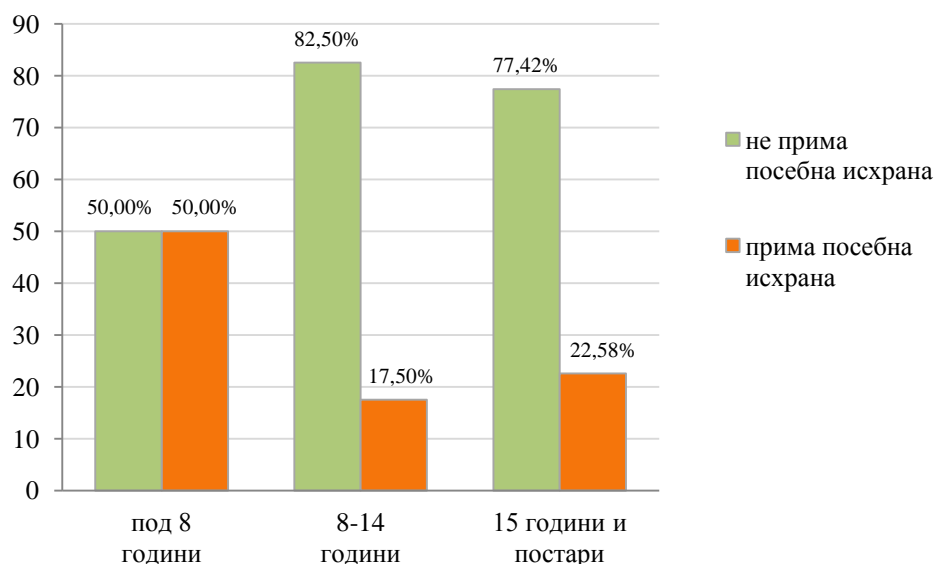
Табела 46. Табела на контингенција – дистрибуција на фреквенциите во категориите на варијаблите „возраст на лицето со АСН“ и „примање посебна исхрана кај лицето со АСН“

		примање посебна исхрана кај лицето со АСН				вкупно	
		не		да			
		n	%	n	%	n	%
возраст на лицето со АСН	под 8 години	16	15,53	16	15,53	32	31,07
	8–14 години	33	32,04	7	6,8	40	38,38
	15 години и постари	24	23,3	7	6,8	31	30,1
	Вкупно	73	70,87	30	29,13	103	100

За тестирање на хипотезата е направен Fisher-овиот егзактен тест (за табела на контингенција 3x2). Тестот покажаа дека дистрибуцијата на категориите од варијаблата „примање посебна исхрана кај лицето со АСН“ се разликува меѓу категориите на варијаблата „возраст на лицето со АСН“ или, со други зборови, има статистички значајна разлика во примената на посебната исхрана кај лицата со АСН од различни возрастни групи ($p=0,009$). Возраста на лицето со АСН влијае на примената на посебни типови исхрана. Се прифаќа истражувачката хипотеза и се отфрла нултата хипотеза.

Бидејќи Fisher-овиот егзактен тест не дава информација за тоа точно меѓу кои две (од трите) возрастни групи на АСН постои статистички значајна разлика во однос на примањето посебна исхрана, направени беа post-hoc Fisher-ови егзактни тестови (за табели на контингенција 2x2) за сите три можни комбинации на две од трите возрастни групи. Овие тестови покажаа дека статистички значајна разлика во примената на

посебна исхрана постои меѓу групата „под 8 години“ и групите „8–14 години“ ($p=0,005$) и „15 години и постари“ ($p=0,036$). Истово може визуелно да се забележи и од Слика 43. Се забележува и дека процентот на лица кои се на посебна исхрана е најголем во најмладата возрасна група (под 8 години) и како што покажаа тестовите, таа разлика со двете повозрасни групи е статистички значајна.



Слика 43. Примање посебна исхрана кај лицето со АСН во однос на неговата возраст

6.3. Постои статистички значајна разлика во примањето посебни, специјални типови исхрана кај лицата со различен степен на тежина на АСН.

Дистрибуцијата на фреквенциите во категориите на двете варијабли во рамките на примерокот ($n=103$) е дадена во Табела 47.

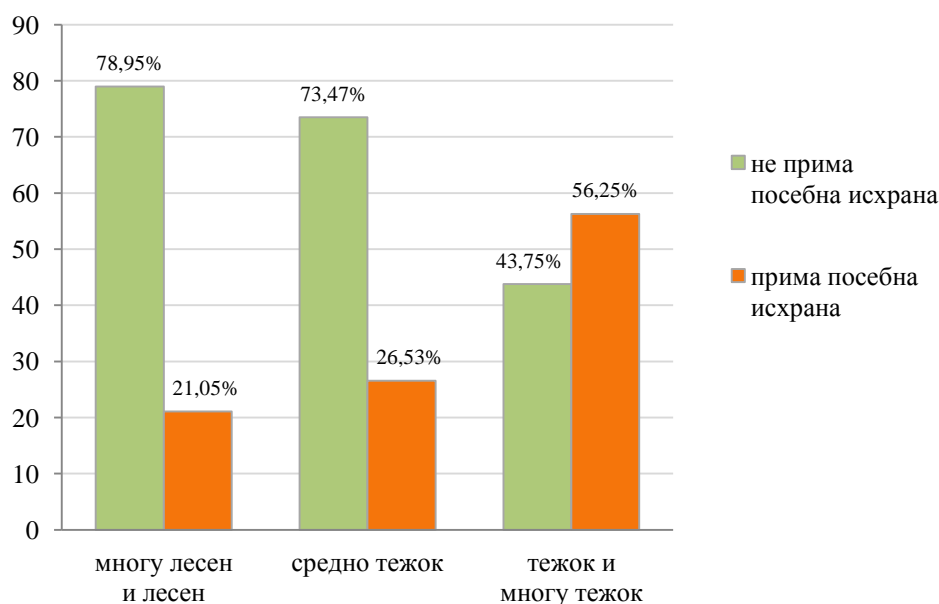
Табела 47. Табела на контингенција – дистрибуција на фреквенциите во категориите на варијаблите „степен на тежина на АСН“ и „примање посебна исхрана кај лицето со АСН“

		примање посебна исхрана кај лицето со АСН				вкупно	
		не		да			
		п	%	п	%	п	%
степен на тежина на АСН	многу лесен или лесен	30	29,13	8	7,77	38	36,89
	средно тежок	36	34,95	13	12,62	49	47,57
	тежок или многу тежок	7	6,8	9	8,74	16	15,53
	вкупно	73	70,87	30	29,13	103	100

За тестирање на хипотезата беше направен Fisher-овиот егзактен тест (за табела на контингенција 3×2) кој покажа дека дистрибуцијата на категориите од варијаблата

„примање посебна исхрана кај лицето со АСН“ се разликува меѓу категориите на варијаблата „степен на тежина на АСН“, или, поинаку кажано, има статистички значајна разлика во примената на посебната исхрана кај лицата со различен степен на тежина на АСН ($p=0,037$). Тежината на симптомите и дефицитите на АСН влијае на примената на посебни типови исхрана. Се прифаќа истражувачката хипотеза и се отфрла нултата хипотеза.

Бидејќи Fisher-овиот егзактен тест не дава информација за тоа точно меѓу кои две (од трите) групи на тежина на АСН постои статистички значајна разлика во однос на примањето посебна исхрана, беа направени post-hoc Fisher-ови егзактни тестови (за табели на контингенција 2×2) за сите три можни комбинации на две од трите групи со различна тежина на АСН. Овие тестови покажаа дека статистички значајна разлика во примената на посебна исхрана постои меѓу групата со „тежок или многу тежок“ степен на АСН и групите „средно тежок“ АСН ($p=0,038$) и „многу лесен или лесен“ степен на АСН ($p=0,022$). Истово може визуелно да се забележи и од Слика 44. Се забележува и дека лицата со „тежок или многу тежок“ АСН во најголем процент од трите групи примаат посебна исхрана, а тој процент кај најлесно засегнатите е најмал.



Слика 44. Примање посебна исхрана кај лицата со АСН во однос на тежината на АСН

6.4 Постои статистички значајна разлика во примената на посебните, специјални типови исхрана меѓу лицата со АСН во однос на постоењето на други невроразвојни или невропсихијатриски нарушувања.

Од 103-те учесници во истражувањето, одговор на прашањето за присуство и вид на други невроразвојни или невропсихијатриски нарушувања имаат дадено 98, па, затоа, за тестирање на хипотезата се земено предвид само тие испитаници (n=98).

Распределбата на фреквенциите во категориите на двете варијабли во рамките на примерокот (n=98) е дадена во Табела 48.

Табела 48. Табела на контингенција – дистрибуција на фреквенциите во категориите на варијаблите „други невроразвојни и невропсихијатриски нарушувања“ и „примање посебна исхрана кај лицето со АСН“

		примање посебна исхрана кај лицето со АСН					
		не		да		вкупно	
		п	%	п	%	п	%
други невроразвојни или невропсихијатриски нарушувања	нема	18	18,37	5	5,1	23	23,47
	има едно	33	33,67	18	18,37	51	52,04
	има повеќе	18	18,37	6	6,12	24	24,49
	вкупно	69	70,41	29	29,59	98	100

Хипотезата е тестирана со Fisher-овиот егзактен тест (за табела на контингенција 3x2). Тестот покажа дека дистрибуцијата на категориите од варијаблата „примање посебна исхрана кај лицето со АСН“ не се разликува меѓу категориите на варијаблата „други невроразвојни или невропсихијатриски нарушувања“ кај лицата со АСН, односно, нема статистички значајна разлика во примањето посебна исхрана во однос на присуството на други невроразвојни или невропсихијатриски нарушувања (p=0,451). Земањето посебна исхрана не е во врска со присуството на други невроразвојни или невропсихијатриски нарушувања. Бидејќи нема основа да се прифати истражувачката хипотеза, се задржува нултата хипотеза.

➤ Поврзаност и корелација на карактеристиките на лицата со АСН со ефикасноста на терапиите (медикаментозна терапија, биомедицинска терапија и посебни, специјални типови исхрана) што тие ги примаат (хипотези 7–9)

Со цел да се испита дали ефикасноста на терапиите (медикаментозна терапија, биомедицинска терапија и посебни, специјални типови исхрана) кај лицата со АСН е под влијание на одредени нивни демографски и здравствени карактеристики (пол,

возраст, степен на тежина на АСН, постоење на други невроразвојни или невропсихијатриски нарушувања), беа тестирани 12 хипотези. Притоа, варијаблите кои се однесуваат на демографските и здравствените карактеристики на лицата со АСН (независни варијабли) и варијаблите кои се однесуваат на ефикасноста на терапиите кај лицата со АСН (медикаментозна, биомедицинска и посебни, специјални типови исхрана) (зависни варијабли), беа групирани во категории (ординални 1–3, или номинални), на следниов начин:

Варијабли коишто се однесуваат на **демографските и здравствените карактеристики на лицето со АСН**:

- Пол:
 - машки
 - женски
- Возраст:
 - 1. под 8 години
 - 2. од 8 до 14 години
 - 3. 15 години и постари
- Степен на тежина на АСН (според проценката на родителот):
 - 1. многу тежок или тежок
 - 2. средно тежок
 - 3. лесен или многу лесен
- Присуство на други невроразвојни или невропсихијатриски нарушувања:
 - 1. нема друго нарушување
 - 2. има едно друго нарушување
 - 3. има повеќе други нарушувања

Варијабли коишто се однесуваат на **ефикасноста на терапиите кај лицето со АСН**:

- Ефикасност на *медикаментозната* терапија:
 - 1. не е ефикасна
 - 2. делумно е ефикасна
 - 3. ефикасна е
- Ефикасност на *биомедицинската* терапија:
 - 1. не е ефикасна
 - 2. делумно е ефикасна
 - 3. ефикасна е
- Ефикасност на *посебните, специјални типови исхрана*:

1. не е ефикасна
2. делумно е ефикасна
3. ефикасна е

7. Хипотези за ефикасноста на *медикаментозната терапија* кај лицата со АСН во однос на некои нивни демографски и здравствени карактеристики

Од вкупниот број испитаници со АСН (n=103), медикаментозна терапија примаат 49. За да се оцени ефикасноста на медикаментозната терапија во хипотезите 7.1–7.3, од нив, предвид беа земени оние (n=48) кои дале мислење за нејзината ефикасност.

Од 103-те учесници во истражувањето, за тестирање на хипотезата 7.4 земени се предвид испитаниците кои дале одговор на прашањето дали нивните деца имаат и кои/колку други невrorазвојни или невропсихијатриски нарушувања (98), а од нив, само оние што навеле дека децата примаат медикаментозна терапија и дале мислење за нејзината ефикасност (n=47).

7.1. Постои статистички значајна разлика во ефикасноста на медикаментозната терапија кај лицата со АСН од различен пол.

Распределбата на фреквенциите во категориите на двете варијабли во рамките на примерокот (n=48) е дадена во Табела 49.

Табела 49. Табела на контингенција – дистрибуција на фреквенциите во категориите на варијаблите „пол на лицето со АСН“ и „ефикасност на медикаментозна терапија кај лицето со АСН“

		ефикасност на медикаментозната терапија кај лицето со АСН							
		не е ефикасна		делумно е ефикасна		ефикасна е		вкупно	
		n	%	n	%	n	%	n	%
пол на лицето со АСН	машки	2	4,17	31	64,58	8	16,67	41	85,42
	женски	1	2,08	4	8,33	2	4,17	7	14,58
	вкупно	3	6,25	35	72,92	10	20,83	48	100

Хипотезата е тестирана со Mann-Whitney U тестот за разлики меѓу зборови на рангови (Табела 50.).

Табела 50. Пол на лицето со АСН и рангирање на ефикасноста на медикаментозната терапија (тест: Mann-Whitney)

		n	рангирање на ефикасноста на медикаментозната терапија		Mann - Whitney U	Z	p
			аритметичка средина на ранговите	збир на ранговите			
пол на лицето со АСН	машки	41	24,46	1003,00	142,000	-0,056	0,955
	женски	7	24,71	173,00			
	вкупно	48					

Тестот покажа дека дистрибуцијата на категориите од варијаблата „ефикасност на медикаментозната терапија кај лицето со АСН“ не се разликува значајно меѓу двете категории на варијаблата „пол на лицето со АСН“, односно, нема статистички значајна разлика во ефикасноста на медикаментозната терапија кај лицата со АСН од различен пол ($U=142$; $p=0,955$). Ефикасноста на медикаментозната терапија не е во врска со полот на лицето со АСН. Се отфрла истражувачката, а се задржува нултата хипотеза.

Од аритметичките средини на ранговите (Табела 50.), навистина се забележува изедначеност во рангирањето на ефикасноста на медикаментозната терапија меѓу групите лица со АСН од машки и женски пол, што се потврдува и од многу високата „p“ вредност ($p=0,955$), т.е. разликите не се статистички значајни.

7.2. Ефикасноста на медикаментозната терапија кај лицата со АСН е во корелација со нивната календарска возраст.

Распределбата на фреквенциите во категориите на двете варијабли во рамките на примерокот ($n=48$) е дадена во Табела 51.

Табела 51. Табела на контингенција – дистрибуција на фреквенциите во категориите на варијаблите „возраст на лицето со АСН“ и „ефикасност на медикаментозната терапија кај лицето со АСН“

		ефикасност на медикаментозната терапија кај лицата со АСН							
		не е ефикасна		делумно е ефикасна		ефикасна е		вкупно	
		n	%	n	%	n	%	n	%
возраст на лицето со АСН	под 8 години	2	4,17	11	22,92	4	8,33	17	35,42
	8–14 години	1	2,08	9	18,75	2	4,17	12	25
	15 години и постари	0	0	15	31,25	4	8,33	19	39,58
	вкупно	3	6,25	35	72,92	10	20,83	48	100

Со цел да се тестира хипотезата, направен беше Spearman-овиот тест за корелација на рангови, на кој му претходеше тестот Kruskal-Wallis за разлики меѓу рангови, за најпрво да се одреди постоење на разлики меѓу возрастните групи.

Тестот Kruskal-Wallis (Табела 52.) покажа дека нема значајна разлика во дистрибуцијата на категориите од варијаблата „ефикасност на медикаментозната терапија кај лицето со АСН“ меѓу категориите на варијаблата „возраст на лицето со АСН“. Со други зборови, нема статистички значајна разлика во ефикасноста на медикаментозната терапија кај лицата со различна возраст ($H(2)=0,454$; $p=0,797$). Ефикасноста на медикаментозната терапија не е во врска со возраста на лицата со АСН.

Табела 52. Возраст на лицето со АСН и рангирање на ефикасноста на медикаментозната терапија (тест: Kruskal-Wallis)

		n	рангирање на ефикасноста на медикаментозната терапија	Kruskal - Wallis H	df	p
			аритметичка средина на ранговите			
возраст на лицето со АСН	под 8 години	17	24,06	0,454	2	0,797
	8–14 години	12	23,17			
	15 години и постари	19	25,74			
вкупно		48				

Од аритметичките средини на ранговите (Табела 52.) се забележуваат мали разлики во средниот ранг на ефикасноста на медикаментозната терапија меѓу трите возрастни групи, што се потврдува и од многу високата „p“ вредност ($p=0,797$) – разликите немаат статистичка значајност.

Понатаму, користејќи го Spearman-овиот тест за корелација на рангови, се утврди дека нема корелација меѓу возраста на лицата со АСН и ефикасноста на медикаментозната терапија ($r=0,071$, $p=0,634$).

7.3. Ефикасноста на медикаментозната терапија кај лицата со АСН е во корелација со тежината на дефицитите и симптомите на АСН

Распределбата на фреквенциите во категориите на двете варијабли во рамките на примерокот ($n=48$) е дадена во Табела 53.

Табела 53. Табела на контингенција – дистрибуција на фреквенциите во категориите на варијаблите „степен на тежина на АСН“ и „ефикасност на медикаментозната терапија кај лицата со АСН“

		ефикасност на медикаментозната терапија кај лицата со АСН							
		не е ефикасна		делумно е ефикасна		ефикасна е		вкупно	
		n	%	n	%	n	%	n	%
степен на тежина на АСН	многу лесен или лесен	1	2,08	6	12,5	5	10,42	12	25
	средно тежок	1	2,08	21	43,75	3	6,25	25	52,08
	тежок или многу тежок	1	2,08	8	16,67	2	4,17	11	22,92
вкупно		3	6,25	35	72,92	10	20,83	48	100

Со цел да се тестира хипотезата, беше направен Spearman-овиот тест за корелација на рангови, на кој му претходеше тестот Kruskal-Wallis за разлики меѓу рангови, за најпрво да се одреди постоење на разлики меѓу групите со различен степен на тежина на АСН.

Тестот Kruskal-Wallis (Табела 54.) покажа дека дистрибуцијата на категориите од варијаблата „ефикасност на медикаментозната терапија кај лицето со АСН“ не се разликува значајно меѓу категориите на варијаблата „степен на тежина на АСН“. Со други зборови, нема статистички значајна разлика во ефикасноста на медикаментозната терапија кај лицата со различен степен на тежина на АСН ($H(2)=2,504$; $p=0,286$). Ефикасноста на медикаментозната терапија не е во врска со тежината на АСН.

Табела 54. Степен на тежина на АСН и рангирање на ефикасноста на медикаментозната терапија (тест: Kruskal-Wallis)

		n	рангирање на ефикасноста на медикаментозната терапија	Kruskal - Wallis H	df	p
			аритметичка средина на ранговите			
степен на тежина на АСН	многу лесен или лесен	12	28,79	2,504	2	0,286
	средно тежок	25	22,94			
	тежок или многу тежок	11	23,36			
вкупно		48				

Од аритметичките средини на ранговите (Табела 54.) се забележуваат одредени разлики во рангирањето на ефикасноста на медикаментозната терапија меѓу трите групи со различен степен на тежина на АСН, а повпечатлива е разликата меѓу групата со „многу лесен или лесен“ степен на АСН и останатите две групи, кои се со речиси

изедначено (и нешто пониско) рангирање на примената на медикаментозната терапија. Сепак, направениот post-hoc тест покажа дека разликата меѓу групата со „многу лесен или лесен“ степен на АСН и останатите две групи не достигнува статистичка значајност ($p=0,125$, $p=0,232$).

Користејќи го Spearman-овиот тест за корелација на рангови, се утврди дека во примерокот има слаба негативна корелација меѓу тежината на АСН и ефикасноста на медикаментозната терапија, но таа корелација не е со статистичка значајност ($r=-0,181$, $p=0,220$).

7.4. Постои статистички значајна разлика во ефикасноста на медикаментозната терапија меѓу лицата со АСН во однос на постоењето на други невроразвојни или невропсихијатриски нарушувања.

Распределбата на фреквенциите во категориите на двете варијабли во рамките на примерокот ($n=47$) е дадена во Табела 55.

Табела 55. Табела на контингенција – дистрибуција на фреквенциите во категориите на варијаблите „други невроразвојни или невропсихијатриски нарушувања“ и „ефикасност на медикаментозната терапија кај лицата со АСН“

		ефикасност на медикаментозната терапија кај лицата со АСН							
		не е ефикасна		делумно е ефикасна		ефикасна е		вкупно	
		n	%	n	%	n	%	n	%
други невроразв. или невропсих. нарушувања	нема	0	0	10	21,28	2	4,26	12	25,53
	има едно	2	4,26	13	27,66	4	8,51	19	40,43
	има повеќе	1	2,13	11	23,4	4	8,51	16	34,04
	вкупно	3	6,38	34	72,34	10	21,2	47	100

За тестирање на оваа хипотеза, беше спроведен Kruskal-Wallis тестот за разлики меѓу рангови (Табела 56.).

Тестот Kruskal-Wallis покажа дека дистрибуцијата на категориите од варијаблата „ефикасност на медикаментозната терапија кај лицата со АСН“ не се разликува значајно меѓу категориите на варијаблата „други невроразвојни или невропсихијатриски нарушувања“. Со други зборови, нема статистички значајна разлика во ефикасноста на медикаментозната терапија во однос на постоењето на други невроразвојни или невропсихијатриски нарушувања ($H(2)=0,212$; $p=0,899$). Ефикасноста на медикаментозна терапија не е во врска со присуството на други невроразвојни или невропсихијатриски нарушувања кај лицата со АСН.

Табела 56. Присуство на други невроразвојни или невропсихијатриски нарушувања и рангирање на ефикасноста на медикаментозната терапија (тест: Kruskal-Wallis)

		n	рангирање на ефикасноста на медикаментозната терапија	Kruskal - Wallis H	df	p
			аритметичка средина на ранговите			
други невроразв. или невропсих. нарушувања	нема	12	24,17	0,212	2	0,899
	има едно	19	23,18			
	има повеќе	16	24,84			
	вкупно	47				

Од аритметичките средини на ранговите (Табела 56.) се забележува изедначеност, односно непостоење впечатлива разлика во рангирањето на ефикасноста на медикаментозната терапија меѓу трите групи лица со АСН, што се потврдува и од многу високата „p“ вредност ($p=0,899$), односно таквите минимални разлики не се со статистичка значајност.

Користејќи го Spearman-овиот тест за корелација на рангови, се утврди дека нема корелација меѓу присуството на други невроразвојни или невропсихијатриски нарушувања и ефикасноста на медикаментозната терапија ($r=0,032$, $p=0,829$).

8. Хипотези за ефикасноста на биомедицинската терапија кај лицата со АСН во однос на некои нивни демографски и здравствени карактеристики

Од вкупниот број испитаници со АСН ($n=103$), биомедицинска терапија примаат 78. За да се оцени ефикасноста на биомедицинската терапија во хипотезите 8.1–8.3, од овие 78 испитаници, предвид беа земени оние ($n=77$) кои дале мислење за нејзината ефикасност.

Од 103-те учесници во истражувањето, за тестирање на хипотезата 8.4 земени се предвид испитаниците кои дале одговор на прашањето дали нивните деца имаат и кои/колку други невроразвојни или невропсихијатриски нарушувања (98), а од нив, само оние што навеле дека децата примат биомедицинска терапија и дале мислење за нејзината ефикасност ($n=72$).

8.1. Постои статистички значајна разлика во ефикасноста на биомедицинската терапија кај лицата со АСН од различен пол.

Распределбата на фреквенциите во категориите на двете варијабли во рамките на примерокот ($n=77$) е дадена во Табела 57.

Табела 57. Табела на контингенција – дистрибуција на фреквенциите во категориите на варијаблите „пол на лицето со АСН“ и „ефикасност на биомедицинската терапија кај лицето со АСН“

		ефикасност на биомедицинската терапија кај лицето со АСН							
		не е ефикасна		делумно е ефикасна		ефикасна е		вкупно	
		n	%	n	%	n	%	n	%
пол на лицето со АСН	машки	4	5,19	40	51,95	18	23,38	62	80,52
	женски	1	1,3	9	11,69	5	6,49	15	19,48
	вкупно	5	6,49	49	63,64	23	29,87	77	100

Хипотезата е тестирана со Mann-Whitney U тестот за разлики меѓу зборови на рангови (Табела 58).

Табела 58. Пол на лицето со АСН и рангирање на ефикасноста на биомедицинската терапија (тест: Mann-Whitney)

		n	рангирање на ефикасноста на биомедицинската терапија		Mann - Whitney U	Z	p
			аритметичка средина на ранговите	збир на ранговите			
пол на лицето со АСН	машки	62	38,71	2400,00	447,000	-0,274	0,784
	женски	15	40,20	603,00			
	вкупно	77					

Тестот покажа дека дистрибуцијата на категориите од варијаблата „ефикасност на биомедицинската терапија кај лицето со АСН“ не се разликува значајно меѓу двете категории на варијаблата „пол на лицето со АСН“, односно, нема статистички значајна разлика во ефикасноста на биомедицинската терапија кај лицата со АСН од различен пол ($U=447$; $p=0,784$). Ефикасноста на биомедицинската терапија не е во врска со полот на лицето со АСН. Нема основа за прифаќање на истражувачката хипотеза, па, затоа, се задржува нултата хипотеза.

Од аритметичките средини на ранговите (Табела 58.), навистина се забележува изедначеност во рангирањето на ефикасноста на биомедицинската терапија меѓу

групите лица со АСН од машки и женски пол. Ова и многу високата „p“ вредност (p=0,784) укажува дека разликите не се статистички значајни.

8.2. Ефикасноста на биомедицинската терапија кај лицата со АСН е во корелација со нивната календарска возраст.

Распределбата на фреквенциите во категориите на двете варијабли во рамките на примерокот (n=77) е дадена во Табела 59.

Табела 59. Табела на контингенција – дистрибуција на фреквенциите во категориите на варијаблите „возраст на лицето со АСН“ и „ефикасност на биомедицинската терапија кај лицето со АСН“

		ефикасност на биомедицинската терапија кај лицето со АСН							
		не е ефикасна		делумно е ефикасна		ефикасна е		вкупно	
		n	%	n	%	n	%	n	%
возраст на лицето со АСН	под 8 години	3	3,9	17	22,08	8	10,39	28	36,36
	8-14 години	1	1,3	18	23,38	9	11,69	28	36,36
	15 години и постари	1	1,3	14	18,18	6	7,79	21	27,27
	вкупно	5	6,49	49	63,64	23	29,87	77	100

Со цел да се тестира хипотезата, беше направен Spearman-овиот тест за корелација на рангови, на кој му претходеше тестот Kruskal-Wallis за разлики меѓу рангови, за најпрво да се одреди постоење на разлики меѓу возрастните групи.

Табела 60. Возраст на лицето со АСН и рангирање на ефикасноста на биомедицинска терапија (тест: Kruskal-Wallis)

		n	рангирање на ефикасноста на биомедицинската терапија	Kruskal - Wallis H	df	p
			аритметичка средина на ранговите			
возраст на лицето со АСН	под 8 години	28	37,39	0,404	2	0,817
	8–14 години	28	40,61			
	15 години и постари	21	39,00			
вкупно		77				

Тестот Kruskal-Wallis (Табела 60.) покажа дека нема значајна разлика во дистрибуцијата на категориите од варијаблата „ефикасност на биомедицинската терапија кај лицето со АСН“ меѓу категориите на варијаблата „возраст на лицето со

АСН“. Со други зборови, нема статистички значајна разлика во ефикасноста на биомедицинска терапија кај лицата со различна возраст ($H(2)=0,404$; $p=0,817$). Ефикасноста на биомедицинската терапија не е во врска со возраста на лицата со АСН.

Од аритметичките средини на ранговите (Табела 60.) се забележуваат мали разлики во средниот ранг на ефикасноста на биомедицинската терапија меѓу трите возрасни групи, што се потврдува и од многу високата „p“ вредност ($p=0,817$), т.е. разликите се статистички незначајни.

Понатаму, користејќи го Spearman-овиот тест за корелација на рангови, се утврди дека нема корелација меѓу возраста на лицата со АСН и ефикасноста на биомедицинската терапија ($r=0,042$, $p=0,719$).

8.3. Ефикасноста на биомедицинската терапија кај лицата со АСН е во корелација со тежината на дефицитите и симптомите на АСН

Дистрибуцијата на фреквенциите во категориите на двете варијабли во рамките на примерокот ($n=77$) е дадена во Табела 61.

Табела 61. Табела на контингенција – дистрибуција на фреквенциите во категориите „степен на тежина на АСН“ и „ефикасност на биомедицинската терапија кај лицето со АСН“

		ефикасност на биомедицинската терапија кај лицето со АСН							
		не е ефикасна		делумно е ефикасна		ефикасна е		вкупно	
		n	%	n	%	n	%	n	%
степен на тежина на АСН	многу лесен или лесен	2	2,6	16	20,78	12	15,58	30	38,96
	средно тежок	3	3,9	23	29,87	9	11,69	35	45,45
	тежок или многу тежок	0	0	10	12,99	2	2,6	12	15,58
вкупно		5	6,49	49	63,64	23	29,87	77	100

Со цел да се тестира хипотезата, беше направен Spearman-овиот тест за корелација на рангови, на кој му претходеше тестот Kruskal-Wallis за разлики меѓу рангови, за најпрво да се одреди постоење на разлики меѓу групите со различен степен на тежина на АСН.

Тестот Kruskal-Wallis (Табела 62.) покажа дека дистрибуцијата на категориите од варијаблата „ефикасност на биомедицинската терапија кај лицето со АСН“ не се разликува значајно меѓу категориите на варијаблата „степен на тежина на АСН“. Со други зборови, нема статистички значајна разлика во ефикасноста на биомедицинската

терапија кај лицата со различна тежина на АСН ($H(2)=1,801$; $p=0,406$). Ефикасноста на биомедицинската терапија не е во врска со тежината на АСН.

Табела 62. Степен на тежина на АСН и рангирање на ефикасноста на биомедицинската терапија (тест: Kruskal-Wallis)

		n	рангирање на ефикасноста на биомедицинската терапија	Kruskal - Wallis H	df	p
			аритметичка средина на ранговите			
степен на тежина на АСН	многу лесен или лесен	30	42,60	1,801	2	0,406
	средно тежок	35	36,94			
	тежок или многу тежок	12	36,00			
вкупно		77				

Од аритметичките средини на ранговите (Табела 62.) се забележуваат одредени разлики во рангирањето на ефикасноста на биомедицинската терапија меѓу трите групи со различен степен на тежина на АСН, а повпечатлива е разликата меѓу групата со „многу лесен или лесен“ степен на АСН и останатите две групи, кои се со речиси изедначено (и нешто пониско) рангирање на примената на биомедицинската терапија. Сепак, направениот post-hoc тест покажа дека разликата меѓу групата со „многу лесен или лесен“ степен на АСН и останатите две групи нема статистичка значајност ($p=0,230$, $p=0,207$).

Користејќи го Spearman-овиот тест за корелација на рангови, се утврди дека во примерокот има слаба негативна корелација меѓу тежината на АСН и ефикасноста на биомедицинската терапија, но таа корелација не е со статистичка значајност ($r=-0,147$, $p=0,201$).

8.4. Постои статистички значајна разлика во ефикасноста на биомедицинската терапија меѓу лицата со АСН во однос на постоењето на други невроразвојни или невропсихијатриски нарушувања.

Распределбата на фреквенциите во категориите на двете варијабли во рамките на примерокот ($n=72$) е дадена во Табела 63.

Табела 63. Табела на контингенција – дистрибуција на фреквенциите во категориите на варијаблите „други невrorазвојни или невropсихијатриски нарушувања“ и „ефикасност на биомедицинската терапија кај лицата со АСН“

		ефикасност на биомедицинската терапија кај лицата со АСН							
		не е ефикасна		делумно е ефикасна		ефикасна е		вкупно	
		n	%	n	%	n	%	n	%
други невrorазв. или невropсих. нарушувања	нема	1	1,39	9	12,5	4	5,56	14	19,44
	има едно	3	4,17	26	36,11	9	12,5	38	52,78
	има повеќе	1	1,39	12	16,67	7	9,72	20	27,78
вкупно		5	6,94	47	65,28	20	27,78	72	100

За тестирање на оваа хипотеза, беше спроведен Kruskal-Wallis тестот за разлики меѓу рангови (Табела 64.).

Табела 64. Присуство на други невrorазвојни или невropсихијатриски нарушувања и рангирање на ефикасноста на биомедицинската терапија (тест: Kruskal-Wallis)

		n	рангирање на ефикасноста на биомедицинската терапија		Kruskal - Wallis H	df	p
			аритметичка средина на ранговите				
други невrorазв. или невropсих. нарушувања	нема	14	36,71		0,885	2	0,643
	има едно	38	34,88				
	има повеќе	20	39,42				
вкупно		72					

Тестот Kruskal-Wallis покажа дека дистрибуцијата на категориите од варијаблата „ефикасност на биомедицинската терапија кај лицата со АСН“ не се разликува значајно меѓу категориите на варијаблата „други невrorазвојни или невropсихијатриски нарушувања“. Со други зборови, нема статистички значајна разлика во ефикасноста на биомедицинската терапија во однос на постоењето на други невrorазвојни или невropсихијатриски нарушувања ($H(2)=0,885$; $p=0,643$). Ефикасноста на биомедицинската терапија не е во врска со постоењето на други невrorазвојни или невropсихијатриски нарушувања кај лицата со АСН.

Од аритметичките средини на ранговите (Табела 64.) се забележува изедначеност, односно непостоење впечатлива разлика во рангирањето на ефикасноста на биомедицинската терапија меѓу трите групи лица со АСН, што се потврдува и од високата „p“ вредност ($p=0,643$). Постоечките мали разлики се статистички незначајни.

Користејќи го Spearman-овиот тест за корелација на рангови, се утврди дека нема корелација меѓу присуството на други невrorазвојни или невропсихијатриски нарушувања и ефикасноста на биомедицинската терапија ($r=0,069$; $p=0,567$).

9. Хипотези за ефикасноста на посебните, специјални типови исхрана кај лицата со АСН во однос на некои нивни демографски и здравствени карактеристики

Од вкупниот број испитаници со АСН ($n=103$), на посебна исхрана се 30. За да се оцени ефикасноста на посебната исхрана, од овие 30 испитаници во хипотезите 9.1–9.3, предвид беа земени оние (27) кои дале мислење за нејзината ефикасност.

Од 103-те учесници во истражувањето, за тестирање на хипотезата 9.4 земени се предвид испитаниците кои дале одговор на прашањето дали нивните деца имаат и кои/колку други невrorазвојни или невропсихијатриски нарушувања (98), а од нив, само оние што навеле дека децата примат посебна исхрана и дале мислење за нејзината ефикасност ($n=26$).

9.1. Постои статистички значајна разлика во ефикасноста на примената на посебните, специјални типови исхрана кај лицата со АСН од различен пол.

Распределбата на фреквенциите во категориите на двете варијабли во рамките на примерокот ($n=27$) е дадена во Табела 65.

Табела 65. Табела на контингенција – дистрибуција на фреквенциите во категориите на варијаблите „пол на лицето со АСН“ и „ефикасност на посебната исхрана кај лицето со АСН“

		ефикасност на посебната исхрана кај лицето со АСН							
		не е ефикасна		делумно е ефикасна		ефикасна е		вкупно	
		n	%	n	%	n	%	n	%
пол на лицето со АСН	машки	1	3,7	11	40,74	10	37,04	22	81,48
	женски	1	3,7	2	7,41	2	7,41	5	18,52
	вкупно	2	7,41	13	48,15	12	44,44	27	100

Хипотезата е тестирана со Mann-Whitney U тестот за разлики меѓу зборови на рангови (Табела 66.).

Табела 66. Пол на лицето со АСН и рангирање на ефикасноста на посебната исхрана
(тест: Mann-Whitney)

		n	рангирање на ефикасноста на посебната исхрана		Mann - Whitney U	Z	p
			аритметичка средина на ранговите	збир на ранговите			
пол на лицето со АСН	машки	22	14,34	315,50	47,500	-0,523	0,650
	женски	5	12,50	62,50			
	вкупно	27					

Тестот покажа дека дистрибуцијата на категориите од варијаблата „ефикасност на посебната исхрана кај лицето со АСН“ не се разликува значајно меѓу двете категории на варијаблата „пол на лицето со АСН“, односно, нема статистички значајна разлика меѓу ефикасноста на посебната исхрана кај лицата со АСН од различен пол ($U=47,5$; $p=0,650$). Ефикасноста на посебната исхрана не е во врска со полот на лицето со АСН. Нема основа за прифаќање на истражувачката хипотеза, па, затоа, се задржува нултата хипотеза.

Од аритметичките средини на ранговите (Табела 66.), навистина се забележува мала разлика во рангирањето на ефикасноста на посебната исхрана меѓу групите лица со АСН од машки и женски пол, што се потврдува и од високата вредност на „p“ ($p=0,650$) – разликите се без статистичка значајност.

9.2. Ефикасноста на посебните, специјални типови исхрана кај лицата со АСН е во корелација со нивната календарска возраст.

Распределбата на фреквенциите во категориите на двете варијабли во рамките на примерокот ($n=27$) е дадена во Табела 67.

Табела 67. Табела на контингенција – дистрибуција на фреквенциите во категориите на варијаблите „возраст на лицето со АСН“ и „ефикасност на посебната исхрана кај лицето со АСН“

		ефикасност на посебната исхрана кај лицето со АСН							
		не е ефикасна		делумно е ефикасна		ефикасна е		вкупно	
		n	%	n	%	n	%	n	%
возраст на лицето со АСН	под 8 години	2	7,41	8	29,63	5	18,52	15	55,56
	8–14 години	0	0	3	11,11	3	11,11	6	22,22
	15 години и постари	0	0	2	7,41	4	14,81	6	22,22
	вкупно	2	7,41	13	48,15	12	44,44	27	100

Со цел да се тестира хипотезата, беше направен Spearman-овиот тест за корелација на рангови, на кој му претходеше тестот Kruskal-Wallis за разлики меѓу рангови, за најпрво да се одреди постоење на разлики меѓу возрастните групи.

Тестот Kruskal-Wallis (Табела 68.) покажа дека дистрибуцијата на категориите од варијаблата „ефикасност на посебната исхрана кај лицето со АСН“ не се разликува значајно меѓу категориите на варијаблата „возраст на лицето со АСН“. Со други зборови, нема статистички значајна разлика во ефикасноста на посебната исхрана кај лицата со различна возраст ($H(2)=2,505$; $p=0,286$). Ефикасноста на посебната исхрана не е во врска со возраста на лицето со АСН.

Табела 68. Возраст на лицето со АСН и рангирање на ефикасноста на посебната исхрана (тест: Kruskal-Wallis)

		n	рангирање на ефикасноста на посебната исхрана	Kruskal - Wallis H	df	p
			аритметичка средина на ранговите			
возраст на лицето со АСН	под 8 години	15	12,17	2,505	2	0,286
	8–14 години	6	15,25			
	15 години и постари	6	17,33			
Вкупно		27				

Од аритметичките средини на ранговите (Табела 68.) се забележува одредна разлика во рангирањето на ефикасноста на посебната исхрана меѓу различните возрастни групи на лица со АСН (рангирањето расте од најмладата кон најстарата возрастна група). Сепак, со примена на post-hoc тест се утврди дека ниту разликата меѓу овие две групи (која е најголема меѓу две од трите групи) не достигнува статистичка значајност ($p=0,132$).

Користејќи го Spearman-овиот тест за корелација на рангови, се утврди дека во примерокот има умерено силна позитивна корелација меѓу тежината на АСН и ефикасноста на посебната исхрана ($r=0,310$), но, таа не е со статистичка значајност ($p=0,115$), поради што не може со доволна сигурност да се смета дека се однесува и на популацијата од која е земен примерокот.

9.3. Ефикасноста на посебните, специјални типови исхрана е во корелација со тежината на дефицитите и симптомите на АСН

Дистрибуцијата на фреквенциите во категориите на двете варијабли во рамките на примерокот ($n=27$) е дадена во Табела 69.

Табела 69. Табела на контингенција – дистрибуција на фреквенциите во категориите на варијаблите „степен на тежина на АСН“ и „ефикасност на посебната исхрана кај лицата со АСН“

		ефикасност на посебната исхрана кај лицата со АСН							
		не е ефикасна		делумно е ефикасна		ефикасна е		вкупно	
		n	%	n	%	n	%	n	%
степен на тежина на АСН	многу лесен или лесен	0	0	3	11,11	3	11,11	6	22,22
	средно тежок	1	3,7	7	25,93	5	18,52	13	48,15
	тежок или многу тежок	1	3,7	3	11,11	4	14,81	8	29,63
	вкупно	2	7,4	13	48,15	12	44,44	27	100

Со цел да се тестира хипотезата, беше направен Spearman-овиот тест за корелација на рангови, на кој му претходеше тестот Kruskal-Wallis за разлики меѓу рангови, за најпрво да се одреди постоење на разлики меѓу групите со различен степен на тежина на АСН.

Тестот Kruskal-Wallis (Табела 70.) покажа дека дистрибуцијата на категориите од варијаблата „ефикасност на посебната исхрана кај лицето со АСН“ не се разликува значајно меѓу категориите на варијаблата „степен на тежина на АСН“. Со други зборови, нема статистички значајна разлика во ефикасноста на посебната исхрана кај лицата со различен степен на тежина на АСН ($H(2)=0,354$; $p=0,838$). Ефикасноста на посебната исхрана не е во врска со тежината на АСН.

Табела 70. Степен на тежина на АСН и рангирање на ефикасноста на посебната исхрана (тест: Kruskal-Wallis)

		n	рангирање на ефикасноста на посебната исхрана	Kruskal - Wallis H	df	p
			аритметичка средина на ранговите			
степен на тежина на АСН	многу лесен или лесен	6	15,25	0,354	2	0,838
	средно тежок	13	13,23			
	тежок или многу тежок	8	14,31			
вкупно		27				

Од аритметичките средини на ранговите (Табела 70.) се забележуваат само мали разлики (речиси изедначеност) во ранговите на ефикасноста на посебната исхрана меѓу групите со различна тежина на АСН, што се потврдува и од многу високата „p“ вредност ($p=0,838$), односно, разликите немаат статистичка значајност.

Користејќи го Spearman-овиот тест за корелација на рангови, се утврди дека нема корелација меѓу тежината на АСН и ефикасноста на посебната исхрана ($r=-0,033$, $p=0,869$).

9.4. Постои статистички значајна разлика во ефикасноста на посебните, специјални типови исхрана меѓу лицата со АСН во однос на постоењето на други невrorазвојни или невропсихијатриски нарушувања.

Распределбата на фреквенциите во категориите на двете варијабли во рамките на примерокот ($n=26$) е дадена во Табела 71.

Табела 71. Табела на контингенција – дистрибуција на фреквенциите во категориите на варијаблите „други невrorазвојни или невропсихијатриски нарушувања“ и „ефикасност на посебната исхрана кај лицата со АСН“

		ефикасност на посебната исхрана кај лицата со АСН							
		не е ефикасна		делумно е ефикасна		ефикасна е		вкупно	
		n	%	n	%	n	%	n	%
други невrorазв. или невропсих. нарушувања	нема	0	0	3	11,54	1	3,85	4	15,38
	има едно	2	7,69	6	23,08	8	30,77	16	61,54
	има повеќе	0	0	3	11,54	3	11,54	6	23,08
	вкупно	2	7,69	12	46,15	12	46,15	26	100

За тестирање на оваа хипотеза, беше спроведен Kruskal-Wallis тестот за разлики меѓу рангови (Табела 72.).

Табела 72. Присуство на други невrorазвојни или невропсихијатриски нарушувања и рангирање на ефикасноста на посебната исхрана (тест: Kruskal-Wallis)

		n	рангирање на ефикасноста на посебната исхрана	Kruskal - Wallis H	df	p
			аритметичка средина на ранговите			
други невrorазв. или невропсих. нарушувања	нема	4	11,50	0,473	2	0,789
	има едно	16	13,63			
	има повеќе	6	14,50			
вкупно		26				

Тестот Kruskal-Wallis покажа дека дистрибуцијата на категориите од варијаблата „ефикасност на посебната исхрана кај лицето со АСН“ не се разликува значајно меѓу

категориите на варијаблата „други невrorазвојни или невропсихијатриски нарушувања“. Со други зборови, нема статистички значајна разлика во ефикасноста на посебната исхрана во однос на постоењето на други невrorазвојни или невропсихијатриски нарушувања ($H(2)=0,473$; $p=0,789$). Ефикасноста на посебната исхрана не е во врска со постоењето на други невrorазвојни или невропсихијатриски нарушувања кај лицата со АСН.

Од аритметичките средини на ранговите (Табела 72.) се забележува изедначеност, односно непостоење впечатлива разлика во рангирањето на ефикасноста на посебната исхрана меѓу трите групи лица со АСН, што се потврдува и од многу високата „ p “ вредност ($p=0,789$), односно, разликите не се статистички значајни.

Користејќи го Spearman-овиот тест за корелација на рангови, се утврди дека има слаба позитивна корелација меѓу присуството на други невrorазвојни или невропсихијатриски нарушувања и ефикасноста на посебната исхрана, но без статистичка значајност ($r=0,128$; $p=0,532$).

IV. ДИСКУСИЈА

Овој труд има цел да се анализира употребата на медикаментозните и биомедицинските терапии (вклучувајќи ги и посебните типови исхрана) што се применуваат кај лицата со аутистичен спектар на нарушувања (АСН) во Македонија. Анализирана е примената и ефикасноста на тие терапии, оценета според мислењето на родителите на децата (лицата) со АСН, добиено преку пополнување анкетни прашалници.

За да се постигне целта на овој труд, реализирано е истражување кое опфати 103 родители на деца (меѓу кои и возрасни) со АСН од Македонија. Освен истражувањето, спроведено беше и опсежно пребарување и анализа на стручната литература, како поткрепа за истражувањето, како и за компарација на актуелните литературни податоци со наодите од истражувањето.

Родителите учесници во истражувањето се во најголем дел од женски пол (91,26%), на возраст 30–49 години (88,35%), со најмалку високо образование (63,11%) и со редовно вработување (69,90%).

Мнозинството од семејствата се со средна финансиска состојба (48,54%), живеат во градска населба (75,73%), составени се од четири члена (44,66%) и имаат две деца (57,28%).

Децата (лицата) со АСН од машки пол се позастапени во примерокот отколку тие од женски пол, со сооднос 4,72. Оваа голема разлика во застапеноста на половите е во согласност со соодносот во популацијата забележан во епидемиолошките истражувања (Maenner et al., 2021). Средната возраст е 11,55 години (медијана – 10 години). Половина (51,46%) дијагнозата ја добиле на возраст до наполнети 4 години, а 32,04%, на возраст од 4 до 6 години. Така, вкупно 83,5% биле дијагностицирани до наполнети 6 години. Ова е во согласност со друго истражување спроведено на македонска популација, според кое средната возраст на дијагностицирање изнесувала 5,6 години, (кај деца родени во периодот од 1997 до 2010 год.) односно 4,2 години (кај деца родени од 2011 до 2021 год. (Petrusheva & Trajkovski, 2022). Околу 17% во нашиот примерок биле дијагностицирани по наполнети 6 години. Дијагнозата ја има поставено психијатар/невропсихијатар или повеќе стручни лица кај 77,67%. Мнозинството (47,57%) се со средно тежок степен на АСН (оценето од страна на родителите). Дури 76,53% од лицата со АСН во примерокот имаат најмалку уште едно невrorазвојно или невропсихијатриско нарушување (најчести се проблемите со говорот или невербалност

– 44,95%, ADHD – 20,18%, епилепсија или ЕЕГ-промени – 12,84%). Слично, во друга студија, исто така спроведена на македонски примерок лица со АСН, епилепсијата била застапена со 11% и ADD со 11% (Petrusheva & Trajkovski, 2022). За споредба, во литературата процентот на деца/лица со АСН со најмалку една невропсихијатриска коморбидна состојба е сличен или нешто повисок од нашиот примерок: 63% (Powell et al., 2021), 70% (Simonoff et al., 2008), 92% (Brookman-Frazee et al., 2018), а во сите три наведени студии, најчест бил ADHD. Друго дете со невроразвојно или невропсихијатриско нарушување има кај 7% од семејствата, а некој од родителите има такво нарушување кај 6% од семејствата. Од другите здравствени проблеми, висок процент имаат интолеранција на прехранбени производи – 47,22%, алергии имаат 41,67%, а чести горно- и долнореспираторни инфекции имаат 16,67%. Во друга македонска студија кај лица со АСН, утврдено било дека најчести медицински состојби биле акутните инфективни заболувања (41%), ангина (33,3%), некој вид алергија (15,7%), конвулзии (14,7%), гастроинтестинални нарушувања (11,8%), долнореспираторни инфекции (10,8%) (Trajkovski, 2014). За наведените (и други) здравствени нарушувања, испитаниците од нашиот примерок примаат антихистаминици (35%); кортикостероиди (20%); пробиотици, пребиотици и дигестивни ензими (20%); антибиотици (10%).

Освен наведените демографски и здравствени податоци, родителите во анкетниот прашалник дадоа информации и за примената и ефикасноста на медикаментозните, биомедицинските терапии и посебните типови исхрана кај нивното дете со АСН.

Медикаментозна терапија за подобрување на симптомите на АСН (и придружните невроразвојни или невропсихијатриски нарушувања) им е препишана на 62,13% од лицата во примерокот, но медикаментозна терапија (најмалку еден лек) користат 47,57% од лицата со АСН од примерокот (за останатите 14,56%, иако им е препишано, родителите не го прифаќаат тоа). Процентот на тие на кои им се *препишани* лекови (62,13%) е многу сличен со странските истражувања базирани на податоци од здравствени осигурителни системи и слични институции, на пример, од САД: 65% кај деца и адолесценти (Schubart, Camacho & Leslie, 2014), 59,6% кај лица од широк возрасен опсег (Feroe et al., 2021), Италија: 58,5% кај адолесценти и возрасни (Fusar-Poli et al., 2019). Процентот на *користење* медикаменти во нашето истражување (47,57%) е очекувано близок до тој од студии базирани на родителски анкети, од САД: речиси идентичен со пријавениот кај Shurtz et al. (2022) – 47,6% и Vecerra et al. (2017) –

48% кај деца, Белгија: 42,6% кај деца (Heyde et al., 2016), Австралија: 54,8% кај возрасни (Svejić et al., 2018). Од оние кои примаат медикаментозна терапија за АСН во примерокот, 30,61% примаат два или повеќе лекови, што е во рамките на и онака многу варијабилните наоди за психотропна полифармација кај АСН во литературата: 5,4–54% (Jobski et al., 2017), 6,8–87% (Ritter, Hewitt & Morris, 2021).

Кај 87,76% од нашиот примерок, терапијата била препишана од психијатар/невропсихијатар. При препишувањето на терапијата, по околу 9% од родителите не биле информирани за особините на лекот и за очекуваниот ефект, 31,11% за ризиците од несакани ефекти и 34,78% за можните интеракции со други терапии.

Најголем дел од родителите (72,92%) медикаментозната терапија ја сметаат за делумно ефикасна, а за ефикасна ја сметаат 20,83%. Најмасовно се користат антипсихотиците (55,10%) (од нив, убедливо најмногу рisperидонот) и антиепилептиците (44,90%) (од нив, најмногу валпроатот). Анксиолитици користат само 8,16%, додека антидепресиви не беа пријавени. Интересно е тоа што и покрај високиот процент на ADHD кај децата од примерокот (20,18%), лекови за ADHD (на пр. психостимуланси и сл.) користат само 6,12%. За компарација, во истражувањето на Fusar-Poli et al. (2019) се користат помалку антипсихотици и антиепилептици (40% и 30%) отколку во нашиот примерок и покрај тоа што нивниот примерок е составен од адолесценти и возрасни, а нашиот е со главно помлада популација. Во нивниот примерок повеќе употребуваат антидепресиви (16%) и анксиолитици (16%). Од податоците на Veserra et al. (2017) добиени за деца со АСН од нивните родители, а на примерок (според возраста) посличен на нашиот, користењето антипсихотици и антиепилептици е уште помало (19,7% и 7,2%) во споредба со нашиот примерок, а користењето лекови за ADHD и антидепресиви многу поголемо (31,4% и 20,4%). Тоа е потврдено и кај Shurtz et al. (2022) – ниски се стапките на користење антипсихотици (17%) и антиепилептици (само 2%), а повисоки на психостимулансите (38%), антидепресивите (32%), α -агонистите (30%). Многу слична е ситуацијата и во белгиската студија (Heyde et al., 2016), најмногу од децата користеле лекови за ADHD (31,6%), а многу помалку антипсихотици (16,7%).

Во однос на ефектите од поединечни лекови, пред сè, треба да се нагласи дека тоа е многу тешко точно да се процени во ваков тип истражување, поради вообичаената истовремена примена (и започнување, прекинување) и на други терапевски мерки кај испитаниците. Добар дел од родителите и немаа јасно наведено во одговорите во

прашалникот, од која од терапиите што ги прима детето потекнува одредено подобрување/влошување. Во секој случај, главно се забележуваат очекувани, но и парадоксални ефекти од лековите. Од антипсихотиците има намалување на иритабилноста и хиперактивноста, подобро спиење, но и зголемена иритабилност и самоповредување, сонливост, нарушен сон, зголемени апетит и телесна тежина, нарушена регулација на гликемијата, уринарна и фекална инконтиненција. Антиепилептиците довеле до намалување на нападите, вознемиреноста, раздразливоста, подобар сон, а кај некои деца, до зголемена раздразливост и агресивност, нарушен сон, аритмии, уринарна инконтиненција. Лековите за ADHD имале позитивен ефект на учењето, памтењето, но воделе и до хиперактивност, самоповредување, тешко заспивање. Очигледно е дека ефикасноста и толерабилноста на терапиите е неконзистентна и варијабилна, што упатува на потребата од континуирано следење и индивидуализиран пристап во терапијата.

Слично како и генералната оценка за ефикасноста на медикаментозната терапија во нашиот примерок (главно, оценета како делумно ефикасна), истражувањето на Coleman et al. (2019) во рамките на „Националното истражување на ефикасноста на терапиите кај аутизам“ од САД, во коешто ефектите од 26 невропсихијатриски лекови биле оценети од 505 испитаници (родители), покажало дека оценката за ползата од медикаментозната терапија била само малку поголема од несаканите ефекти. Како и во нашиот примерок, имало голема варијабилност во индивидуалните оценки на придобивките и несаканите ефекти, како индиција за изразената варијабилност во клиничкиот одговор на лековите.

Биомедицинска терапија (најмалку една) за подобрување на симптомите на АСН (и придружните невrorазвојни или невропсихијатриски нарушувања) користат 75,73% од лицата со АСН од примерокот. Овој процент е во согласност со неколку истражувања, од САД – 75,2% (Adams et al., 2021), од Канада – 80% (Trudeau et al., 2019) и од Турција – 67% (Guner, Günay & Acar, 2021), но доста се разликува од други. Така, студијата на Salomone et al. (2015) спроведена на територијата на Европа покажала користење на биомедицинска терапија кај 47%. На територијата на Јужна Европа (каде што била влучена и Македонија), тој процент изнесувал 40%. Варијабилноста е видлива и во ревискиот преглед на Höfer, Hoffmann & Bachman (2017) со 20 студии со вкупно 9.540 учесници, каде преваленцијата на употреба на биомедицински терапии се движела од 28% до 95%.

Кај само 35,90% од нашиот примерок биомедицинската терапија била препишана од психијатар/невропсихијатар, додека во студиите на Trudeau et al. (2019) и Konuk Sener & Karaca (2020) тој процент бил поголем (65% и 39%). Спротивно, процентот на родители кои спроведуваат биомедицинска терапија по информација добиена од други родители или од интернет во нашиот примерок изнесува 28,21%, додека во наведените две студии е помал: 6–9% и 2–22%. Само 3,85% ја применуваат терапијата по совет од нутриционист. При препишувањето на терапијата, по околу 7% од родителите не биле информирани за особините на терапијата (суплементот) и за очекуваниот ефект, 22,58% немале информација за ризиците од несакани ефекти и 24,59% за можните интеракции со други терапии. Во квалитативното истражување на Levy et al. (2016) во кое биле интервјуирани 20 педијатри и 20 родители на деца со АСН од САД, самите педијатри изјавиле дека генерално, немаат доволно знаење за терапијата на АСН. Родителите генерално не биле задоволни од интеракцијата со нив при обидот да се дискутира за биомедицински терапии како терапевска можност. Во студијата на Marathe & Sengupta (2021) од Индија, 75% од лекарите изјавиле дека не се или се минимално запознаени со предностите и недостатоците на биомедицинската терапија кај АСН и немаат обичај да дискутираат и да даваат мислење на семејствата за тие терапии. Во истражувањето на Golnik & Ireland (2009), 539-те доктори учесници од биомедицински терапии најмногу ги охрабруваат родителите на деца со АСН за користење на мултивитамици (49%), есенцијални масни киселини (25%), мелатонин (25%) и пробиотици (19%).

Најголем дел од родителите (63,64%) во нашиот примерок, биомедицинската терапија ја сметаат за делумно ефикасна, а за ефикасна ја сметаат 29,87%. Најмногу се користени производите со омега-3 масни киселини (или комбинации на омега-3/-6/-9) (53,85%), терапии со витамини или минерали (43,59% и 21,79%), комбинирани производи (12,82%), пробиотски препарати (17,95%). По околу 4–5% користат зеолит, масло од канабис, хомеопатска терапија. Во европската студија (Salomone et al., 2015), во јужноевропскиот регион најкористени биомедицински терапии биле исхраната без глутен или без казеин (14,3%) и витаминската терапија (12,5%). Во однос на оценката на ефектите од поединечни биомедицински терапии, важи истото наведено за медикаментозната терапија. Од она што родителите го имаат наведено во прашалниците, главно, се забележуваат очекувани, но исто така и парадоксални ефекти од терапиите. Од терапијата со омега-3 масни киселини биле забележани подобро внимание, концентрација и разбирање, фокусираност, зголемување на фондот на

зборови, намалена хиперактивност, а кај некои деца – раздрозливост, зголемена хиперактивност, зачестени стереотипии, влошен сон. Со витаминско-минералната терапија се забележани намалена хиперактивност, подобар сон, подобрени концентрација и внимание, напредок во говорот, но и раздрозливост, несоница, дигестивни проблеми. Пробиотиците ја регулирале столицата и ја намалиле раздрозливоста. Маслото од канабис поволно дејствувало на намалување на агресивноста, на зголемување на концентрацијата и на говорот.

Посебен тип исхрана за подобрување на симптомите на АСН (и придружните невроразвојни или невропсихијатриски нарушувања) користат 29,13% од лицата со АСН од примерокот. Кај 43,33% таа била препишана од повеќе стручни лица, кај 13,33%, од страна на психијатар/невропсихијатар, кај 6,67% од нутриционист, а 26,67% од родителите ја спроведуваат по информација добиена од други родители или од интернет. При препишувањето на терапијата, по околу 11% од родителите не биле информирани за каква точно промена во исхраната станува збор и за очекуваниот ефект, а 36% немале информација за ризиците и за можните несакани ефекти од промената во исхраната. Сличен процент од родителите ја сметаат промената во исхраната за делумно ефикасна или ефикасна (48,15% и 44,44%, соодветно). Најчести во примерокот се исхраната без млечни производи (70%) и безглутенската исхрана (66,67%), потоа следува исхраната без бел шеќер (сахароза) (33,33%). Во едно австралиско истражување, исхрана без глутен применувале 57,1%, а исхрана без млечни производи, 47,6% од децата кои користат биомедицинска терапија (Smith et al., 2020). За разлика од тоа, во канадското истражување, користењето посебна исхрана е пониско: безглутенска – 30,9%, исхрана без лактоза и исхрана без казеин, 23,5% и 17,6%, соодветно (Trudeau et al., 2019).

Во однос на оценката на ефектите од посебната исхрана, важи истото како и за медикаментозната и биомедицинската терапија. Од пријавените ефекти од исхраната без млечни производи се: подобра дигестија, регулирана столица и изгубена иритираност на цревната слузница и грчевите, намалена летаргија, намалена раздрозливост, помирно спиење. Од безглутенската исхрана: подобрени концентрација, внимание и комуникација, намалена раздрозливост и хиперактивност. Исхраната со исклучен/намален бел шеќер (сахароза), поволно дејствувала на намалување на хиперактивноста, проретчување на тантрумите, подобрување на концентрацијата, но кај некои деца, предизвикувала чувство на глад и раздрозливост.

Блиски до оценките на нашите родители за ефикасноста и безбедноста на биомедицинските терапии (вклучувајќи ја и посебната исхрана), се тие од неколку други истражувања во кои оценувањето било исто така од страна на родителите. Седумдесет проценти од биомедицинските терапии кои ги употребувале децата со АСН во истражувањето на Wong & Smith (2006) биле биолошки базирани терапии (суплементи, посебна исхрана), а според родителите, 76% од овие терапии биле корисни за нивното дете. Во студијата спроведена од Guner, Günay & Acar (2021), за најголем дел од биомедицинските терапии, родителите се изјасниле дека имаат позитивен ефект и дека не биле штетни за нивните деца. Подобрување забележале во комуникацијата, однесувањето, учењето и општиот здравствен статус. Во студијата на Hanson et al. (2007), модифицираната исхрана ја сметале за корисна 41% од родителите на деца со АСН кои ја употребувале, исто колку и терапијата со витамини и минерали; суплементите за корисни ги сметале 58% од родителите. Од родителите учесници (n=1286) во обемото „Национално истражување на ефикасноста на терапиите кај аутизам“ од САД, 77% оцениле дека, општо, нутрацевтските производи имале позитивен ефект, а 23% оцениле дека немале ефект, без пријави на влошување на симптомите. Како и нашите родители, родителите од ова истражување оцениле дека кај нивните деца со АСН, нутрацевтските производи ги подобриле: општата состојба, спиењето, когнитивните способности, агитираноста, иритабилноста, социјалната интерактивност и разбирањето, анксиозноста, вниманието, говорот, опстипацијата, дијарејата и др. (Adams et al., 2021).

Сите овие добиени информации од родителите беа употребени за дескриптивната анализа, што беше наведено погоре, но и за да се тестираат **истражувачките хипотези** и да се дојде до заклучоци со кои фактори (карактеристики на родителите/семејствата и самите лица со АСН) е поврзано/условено користењето и ефикасноста на наведените терапии. Поради неопходноста од користење непараметриски, поконзервативни тестови за тестирањето на хипотезите (детално објаснето во делот „*Инференцијална статистичка анализа*“), освен резултатите со статистичка значајност, издвоени се и дел од резултатите од тестирањето на хипотези што беа со ниво на сигнификантност лесно над нивото од 0,05, како можно значајни.

Влијание на одредени фактори (карактеристики) на родителите и семејствата врз примената на медикаментозните, биомедицинските терапии и посебните типови исхрана кај нивното дете со АСН

По пат на тестови за инференцијална статистика беше испитано влијанието на степенот на образование на родителот, неговото вработување, финансиската состојба и местото на живеење на семејството врз примената на секоја од трите терапии (медикаментозната, биомедицинската и посебните типови исхрана) кај нивните деца со АСН. Резултатите од спроведените статистички тестови го покажуваат следново:

- примената на секоја од трите наведени терапии е рамномерно распределена, односно, статистички значајно не се разликува ($p > 0,05$) меѓу лицата со АСН чии родители/семејства се со различно образование, вработување, финансиска состојба или место на живеење, што би значело дека испитуваните карактеристики на родителите/семејствата немаат значајно влијание на примањето на терапиите кај нивните деца со АСН. Единствено, ниво на статистичка значајност блиско, но малку повисоко од избраното гранично ниво ($\alpha = 0,05$) е забележано кај разликата во примената на посебни типови исхрана меѓу групите родители со различен степен на образование ($p = 0,060$) – кај родителите со „најмалку високо“ образование, уделот на оние чии деца примаат посебна исхрана е најголем, а кај оние со „основно“ образование, најмал;
- постои статистички значајна слаба позитивна корелација ($r = 0,201$, $p = 0,042$) само меѓу степенот на образование на родителите и примањето биомедицинска терапија.

Се забележува дека на примената на терапиите значајно не влијаат испитуваните фактори на родителите/семејствата, освен факторот „степен на образование на родителот“ кој можеби има влијание врз примената на посебна исхрана кај децата со АСН ($p = 0,060$) и врз примената на биомедицинска терапија, со која има слаба позитивна корелација ($p = 0,042$). Од друга страна, истиот фактор нема значајно влијание врз примената на медикаментозната терапија ($p = 0,610$). Можно е повисокиот степен на образование на родителите да е поврзан со поголеми познавања за тераписките можности за АСН и со отвореност за примена и на неконвенционални тераписки модалитети (биомедицинска терапија и посебна исхрана).

Ниту еден од останатите три испитувани фактори на родителите/семејствата не влијае значајно на примената на ниту една од трите испитувани терапии. Очигледно е дека одлуката за примање на која било од трите терапии не е значајно условена од

вработувањето на родителот ниту од финансиската состојба или местото на живеење на семејството.

Постои можност други карактеристики на родителите/семејствата, коишто не се опфатени со ова истражување да имаат повеќе влијание, како што се: услови/изводливост, на пример, на промената на исхраната во рамките на (целото) семејство, добивање информации за позитивни или негативни искуства од терапиите од контакти со други родители, лесна/тешка достапност на одредени терапии (на пр., некои суплементи, безглутенска храна и др.) итн.

Влијание на одредени фактори (карактеристики) на децата (лицата) со АСН врз примената на медикаментозните, биомедицинските терапии и посебните типови исхрана

Користејќи тестови за инференцијална статистика, беше испитано влијанието на неколку демографски и здравствени карактеристики на лицата со АСН (полот, возраста, степенот на тежина на АСН и присуството на други невроразвојни и невропсихијатриски нарушувања) врз примената на секоја од трите терапии (медикаментозната, биомедицинската и посебните типови исхрана). Резултатите од спроведените статистички тестови го покажуваат следново:

- Пол на лицето со АСН
 - не се покажаа статистички значајни разлики ($p > 0,05$) во примената на секоја од трите терапии меѓу групите од различен пол, што значи дека полот нема значајно влијание на примената на ниту една од трите испитувани терапии. За разлика од овој наод, систематскиот преглед на Ritter, Hewitt & Morris (2021) кој опфатил 16 студии со 300.000 млади лица со АСН, утврдил дека примената на повеќе психотропни лекови, меѓу другото, е асоцирана со машкиот пол.
- Возраст на лицето со АСН
 - генерално, примањето **медикаментозна** терапија статистички значајно не се разликува меѓу лицата со АСН од различна возраст ($p = 0,058$), но, попрецизно, со post-hoc тест се увиде дека статистички значајна разлика има меѓу две од трите споредувани возрасни групи, и тоа меѓу „8–14 години“ и „15 години и постари“ ($p = 0,022$) – повозрасната група прима повеќе медикамантозни терапии. Инаку, од дистрибуцијата на примањето медикаментозна терапија во трите возрасни групи (и неговото рангирање од статистичкиот тест), веднаш во очи паѓа најнискиот ранг (најмала примена) во средната возрасна група (8-14

години), додека во помладата и повозрасната група, рангирањето (примањето медикаменти) е повисоко. Всушност, лицата од третата (највозрасната група – 15 год. и постари) користат најмногу медикаментозна терапија, блиску по што следува првата (најмладата – под 8 години) возрасна група. Најголемо користење медикаменти кај највозрасната група е очекувано (Ritter, Hewitt & Morris, 2021) и веројатно последица на исцрпеност, достапност, па дури и непостоење на бихевиорални терапевтски опции соодветни за таа возраст, потоа, потешко справување на родителите со бихевиоралните проблеми кај поголемо дете или млад возрасен човек и др. Во истражувањето на Spencer et al. (2013), постарата возраст била значајно асоцирана и со употребата и со полифармацијата со психотропни лекови, но таа била значајно присутна и кај помладите возрасни групи. И во нашето истражување, има големо користење медикаменти кај најмладите (возрасната група под 8 години). Ова би можело да е последица на немање/достапност на немедицински, т.е. бихевиорално-едукативски терапевтски опции, што се прв избор за оваа возраст. Така, во истата студија, децата од региони во кои други (нефармаколошки) терапевтски можности биле помалку достапни, имале значително поголема веројатност за поголемо користење психотропна терапија. Потоа, тоа може да биде одраз и на актуелно доминантни про-медикаментозни ставови на стручните лица кои ја третираат оваа возрасна група деца со АСН. Понатаму, бидејќи тоа е група деца со не толку одамнешно дијагностициран АСН, можно е родителите сè уште да не се доволно запознаени со другите терапевтски опции. Конечно, би можело оваа голема примена да биде последица на тоа што децата од оваа возрасна група во примерокот навистина имаат тежок степен на АСН, што би ја објаснило големата примена. За да се провери тоа, дополнително беше направен Kruskal-Wallis тест за поврзаност на возраста на лицата со АСН со степенот на тежина на АСН. Тестот (иако без статистичка значајност, $p=0,076$) покажа ист терк на рангирање на тежината на АСН кај трите возрасни групи со рангирањето на примањето медикаментозна терапија, што насочува на асоцираност на користењето медикаментозна терапија со тежината на АСН (што исто така беше тестирано и потврдено со статистичка значајност; наведено подолу во текстот, во потточката *Степен на тежина на АСН*). Оттука, високата примена на медикаментозна терапија во најмладата возрасна

група во нашиот примерок, барем делумно може да се објасни со степенот на тежина на АСН кај оваа група деца.

- генерално, земањето **биомедицинска** терапија статистички значајно се разликува кај лицата со АСН од различна возраст ($p=0,009$). Попрецизно, статистички значајна разлика постои меѓу групата „под 8 години“ и групите „8–14 години“ ($p=0,004$) и „15 години и постари“ ($p=0,017$). Најмладата возрасна група прима најмногу биомедицински терапии во споредба со двете повозрасни групи. Исто така, постои слаба негативна корелација меѓу возраста на лицето со АСН и примањето биомедицинска терапија ($r=-0,239$) која има статистичка значајност ($p=0,015$). Оваа негативна корелација е детектирана и во студијата на Lindly et al. (2018) – со секоја година плус во возраста на детето, веројатноста за користење биомедицинска терапија се намалувала за околу 15%. Поголемуто примање биомедицинска терапија кај помалата возраст би можело да е поради желбата на родителите да му ги пружат на детето сите можни тераписки опции на што порана возраст, со цел да не се пропушти младата, развојна возраст на детето, кога интервенциите би се очекувало да имаат најголем ефект. Ова е во согласност со ставовите на дел од родителите за примената на биомедицинска терапија уште од најрана возраст, во истражувањето на Lindly et al. (2018).
- генерално, има статистички значајна разлика во примената на посебната исхрана кај лицата со АСН од различна возраст ($p=0,009$). Поточно, исто како кај биомедицинската терапија, статистички значајна разлика во примената на посебна исхрана има меѓу групата „под 8 години“ и групите „8–14 години“ ($p=0,005$) и „15 години и постари“ ($p=0,036$). Во најмладата возрасна група примањето посебна исхрана е почесто отколку кај двете повозрасни групи. Како и кај биомедицинските терапии, големата примена на посебна исхрана кај најмладата возрасна група би можело да е со цел да се имплементира уште една тераписка можност во раната возраст, кога сусцептибилноста за позитивен одговор на терапиите е веројатно најголема. Дополнително, примената на промена во исхраната е можеби малку полесна и производлива кај децата на помлада возраст, за разлика од постарите, на кои е потешко да им се наметне значајна промена/ограничување и отстапување од навиките во исхраната.

○ Степен на тежина на АСН

- генерално, постои статистички значајна разлика меѓу примањето **медикаментозна** терапија кај лицата со различен степен на тежина на АСН ($p=0,044$). Попрецизно, статистички значајна разлика има меѓу групите со „многу лесен или лесен“ и „тежок или многу тежок“ степен на АСН ($p=0,022$) – групата со потежок АСН прима повеќе медикаментозни терапии од групата со полесен АСН. Исто така, утврдено е дека постои слаба позитивна, но статистички значајна корелација меѓу степенот на тежина на АСН и примањето медикаментозна терапија ($r=0,247$, $p=0,012$). Ова се очекувани резултати и потврдени во речиси сите слични истражувања достапни во литературата (Veserra et al., 2017; Coleman et al., 2019). Вообичаено е прибегнувањето кон медикаментозна терапија, па и психотропна полифармација, кога бихевиоралната симптоматологија е тешка и рефракторна на примената на други интервенциски мерки. На пример, Logan et al. (2015) наоѓаат дека повеќе психотропни лекови почесто се препишуваат кај децата со аргументативно, агресивно, хиперактивно/импулсивно или самоповредувачко однесување.
- генерално, има статистички значајна разлика во примената на **посебната исхрана** кај лицата со различен степен на тежина на АСН ($p=0,037$). Поточно, слично како кај медикаментозната терапија, статистички значајна разлика во примената на посебна исхрана постои меѓу групата со „тежок или многу тежок“ степен на АСН и групите „средно тежок“ АСН ($p=0,038$) и „многу лесен или лесен“ степен на АСН ($p=0,022$). Лицата со „тежок или многу тежок“ АСН во најголем процент од трите групи примаат посебна исхрана, а тој процент кај најлесно засегнатите е најмал. Промената на исхраната, со сите ограничувања, проблеми со достапност на соодветни производи, притисок врз останатите членови на семејството, е тешка за спроведување. Веројатно затоа најмногу ја применуваат родителите на децата кои се најтешко засегнати од АСН, во обид на сите можни начини да им се помогне на децата, вклучувајќи ја и промената во исхраната, иако е еден од потешките за спроведување.
- Инаку, впечатливо е дека за разлика од потврденото влијание врз примената на медикаментозната терапија ($p=0,044$) и посебната исхрана ($p=0,037$), тежината на АСН нема значајно влијание врз примената на биомедицинската терапија

($p=0,666$). Очевидно е дека биомедицинската терапија се користи без некаква позначајна разлика меѓу лицата со различен степен на АСН. Биомедицинските производи, барем дел од нив, се релативно лесно достапни, во аптека се издаваат без рецепт, главно немаат репутација дека се штетни, што веројатно влијае на нивната масовна употреба кај АСН. Така, во нашиот примерок биомедицинска терапија (најмалку еден вид) примаат 75,73%, што покажува доста широка покриеност на примерокот. Родителите полесно се одлучуваат да започнат биомедицинска терапија, веројатно сметајќи дека можната корисност од оваа терапија е поголема од ризикот. Како потврда на ова, споредбата на биомедицинските со медикаментозните терапии во обемното истражување на Adams et al. (2021) покажала дека родителите ги оценуваат биомедицинските терапии како лесно до умерено корисни, а со минимални несакани ефекти.

○ Постоене на други невrorазвојни или невропсихијатриски нарушувања кај лицето со АСН

- нема статистички значајна разлика во примањето **биомедицинска** терапија во однос на постоењето на други невrorазвојни или невропсихијатриски нарушувања ($p=0,093$). Сепак, со post-hoc тестирање се увиде дека статистички значајна разлика има само меѓу две од трите споредувани групи, и тоа, групата лица кои „немаат“ и групата лица кои „имаат повеќе“ други невrorазвојни или невропсихијатриски нарушувања ($p=0,029$), при што, позасегнатата група прима повеќе биомедицински терапии од полесно засегнатата. Исто така, се покажа дека има статистички значајна слаба позитивна корелација меѓу присуството на други невrorазвојни или невропсихијатриски нарушувања и примањето биомедицинска терапија ($r=0,221$, $p=0,029$).

Непостоенењето статистички значајна или барем доволно убедлива разлика во примањето на испитуваните три терапии меѓу лицата со АСН без, со едно и со повеќе други невrorазвојни или невропсихијатриски нарушувања (освен наведената корелација), се чини малку веројатно. Така, во студијата на Spencer et al. (2013) присуството на коморбидни состојби (особено епилепсија, ADD и анксиозност) било меѓу најсилните и најконзистентните предиктори за употребата на психотропни лекови и полифармација со психотропни лекови. Речиси идентично објавуваат и Logan et al. (2015) – по повеќе психотропни лекови се препишуваат кај децата кои освен АСН, имаат дијагностицирано и ADHD, анксиозност, афективно или кондуктивно нарушување, како и

самоповредувачко однесување и физичка агресија, и Ritter, Hewitt & Morris (2021) – повисоките стапки биле поврзани со присутни психијатриски коморбидитети, самоповредувачко однесување и физичка агресија. Во нашиот примерок, сепак е можно значајни разлики и објективно да постојат (особено во примената на медикаментозната, но и на другите терапии), но да не било можно да бидат прецизно детектирани во тип на истражување како нашето. Имено, студиите кои го испитуваат присуството на коморбидни состојби кај лицата со АСН (Croen et al., 2015, Alfageh et al., 2020), вообичаено влечат податоци од регистри од системи на здравствена заштита, болници и слични институции, во кои секоја дополнителна здравствена состојба мора да е регистрирана, поради поврзаноста на податоците од тие регистри со упатување на лицата кон соодветни рехабилитациски програми. Во нашето истражување, немаше можност за пристап кон таков вид податоци за испитаниците, поради што се потпиравме само на информациите од родителите. Освен тоа, од извори од неколку родители со кои имавме контакт, не сите придружни нарушувања кои ги имаат децата се регистрираат некаде, туку тие им се само усно спомнати на родителите од страна на стручните лица. Често, со основната дијагноза на АСН се објаснуваат и покриваат и останатите (особено невrorазвојни или невропсихијатриски, но и други) нарушувања. Ова е познато во литературата како феномен на дијагностичко засенување (англ. diagnostic overshadowing) (Casanova et al., 2020, Lai et al., 2019) и може да е причина за недоволно прецизно и точно претставување на состојбата со коморбидните состојби во нашиот примерок.

Влијание на одредени фактори (карактеристики) на децата (лицата) со АСН врз ефикасноста на медикаментозните, биомедицинските терапии и посебните типови исхрана што тие ги примаат

Користејќи тестови за инференцијална статистика, беше испитано влијанието на полот, возраста, степенот на тежина на АСН и присуството на други невrorазвојни и невропсихијатриски нарушувања кај лицата со АСН врз ефикасноста на секоја од трите терапии (медикаментозната, биомедицинската и посебните типови исхрана). Резултатите од спроведените статистички тестови го покажуваат следново:

- Не се покажаа статистички значајни разлики во ефикасноста на секоја од трите терапии меѓу групите од различен пол, возраст, степен на тежина на АСН и

присутните други невrorазвојни и невропсихијатриски нарушувања, што значи дека овие карактеристики на лицата со АСН немаат значајно влијание на ефикасноста на ниту една од испитуваните терапии.

- Не се покажа статистички значајна корелација меѓу ниту една од карактеристиките на лицата со АСН испитувани за корелација (возраст, степен на тежина на АСН, присуството на други невrorазвојни и невропсихијатриски нарушувања) и ефикасноста на секоја од трите терапии.

Недетектирањето на статистички значајно влијание на испитуваните четири фактори врз ефикасноста на терапиите би можело да биде последица на тоа што за тестирањето на ефикасноста на терапиите, не беше земен предвид целиот примерок (n=103), туку помали примероци, составени само од оние испитаници чии деца примаат терапии и кои дале мислење за ефикасноста. Така, влијанието на наведените фактори врз ефикасноста на медикаментозната терапија беше тестирано на примерок од 48 (за една од хипотезите – 47) испитаници, влијанието врз ефикасноста на биомедицинската терапија на 77 (за една од хипотезите – 72) испитаници, а влијанието врз ефикасноста на посебната исхрана, на примерок од 27 (за една од хипотезите – 26) испитаници.

Понатаму, непостоењето на статистички значајно влијание на испитуваните четири фактори врз ефикасноста на терапиите би можело да е последица на несигурноста на родителите при оценката на ефикасноста поради, како што беше наведено погоре, истовремената примена (и започнување, прекинување) и на други терапии, што секако ја отежнува проценката.

На крај, непостоењето на статистички значајно влијание на испитуваните четири фактори врз ефикасноста на терапиите би можело да значи дека ефикасноста на терапиите што лицата со АСН ги примаат навистина не е условена од тие, туку од сосема други фактори, кои не се вклучени/испитани во ова истражување, на пример, соодветноста на терапијата за потребите на лицето со АСН, а особено на различните нарушувања што може да се во основата на АСН кај различни лица (на пр., имунолошки, метаболни и др.). Ова е интересно прашање, но е надвор од опсегот на ова истражување и за него се соодветни сосема поинаков тип студии.

V. ОГРАНИЧУВАЊА, ПРИДОБИВКИ ОД ИСТРАЖУВАЊЕТО И ПРЕДЛОЗИ ЗА ИДНИ ИСТРАЖУВАЊА

Ова истражување има неколку свои слабости, но од него има и придобивки.

Избраниот примерок не беше случаен, туку пригоден. Примерокот не е голем – има вкупно 103 испитаници и за повеќето од тестираните хипотези беа користени одговорите од сите испитаници. За дел од хипотезите се користени само одговорите од помали, соодветно селектирани делови од примерокот (на пр., за оценката на ефикасноста на одредена терапија, земени се предвид само испитаниците кои ја користат таа терапија и кои се изјасниле за нејзината ефикасност).

Бидејќи формирањето компаративни групи во рамките на примерокот беше направено според поголем број независни варијабли/карактеристики на родителите/семејствата (4 варијабли) и децата со АСН (4 варијабли), не беше можно да се постигне изедначеност меѓу групите во однос на секоја од варијаблите.

Со цел да се намали негативното влијание на овие фактори, како и поради тоа што податоците се категориски и без нормална дистрибуција, за статистичката обработка беа избрани непараметриските тестови, како поконзервативни.

Избрано беше истражувањето да биде спроведено преку родителска анкета, имајќи ги во вид нејзините слабости (пред сè, ризикот од необјективност) и предности. Така, за прашања, како на пример, користењето медикаментозни терапии, добивањето информации на ваков начин дава пореална слика за тоа колку и кои медикаменти навистина се земаат, за разлика од истражувањата кои користат официјални здравствени регистри, од каде што може да се презентираат само податоци за препишани (но, не и реално користени) медикаменти. Понатаму, за прашања како што се користењето биомедицински терапии (и посебна исхрана) и нивната ефикасност, родителите се единствениот извор на информации.

Дополнително на родителската анкета, беше предвидено да се спроведе оценка на степенот на тежина на АСН кај децата преку CARS скалата (освен преку оценката на родителот наведена во прашалникот), но тоа не беше спроведено поради малиот интерес кај испитаниците, веројатно во голем дел условен од пандемиските услови во текот на спроведувањето на истражувањето.

Прашалникот и собраните податоци се обемни, а анализите и резултатите може да бидат основа за понатамошни истражувања.

Во истражувањето се оцени предиктивноста на 8 фактори (од родителите, семејствата и од лицата со АСН) за примената на трите вида терапии и предиктивноста на 4 од нив (тие од лицата со АСН) за ефикасноста на применетите терапии. Во литературата како предиктивни се спомнуваат уште неколку што не беа опфатени со ова истражување; тие би можеле да бидат предмет на идно истражување.

Понатаму, би било добро да се споредат резултатите од примената на медикаментозната терапија од ова истражување базирано на родителска анкета, со идно, базирано на податоци од здравствениот систем за препишани медикаменти на лицата со АСН во Македонија.

Во ова истражување беа собрани податоци за сите типови медикаментозни терапии што ги примаат лицата со АСН. Сепак, анализирана беше ефикасноста само на оние медикаментозни терапии примани точно за подобрување на симптомите на АСН и придружните невrorазвојни и невропсихијатриски нарушувања (главно, психотропни лекови). Дополнување на актуелното истражување со такво што ќе се фокусира на ефикасноста на непсихотропни медикаменти кои ги примаат лицата (на пр., за имунолошките, гастроинтестиналните или метаболните проблеми) во подобрување на аутистичната симптоматологија би било интересно.

На крај, од одговорите на родителите на отворените прашања и од личните контакти при анкетањето, се издвоија неколку прашања и горливи проблеми на родителите во врска со терапевските можности за АСН во Македонија. Оттука, едно истражување кое би ги анализираше ставовите, мислењата, проблемите на родителите во врска со можностите и потребите за сеопфатен третман за нивните деца со АСН, би претставувало основа за насоката и поттик за почеток на позитивни и прогресивни промени во начинот на кој сега се третираат децата/лицата со АСН.

VI. ЗАКЛУЧОЦИ И ПРЕПОРАКИ

На примената на медикаментозната и биомедицинската терапија и на посебните типови исхрана кај лицата со АСН, карактеристиките на родителите/семејствата немаат значајно влијание ($p > 0,05$). Единствено, би се издвоила слабата, но статистички значајна позитивна корелација меѓу степенот на образование на родителот и примената на биомедицинската терапија ($r = 0,201$, $p = 0,042$) и можното влијание на таа карактеристика на родителот врз примената на посебна исхрана ($p = 0,060$) кај детето.

Значајно влијание врз примената на терапиите имаат карактеристиките на лицето со АСН и тоа:

- возраста – врз примената на медикаментозната терапија ($p = 0,058$; $p = 0,022$ меѓу две од трите возрасни групи), биомедицинската терапија ($p = 0,009$; со која има и слаба негативна корелација $r = -0,239$, $p = 0,015$) и врз примената на посебната исхрана ($p = 0,009$);
- степенот на тежина на АСН – врз примената на медикаментозната терапија ($p = 0,044$; со која има и слаба позитивна корелација $r = 0,247$, $p = 0,012$) и врз примената на посебната исхрана ($p = 0,037$);
- присуството на други невrorазвојни или невропсихијатриски нарушувања е во корелација со примањето биомедицинска терапија ($r = 0,221$, $p = 0,029$).

Сепак, карактеристиките на лицето со АСН влијаат само на примената, но немаат значајно влијание на ефикасноста на применетите терапии ($p > 0,05$).

Употребата на медикаментозни и биомедицински терапии (вкл. посебна исхрана) во примерокот е главно во рамките на останатите слични истражувања. Единствено се издвојува употребата на антипсихотици, која во нашиот примерок (со главно помлада популација) е поголема отколку во други истражувања со слична популација, во кои, пак, е доминантна употребата на лекови за намалено внимание и хиперактивност. Кај некои од родителите се забележува одреден отпор кон користењето медикаментозна терапија, па дел од нив, иако препишана, не им ја даваат на нивните деца, поради ризикот од тешки несакани ефекти. Од друга страна, биомедицинската терапија (и посебната исхрана) е добро прифатена и родителите послободно ја применуваат.

Како проблем го истакнуваат немањето стручни лица кои би спровеле темелна дијагностика на здравствената состојба на детето, врз основа на која плански ќе се спроведува адекватна терапија и редовно ќе се следи состојбата. Родителите се заинтересирани за нивните деца да се достапни современи медикаментозни и биомедицински терапии за АСН, кои се докажани како ефикасни и безбедни.

VII. ЛІТЕРАТУРА

- Adams, J. B., Audhya, T., Geis, E., Gehn, E., Fimbres, V., Pollard, E. L., Mitchell, J., Ingram, J., Hellmers, R., Laake, D., Matthews, J. S., Li, K., Naviaux, J. C., Naviaux, R. K., Adams, R. L., Coleman, D. M., & Quig, D. W. (2018). Comprehensive Nutritional and Dietary Intervention for Autism Spectrum Disorder-A Randomized, Controlled 12-Month Trial. *Nutrients*, *10*(3), 369. <https://doi.org/10.3390/nu10030369>
- Adams, J. B., Audhya, T., McDonough-Means, S., Rubin, R. A., Quig, D., Geis, E., Gehn, E., Loresto, M., Mitchell, J., Atwood, S., Barnhouse, S., & Lee, W. (2011a). Nutritional and metabolic status of children with autism vs. neurotypical children, and the association with autism severity. *Nutrition & metabolism*, *8*(1), 34. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-8-34>
- Adams, J. B., Bhargava, A., Coleman, D. M., Frye, R. E., & Rossignol, D. A. (2021). Ratings of the Effectiveness of Nutraceuticals for Autism Spectrum Disorders: Results of a National Survey. *Journal of personalized medicine*, *11*(9), 878. <https://doi.org/10.3390/jpm11090878>
- Adams, J. B., Johansen, L. J., Powell, L. D., Quig, D., & Rubin, R. A. (2011b). Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism--comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC gastroenterology*, *11*, 22. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-11-22>
- Alabdali, A., Al-Ayadhi, L., & El-Ansary, A. (2014). A key role for an impaired detoxification mechanism in the etiology and severity of autism spectrum disorders. *Behavioral and brain functions*, *BBF*, *10*, 14. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-10-14>.
- APA (American Psychiatric Association). (2022). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed., text rev.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787>
- ARI (Autism Research Institute). (2009). Parent ratings of behavioral effects of biomedical interventions. *ARI Publ.* 34/March 2009.
- Arnold, L. E., Ober, N., Aman, M. G., Handen, B., Smith, T., Pan, X., Hyman, S. L., Hollway, J., Lecavalier, L., Page, K., & Rice, R., Jr. (2018). A 1.5-Year Follow-Up of Parent Training and Atomoxetine for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms and Noncompliant/Disruptive Behavior in Autism. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, *28*(5), 322–330. <https://doi.org/10.1089/cap.2017.0134>
- Ayani, N., Morimoto, T., Sakuma, M., Kikuchi, T., Watanabe, K., & Narumoto, J. (2021). Antipsychotic Polypharmacy Is Associated With Adverse Drug Events in Psychiatric Inpatients: The Japan Adverse Drug Events Study. *Journal of clinical psychopharmacology*, *41*(4), 397–402. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001416>
- Azzam, H. M., Sayyah, H., Youssef, S., Lotfy, H., Abdelhamid, I. A., Abd Elhamed, H. A., & Maher, S. (2015). Autism and vitamin D: An intervention study. *Middle East Current Psychiatry*, *22*(1), 9-14. <https://doi.org/10.1097/01.XME.0000457269.05570.78>
- Ballester, P., Espadas, C., Londoño, A. C., Almenara, S., Aguilar, V., Belda, C., Pérez, E., Muriel, J., & Peiró, A. M. (2022). The challenge of detecting adverse events in adults with autism spectrum disorder who have intellectual disability. *Autism research : official journal of the International Society for Autism Research*, *15*(1), 192–202. <https://doi.org/10.1002/aur.2624>
- Banas, K., & Sawchuk, B. (2020). Clonidine as a Treatment of Behavioural Disturbances in Autism Spectrum Disorder: A Systematic Literature Review. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry = Journal de l'Academie canadienne de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent*, *29*(2), 110–120.
- Baribeau, D., & Anagnostou, E. (2021). Novel treatments for autism spectrum disorder based on genomics and systems biology. *Pharmacology & therapeutics*, 107939. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107939>
- Bauman M. L. (2010). Medical comorbidities in autism: challenges to diagnosis and treatment. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, *7*(3), 320–327. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2010.06.001>
- Becerra, T. A., Massolo, M. L., Yau, V. M., Owen-Smith, A. A., Lynch, F. L., Crawford, P. M., Pearson, K. A., Pomichowski, M. E., Quinn, V. P., Yoshida, C. K., & Croen, L. A. (2017). A Survey of Parents with Children

- on the Autism Spectrum: Experience with Services and Treatments. *The Permanente journal*, 21, 16–19. <https://doi.org/10.7812/TPP/16-009>
- Beherec, L., Lambrey, S., Quilici, G., Rosier, A., Falissard, B., & Guillin, O. (2011). Retrospective review of clozapine in the treatment of patients with autism spectrum disorder and severe disruptive behaviors. *Journal of clinical psychopharmacology*, 31(3), 341–344. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318218f4a1>
- Belsito, K. M., Law, P. A., Kirk, K. S., Landa, R. J., & Zimmerman, A. W. (2001). Lamotrigine therapy for autistic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of autism and developmental disorders*, 31(2), 175–181. <https://doi.org/10.1023/a:1010799115457>
- Bent, S., & Hendren, R. L. (2010). Improving the prediction of response to therapy in autism. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 7(3), 232–240. <https://doi.org/10.1016/j.nurt.2010.05.011>
- Bent, S., & Hendren, R. L. (2015). Complementary and alternative treatments for autism part 1: evidence-supported treatments. *AMA journal of ethics*, 17(4), 369–374. <https://doi.org/10.1001/journalofethics.2015.17.4.sect1-1504>
- Bent, S., Bertoglio, K., Ashwood, P., Bostrom, A., & Hendren, R. L. (2011). A pilot randomized controlled trial of omega-3 fatty acids for autism spectrum disorder. *Journal of autism and developmental disorders*, 41(5), 545–554. <https://doi.org/10.1007/s10803-010-1078-8>
- Bent, S., Hendren, R. L., Zandi, T., Law, K., Choi, J. E., Widjaja, F., Kalb, L., Nestle, J., & Law, P. (2014). Internet-based, randomized, controlled trial of omega-3 fatty acids for hyperactivity in autism. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 53(6), 658–666. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2014.01.018>
- Bentsen H. (2017). Dietary polyunsaturated fatty acids, brain function and mental health. *Microbial Ecology in Health and Disease*, 28(sup1), 1281916. <https://doi.org/10.1080/16512235.2017.1281916>
- Berloffa, S., Dosi, C., Tascini, B., Fossati, B., Lupetti, I., & Masi, G. (2021). Neuroleptic Malignant Syndrome in Children with Autism Spectrum Disorder (ASD): A Case Report and Brief Review of Recent Literature. *Children (Basel, Switzerland)*, 8(12), 1201. <https://doi.org/10.3390/children8121201>
- Beversdorf, D. Q., & MISSOURI AUTISM SUMMIT CONSORTIUM (2016). Phenotyping, Etiological Factors, and Biomarkers: Toward Precision Medicine in Autism Spectrum Disorders. *Journal of developmental and behavioral pediatrics: JDBP*, 37(8), 659–673. <https://doi.org/10.1097/DBP.0000000000000351>
- Billeci, L., Callara, A. L., Guiducci, L., Prosperi, M., Morales, M. A., Calderoni, S., Muratori, F., & Santocchi, E. (2022). A randomized controlled trial into the effects of probiotics on electroencephalography in preschoolers with autism. *Autism: the international journal of research and practice*, 13623613221082710. Advance online publication. <https://doi.org/10.1177/13623613221082710>
- Bottelier, M. A., Schouw, M. L., Klomp, A., Tamminga, H. G., Schranter, A. G., Bouziane, C., de Ruiter, M. B., Boer, F., Ruhé, H. G., Denys, D., Rijsman, R., Lindauer, R. J., Reitsma, H. B., Geurts, H. M., & Reneman, L. (2014). The effects of Psychotropic drugs On Developing brain (ePOD) study: methods and design. *BMC psychiatry*, 14, 48. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-48>
- Brookman-Frazee, L., Stadnick, N., Chlebowski, C., Baker-Ericzén, M., & Ganger, W. (2018). Characterizing psychiatric comorbidity in children with autism spectrum disorder receiving publicly funded mental health services. *Autism: the international journal of research and practice*, 22(8), 938–952. <https://doi.org/10.1177/1362361317712650>
- Buie, T., Campbell, D. B., Fuchs, G. J., 3rd, Furuta, G. T., Levy, J., Vandewater, J., Whitaker, A. H., Atkins, D., Bauman, M. L., Beaudet, A. L., Carr, E. G., Gershon, M. D., Hyman, S. L., Jirapinyo, P., Jyonouchi, H., Kooros, K., Kushak, R., Levitt, P., Levy, S. E., Lewis, J. D., ... Winter, H. (2010). Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: a consensus report. *Pediatrics*, 125 Suppl 1, S1–S18. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-1878C>
- Campbell, M., Anderson, L. T., Meier, M., Cohen, I. L., Small, A. M., Samit, C., & Sachar, E. J. (1978). A comparison of haloperidol and behavior therapy and their interaction in autistic children. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry*, 17(4), 640–655. [https://doi.org/10.1016/s0002-7138\(09\)61017-7](https://doi.org/10.1016/s0002-7138(09)61017-7)
- Campbell, M., Anderson, L. T., Small, A. M., Perry, R., Green, W. H., & Caplan, R. (1982). The effects of haloperidol on learning and behavior in autistic children. *Journal of autism and developmental disorders*, 12(2), 167–175. <https://doi.org/10.1007/BF01531306>

- Canitano R. (2005). Clinical experience with Topiramate to counteract neuroleptic induced weight gain in 10 individuals with autistic spectrum disorders. *Brain & development*, 27(3), 228–232. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2004.06.006>
- Canitano R. (2015). Mood Stabilizers in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorders. *Clinical neuropharmacology*, 38(5), 177–182. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000096>
- Carrasco-Ramiro, F., Peiró-Pastor, R., & Aguado, B. (2017). Human genomics projects and precision medicine. *Gene therapy*, 24(9), 551–561. <https://doi.org/10.1038/gt.2017.77>
- Carreira, L. D., Matias, F. C., & Campos, M. G. (2022). Clinical Data on Canabinoids: Translational Research in the Treatment of Autism Spectrum Disorders. *Biomedicines*, 10(4), 796. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10040796>
- Casanova, M. F., Frye, R. E., Gillberg, C., & Casanova, E. L. (2020). Editorial: Comorbidity and Autism Spectrum Disorder. *Frontiers in psychiatry*, 11, 617395. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.617395>
- Coleman, D. M., Adams, J. B., Anderson, A. L., & Frye, R. E. (2019). Rating of the Effectiveness of 26 Psychiatric and Seizure Medications for Autism Spectrum Disorder: Results of a National Survey. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 29(2), 107–123. <https://doi.org/10.1089/cap.2018.0121>
- Connery, K., Tippett, M., Delhey, L. M., Rose, S., Slattery, J. C., Kahler, S. G., Hahn, J., Kruger, U., Cunningham, M. W., Shimasaki, C., & Frye, R. E. (2018). Intravenous immunoglobulin for the treatment of autoimmune encephalopathy in children with autism. *Translational psychiatry*, 8(1), 148. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0214-7>
- Croen, L. A., Zerbo, O., Qian, Y., Massolo, M. L., Rich, S., Sidney, S., & Kripke, C. (2015). The health status of adults on the autism spectrum. *Autism : the international journal of research and practice*, 19(7), 814–823. <https://doi.org/10.1177/1362361315577517>
- Cvejić, R. C., Arnold, S., Foley, K. R., & Trollor, J. N. (2018). Neuropsychiatric profile and psychotropic medication use in adults with autism spectrum disorder: results from the Australian Longitudinal Study of Adults with Autism. *BJPpsych open*, 4(6), 461–466. <https://doi.org/10.1192/bjo.2018.64>
- Dean, O. M., Gray, K. M., Villagonzalo, K. A., Dodd, S., Mohebbi, M., Vick, T., Tonge, B. J., & Berk, M. (2017). A randomised, double blind, placebo-controlled trial of a fixed dose of N-acetyl cysteine in children with autistic disorder. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 51(3), 241–249. <https://doi.org/10.1177/0004867416652735>
- DeFilippis M. (2018). The Use of Complementary Alternative Medicine in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder. *Psychopharmacology bulletin*, 48(1), 40–63.
- Díaz-Caneja, C. M., State, M. W., Hagerman, R. J., Jacquemont, S., Marín, O., Bagni, C., Umbricht, D., Simonoff, E., de Andrés-Trelles, F., Kaale, A., Pandina, G., Gómez-Mancilla, B., Wang, P. P., Cusak, J., Siafis, S., Leucht, S., Parellada, M., Loth, E., Charman, T., Buitelaar, J. K., ... Arango, C. (2021). A white paper on a neurodevelopmental framework for drug discovery in autism and other neurodevelopmental disorders. *European neuropsychopharmacology: The journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 48, 49–88. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.02.020>
- Doaei, S., Bourbour, F., Teymooori, Z., Jafari, F., Kalantari, N., Abbas Torki, S., Ashoori, N., Nemat Gorgani, S., & Gholamalazadeh, M. (2021). The effect of omega-3 fatty acids supplementation on social and behavioral disorders of children with autism: a randomized clinical trial. *Pediatric endocrinology, diabetes, and metabolism*, 27(1), 12–18. <https://doi.org/10.5114/pedm.2020.101806>
- Douglas, J. F., Sanders, K. B., Benneyworth, M. H., Smith, J. L., Dejean, V. M., McGrew, S. G., & Veenstra-Vanderweele, J. (2013). Brief report: retrospective case series of oxcarbazepine for irritability/agitation symptoms in autism spectrum disorder. *Journal of autism and developmental disorders*, 43(5), 1243–1247. <https://doi.org/10.1007/s10803-012-1661-2>
- Doyle, C. A., & McDougle, C. J. (2012a). Pharmacotherapy to control behavioral symptoms in children with autism. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 13(11), 1615–1629. <https://doi.org/10.1517/14656566.2012.674110>
- Doyle, C. A., & McDougle, C. J. (2012b). Pharmacologic treatments for the behavioral symptoms associated with autism spectrum disorders across the lifespan. *Dialogues in clinical neuroscience*, 14(3), 263–279. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2012.14.3/cdoyle>

- El-Rashidy, O., El-Baz, F., El-Gendy, Y., Khalaf, R., Reda, D., & Saad, K. (2017). Ketogenic diet versus gluten free casein free diet in autistic children: a case-control study. *Metabolic brain disease*, 32(6), 1935–1941. <https://doi.org/10.1007/s11011-017-0088-z>
- Fankhauser, M. P., Karumanchi, V. C., German, M. L., Yates, A., & Karumanchi, S. D. (1992). A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of transdermal clonidine in autism. *The Journal of clinical psychiatry*, 53(3), 77–82.
- Feroe, A. G., Uppal, N., Gutiérrez-Sacristán, A., Mousavi, S., Greenspun, P., Surati, R., Kohane, I. S., & Avillach, P. (2021). Medication Use in the Management of Comorbidities Among Individuals With Autism Spectrum Disorder From a Large Nationwide Insurance Database. *JAMA pediatrics*, 175(9), 957–965. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.1329>
- Fido, A., & Al-Saad, S. (2008). Olanzapine in the treatment of behavioral problems associated with autism: an open-label trial in Kuwait. *Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre*, 17(5), 415–418. <https://doi.org/10.1159/000141508>
- Findling, R. L., Mankoski, R., Timko, K., Lears, K., McCartney, T., McQuade, R. D., Eudicone, J. M., Amatniek, J., Marcus, R. N., & Sheehan, J. J. (2014). A randomized controlled trial investigating the safety and efficacy of aripiprazole in the long-term maintenance treatment of pediatric patients with irritability associated with autistic disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 75(1), 22–30. <https://doi.org/10.4088/jcp.13m08500>
- Findling, R. L., McNamara, N. K., Gracious, B. L., O'Riordan, M. A., Reed, M. D., Demeter, C., & Blumer, J. L. (2004). Quetiapine in nine youths with autistic disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 14(2), 287–294. <https://doi.org/10.1089/1044546041649129>
- Frye, R. E., Melnyk, S., Fuchs, G., Reid, T., Jernigan, S., Pavliv, O., Hubanks, A., Gaylor, D. W., Walters, L., & James, S. J. (2013a). Effectiveness of methylcobalamin and folinic acid treatment on adaptive behavior in children with autistic disorder is related to glutathione redox status. *Autism research and treatment*, 2013, 609705. <https://doi.org/10.1155/2013/609705>
- Frye, R. E., Sequeira, J. M., Quadros, E. V., James, S. J., & Rossignol, D. A. (2013b). Cerebral folate receptor autoantibodies in autism spectrum disorder. *Molecular psychiatry*, 18(3), 369–381. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.175>
- Frye, R. E., & Rossignol, D. A. (2016). Identification and Treatment of Pathophysiological Comorbidities of Autism Spectrum Disorder to Achieve Optimal Outcomes. *Clinical medicine insights. Pediatrics*, 10, 43–56. <https://doi.org/10.4137/CMPed.S38337>
- Frye, R. E., Rossignol, D. A., Scahill, L., McDougle, C. J., Huberman, H., & Quadros, E. V. (2020). Treatment of Folate Metabolism Abnormalities in Autism Spectrum Disorder. *Seminars in pediatric neurology*, 35, 100835. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2020.100835>
- Fusar-Poli, L., Brondino, N., Rocchetti, M., Petrosino, B., Arillotta, D., Damiani, S., Provenzani, U., Petrosino, C., Aguglia, E., & Politi, P. (2019). Prevalence and predictors of psychotropic medication use in adolescents and adults with autism spectrum disorder in Italy: A cross-sectional study. *Psychiatry research*, 276, 203–209. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.04.013>
- Gallego, J. A., Nielsen, J., De Hert, M., Kane, J. M., & Correll, C. U. (2012). Safety and tolerability of antipsychotic polypharmacy. *Expert opinion on drug safety*, 11(4), 527–542. <https://doi.org/10.1517/14740338.2012.683523>
- Gencer, O., Emiroglu, F. N., Miral, S., Baykara, B., Baykara, A., & Dirik, E. (2008). Comparison of long-term efficacy and safety of risperidone and haloperidol in children and adolescents with autistic disorder. An open label maintenance study. *European child & adolescent psychiatry*, 17(4), 217–225. <https://doi.org/10.1007/s00787-007-0656-6>
- 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. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-196>
- Gillberg C. (1995). Endogenous opioids and opiate antagonists in autism: brief review of empirical findings and implications for clinicians. *Developmental medicine and child neurology*, 37(3), 239–245. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1995.tb11998.x>

- Golnik, A. E., & Ireland, M. (2009). Complementary alternative medicine for children with autism: a physician survey. *Journal of autism and developmental disorders*, 39(7), 996–1005. <https://doi.org/10.1007/s10803-009-0714-7>
- Golubchik, P., Sever, J., & Weizman, A. (2011). Low-dose quetiapine for adolescents with autistic spectrum disorder and aggressive behavior: open-label trial. *Clinical neuropharmacology*, 34(6), 216–219. <https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e31823349ac>
- González-Domenech, P. J., Díaz Atienza, F., García Pablos, C., Fernández Soto, M. L., Martínez-Ortega, J. M., & Gutiérrez-Rojas, L. (2020). Influence of a Combined Gluten-Free and Casein-Free Diet on Behavior Disorders in Children and Adolescents Diagnosed with Autism Spectrum Disorder: A 12-Month Follow-Up Clinical Trial. *Journal of autism and developmental disorders*, 50(3), 935–948. <https://doi.org/10.1007/s10803-019-04333-1>
- González-Domenech, P. J., Diaz-Atienza, F., Gutiérrez-Rojas, L., Fernández-Soto, M. L., & González-Domenech, C. M. (2022). A Narrative Review about Autism Spectrum Disorders and Exclusion of Gluten and Casein from the Diet. *Nutrients*, 14(9), 1797. <https://doi.org/10.3390/nu14091797>
- Greenhill, L. L., Swanson, J. M., Vitiello, B., Davies, M., Clevenger, W., Wu, M., Arnold, L. E., Abikoff, H. B., Bukstein, O. G., Conners, C. K., Elliott, G. R., Hechtman, L., Hinshaw, S. P., Hoza, B., Jensen, P. S., Kraemer, H. C., March, J. S., Newcorn, J. H., Severe, J. B., Wells, K., ... Wigal, T. (2001). Impairment and deportment responses to different methylphenidate doses in children with ADHD: the MTA titration trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 40(2), 180–187. <https://doi.org/10.1097/00004583-200102000-00012>
- Gringras, P., Nir, T., Breddy, J., Frydman-Marom, A., & Findling, R. L. (2017). Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children With Autism Spectrum Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 56(11), 948–957.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.09.414>
- Guner, U. C., Günay, U., & Acar, M. D. (2021). Opinions of Turkish parents of children with autism spectrum disorder on use of complementary and alternative medicine methods. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 88, 101847. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2021.101847>
- Guo, B. Q., Ding, S. B., & Li, H. B. (2020). Blood biomarker levels of methylation capacity in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 141(6), 492–509. <https://doi.org/10.1111/acps.13170>
- Gupta, S., & Miller, R. (2019). Deprescribing and its application to psychiatry. In: Steingard, S (eds) *Critical psychiatry*, 137-153. https://doi.org/10.1007/978-3-030-02732-2_6
- Handen, B. L., Aman, M. G., Arnold, L. E., Hyman, S. L., Tumuluru, R. V., Lecavalier, L., Corbett-Dick, P., Pan, X., Hollway, J. A., Buchan-Page, K. A., Silverman, L. B., Brown, N. V., Rice, R. R., Jr, Hellings, J., Mruzek, D. W., McAuliffe-Bellin, S., Hurt, E. A., Ryan, M. M., Levato, L., & Smith, T. (2015). Atomoxetine, Parent Training, and Their Combination in Children With Autism Spectrum Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 54(11), 905–915. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2015.08.013>
- Handen, B. L., Johnson, C. R., & Lubetsky, M. (2000). Efficacy of methylphenidate among children with autism and symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of autism and developmental disorders*, 30(3), 245–255. <https://doi.org/10.1023/a:1005548619694>
- Handen, B. L., Sahl, R., & Hardan, A. Y. (2008). Guanfacine in children with autism and/or intellectual disabilities. *Journal of developmental and behavioral pediatrics: JDBP*, 29(4), 303–308. <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e3181739b9d>
- Hanson, E., Kalish, L. A., Bunce, E., Curtis, C., McDaniel, S., Ware, J., & Petry, J. (2007). Use of complementary and alternative medicine among children diagnosed with autism spectrum disorder. *Journal of autism and developmental disorders*, 37(4), 628–636. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0192-0>
- Hardan, A. Y., Fung, L. K., Libove, R. A., Obukhanych, T. V., Nair, S., Herzenberg, L. A., Frazier, T. W., & Tirouvanziam, R. (2012). A randomized controlled pilot trial of oral N-acetylcysteine in children with autism. *Biological psychiatry*, 71(11), 956–961. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.01.014>
- Hardan, A. Y., Jou, R. J., & Handen, B. L. (2005). Retrospective study of quetiapine in children and adolescents with pervasive developmental disorders. *Journal of autism and developmental disorders*, 35(3), 387–391. <https://doi.org/10.1007/s10803-005-3306-1>

- Harfterkamp, M., Buitelaar, J. K., Minderaa, R. B., van de Loo-Neus, G., van der Gaag, R. J., & Hoekstra, P. J. (2013). Long-term treatment with atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children and adolescents with autism spectrum disorder: an open-label extension study. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 23(3), 194–199. <https://doi.org/10.1089/cap.2012.0012>
- Harfterkamp, M., van de Loo-Neus, G., Minderaa, R. B., van der Gaag, R. J., Escobar, R., Schacht, A., Pamulapati, S., Buitelaar, J. K., & Hoekstra, P. J. (2012). A randomized double-blind study of atomoxetine versus placebo for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children with autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 51(7), 733–741. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.04.011>
- Hellings, J. A., Jadhav, M., Jain, S., Jadhav, S., & Genovese, A. (2015b). Low Dose Loxapine: Neuromotor Side Effects and Tolerability in Autism Spectrum Disorders. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 25(8), 618–624. <https://doi.org/10.1089/cap.2014.0145>
- Hellings, J. A., Reed, G., Cain, S. E., Zhou, X., Barth, F. X., Aman, M. G., Palaguachi, G. I., Mikhnev, D., Teng, R., Andridge, R., Logan, M., Butler, M. G., & Han, J. C. (2015a). Loxapine add-on for adolescents and adults with autism spectrum disorders and irritability. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 25(2), 150–159. <https://doi.org/10.1089/cap.2014.0003>
- Hellings, J. A., Weckbaugh, M., Nickel, E. J., Cain, S. E., Zarccone, J. R., Reese, R. M., Hall, S., Ermer, D. J., Tsai, L. Y., Schroeder, S. R., & Cook, E. H. (2005). A double-blind, placebo-controlled study of valproate for aggression in youth with pervasive developmental disorders. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 15(4), 682–692. <https://doi.org/10.1089/cap.2005.15.682>
- Hendren R. L. (2013). Autism: biomedical complementary treatment approaches. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*, 22(3), 443–vi. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2013.03.002>
- Hendren, R. (2019). Translational Research on Biomedical Interventions for Autism. Autism Research Institute. Available at: <https://www.youtube.com/watch?v=W8Rb2pUDUFI>. Accessed: 28.08.2022.
- Hendren, R. (2021). Enhancing Neurodevelopmental Resilience from Conception to Adulthood. University of California Television (UCTV). Available at: <https://www.youtube.com/watch?v=meQpiEFpwP8>. Accessed: 28.08.2022.
- Hendren, R. L., James, S. J., Widjaja, F., Lawton, B., Rosenblatt, A., & Bent, S. (2016). Randomized, Placebo-Controlled Trial of Methyl B12 for Children with Autism. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 26(9), 774–783. <https://doi.org/10.1089/cap.2015.0159>
- Heyde, E., Dhar, M., Hellemans, H., Schoentjes, E., & Van West, D. (2016). Gebruik van psychoactieve medicatie bij kinderen en jongeren met autisme-spectrumstoornis in de provincie Antwerpen [Prevalence of the use of psychoactive medication to treat young persons with autism spectrum disorder in the province of Antwerp, Belgium]. *Tijdschrift voor psychiatrie*, 58(6), 446–454.
- Hirota, T., Veenstra-Vanderweele, J., Hollander, E., & Kishi, T. (2014). Antiepileptic medications in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Journal of autism and developmental disorders*, 44(4), 948–957. <https://doi.org/10.1007/s10803-013-1952-2>
- 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 : the international journal of research and practice*, 21(4), 387–402. <https://doi.org/10.1177/1362361316646559>
- Hollander, E., Chaplin, W., Soorya, L., Wasserman, S., Novotny, S., Rusoff, J., Feirsen, N., Pepa, L., & Anagnostou, E. (2010). Divalproex sodium vs placebo for the treatment of irritability in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 35(4), 990–998. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.202>
- Hollander, E., Dolgoff-Kaspar, R., Cartwright, C., Rawitt, R., & Novotny, S. (2001). An open trial of divalproex sodium in autism spectrum disorders. *The Journal of clinical psychiatry*, 62(7), 530–534. <https://doi.org/10.4088/jcp.v62n07a05>
- Hollander, E., Soorya, L., Wasserman, S., Esposito, K., Chaplin, W., & Anagnostou, E. (2006b). Divalproex sodium vs. placebo in the treatment of repetitive behaviours in autism spectrum disorder. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 9(2), 209–213. <https://doi.org/10.1017/S1461145705005791>
- Hollander, E., Wasserman, S., Swanson, E. N., Chaplin, W., Schapiro, M. L., Zagursky, K., & Novotny, S. (2006a). A double-blind placebo-controlled pilot study of olanzapine in childhood/adolescent pervasive

- developmental disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 16(5), 541–548. <https://doi.org/10.1089/cap.2006.16.541>
- Howes, O. D., Rogdaki, M., Findon, J. L., Wichers, R. H., Charman, T., King, B. H., Loth, E., McAlonan, G. M., McCracken, J. T., Parr, J. R., Povey, C., Santosh, P., Wallace, S., Simonoff, E., & Murphy, D. G. (2018). Autism spectrum disorder: Consensus guidelines on assessment, treatment and research from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 32(1), 3–29. <https://doi.org/10.1177/0269881117741766>
- Hughes, H. K., Mills Ko, E., Rose, D., & Ashwood, P. (2018). Immune Dysfunction and Autoimmunity as Pathological Mechanisms in Autism Spectrum Disorders. *Frontiers in cellular neuroscience*, 12, 405. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00405>
- Iakoucheva, L. M., Muotri, A. R., & Sebat, J. (2019). Getting to the Cores of Autism. *Cell*, 178(6), 1287–1298. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.07.037>
- Jaselskis, C. A., Cook, E. H., Jr, Fletcher, K. E., & Leventhal, B. L. (1992). Clonidine treatment of hyperactive and impulsive children with autistic disorder. *Journal of clinical psychopharmacology*, 12(5), 322–327.
- Jennings, L., & Basiri, R. (2022). Amino Acids, B Vitamins, and Choline May Independently and Collaboratively Influence the Incidence and Core Symptoms of Autism Spectrum Disorder. *Nutrients*, 14(14), 2896. <https://doi.org/10.3390/nu14142896>
- Jobski, K., Höfer, J., Hoffmann, F., & Bachmann, C. (2017). Use of psychotropic drugs in patients with autism spectrum disorders: a systematic review. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 135(1), 8–28. <https://doi.org/10.1111/acps.12644>
- Joshi, G., Wilens, T., Firmin, E. S., Hoskova, B., & Biederman, J. (2021). Pharmacotherapy of attention deficit/hyperactivity disorder in individuals with autism spectrum disorder: A systematic review of the literature. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 35(3), 203–210. <https://doi.org/10.1177/0269881120972336>
- Jureidini, J., Tonkin, A., & Jureidini, E. (2013). Combination pharmacotherapy for psychiatric disorders in children and adolescents: prevalence, efficacy, risks and research needs. *Paediatric drugs*, 15(5), 377–391. <https://doi.org/10.1007/s40272-013-0032-6>
- Karhu, E., Zukerman, R., Eshraghi, R. S., Mittal, J., Deth, R. C., Castejon, A. M., Trivedi, M., Mittal, R., & Eshraghi, A. A. (2020). Nutritional interventions for autism spectrum disorder. *Nutrition reviews*, 78(7), 515–531. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz092>
- Keller, A., Rimestad, M. L., Friis Rohde, J., Holm Petersen, B., Bruun Korfitsen, C., Tarp, S., Briciet Lauritsen, M., & Händel, M. N. (2021). The Effect of a Combined Gluten- and Casein-Free Diet on Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 13(2), 470. <https://doi.org/10.3390/nu13020470>
- Kemper, K. J., Vohra, S., Walls, R., Task Force on Complementary and Alternative Medicine, & Provisional Section on Complementary, Holistic, and Integrative Medicine (2008). American Academy of Pediatrics. The use of complementary and alternative medicine in pediatrics. *Pediatrics*, 122(6), 1374–1386. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-2173>
- Kendrick, J. G., Goldman, R. D., & Carr, R. R. (2018). Pharmacologic Management of Agitation and Aggression in a Pediatric Emergency Department - A Retrospective Cohort Study. *The journal of pediatric pharmacology and therapeutics: JPPT: the official journal of PPAG*, 23(6), 455–459. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-23.6.455>
- Kerley, C. P., Power, C., Gallagher, L., & Coghlan, D. (2017). Lack of effect of vitamin D3 supplementation in autism: a 20-week, placebo-controlled RCT. *Archives of disease in childhood*, 102(11), 1030–1036. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-312783>
- King, B. H., Dukes, K., Donnelly, C. L., Sikich, L., McCracken, J. T., Scahill, L., Hollander, E., Bregman, J. D., Anagnostou, E., Robinson, F., Sullivan, L., & Hirtz, D. (2013). Baseline factors predicting placebo response to treatment in children and adolescents with autism spectrum disorders: a multisite randomized clinical trial. *JAMA pediatrics*, 167(11), 1045–1052. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.2698>
- Knivsberg, A. M., Reichelt, K. L., NØ dland, M., & HØ ien, T. (1995). Autistic Syndromes and Diet: a follow-up study. *Journal of Curriculum Studies*, 39(3), 223–236. <https://doi.org/10.1080/0031383950390304>

- Knivsberg, A. M., Wiig, K., Lind, G., & Nødland, M. (1990). Dietary intervention in autistic syndromes. *Brain Dysfunction*.
- Konuk Sener, D., & Karaca, A. (2020). Use of complementary and alternative medicine treatments by mothers of children with developmental disabilities: a cross sectional study. *Nursing & health sciences*, 22(2), 328–338. <https://doi.org/10.1111/nhs.12733>
- Kosillo, P., & Bateup, H. S. (2021). Dopaminergic Dysregulation in Syndromic Autism Spectrum Disorders: Insights From Genetic Mouse Models. *Frontiers in neural circuits*, 15, 700968. <https://doi.org/10.3389/fncir.2021.700968>
- Kostić, A., & Buxbaum, J. D. (2021). The promise of precision medicine in autism. *Neuron*, 109(14), 2212–2215. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.06.025>
- Lai, M. C., Kasseh, C., Besney, R., Bonato, S., Hull, L., Mandy, W., Szatmari, P., & Ameis, S. H. (2019). Prevalence of co-occurring mental health diagnoses in the autism population: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Psychiatry*, 6(10), 819–829. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30289-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30289-5)
- Lalanne, S., Fougerou-Leurent, C., Anderson, G. M., Schroder, C. M., Nir, T., Chokron, S., Delorme, R., Claustrat, B., Bellissant, E., Kermarrec, S., Franco, P., Denis, L., & Tordjman, S. (2021). Melatonin: From Pharmacokinetics to Clinical Use in Autism Spectrum Disorder. *International journal of molecular sciences*, 22(3), 1490. <https://doi.org/10.3390/ijms22031490>
- Lee, T. M., Lee, K. M., Lee, C. Y., Lee, H. C., Tam, K. W., & Loh, E. W. (2021). Effectiveness of N-acetylcysteine in autism spectrum disorders: A meta-analysis of randomized controlled trials. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 55(2), 196–206. <https://doi.org/10.1177/0004867420952540>
- Lefter, R., Ciobica, A., Timofte, D., Stanciu, C., & Trifan, A. (2019). A Descriptive Review on the Prevalence of Gastrointestinal Disturbances and Their Multiple Associations in Autism Spectrum Disorder. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 56(1), 11. <https://doi.org/10.3390/medicina56010011>
- Levy, S. E., Frasso, R., Colantonio, S., Reed, H., Stein, G., Barg, F. K., Mandell, D. S., & Fiks, A. G. (2016). Shared Decision Making and Treatment Decisions for Young Children With Autism Spectrum Disorder. *Academic pediatrics*, 16(6), 571–578. <https://doi.org/10.1016/j.acap.2016.04.007>
- Li, B., Xu, Y., Zhang, X., Zhang, L., Wu, Y., Wang, X., & Zhu, C. (2022). The effect of vitamin D supplementation in treatment of children with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutritional neuroscience*, 25(4), 835–845. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2020.1815332>
- Li, Y. J., Li, Y. M., & Xiang, D. X. (2018). Supplement intervention associated with nutritional deficiencies in autism spectrum disorders: a systematic review. *European journal of nutrition*, 57(7), 2571–2582. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1528-6>
- Li, Y. Q., Sun, Y. H., Liang, Y. P., Zhou, F., Yang, J., & Jin, S. L. (2021). Effect of probiotics combined with applied behavior analysis in the treatment of children with autism spectrum disorder: a prospective randomized controlled trial. *Chinese journal of contemporary pediatrics*, 23(11), 1103–1110. <https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2108085>
- Lindly, O. J., Thorburn, S., Heisler, K., Reyes, N. M., & Zuckerman, K. E. (2018). Parents' Use of Complementary Health Approaches for Young Children with Autism Spectrum Disorder. *Journal of autism and developmental disorders*, 48(5), 1803–1818. <https://doi.org/10.1007/s10803-017-3432-6>
- Lombardo, M. V., Lai, M. C., & Baron-Cohen, S. (2019). Big data approaches to decomposing heterogeneity across the autism spectrum. *Molecular psychiatry*, 24(10), 1435–1450. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0321-0>
- Loth, E., Charman, T., Mason, L., Tillmann, J., Jones, E., Wooldridge, C., Ahmad, J., Auyeung, B., Brogna, C., Ambrosino, S., Banaschewski, T., Baron-Cohen, S., Baumeister, S., Beckmann, C., Brammer, M., Brandeis, D., Bölte, S., Bourgeron, T., Bours, C., de Buijn, Y., ... Buitelaar, J. K. (2017). The EU-AIMS Longitudinal European Autism Project (LEAP): design and methodologies to identify and validate stratification biomarkers for autism spectrum disorders. *Molecular autism*, 8, 24. <https://doi.org/10.1186/s13229-017-0146-8>
- Lyons-Weiler J. Autism is an Acquired Cellular Detoxification Deficiency Syndrome with Heterogeneous Genetic Predisposition. *Autism Open Access*. 2018;8(224):2. <https://doi.org/10.4172/2165-7890.1000224>
- Malow, B. A., Findling, R. L., Schroder, C. M., Maras, A., Breddy, J., Nir, T., Zisapel, N., & Gringras, P. (2021). Sleep, Growth, and Puberty After 2 Years of Prolonged-Release Melatonin in Children With Autism

- Spectrum Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 60(2), 252–261.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2019.12.007>
- Mancuso, C. E., Tanzi, M. G., & Gabay, M. (2004). Paradoxical reactions to benzodiazepines: literature review and treatment options. *Pharmacotherapy*, 24(9), 1177–1185. <https://doi.org/10.1592/phco.24.13.1177.38089>
- Maras, A., Schroder, C. M., Malow, B. A., Findling, R. L., Breddy, J., Nir, T., Shahmoon, S., Zisapel, N., & Gringras, P. (2018). Long-Term Efficacy and Safety of Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Insomnia in Children with Autism Spectrum Disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 28(10), 699–710. <https://doi.org/10.1089/cap.2018.0020>
- Marathe, A. A., & Sengupta, K. S. (2021). Perceptions, attitudes and practices of physicians regarding use of complementary and alternative medicine in autism spectrum disorder. *International Journal of Contemporary Pediatrics*, 8(1), 151. <https://dx.doi.org/10.18203/2349-3291.ijcp20205523>
- Marcus, R. N., Owen, R., Kamen, L., Manos, G., McQuade, R. D., Carson, W. H., & Aman, M. G. (2009). A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 48(11), 1110–1119. <https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e3181b76658>
- Marrus, N., Underwood-Riordan, H., Randall, F., Zhang, Y., & Constantino, J. N. (2014). Lack of effect of risperidone on core autistic symptoms: data from a longitudinal study. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 24(9), 513–518. <https://doi.org/10.1089/cap.2014.0055>
- Matta, S. M., Hill-Yardin, E. L., & Crack, P. J. (2019). The influence of neuroinflammation in Autism Spectrum Disorder. *Brain, behavior, and immunity*, 79, 75–90. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.04.037>
- Mazahery, H., Conlon, C. A., Beck, K. L., Mugridge, O., Kruger, M. C., Stonehouse, W., Camargo, C. A., Jr, Meyer, B. J., Tsang, B., Jones, B., & von Hurst, P. R. (2019a). A Randomised-Controlled Trial of Vitamin D and Omega-3 Long Chain Polyunsaturated Fatty Acids in the Treatment of Core Symptoms of Autism Spectrum Disorder in Children. *Journal of autism and developmental disorders*, 49(5), 1778–1794. <https://doi.org/10.1007/s10803-018-3860-y>
- Mazahery, H., Conlon, C. A., Beck, K. L., Mugridge, O., Kruger, M. C., Stonehouse, W., Camargo, C. A., Jr, Meyer, B. J., Jones, B., & von Hurst, P. R. (2019b). A randomised controlled trial of vitamin D and omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids in the treatment of irritability and hyperactivity among children with autism spectrum disorder. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 187, 9–16. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2018.10.017>
- McCracken, J. T., Anagnostou, E., Arango, C., Dawson, G., McPartland, J., Murphy, D., Pandina, G., Veenstra-VanderWeele, J., & ISCTM/ECNP ASD Working Group (2021). Corrigendum to "Drug development for Autism Spectrum Disorder (ASD): Progress, challenges, and future directions. [European Neuropsychopharmacology Volume 48, July 2021, Pages 3-31]". *European neuropsychopharmacology: The journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 50, 133–134. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.07.090>
- McCracken, J. T., McGough, J., Shah, B., Cronin, P., Hong, D., Aman, M. G., Arnold, L. E., Lindsay, R., Nash, P., Hollway, J., McDougle, C. J., Posey, D., Swiezy, N., Kohn, A., Scahill, L., Martin, A., Koenig, K., Volkmar, F., Carroll, D., Lancor, A., ... Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network (2002). Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *The New England journal of medicine*, 347(5), 314–321. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa013171>
- McLaren, J. L., & Lichtenstein, J. D. (2019). The pursuit of the magic pill: the overuse of psychotropic medications in children with intellectual and developmental disabilities in the USA. *Epidemiology and psychiatric sciences*, 28(4), 365–368. <https://doi.org/10.1017/S2045796018000604>
- McLaren, J. L., Barnett, E. R., Concepcion Zayas, M. T., Lichtenstein, J., Acquilano, S. C., Schwartz, L. M., Woloshin, S., & Drake, R. E. (2018). Psychotropic medications for highly vulnerable children. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 19(6), 547–560. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1445720>
- Melamed, I. R., Heffron, M., Testori, A., & Lipe, K. (2018). A pilot study of high-dose intravenous immunoglobulin 5% for autism: Impact on autism spectrum and markers of neuroinflammation. *Autism research : official journal of the International Society for Autism Research*, 11(3), 421–433. <https://doi.org/10.1002/aur.1906>

- Mesleh, A. G., Abdulla, S. A., & El-Agnaf, O. (2021). Paving the Way toward Personalized Medicine: Current Advances and Challenges in Multi-OMICS Approach in Autism Spectrum Disorder for Biomarkers Discovery and Patient Stratification. *Journal of personalized medicine*, *11*(1), 41. <https://doi.org/10.3390/jpm11010041>
- Ming, X., Gordon, E., Kang, N., & Wagner, G. C. (2008). Use of clonidine in children with autism spectrum disorders. *Brain & development*, *30*(7), 454–460. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2007.12.007>
- Miral, S., Gencer, O., Inal-Emiroglu, F. N., Baykara, B., Baykara, A., & Dirik, E. (2008). Risperidone versus haloperidol in children and adolescents with AD: a randomized, controlled, double-blind trial. *European child & adolescent psychiatry*, *17*(1), 1–8. <https://doi.org/10.1007/s00787-007-0620-5>
- Mooney, L., Fosdick, C., & Erickson, C. A. (2019). Psychopharmacology of autism spectrum disorders. *Autism and the pervasive developmental disorders*, 158-175.
- Moradi, H., Sohrabi, M., Taheri, H., Khodashenas, E., & Movahedi, A. (2018). Comparison of the effects of perceptual-motor exercises, vitamin D supplementation and the combination of these interventions on decreasing stereotypical behavior in children with autism disorder. *International journal of developmental disabilities*, *66*(2), 122–132. <https://doi.org/10.1080/20473869.2018.1502068>
- Murza, K. A., Pavelko, S. L., Malani, M. D., & Nye, C. (2010). Vitamin B6-magnesium treatment for autism: the current status of the research. *Magnesium research*, *23*(2), 115–117. <https://doi.org/10.1684/mrh.2010.0209>
- Muskens, J. B., Velders, F. P., & Staal, W. G. (2017). Medical comorbidities in children and adolescents with autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorders: a systematic review. *European child & adolescent psychiatry*, *26*(9), 1093–1103. <https://doi.org/10.1007/s00787-017-1020-0>
- NCCIH (National Center for Complementary and Integrative Health). Complementary, Alternative, or Integrative Health: What's In a Name?, 2021.
- NIH - The precision medicine initiative (infographic)
- NIH, MedlinePlus, last rev. 2020. <https://medlineplus.gov/genetics/understanding/precisionmedicine/>, Accessed: 28.08.2022.
- Nikoo, M., Radnia, H., Farokhnia, M., Mohammadi, M. R., & Akhondzadeh, S. (2015). N-acetylcysteine as an adjunctive therapy to risperidone for treatment of irritability in autism: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of efficacy and safety. *Clinical neuropharmacology*, *38*(1), 11–17. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000063>
- Nye, C., & Brice, A. (2005). Combined vitamin B6-magnesium treatment in autism spectrum disorder. *The Cochrane database of systematic reviews*, *2005*(4), CD003497. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003497.pub2>
- Oh, D., & Cheon, K. A. (2020). Alteration of Gut Microbiota in Autism Spectrum Disorder: An Overview. *Soa-ch'ongsonyon chongsin uihak = Journal of child & adolescent psychiatry*, *31*(3), 131–145. <https://doi.org/10.5765/jkacap.190039>
- Ooi, Y. P., Weng, S. J., Jang, L. Y., Low, L., Seah, J., Teo, S., Ang, R. P., Lim, C. G., Liew, A., Fung, D. S., & Sung, M. (2015). Omega-3 fatty acids in the management of autism spectrum disorders: findings from an open-label pilot study in Singapore. *European journal of clinical nutrition*, *69*(8), 969–971. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2015.28>
- Owen, R., Sikich, L., Marcus, R. N., Corey-Lisle, P., Manos, G., McQuade, R. D., Carson, W. H., & Findling, R. L. (2009). Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics*, *124*(6), 1533–1540. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-3782>
- Owen-Smith, A. A., Bent, S., Lynch, F. L., Coleman, K. J., Yau, V. M., Pearson, K. A., Massolo, M. L., Quinn, V., & Croen, L. A. (2015). Prevalence and Predictors of Complementary and Alternative Medicine Use in a Large Insured Sample of Children with Autism Spectrum Disorders. *Research in autism spectrum disorders*, *17*, 40–51. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2015.05.002>
- Panksepp, J. (1979). A neurochemical theory of autism. *Trends in neurosciences*, *2*, 174-177. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(79\)90071-7](https://doi.org/10.1016/0166-2236(79)90071-7)
- Payne, R., & Duerden, M. (2015). Polypharmacy—appropriate, problematic or both?. *Prescriber*, *26*(4), 31-34. <https://doi.org/10.1002/psb.1313>
- Pearson, D. A., Santos, C. W., Aman, M. G., Arnold, L. E., Lane, D. M., Loveland, K. A., Mansour, R., Ward, A. R., Casat, C. D., Jerger, S., Schachar, R. J., Bukstein, O. G., & Cleveland, L. A. (2020). Effects of Extended-

- Release Methylphenidate Treatment on Cognitive Task Performance in Children with Autism Spectrum Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 30(7), 414–426. <https://doi.org/10.1089/cap.2020.0004>
- Persico, A. M., Ricciardello, A., Lamberti, M., Turriziani, L., Cucinotta, F., Brogna, C., Vitiello, B., & Arango, C. (2021). The pediatric psychopharmacology of autism spectrum disorder: A systematic review - Part I: The past and the present. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 110, 110326. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110326>
- Petrusheva, T. & Trajkovski, V. (2022). The importance of early diagnosis of autism spectrum disorder for adequate treatment and rehabilitation in Macedonia. *Specijalna edukacija i rehabilitacija*, 21(3), 163-176, 2022.
- Powell, P. S., Pazol, K., Wiggins, L. D., Daniels, J. L., Dichter, G. S., Bradley, C. B., Pretzel, R., Kloetzer, J., McKenzie, C., Scott, A., Robinson, B., Sims, A. S., Kasten, E. P., Fallin, M. D., Levy, S. E., Dietz, P. M., & Cogswell, M. E. (2021). Health Status and Health Care Use Among Adolescents Identified With and Without Autism in Early Childhood - Four U.S. Sites, 2018-2020. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 70(17), 605–611. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7017a1>
- Precenzano, F., Parisi, L., Lanzara, V., Vetri, L., Operto, F. F., Pastorino, G., Ruberto, M., Messina, G., Risoleo, M. C., Santoro, C., Bitetti, I., & Marotta, R. (2020). Electroencephalographic Abnormalities in Autism Spectrum Disorder: Characteristics and Therapeutic Implications. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 56(9), 419. <https://doi.org/10.3390/medicina56090419>
- Quan, L., Xu, X., Cui, Y., Han, H., Hendren, R. L., Zhao, L., & You, X. (2022). A systematic review and meta-analysis of the benefits of a gluten-free diet and/or casein-free diet for children with autism spectrum disorder. *Nutrition reviews*, 80(5), 1237–1246. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuab073>
- Ramaswami, G., & Geschwind, D. H. (2018). Genetics of autism spectrum disorder. *Handbook of clinical neurology*, 147, 321–329. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63233-3.00021-X>
- Rezaei, V., Mohammadi, M. R., Ghanizadeh, A., Sahraian, A., Tabrizi, M., Rezazadeh, S. A., & Akhondzadeh, S. (2010). Double-blind, placebo-controlled trial of risperidone plus topiramate in children with autistic disorder. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 34(7), 1269–1272. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.07.005>
- Richardson A. J. (2004). Long-chain polyunsaturated fatty acids in childhood developmental and psychiatric disorders. *Lipids*, 39(12), 1215–1222. <https://doi.org/10.1007/s11745-004-1350-z>
- Ritter, C., Hewitt, K., & McMorris, C. A. (2021). Psychotropic Polypharmacy Among Children and Youth with Autism: A Systematic Review. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 31(4), 244–258. <https://doi.org/10.1089/cap.2020.0110>
- Robinson-Agramonte, M., Noris García, E., Fraga Guerra, J., Vega Hurtado, Y., Antonucci, N., Semprún-Hernández, N., Schultz, S., & Siniscalco, D. (2022). Immune Dysregulation in Autism Spectrum Disorder: What Do We Know about It?. *International journal of molecular sciences*, 23(6), 3033. <https://doi.org/10.3390/ijms23063033>
- Rochon, P. A., & Gurwitz, J. H. (2017). The prescribing cascade revisited. *Lancet (London, England)*, 389(10081), 1778–1780. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31188-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31188-1)
- Rose, S., Niyazov, D. M., Rossignol, D. A., Goldenthal, M., Kahler, S. G., & Frye, R. E. (2018). Clinical and Molecular Characteristics of Mitochondrial Dysfunction in Autism Spectrum Disorder. *Molecular diagnosis & therapy*, 22(5), 571–593. <https://doi.org/10.1007/s40291-018-0352-x>
- Rossignol, D. A., & Frye, R. E. (2012a). A review of research trends in physiological abnormalities in autism spectrum disorders: immune dysregulation, inflammation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction and environmental toxicant exposures. *Molecular psychiatry*, 17(4), 389–401. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.165>
- Rossignol, D. A., & Frye, R. E. (2012b). Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Molecular psychiatry*, 17(3), 290–314. <https://doi.org/10.1038/mp.2010.136>
- Rossignol, D. A., & Frye, R. E. (2014). Evidence linking oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and inflammation in the brain of individuals with autism. *Frontiers in physiology*, 5, 150. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00150>
- Rossignol, D. A., & Frye, R. E. (2021a). The Effectiveness of Cobalamin (B12) Treatment for Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of personalized medicine*, 11(8), 784. <https://doi.org/10.3390/jpm11080784>

- Rossignol, D. A., & Frye, R. E. (2021b). Cerebral Folate Deficiency, Folate Receptor Alpha Autoantibodies and Leucovorin (Folinic Acid) Treatment in Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of personalized medicine*, *11*(11), 1141. <https://doi.org/10.3390/jpm11111141>
- Rothärmel, M., Szymoniak, F., Pollet, C., Beherec, L., Quesada, P., Leclerc, S., Belhaine, A., Rosier, A., & Guillin, O. (2018). Eleven Years of Clozapine Experience in Autism Spectrum Disorder: Efficacy and Tolerance. *Journal of clinical psychopharmacology*, *38*(6), 577–581. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000955>
- Rugino, T. A., & Samsock, T. C. (2002). Levetiracetam in autistic children: an open-label study. *Journal of developmental and behavioral pediatrics: JDBP*, *23*(4), 225–230. <https://doi.org/10.1097/00004703-200208000-00006>
- RUPP (Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network). (2005). Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Archives of general psychiatry*, *62*(11), 1266–1274. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.11.1266>
- Sala, R., Amet, L., Blagojevic-Stokic, N., Shattock, P., & Whiteley, P. (2020). Bridging the Gap Between Physical Health and Autism Spectrum Disorder. *Neuropsychiatric disease and treatment*, *16*, 1605–1618. <https://doi.org/10.2147/NDT.S251394>
- Salomone, E., Charman, T., McConachie, H., Warreyn, P., & Working Group 4, COST Action ‘Enhancing the Scientific Study of Early Autism’ (2015). Prevalence and correlates of use of complementary and alternative medicine in children with autism spectrum disorder in Europe. *European journal of pediatrics*, *174*(10), 1277–1285. <https://doi.org/10.1007/s00431-015-2531-7>
- Sanders, S. J., Ercan-Sencicek, A. G., Hus, V., Luo, R., Murtha, M. T., Moreno-De-Luca, D., Chu, S. H., Moreau, M. P., Gupta, A. R., Thomson, S. A., Mason, C. E., Bilguvar, K., Celestino-Soper, P. B., Choi, M., Crawford, E. L., Davis, L., Wright, N. R., Dhodapkar, R. M., DiCola, M., DiLullo, N. M., ... State, M. W. (2011). Multiple recurrent de novo CNVs, including duplications of the 7q11.23 Williams syndrome region, are strongly associated with autism. *Neuron*, *70*(5), 863–885. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.05.002>
- Santocchi, E., Guiducci, L., Fulceri, F., Billeci, L., Buzzigoli, E., Apicella, F., Calderoni, S., Grossi, E., Morales, M. A., & Muratori, F. (2016). Gut to brain interaction in Autism Spectrum Disorders: a randomized controlled trial on the role of probiotics on clinical, biochemical and neurophysiological parameters. *BMC psychiatry*, *16*, 183. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-0887-5>
- Santocchi, E., Guiducci, L., Prosperi, M., Calderoni, S., Gaggini, M., Apicella, F., Tancredi, R., Billeci, L., Mastromarino, P., Grossi, E., Gastaldelli, A., Morales, M. A., & Muratori, F. (2020). Effects of Probiotic Supplementation on Gastrointestinal, Sensory and Core Symptoms in Autism Spectrum Disorders: A Randomized Controlled Trial. *Frontiers in psychiatry*, *11*, 550593. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.550593>
- Sarkar, S. (2017). Psychiatric polypharmacy, etiology and potential consequences. *Current Psychopharmacology*, *6*(1), 12-26. <https://doi.org/10.2174/2211556005666160916124719>
- Sato K. (2018). Why is vitamin B6 effective in alleviating the symptoms of autism?. *Medical hypotheses*, *115*, 103–106. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2018.04.007>
- Satterstrom, F. K., Kosmicki, J. A., Wang, J., Breen, M. S., De Rubeis, S., An, J. Y., Peng, M., Collins, R., Grove, J., Klei, L., Stevens, C., Reichert, J., Mulhern, M. S., Artomov, M., Gerges, S., Sheppard, B., Xu, X., Bhaduri, A., Norman, U., Brand, H., ... Buxbaum, J. D. (2020). Large-Scale Exome Sequencing Study Implicates Both Developmental and Functional Changes in the Neurobiology of Autism. *Cell*, *180*(3), 568–584.e23. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.12.036>
- Scahill L. (2015b). Uncommon use of common measures in sulforaphane trial. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *112*(4), E349. <https://doi.org/10.1073/pnas.1422266112>
- Scahill, L., McCracken, J. T., King, B. H., Rockhill, C., Shah, B., Politte, L., Sanders, R., Minjarez, M., Cowen, J., Mullett, J., Page, C., Ward, D., Deng, Y., Loo, S., Dziura, J., McDougale, C. J., & Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network (2015a). Extended-Release Guanfacine for Hyperactivity in Children With Autism Spectrum Disorder. *The American journal of psychiatry*, *172*(12), 1197–1206. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15010055>
- Schroder, C. M., Malow, B. A., Maras, A., Melmed, R. D., Findling, R. L., Breddy, J., Nir, T., Shahmoon, S., Zisapel, N., & Gringras, P. (2019). Pediatric Prolonged-Release Melatonin for Sleep in Children with Autism Spectrum Disorder: Impact on Child Behavior and Caregiver's Quality of Life. *Journal of autism and developmental disorders*, *49*(8), 3218–3230. <https://doi.org/10.1007/s10803-019-04046-5>

- Schubart, J. R., Camacho, F., & Leslie, D. (2014). Psychotropic medication trends among children and adolescents with autism spectrum disorder in the Medicaid program. *Autism: the international journal of research and practice*, *18*(6), 631–637. <https://doi.org/10.1177/1362361313497537>
- Shattock, P., & Whiteley, P. (2002). Biochemical aspects in autism spectrum disorders: updating the opioid-excess theory and presenting new opportunities for biomedical intervention. *Expert opinion on therapeutic targets*, *6*(2), 175–183. <https://doi.org/10.1517/14728222.6.2.175>
- Shea, S., Turgay, A., Carroll, A., Schulz, M., Orlik, H., Smith, I., & Dunbar, F. (2004). Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics*, *114*(5), e634–e641. <https://doi.org/10.1542/peds.2003-0264-F>
- Shindler, A. E., Hill-Yardin, E. L., Petrovski, S., Bishop, N., & Franks, A. E. (2020). A preliminary study of pharmacogenetic biomarkers for individuals with autism and gastrointestinal dysfunction. *Research in Autism Spectrum Disorders*, *71*, 101516. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2020.101516>
- Shurtz, L., Schwartz, C., DiStefano, C., McPartland, J. C., Levin, A. R., Dawson, G., Kleinmans, N. M., Faja, S., Webb, S. J., Shic, F., Naples, A. J., Seow, H., Bernier, R. A., Chawarska, K., Sugar, C. A., Dziura, J., Senturk, D., Santhosh, M., & Jeste, S. S. (2022). Concomitant medication use in children with autism spectrum disorder: Data from the Autism Biomarkers Consortium for Clinical Trials. *Autism : the international journal of research and practice*, 13623613221121425. Advance online publication. <https://doi.org/10.1177/13623613221121425>
- Siafis, S., Çıray, O., Schneider-Thoma, J., Bighelli, I., Krause, M., Rodolico, A., Ceraso, A., Deste, G., Huhn, M., Fraguas, D., Mavridis, D., Charman, T., Murphy, D. G., Parellada, M., Arango, C., & Leucht, S. (2020). Placebo response in pharmacological and dietary supplement trials of autism spectrum disorder (ASD): systematic review and meta-regression analysis. *Molecular autism*, *11*(1), 66. <https://doi.org/10.1186/s13229-020-00372-z>
- Smith, C. A., Parton, C., King, M., & Gallego, G. (2020). Parents' experiences of information-seeking and decision-making regarding complementary medicine for children with autism spectrum disorder: a qualitative study. *BMC complementary medicine and therapies*, *20*(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2805-0>
- Smith, T., Aman, M. G., Arnold, L. E., Silverman, L. B., Lecavalier, L., Hollway, J., Tumuluru, R., Hyman, S. L., Buchan-Page, K. A., Hellings, J., Rice, R. R., Jr, Brown, N. V., Pan, X., & Handen, B. L. (2016). Atomoxetine and Parent Training for Children With Autism and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A 24-Week Extension Study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *55*(10), 868–876.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2016.06.015>
- Solleveld, M. M. (2018). Psychotropic medications and the developing brain. PhD thesis, University of Amsterdam. Available at: https://pure.uva.nl/ws/files/20624327/Thesis_complete_.pdf. Accessed: 28.08.2022.
- Spencer, D., Marshall, J., Post, B., Kulakodlu, M., Newschaffer, C., Dennen, T., Azocar, F., & Jain, A. (2013). Psychotropic medication use and polypharmacy in children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*, *132*(5), 833–840. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-3774>
- Stringer, D., Kent, R., Briskman, J., Lukito, S., Charman, T., Baird, G., Lord, C., Pickles, A., & Simonoff, E. (2020). Trajectories of emotional and behavioral problems from childhood to early adult life. *Autism: The international journal of research and practice*, *24*(4), 1011–1024. <https://doi.org/10.1177/1362361320908972>
- Sugimoto, Y., Yamamura, K., Takayama, T., Fukuta, Y., Aoki, K., Mikami, K., & Tomoda, A. (2021). Aripiprazole in the real-world treatment for irritability associated with autism spectrum disorder in children and adolescents in Japan: 52-week post-marketing surveillance. *BMC psychiatry*, *21*(1), 204. <https://doi.org/10.1186/s12888-021-03201-6>
- Thapar, A., & Rutter, M. (2021). Genetic Advances in Autism. *Journal of autism and developmental disorders*, *51*(12), 4321–4332. <https://doi.org/10.1007/s10803-020-04685-z>
- Tordjman, S., Anderson, G. M., Pichard, N., Charbuy, H., & Touitou, Y. (2005). Nocturnal excretion of 6-sulphatoxymelatonin in children and adolescents with autistic disorder. *Biological psychiatry*, *57*(2), 134–138. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.11.003>
- Tordjman, S., Najjar, I., Bellissant, E., Anderson, G. M., Barburoth, M., Cohen, D., Jaafari, N., Schischmanoff, O., Fagard, R., Lagdas, E., Kermarrec, S., Ribardiere, S., Botbol, M., Fougere, C., Bronsard, G., & Vernay-Leconte, J. (2013). Advances in the research of melatonin in autism spectrum disorders: literature review and new perspectives. *International journal of molecular sciences*, *14*(10), 20508–20542. <https://doi.org/10.3390/ijms141020508>

- Torres E. B. (2020). Reframing Psychiatry for Precision Medicine. *Journal of personalized medicine*, 10(4), 144. <https://doi.org/10.3390/jpm10040144>
- Trajkovski, V., Ajdinski, L., & Spiroski, M. (2004). Plasma concentration of immunoglobulin classes and subclasses in children with autism in the Republic of Macedonia: retrospective study. *Croatian medical journal*, 45(6), 746–749.
- Trajkovski, V., Petlichkovski, A., Efinska-Mladenovska, O., Trajkov, D., Arsov, T., Strezova, A., Ajdinski, Lj. & Spiroski, M. (2008). Higher plasma concentration of food-specific antibodies in persons with autistic disorder in comparison to their siblings. *Focus on Autism and Other Developmental Disabilities*, 23(3), 176-185. <https://doi.org/10.1177/1088357608320413>
- Trajkovski, V. (2014). Co-morbid medical conditions in autism spectrum disorders. In: Chichevska Jovanova, N., Dimitrova Radojichikj, D., Jachova, Z., editors. *Proceedings of the Fourth International Conference: Modern Aspects of Special Education and Rehabilitation of Persons with Disabilities, 2013 October 17–19, Ohrid, Faculty of Philosophy; c2014*, 56–69.
- Trajkovski V. (2015). Complementary and alternative medicine (CAM) treatments in children with autism spectrum disorders (ASD). *Book of abstracts - 5th Congress of Croatian speech and language therapists with international participation – “Multidisciplinary approach in speech and language sciences and practice”*. Osijek, September 24-26, 2015; 94.
- Trajkovski, V. (2019). Health Condition in Persons with Autism Spectrum Disorders. *Journal for ReAttach Therapy and Developmental Diversities*, 1(2), 112-124. <https://doi.org/10.26407/2018jrtd.1.12>
- Troost, P. W., Lahuis, B. E., Steenhuis, M. P., Ketelaars, C. E., Buitelaar, J. K., van Engeland, H., Scahill, L., Minderaa, R. B., & Hoekstra, P. J. (2005). Long-term effects of risperidone in children with autism spectrum disorders: a placebo discontinuation study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 44(11), 1137–1144. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000177055.11229.76>
- Trudeau, M. S., Madden, R. F., Parnell, J. A., Gibbard, W. B., & Shearer, J. (2019). Dietary and Supplement-Based Complementary and Alternative Medicine Use in Pediatric Autism Spectrum Disorder. *Nutrients*, 11(8), 1783. <https://doi.org/10.3390/nu11081783>
- Vallogini, G., Festa, P., Matarazzo, G., Gentile, T., Garret-Bernardin, A., Zanette, G., & Galeotti, A. (2022). Conscious Sedation in Dentistry for the Management of Pediatric Patients with Autism: A Narrative Review of the Literature. *Children (Basel, Switzerland)*, 9(4), 460. <https://doi.org/10.3390/children9040460>
- Vancassel, S., Durand, G., Barthélémy, C., Lejeune, B., Martineau, J., Guilloteau, D., Andrès, C., & Chalon, S. (2001). Plasma fatty acid levels in autistic children. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids*, 65(1), 1–7. <https://doi.org/10.1054/plef.2001.0281>
- Vargas, D. L., Nascimbene, C., Krishnan, C., Zimmerman, A. W., & Pardo, C. A. (2005). Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Annals of neurology*, 57(1), 67–81. <https://doi.org/10.1002/ana.20315>
- Vargason, T., Kruger, U., Roth, E., Delhey, L. M., Tippett, M., Rose, S., Bennuri, S. C., Slattery, J. C., Melnyk, S., James, S. J., Frye, R. E., & Hahn, J. (2018). Comparison of Three Clinical Trial Treatments for Autism Spectrum Disorder Through Multivariate Analysis of Changes in Metabolic Profiles and Adaptive Behavior. *Frontiers in cellular neuroscience*, 12, 503. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00503>
- Veenstra-VanderWeele, J., & Warren, Z. (2015). Intervention in the context of development: pathways toward new treatments. *Neuropsychopharmacology: Official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 40(1), 225–237. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.232>
- Wang, M., Jiang, L., & Tang, X. (2017). Levetiracetam is associated with decrease in subclinical epileptiform discharges and improved cognitive functions in pediatric patients with autism spectrum disorder. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 13, 2321–2326. <https://doi.org/10.2147/NDT.S143966>
- Wasserman, S., Iyengar, R., Chaplin, W. F., Watner, D., Waldoks, S. E., Anagnostou, E., Soorya, L., & Hollander, E. (2006). Levetiracetam versus placebo in childhood and adolescent autism: a double-blind placebo-controlled study. *International clinical psychopharmacology*, 21(6), 363–367. <https://doi.org/10.1097/01.yic.0000224787.13782.0f>
- Whiteley, P., Haracopos, D., Knivsberg, A. M., Reichelt, K. L., Parlar, S., Jacobsen, J., Seim, A., Pedersen, L., Schondel, M., & Shattock, P. (2010). The ScanBrit randomised, controlled, single-blind study of a gluten- and

- casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders. *Nutritional neuroscience*, 13(2), 87–100. <https://doi.org/10.1179/147683010X12611460763922>
- Whiteley, P., Rodgers, J., Savery, D., & Shattock, P. (1999). A gluten-free diet as an intervention for autism and associated spectrum disorders: preliminary findings. *Autism*, 3(1), 45-65. <https://doi.org/10.1177/1362361399003001005>
- Wiggins, L. D., Nadler, C., Rosenberg, S., Moody, E., Reyes, N., Reynolds, A., Alexander, A., Daniels, J., Thomas, K., Giarelli, E., & Levy, S. E. (2021). Many Young Children with Autism Who Use Psychotropic Medication Do Not Receive Behavior Therapy: A Multisite Case-Control Study. *The Journal of pediatrics*, 232, 264–271. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.01.043>
- Wink, L. K., Adams, R., Wang, Z., Klaunig, J. E., Plawecki, M. H., Posey, D. J., McDougle, C. J., & Erickson, C. A. (2016). A randomized placebo-controlled pilot study of N-acetylcysteine in youth with autism spectrum disorder. *Molecular autism*, 7, 26. <https://doi.org/10.1186/s13229-016-0088-6>
- Wong, E. H., Yocca, F., Smith, M. A., & Lee, C. M. (2010). Challenges and opportunities for drug discovery in psychiatric disorders: the drug hunters' perspective. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 13(9), 1269–1284. <https://doi.org/10.1017/S1461145710000866>
- Wong, H. H., & Smith, R. G. (2006). Patterns of complementary and alternative medical therapy use in children diagnosed with autism spectrum disorders. *Journal of autism and developmental disorders*, 36(7), 901–909. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0131-0>
- Wong, P. H., & White, K. M. (2016). Impact of Immunoglobulin Therapy in Pediatric Disease: a Review of Immune Mechanisms. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 51(3), 303–314. <https://doi.org/10.1007/s12016-015-8499-2>
- Yu, Y., Chaulagain, A., Pedersen, S. A., Lydersen, S., Leventhal, B. L., Szatmari, P., Aleksic, B., Ozaki, N., & Skokauskas, N. (2020). Pharmacotherapy of restricted/repetitive behavior in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *BMC psychiatry*, 20(1), 121. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-2477-9>
- Yu, Y., Huang, J., Chen, X., Fu, J., Wang, X., Pu, L., Gu, C., & Cai, C. (2022). Efficacy and Safety of Diet Therapies in Children With Autism Spectrum Disorder: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Frontiers in neurology*, 13, 844117. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.844117>
- Zhao, H., Mao, X., Zhu, C., Zou, X., Peng, F., Yang, W., Li, B., Li, G., Ge, T., & Cui, R. (2022). GABAergic System Dysfunction in Autism Spectrum Disorders. *Frontiers in cell and developmental biology*, 9, 781327. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.781327>
- Zhao, X., & Bhattacharyya, A. (2018). Human Models Are Needed for Studying Human Neurodevelopmental Disorders. *American journal of human genetics*, 103(6), 829–857. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.10.009>
- Zito, J. M., Zhu, Y., & Safer, D. J. (2021). Psychotropic Polypharmacy in the US Pediatric Population: A Methodologic Critique and Commentary. *Frontiers in psychiatry*, 12, 644741. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.644741>

VIII. ПРИЛОГ I

АНКЕТЕН ПРАШАЛНИК за потребите на истражувањето:

МЕДИКАМЕНТОЗЕН И БИОМЕДИЦИНСКИ ТРЕТМАН НА АСН – МОЖНОСТИ ЗА ПОДОБРУВАЊЕ ВО ЈАДРОВИТЕ И ПРИДРУЖНИТЕ ДЕФИЦИТИ И СИМПТОМИ

Почитувани,

Ви благодариме за согласноста да го пополните овој прашалник.

Прашалникот е дел од истражувањето неопходно за изработка на магистерски труд насловен „Медикаментозен и биомедицински третман на АСН – можности за подобрување во јадровите и придружните дефицити и симптоми“. Трудот има цел да се утврди каква терапија (од типот на: лекови што се издаваат на рецепт, суплементи или додатоци на исхраната, специјална исхрана и слично) примаат лицата со аутистичен спектар на нарушувања (АСН) во Македонија, какво е искуството на родителите од примената на тие терапии (позитивни или негативни ефекти, несакани реакции) и најважно, дали (општо) и во кои сегменти (поточно) го подобруваат функционирањето и квалитетот на животот на лицата со АСН.

Овој прашалник е наменет да биде пополнет само од родители на деца/лица со АСН. Возраста на децата не е ограничена, односно прашалникот може да го пополнат и родители чии деца се возрасни лица над 18 години. Ве молиме внимателно читајте ги и одговорете ги прашањата. На прашањата кои веќе сте ги одговориле, може повторно да се вратите и да го промените одговорот. Љубезно Ве замолуваме за искреност при давањето одговори на прашањата. Пополнувањето на прашалникот ќе биде анонимно – од Вас не се бара да дадете лични податоци за Вас, Вашето дете, семејството или стручните или други лица кои му имаат препишано/предложено терапија на Вашето дете. Сепак, ако на некое од прашањата Ви е непријатно да одговорите, можете да не го одговорите.

Дел од прашањата имаат по неколку понудени одговори, а од нив треба да изберете само еден, освен ако не е наведено дека може да изберете повеќе од еден одговор.

Бидејќи на некои од прашањата не може да се предвидат (и понудат) сите можни одговори, оставен е простор самите да го наведете одговорот според Вашето мислење и знаење. На овие прашања слободно наведете сè што сметате дека може да биде важно или на некој начин поврзано со прашањето.

Прашалникот е составен од 42 прашања, распределени во следниве шест делови:

I. Основни демографски податоци (прашања бр. 1–8)

II. Податоци за детето (прашања бр. 9–18)

III. Здравствени прашања и медикаментозна терапија (употреба на лекови) (прашања бр. 19–27)

IV. Употреба на биомедицинска терапија (прашања бр. 28–34)

V. Употреба на посебен, специјален тип исхрана (прашања бр. 35–41)

VI. Дополнување (прашање бр. 42)

I. Основни демографски податоци (прашања бр. 1–8)

1. Кој пол сте Вие (родителот)?	
а. машки	<input type="checkbox"/>
б. женски	<input type="checkbox"/>

2. Која е Вашата возраст?	
а. до 20 години	<input type="checkbox"/>
б. 20 – 29 години	<input type="checkbox"/>
в. 30 – 39 години	<input type="checkbox"/>
г. 40 – 49 години	<input type="checkbox"/>
д. 50 – 59 години	<input type="checkbox"/>
ѓ. 60 – 69 години	<input type="checkbox"/>
е. 70 години или повеќе	<input type="checkbox"/>

3. Кој степен на образование имате завршено?	
а. основно	<input type="checkbox"/>
б. средно	<input type="checkbox"/>
в. вишо	<input type="checkbox"/>
г. високо	<input type="checkbox"/>
д. II циклус студии (постдипломски студии)	<input type="checkbox"/>
ѓ. III циклус студии (докторски студии)	<input type="checkbox"/>

4. Наведете дали и какво вработување имате во моментов.	
а. невработен/а сум бидејќи не можам да најдам работа	<input type="checkbox"/>
б. невработен/а сум бидејќи на моето дете му е потребна постојана грижа	<input type="checkbox"/>
в. повремено сум вработен/а	<input type="checkbox"/>
г. имам редовно вработување	<input type="checkbox"/>
д. имам редовно вработување, но со скратено работно време за да можам да се грижам за детето	<input type="checkbox"/>
ѓ. друго (наведете):	<input type="checkbox"/>

5. Како би ја оцениле финансиската состојба на Вашето семејство?	
а. многу добра	<input type="checkbox"/>
б. добра	<input type="checkbox"/>
в. средна	<input type="checkbox"/>
г. лоша	<input type="checkbox"/>
д. многу лоша	<input type="checkbox"/>

6. Каде живеете?	
а. во село	<input type="checkbox"/>
б. во приградска населба	<input type="checkbox"/>
в. во град	<input type="checkbox"/>

7. Колку членови има Вашето потесно семејство?	
а. 2	<input type="checkbox"/>
б. 3	<input type="checkbox"/>
в. 4	<input type="checkbox"/>
г. 5	<input type="checkbox"/>
д. повеќе од 5	<input type="checkbox"/>

8. Колку деца имате?	
а. 1	<input type="checkbox"/>
б. 2	<input type="checkbox"/>
в. 3	<input type="checkbox"/>
г. 4	<input type="checkbox"/>
д. повеќе од 4	<input type="checkbox"/>

II. Податоци за детето (прашања бр. 9–18)

9. Од кој пол е Вашето дете што има аутистичен спектар на нарушување (АСН)?	
а. машки	<input type="checkbox"/>
б. женски	<input type="checkbox"/>

10. На која возраст* е Вашето дете што има АСН?

11. На која возраст Вашето дете ја доби дијагнозата АСН?	
а. до наполнети 2 години	<input type="checkbox"/>
б. по наполнети 2 години до наполнети 4 години	<input type="checkbox"/>
в. по наполнети 4 години до наполнети 6 години	<input type="checkbox"/>
г. по наполнети 6 години до наполнети 8 години	<input type="checkbox"/>
д. по наполнети 8 години	<input type="checkbox"/>

12. Од кое стручно лице Вашето дете ја доби дијагнозата АСН?	
а. педијатар	<input type="checkbox"/>
б. развоен педијатар	<input type="checkbox"/>
в. психијатар/невропсихијатар	<input type="checkbox"/>
г. доктор по општа медицина	<input type="checkbox"/>
д. дефектолог	<input type="checkbox"/>
ѓ. психолог	<input type="checkbox"/>
е. друго стручно лице (наведете):	<input type="checkbox"/>
ж. не знам точно	<input type="checkbox"/>

13. Како Вие го оценувате степенот на тежина на АСН* кај Вашето дете?	
* на пример: во однос на функционалноста, самостојноста на детето, проблемите во однесувањето, комуникацијата и сл.	
а. Моето дете има <i>многу лесен</i> степен на АСН	<input type="checkbox"/>
б. Моето дете има <i>лесен</i> степен на АСН	<input type="checkbox"/>
в. Моето дете има <i>средно тежок</i> степен на АСН	<input type="checkbox"/>
г. Моето дете има <i>тежок</i> степен на АСН	<input type="checkbox"/>
д. Моето дете има <i>многу тежок</i> степен на АСН	<input type="checkbox"/>

14. Ве молиме наведете го коефициентот на интелигенција (IQ)* на Вашето дете, ако имате таква информација.	
* определен со тестирање од страна на стручно лице и не порано од изминативе 2–3 години	

15. Дали Вашето дете има дијагностицирано и друго развојно, психичко или невролошко нарушување освен АСН (на пример, ADHD, потешкотии во учењето, проблеми со говорот, анксиозност, депресија, епилепсија или друго)? Ако има, Ве молиме наведете кое е тоа нарушување/нарушувања.

--

16. Кој од наведените третмани* во моментот ги прима Вашето дете и колку долго?

* може да изберете и повеќе од еден одговор

	третман	колку време детето го прима третманот
а. работа со дефектолог	<input type="checkbox"/>	
б. работа со логопед	<input type="checkbox"/>	
в. работа со психолог	<input type="checkbox"/>	
г. друго (наведете што):	<input type="checkbox"/>	
д. ништо	<input type="checkbox"/>	

17. Дали во потесното семејство имате и друго дете што има АСН, пречки во развојот, психичко или невролошко нарушување (на пример, ADHD, потешкотии во учењето, проблеми со говорот, анксиозност, депресија, епилепсија или друго)? Ако имате, Ве молиме наведете за што поточно станува збор, за полот и возраста на детето.

--

18. Дали Вие или другиот родител на детето со АСН имате или сте имале некакво развојно, психичко или невролошко нарушување (на пример, ADHD, потешкотии во учењето, проблеми со говорот, анксиозност, депресија, епилепсија или друго)? Ако имате, Ве молиме наведете кој од двајцата родители е тоа и за што поточно станува збор.

--

III. Здравствени прашања и медикаментозна терапија (употреба на лекови) (прашања бр. 19–27)

19. Дали Вашето дете прима лек/лекови* за подобрување на симптомите на АСН (и другите развојни, психички или невролошки нарушувања, ако ги има)?

* се мисли на лекови што се препишуваат и издаваат само на рецепт и само од доктор

а. не, не прима такви лекови бидејќи неговиот доктор смета дека не му е потребно	<input type="checkbox"/>
б. не, не прима такви лекови бидејќи, иако ни беше предложено од докторот, ние, родителите, тоа го одбиваме	<input type="checkbox"/>
в. да, прима еден таков лек	<input type="checkbox"/>
г. да, прима повеќе такви лекови	<input type="checkbox"/>

20. Ако на претходното прашање (бр. 19) одговоривте потврдно, Ве молиме наведете од кое стручно лице Вашето дете ја доби терапијата со лекот/лековите што ги наведовте и кој го следи лекувањето?

а. педијатар	<input type="checkbox"/>
б. развоен педијатар	<input type="checkbox"/>
в. психијатар/невропсихијатар	<input type="checkbox"/>
г. доктор по општа медицина	<input type="checkbox"/>
д. повеќе од едно стручно лице	<input type="checkbox"/>
ѓ. не знам точно	<input type="checkbox"/>

21. Ако на прашањето бр. 19 одговоривте потврдно, Ве молиме наведете:

- кое е името на лекот/лековите
- колку време детето го прима тој лек/лекови
- каков сметате дека е ефектот (генерално) од лекот/лековите што детето ги прима

име на лекот	колку време детето го прима	позитивен ефект	нема никаков ефект	негативен ефект	не можам да оценам каков

	лекот				ефект има лекот
а.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
б.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
в.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
г.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
д.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

22. Ако на прашањето бр. 19 одговоривте потврдно, дали при препишувањето на наведениот лек/лековите добивте информации и Ви беше објаснето:

	да	делумно	не
а. за каков лек/лекови се работи?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
б. каков ефект се очекува, односно што е тоа што се очекува да се подобри со примената на лекот/лековите?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
в. кои се ризиците и можните несакани реакции од примената на лекот/лековите?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
г. кои лекови или други терапии не треба да се земаат истовремено со препишаниот лек и кои лекови не треба да му ги давате на детето на своја рака (без да се советувате со одговорниот доктор)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
д. кога (при кои знаци и симптоми) и каде да се обратите ако забележите нешто невообичаено, нешто што Ве загрижува, по почетокот на терапијата?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

23. Ако за некој лек/лекови што Вашето дете го/ги прима, наведовте (во прашањето бр. 21) дека има позитивен ефект, Ве молиме наведете во кои сегменти* од секојдневното функционирање сметате дека Вашето дете има подобрување.

* на пример: намалена раздразливост, намалена агресивност, поретко самоповредување, намалување на неприспособеното, предизвикувачко однесување, подобрена комуникација и социјализација, намалување на повторувачките активности и ограничените интереси, поголема заинтересираност за околината, поголема ангажираност во различни активности, подобро спиење, подобрени концентрација и внимание, намалена хиперактивност, намалена вознемиреност, намалени знаци на депресивност, друго што сте забележале.

лек	позитивни ефекти
а.	
б.	
в.	
г.	
д.	

24. Ако за некој лек/лекови што Вашето дете го/ги прима, наведовте (во прашањето бр. 21) дека има негативен ефект, Ве молиме наведете во кои сегменти* од секојдневното функционирање сметате дека Вашето дете има влошување.

* на пример: зголемена раздразливост, зголемена агресивност, зачестено самоповредување, зголемување на неприспособеното, предизвикувачко однесување, влошена комуникација и социјализација, зголемување на повторувачките активности и ограничените интереси, помала заинтересираност за околината, помала ангажираност во различни активности, влошено спиење, влошени концентрација и внимание, засилена хиперактивност, засилена вознемиреност, засилени знаци на депресивност, друго што сте забележале.

лек	негативни ефекти
а.	
б.	
в.	
г.	
д.	

25. Ако на прашањето бр. 19 одговоривте потврдно, општо гледано, каква сметате дека е ефикасноста на терапијата со лекови што Вашето дете ја има примано?	
а. ефикасна е	<input type="checkbox"/>
б. не е ефикасна	<input type="checkbox"/>

26. Дали Вашето дете има и друго заболување или здравствен проблем (на пр. алергија, интолеранција на одредени прехранбени производи, анемија, чести инфекции, астма или друго)? Ако има, Ве молиме наведете што е тоа.

27. Ако на претходното прашање (бр. 26) одговоривте потврдно, кој лек/лекови во моментот ги прима Вашето дете за подобрување на тие заболувања или здравствени проблеми? Ве молиме наведете го името на лекот и колку време детето го прима тој лек.

IV. Употреба на биомедицинска терапија (прашања бр. 28–34)

28. Дали Вашето дете прима биомедицинска терапија* (на пр. суплементи – додатоци на исхраната: витамини, минерали, пробиотици или друго) за подобрување на симптомите на АСН (и другите развојни, психички или невролошки нарушувања, ако ги има)? * се мисли на терапија што се издава без рецепт	
а. не, не прима таква терапија бидејќи тоа никогаш не ни било предложено од страна на стручните лица	<input type="checkbox"/>
б. не, не прима таква терапија бидејќи иако ни беше предложено од страна на стручни лица, ние, родителите, тоа го одбиваме	<input type="checkbox"/>
в. не, не прима таква терапија, бидејќи иако ни беше предложено од страна на стручни лица, не сме во можност да го спроведеме тоа	<input type="checkbox"/>
г. да, прима една таква терапија	<input type="checkbox"/>
д. да, прима повеќе такви терапии	<input type="checkbox"/>

29. Ако на претходното прашање (бр. 28) одговоривте потврдно, Ве молиме наведете од кое стручно или друго лице Вашето дете ја доби терапијата што ја наведовте и кој го следи детето во таа терапија?	
а. педијатар	<input type="checkbox"/>
б. развоен педијатар	<input type="checkbox"/>
в. психијатар/невропсихијатар	<input type="checkbox"/>
г. доктор по општа медицина	<input type="checkbox"/>
д. нутриционист	<input type="checkbox"/>
ѓ. повеќе од едно стручно лице	<input type="checkbox"/>
е. друго лице (што не е стручно)	<input type="checkbox"/>
ж. јас самата/самиот (или заедно со другиот родител) одлучив, откако се информирав на интернет и од искуството на други родители	<input type="checkbox"/>

30. Ако на прашањето бр. 28 одговоривте потврдно, Ве молиме наведете:					
- кое е името на терапијата/суплементот (додатокот на исхрана)					
- колку време детето ја прима таа терапија/суплемент					
- каков сметате дека е ефектот (генерално) од таа терапија/суплемент што детето ја прима					
името на терапијата/суплементот	колку време детето ја прима терапијата (суплементот)	позитивен ефект	нема никаков ефект	негативен ефект	не можам да оценам каков ефект има терапијата (суплементот)

а.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
б.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
в.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
г.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
д.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

31. Ако на прашањето бр. 28 одговоривте потврдно, дали кога Ви ја препорачаа таа терапија (суплементите) добивте информации и Ви беше објаснето:

	да	Делумно	не
а. за каква терапија (суплементи) се работи?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
б. каков ефект се очекува, односно што е тоа што се очекува да се подобри со примената на таа терапија (суплементи)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
в. кои се ризиците и можните несакани реакции од примената на таа терапија (суплементи)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
г. кои лекови или други терапии не треба да се земаат истовремено со препорачаната терапија (суплементи)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
д. кога (при кои знаци и симптоми) и каде да се обратите ако забележите нешто невообичаено, нешто што Ве загрижува, по почетокот на терапијата (примената на суплементите)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

32. Ако за некоја терапија (суплемент) што Вашето дете ја/ги прима, наведовте (во прашањето бр. 30) дека има позитивен ефект, Ве молиме наведете во кои сегменти* од секојдневното функционирање сметате дека Вашето дете има подобрување.

* на пример: намалена раздрзливост, намалена агресивност, поретко самоповредување, намалување на неприспособеното, предизвикувачко однесување, подобрена комуникација и социјализација, намалување на повторувачките активности и ограничените интереси, поголема заинтересираност за околината, поголема ангажираност во различни активности, подобро спиење, подобрени концентрација и внимание, намалена хиперактивност, намалена вознемиреност, намалени знаци на депресивност, друго што сте забележале.

терапија (суплемент)	позитивни ефекти
а.	
б.	
в.	
г.	
д.	

33. Ако за некоја терапија (суплемент) што Вашето дете ја/ги прима, наведовте (во прашањето бр. 30) дека има негативен ефект, Ве молиме наведете во кои сегменти* од секојдневното функционирање сметате дека Вашето дете има влошување.

* на пример: зголемена раздрзливост, зголемена агресивност, зачестено самоповредување, зголемување на неприспособеното, предизвикувачко однесување, влошена комуникација и социјализација, зголемување на повторувачките активности и ограничените интереси, помала заинтересираност за околината, помала ангажираност во различни активности, влошено спиење, влошени концентрација и внимание, засилена хиперактивност, засилена вознемиреност, засилени знаци на депресивност, друго што сте забележале.

терапија (суплемент)	негативни ефекти
а.	
б.	
в.	
г.	
д.	

34. Ако на прашањето бр. 28 одговоривте потврдно, општо гледано, каква сметате дека е ефикасноста на терапијата со суплементи што Вашето дете ја има примано, во подобрувањето на АСН?

а. ефикасна е	<input type="checkbox"/>
б. делумно е ефикасна	<input type="checkbox"/>

в. не е ефикасна	<input type="checkbox"/>
------------------	--------------------------

V. Употреба на посебен, специјален тип исхрана (прашања бр. 35–41)

35. Дали Вашето дете е на посебен, специјален тип исхрана* за подобрување на симптомите на АСН (и другите развојни, психички или невролошки нарушувања, ако ги има)? * на пример, исхрана без глутен, исхрана без млеко и млечни производи, органска исхрана или др.	
а. не е, бидејќи од стручните лица никогаш не ни била предложена промена во исхраната	<input type="checkbox"/>
б. не е; ни беше предложено од стручните лица, но ние, родителите, тоа го одбиваме	<input type="checkbox"/>
в. не е; ни беше предложено од стручните лица, но не сме во можност да го спроведеме тоа	<input type="checkbox"/>
г. да, моето дете е на посебна исхрана	<input type="checkbox"/>

36. Ако на претходното прашање (бр. 35) одговоривте потврдно, Ве молиме наведете од кое стручно или друго лице Вашето дете ја доби препораката за промена во исхраната и кој го следи детето во таа промена?	
а. педијатар	<input type="checkbox"/>
б. развоен педијатар	<input type="checkbox"/>
в. психијатар/невропсихијатар	<input type="checkbox"/>
г. доктор по општа медицина	<input type="checkbox"/>
д. нутриционист	<input type="checkbox"/>
ѓ. повеќе од едно стручно лице	<input type="checkbox"/>
е. друго лице (што не е стручно)	<input type="checkbox"/>
ж. јас самата/самиот (или заедно со другиот родител) одлучив, откако се информирав на интернет и од искуството на други родители	<input type="checkbox"/>

37. Ако на прашањето бр. 35 одговоривте потврдно, Ве молиме наведете:					
- за каков тип исхрана се работи,					
- колку време детето е на таков тип исхрана					
- каков сметате дека е ефектот (генерално) од тој тип исхрана што детето ја применува					
посебен тип на исхрана	колку време детето е на таков вид исхрана	позитивен ефект	нема никаков ефект	негативен ефект	не можам да оценам каков ефект има тој тип на исхрана
а.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
б.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
в.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
г.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
д.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

38. Ако на прашањето бр. 35 одговоривте потврдно, дали при препораката за промена во исхраната добивте информации и Ви беше објаснето:			
	да	делумно	не
а. за каква промена во исхраната точно се работи?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
б. каков ефект се очекува, односно што е тоа што се очекува да се подобри со промената на исхраната?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
в. кои се ризиците и можните несакани реакции од предложената промена во исхраната?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
г. кога (при кои знаци и симптоми) и каде да се обратите ако забележите нешто невообичаено, нешто што Ве загрижува, по почетокот на предложената промена во исхраната?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

39. Ако за некој посебен тип исхрана на која е Вашето дете, наведовте (во прашањето бр. 37) дека има позитивен ефект, Ве молиме наведете во кои сегменти* од секојдневното функционирање сметате дека Вашето дете има подобрување.

* на пример: намалена раздразливост, намалена агресивност, поретко самоповредување, намалување на неприспособеното, предизвикувачко однесување, подобрена комуникација и социјализација, намалување на повторувачките активности и ограничените интереси, поголема заинтересираност за околината, поголема ангажираност во различни активности, подобро спиење, подобрени концентрација и внимание, намалена хиперактивност, намалена вознемиреност, намалени знаци на депресивност, друго што сте забележале.

посебен тип исхрана	позитивни ефекти
а.	
б.	
в.	
г.	
д.	

40. Ако за некој посебен тип исхрана на која е Вашето дете, наведовте (во прашањето бр. 37) дека има негативен ефект, Ве молиме наведете во кои сегменти* од секојдневното функционирање сметате дека Вашето дете има влошување.

* на пример: зголемена раздразливост, зголемена агресивност, зачестено самоповредување, зголемување на неприспособеното, предизвикувачко однесување, влошена комуникација и социјализација, зголемување на повторувачките активности и ограничените интереси, помала заинтересираност за околината, помала ангажираност во различни активности, влошено спиење, влошени концентрација и внимание, засилена хиперактивност, засилена вознемиреност, засилени знаци на депресивност, друго што сте забележале.

посебен тип исхрана	негативни ефекти
а.	
б.	
в.	
г.	
д.	

41. Ако на прашањето бр. 35 одговоривте потврдно, општо гледано, каква сметате дека е ефикасноста на посебните, специјални типови исхрана кои Вашето дете ги има применувано, во подобрувањето на АСН?

а. ефикасни се	<input type="checkbox"/>
б. делумно се ефикасни	<input type="checkbox"/>
в. не се ефикасни	<input type="checkbox"/>

VI. Дополнување (прашање бр. 42)

42. Во овој дел наведете сè што сметате дека е значајно за наведените терапии што Вашето дете ги прима (или ги примало), а не е наведено погоре во прашалникот.

--