

# Epilepsi Hastası Çocuklarda Ketojenik Diyetin Epileptik Nöbet Sayısı Üzerine Etkisi

## The Survey of Ketogenic Diet's Effects Upon the Number of Seizures on Epileptic Children

Bilge Çetin<sup>1</sup>, Gülden Köksal<sup>2</sup>, Fatma Çelik<sup>2</sup>, Meral Topçu<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Uzman Diyetisyen

<sup>2</sup> Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup> Hacettepe Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

### ÖZET

**Amaç:** Ketojenik diyet (KD), ilaca dirençli epilepsi nöbetlerinde alternatif bir tedavi yöntemi olarak öne sürülen, yüksek yağ, düşük karbonhidrat ve yeterli protein içeriğine sahip bir diyet tedavisidir. Diyetle alınan karbonhidratların sınırlanması ile oluşan ketonların beyinde çeşitli etki mekanizmaları ile epileptik nöbetleri azalttığı düşünülmektedir. Bu çalışma, dirençli epilepsi hastası çocuklarda ketojenik diyetin haftalık nöbet sayısı, vücut ağırlığı ve bazı biyokimyasal bulgular üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla yürütülmüştür. **Bireyler ve Yöntem:** Çalışmaya dirençli epilepsi tanısı almış, haftalık nöbet sayısı  $7 \leq$  olan ve en az 2 antiepileptik ilaç denenmesine rağmen nöbetleri kontrol altına alınmayan 2-18 yaş arası toplam 11 hasta dahil edilmiştir. Çalışma grubundaki 11 hastaya 3 ay süre ile yaş ve ideal ağırlıklarına uygun hazırlanan ketojenik diyet (enerjinin %80'i yağ, %10'u protein, %10'u karbonhidrat) verilmiş, çalışmanın başında ve çalışma süresince hastalardan nöbet kayıtları alınmıştır. Ayrıca diyetin başında ve sonunda hastaların vücut ağırlıkları ve bazı biyokimyasal bulguları alınarak, tedavi sürecinde meydana gelen değişimler değerlendirilmiştir. **Bulgular:** Üç aylık diyet tedavisi sonunda araştırmaya katılan çocuklarda haftalık ortalama nöbet sayısının yaklaşık %55.0 oranında azaldığı belirlenmiştir ( $p < 0.05$ ). Tedaviye yanıt veren hasta sıklığı (nöbetlerde  $\leq 50$  düşüş) %45.5 olarak saptanırken, iki çocukta (%18.2) nöbetlerin tamamen kesildiği gözlemlenmiştir. Vücut ağırlığındaki değişim incelendiğinde 3 aylık diyet tedavisinden sonra çocuklarda yaklaşık %7.0 oranında bir ağırlık kaybı olduğu saptanmıştır ( $p < 0.05$ ). Son olarak, 3 aylık tedavi sonunda, diyet öncesi döneme göre total kolesterol (%12.5), LDL-kolesterol (%8.0) ve trigliserit (%16.6) düzeylerinin anlamlı olarak arttığı, AST (-%10.7), serum kalsiyum (-%6.9), serum albümin (-%10.5) ve hemoglobün (-%2.1) düzeylerinin ise anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır ( $p < 0.05$ ). **Sonuç:** Bu çalışmadaki bulgular dirençli epilepsi hastası çocuklarda ketojenik diyetin nöbet sıklığının azaltılmasında etkili olduğunu desteklemektedir.

**Anahtar kelimeler:** Epilepsi, ketojenik diyet, nöbet sayısı

### ABSTRACT

**Aim:** Ketogenic diet (KD) is a high fat diet which is restricted in carbohydrate and adequate in protein and serves as an alternative treatment for refractory epilepsy. The ketones arise due to restriction of dietary carbohydrates and lead to a decrease in seizure frequency by various mechanisms of action on brain. This study was conducted to evaluate the effects of ketogenic diet on weekly seizure frequency, body weight and some biochemical parameters in children diagnosed with refractory epilepsy. **Subjects and Methods:** A total of 11 children between the ages of 2-18 year who were having more than 7 seizures per week and experienced a treatment failure with more than 2 antiepileptic drugs. Ketogenic diet adjusted to age and ideal body weight (80% of calories from fat, 10% from protein and 10% from carbohydrates) was applied for 3 months and weekly seizure records were collected at baseline and during study period. Some biochemical parameters and body weights were also recorded at baseline and after 3 months in order to assess the difference caused by the diet therapy. **Results:** At the end of 3 months, number of weekly seizures decreased significantly by 55.0% ( $p < 0.05$ ). Response to diet therapy (a decrease more than 50%) was 45.5% while two children became seizure free. It was found that children experienced a 7.0% weight loss during the KD treatment ( $p < 0.05$ ). Finally, after 3 months treatment, total cholesterol (12.5%), LDL-cholesterol (8.0%) and triglycerides (16.6%) were increased and AST (-10.7%), serum calcium (-6.9%), serum albumin (-10.5%) and hemoglobin (-2.1%) levels were decreased significantly. **Conclusion:** The results of this study supported the finding that ketogenic diet is effective in refractory epilepsy by reducing the number of seizures.

**Keywords:** Epilepsy, ketogenic diet, seizure number

**İletişim/Correspondence:**

Uzm. Dyt. Bilge Çetin

Yenişehir mah. Baraj yolu cad. Onur sitesi, B blok Daire: 20 Ataşehir İstanbul

**E-posta:** dytbilge@hotmail.com

**Geliş tarihi/received:** 08.03.2013

**Kabul tarihi/accepted:** 04.04.2013

## GİRİŞ

Epilepsi, beyindeki elektriksel aktivitedeki değişimler sonucunda nöronların anormal ve aşırı deşarjı nedeniyle oluşan ve tüm dünyada en sık görülen nörolojik bozukluklardan birisidir. Vakaların büyük çoğunluğunda anti-epileptik ilaçların kullanımı ile nöbetlerin kontrolü sağlansa da, hastaların bazılarında (refraktör epilepsi) ilaç tedavisine yanıt alınmamaktadır (1). Bu hastalarda tedavi seçenekleri daha kısıtlıdır ve seçenekler arasında cerrahi (yalnızca çok az sayıda hasta için uygundur), vagal sinir stimülasyonu ve ketojenik diyet tedavisi yer almaktadır (2).

İnsan beyinde glukoz başlıca enerji kaynağıdır, ancak 24-36 saatlik açlık sonunda vücuttaki glukoz depoları (kas ve karaciğerdeki glikojen) tükenir, vücut protein yıkımını önlemek amacıyla otomatik olarak depoladığı yağları kullanmaya başlar (2,3). Yağ asitlerinin  $\beta$ -oksidasyonu sonucunda oluşan asetil-CoA'lar daha sonra karaciğer hücrelerinin mitokondrisinde keton cisimlere dönüştürülürler (asetoasetat,  $\beta$ -hidroksibütirat, aseton) (4). Yağ asitlerinin aksine keton cisimler kan beyin bariyerini geçebilir ve kandaki düzeyleri arttığında, beyin, kalp ve kas dokularında enerji için kullanılabilirler (5).

Ketojenik diyetler ise açlık sırasında oluşan bu metabolizmayı taklit ederek, vücudun metabolizmasını glukoz yerine başlıca yağlardan enerji sağlayacak şekilde yönlendiren ve bu şekilde epileptik nöbetlerin kontrolünü sağlayan, yüksek yağ, orta düzeyde protein ve düşük karbonhidrat içeriğine sahip diyetlerdir (3). Normalde beyinde ketonların kullanımı minimal düzeydedir ancak ketojenik diyet alan hastaların beyinlerinde keton cisimler yakıt olarak glukozun yerini almaktadır (6). Genel olarak, KD ile dirençli epilepsilerde bireylerin %50-70'inde nöbetler  $\geq$ %50 oranında azalmakta ve yaklaşık %15-20'sinde nöbetler sonlanmaktadır (7-16). Ketojenik diyetin uygulanması ve izlenmesi zor ve zaman alıcı olmakla birlikte, hem inter-disipliner bir takıma hem de aile ve çocuğun bakımından sorumlu olan kişilerle iyi bir bağlantı kurulmasını gerektirmektedir (17).

İlaç tedavisinin yan etkileri ve dirençli epileptik nöbetlerin çocuğun gelişimi üzerindeki etkileri nedeniyle son 20 yıl içinde ketojenik diyetler hem klinik hem de araştırma anlamında yeniden ilgi görmeye başlamıştır (2). Türkiye'de epileptik hasta grubunda ketojenik diyetlerin nöbet sıklığı ya da sayısı üzerindeki etkilerini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Bu araştırma ikiden fazla antiepileptik ilaç ile nöbetlerinde azalma sağlanamayan dirençli epilepsi hastası çocuklarda uygulanan ketojenik diyetin nöbet sayısı ve bazı kan parametreleri üzerindeki etkilerini incelemek amacı ile yürütülmüştür.

## BİREYLER ve YÖNTEM

Araştırma, Eylül 2011-Haziran 2012 tarihleri arasında, Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Nöroloji polikliniğinde izlenen ve tedavi edilmekte olan 2-18 yaş arası 7'si kız, 4'ü erkek olmak üzere toplam 11 dirençli epilepsi hastası çocuk üzerinde yürütülmüştür. Çalışmaya alınan çocukların, haftalık geçirdiği nöbet sayısının 7'den fazla ve günlük kullandığı antiepileptik ilaç sayısının 2'den fazla olmasına dikkat edilmiştir. Epilepsi dışında herhangi bir metabolik hastalığı olan (diyabet, hipertansiyon, doğuştan metabolizma hastalığı, tiroid metabolizması bozuklukları vb.) çocuklar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çocukların diyet başlamadan önceki açlık kan şekeri, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit, kalsiyum, ALT, AST, hemoglobin, albümin, BUN, kreatinin, ürik asit gibi biyokimyasal değerleri kaydedilmiş ve elektroensefalogram (EEG) çekimleri yapılmıştır. Aynı parametreler üç aylık diyet tedavisi sonunda tekrarlanmıştır. Çocukların aileleri ile yapılan görüşmeler sonucunda, çocukların yaşı, diyet öncesi vücut ağırlığı, ailede epilepsi varlığı, haftalık nöbet sayıları, kullanılan antiepileptik ilaçlar ve 24 saatlik geriye dönük besin tüketim durumları ve kayıtları elde edilmiştir.

Çocukların enerji gereksinimleri hesaplanırken yaş, cinsiyet ve ideal ağırlıkları göz önünde bulundurulmuştur (3). Her çocuğa özgü hazırlanan

ketojenik diyetlerde, çocukların günlük almaları gereken enerjinin yarısı KetoCal® mamadan (Nutricia), diğer yarısı ise ketojenik diyetten (doğal besinlerden) sağlanmıştır. Ketojenik diyetlerin içeriği enerjinin %80'i yağlardan, %10'u proteinlerden ve %10'u karbonhidratlardan gelecek şekilde hazırlanmıştır. Çocukların sıvı tüketimleri yaklaşık olarak 600-1200 mL arasında sınırlandırılmıştır. Her aileye hazırlanan ketojenik diyet hakkında eğitim verilmiş ve diyete başlamadan önce 16 saatlik açlık uygulanmıştır. Diyet uygulaması süresince vitamin ve omega-3 desteği verilmiştir. Aileler 3 aylık diyet süresi boyunca her hafta telefon ile aranarak çocuklardaki haftalık nöbet sayıları hakkında bilgi alınmıştır. Üç aylık ketojenik diyet tedavisini tamamlayan çocukların diyetleri, yağ içeriği kademeli olarak azaltılarak yaklaşık bir ay içerisinde normal beslenme düzenine geçilmiştir.

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi, SPSS 13.0 istatistik paket programı kullanılarak yapılmıştır. Anket formunda yer alan sorulara ilişkin niteliksel veriler, sayı (n) ve yüzde (%) olarak değerlendirilmiştir. Bireylerden elde edilen verilerin, aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanmıştır. Diyet öncesi ve diyet sonrası ölçülen değişkenler arasındaki farklılık Wilcoxon testi ile incelenmiştir. Analiz sonucunda  $p < 0.05$  olan değerler istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olarak kabul edilmiştir.

Araştırma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Yerel Etik Kurulu (15 Eylül 2011 tarihli, karar no: HEK 11/104-29) tarafından tıbbi açıdan uygun bulunmuş ve her katılımcının ailesinden araştırma için onay alındıktan sonra bilgileri ve kan örnekleri alınmıştır. Her katılımcının ailesine onam formu okutulup imzalatılmıştır.

## BULGULAR

Araştırmaya 7 kız (%63.6) ve 4 erkek (%36.4) olmak üzere toplam 11 dirençli epilepsi hastası çocuk katılmıştır. Çocukların yaş ortalaması  $8.54 \pm 4.34$  yıldır. Araştırmaya katılan çocukların yaşa ve cinsiyete göre dağılımları ile yaş ortalamaları Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Çocukların yaşa ve cinsiyete göre dağılımı

Yaş (yıl)	Erkek (n=4)		Kız (n=7)		Toplam (n=11)	
	n	%	n	%	n	%
2-5	-	-	3	42.9	3	27.2
6-11	3	75.0	1	14.2	4	36.4
12-18	1	25.0	3	42.9	4	36.4
$\bar{x} \pm S_x$	9.75±4.5		7.85±4.45		8.54±4.34	

Araştırmaya katılan çocukların %10.0'unun valproik asit türevi, %16.7'sinin okskarbazepin türevi, %60.0'mın ise diğer antiepileptik ajanları (klonozepam, vigabatrin, lamotrijin, levetirocetam ve/veya karnitin) kullandığı belirlenmiştir. Araştırmaya katılan çocukların günlük olarak kullandıkları ilaç sayıları ortalama  $3.72 \pm 0.78$  adet olarak saptanmıştır.

Araştırmaya katılan çocukların diyet öncesi ve diyet sonrası dönemler arasında vücut ağırlığı (kg) ile haftalık nöbet sayılarındaki değişim Tablo 2'de gösterilmiştir. Buna göre, 3 aylık diyet tedavisinden sonra çocukların vücut ağırlığında yaklaşık %7.0 oranında bir kayıp gerçekleşmiştir ( $p < 0.05$ ). Araştırmaya katılan çocukların, diyet öncesi döneme göre diyet tedavisi sonrasındaki ortalama haftalık toplam nöbet sayıları karşılaştırıldığında, haftalık ortalama nöbet sayısının tedavi sonrasında yaklaşık %55.0 oranında azaldığı belirlenmiştir ( $p < 0.05$ ).

**Tablo 2.** Ketojenik diyet tedavisi öncesi ve sonrası dönemlerde çocukların vücut ağırlıklarının (kg) ve haftalık nöbet sayılarının ortalama ( $\bar{x}$ ) ve standart hata ( $S_x$ ) değerleri

	Diyet öncesi (0. gün)		Diyet sonrası (90. gün)		Fark (%)	p
	$\bar{x}$	$S_x$	$\bar{x}$	$S_x$		
Vücut ağırlığı (kg)	29.91	14.29	27.73	12.87	-6.99	0.016*
Haftalık nöbet sayısı	39.55	20.06	13.82	8.38	-54.84	0.003*

\* $p < 0.05$

Çalışmaya katılan çocuklarda bireysel olarak diyet öncesi ve diyet sonrası nöbet sayılarındaki değişimler ise Tablo 3'te gösterilmiştir. Buna göre, üç aylık diyet tedavisi sonunda iki çocukta (%18.2) nöbetlerin tamamen kesildiği, çocukların %45.5'inin nöbet sayısında ise  $\geq 50$  azalma olduğu gözlenmiştir.

**Tablo 3.** Çocukların diyet öncesi ve diyet sonrası haftalık nöbet sayıları ve nöbet sayısındaki değişim oranları

Çalışma grubu	Diyet öncesi haftalık nöbet sayısı	Diyet sonrası haftalık nöbet sayısı	Değişim (%)
1. Kişi	70	0	100.0
2. Kişi	35	12	65.7
3. Kişi	50	20	60.0
4. Kişi	35	20	42.8
5. Kişi	80	0	100.0
6. Kişi	35	15	57.1
7. Kişi	15	8	46.6
8. Kişi	25	20	20.0
9. Kişi	30	20	33.3
10. Kişi	40	25	37.5
11. Kişi	20	12	40.0

Tablo 4'te çocukların üç aylık tedavi süresince aylara göre nöbet sayılarında meydana gelen azalma değerlendirilmiştir. Birinci ayın sonunda çocukların büyük çoğunluğunda (%72.7) nöbet sayısındaki düşüşün <%50 olduğu, 2. ayın sonunda çocukların yarıdan fazlasında nöbetlerin  $\geq$ %50 azaldığı ve bir çocukta (%9.0) nöbetlerdeki düşüşün  $\geq$ %90 olduğu, 3. ayın sonuna gelindiğinde ise çocukların yaklaşık üçte birinde nöbet sayısının  $\geq$ %50 azaldığı ancak nöbetlerinde  $\geq$ %90 azalma olan çocuk sayısının 2'ye yükseldiği (%18.2) gözlenmiştir.

**Tablo 4.** Aylara göre nöbet sayısındaki azalmanın değerlendirilmesi

Nöbet sayısındaki azalma	1. ay		2. ay		3. ay	
	n	%	n	%	n	%
<%50	8	72.7	5	45.5	6	54.5
$\geq$ %50 - 89	3	27.3	5	45.5	3	27.3
$\geq$ %90	0	0.0	1	9.0	2	18.2

Araştırma grubundaki çocuklarda ketojenik diyet süresince gözlenen başlıca yan etkilerin dağılımı Tablo 5'te verilmiştir. Buna göre çocuklarda diyete bağlı en sık gözlenen yan etkilerin ağız kokusu (%100.0), uyku hali (%81.8), ağırlık kaybı (%72.7) ve kabızlık (%54.5), en az görülen yan etkilerin ise dış çürükleri (%9.1), bulantı/kusma (%18.2) ve enfeksiyon (%27.3) olduğu saptanmıştır.

**Tablo 5.** Ketojenik diyet süresince görülen yan etkilerin dağılımı

Yan etkiler	n	%
Hipoglisemi	4	36.4
Ağırlık kaybı	8	72.7
Ağız kokusu	11	100.0
Diş çürükleri	1	9.1
Uyuşukluk, uyku hali	9	81.8
Enfeksiyonlar	3	27.3
Bulantı/kusma	2	18.2
Kabızlık	6	54.5

Çalışmaya katılan çocukların diyet öncesi ve diyet sonrası biyokimyasal bulgularına ilişkin ortalama değerler ve meydana gelen değişim (%) Tablo 6'da gösterilmiştir. Üç aylık tedavi sonunda, diyet öncesi döneme göre total kolesterol (%12.5), LDL-kolesterol (%8.0) ve trigliserit (%16.6) düzeylerinin anlamlı olarak arttığı, AST (-%10.7), serum kalsiyum (-%6.9), serum albümin (-%10.5) ve hemoglobin (-%2.1) düzeylerinin ise anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır ( $p < 0.05$ ). Açlık kan şekeri, HDL-kolesterol, ALT, BUN, kreatinin ve ürik asit düzeylerinde ise tedavi sonrasında, tedavi öncesindeki döneme göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir ( $p > 0.05$ ). Diyet tedavisi süresince arttığı gözlenen

**Tablo 6.** Bireylerin diyet öncesi ve diyet sonrası biyokimyasal bulgularının ortalama ( $\bar{x}$ ) ve standart hata ( $S_{\bar{x}}$ ) değerleri

Biyokimyasal bulgular	Diyet öncesi (0. Gün)		Diyet sonrası (90. Gün)		Fark (%)	p
	$\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$	$\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$	$\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$	$\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$		
Açlık kan şekeri (mg/dL)	85.55 $\pm$ 6.15	89.45 $\pm$ 7.23	89.45 $\pm$ 7.23	89.45 $\pm$ 7.23	4.71	0.05
Total kolesterol (mg/dL)	176.73 $\pm$ 21.92	198.82 $\pm$ 7.23	198.82 $\pm$ 7.23	198.82 $\pm$ 7.23	12.45	0.003*
LDL kolesterol (mg/dL)	105.71 $\pm$ 20.33	114.00 $\pm$ 21.10	114.00 $\pm$ 21.10	114.00 $\pm$ 21.10	8.00	0.003*
HDL kolesterol (mg/dL)	53.45 $\pm$ 11.34	52.64 $\pm$ 8.10	52.64 $\pm$ 8.10	52.64 $\pm$ 8.10	-0.24	0.474
Trigliserit (mg/dL)	100.27 $\pm$ 42.32	112.36 $\pm$ 41.86	112.36 $\pm$ 41.86	112.36 $\pm$ 41.86	16.61	0.003*
ALT (U/L)	25.91 $\pm$ 14.33	23.00 $\pm$ 10.66	23.00 $\pm$ 10.66	23.00 $\pm$ 10.66	-4.03	0.098
AST (U/L)	28.36 $\pm$ 13.43	25.00 $\pm$ 11.26	25.00 $\pm$ 11.26	25.00 $\pm$ 11.26	-10.71	0.026*
Kalsiyum (mg/dL)	9.56 $\pm$ 0.40	8.89 $\pm$ 0.36	8.89 $\pm$ 0.36	8.89 $\pm$ 0.36	-6.93	0.003*
Albumin (g/dL)	4.54 $\pm$ 0.28	4.05 $\pm$ 0.21	4.05 $\pm$ 0.21	4.05 $\pm$ 0.21	-10.46	0.003*
Hemoglobin (g/dL)	12.93 $\pm$ 0.49	12.65 $\pm$ 0.38	12.65 $\pm$ 0.38	12.65 $\pm$ 0.38	-2.07	0.007*
BUN (mg/dL)	10.15 $\pm$ 1.80	10.62 $\pm$ 3.01	10.62 $\pm$ 3.01	10.62 $\pm$ 3.01	3.71	0.54
Kreatinin (mg/dL)	0.37 $\pm$ 0.80	0.37 $\pm$ 0.80	0.37 $\pm$ 0.80	0.37 $\pm$ 0.80	4.02	0.533
Ürik asit (mg/dL)	4.30 $\pm$ 0.65	4.43 $\pm$ 0.41	4.43 $\pm$ 0.41	4.43 $\pm$ 0.41	4.36	0.423

\* $p < 0.05$



total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserit değerlerinin, hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası dönemde referans aralıklar arasında kaldığı belirlenmiştir (sırasıyla total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserit düzeyleri için referans aralıklar: <200 mg/dL, <130 mg/dL, <200 mg/dL).

## TARTIŞMA

Ketojenik diyet geçmişten günümüze, epilepsi cerrahisinin uygun olmadığı ve geleneksel antikonvülsan tedavinin başarısız olduğu veya çok fazla yan etkiye yol açtığı hastalar için kullanılmaktadır. Epilepsi tedavisine yönelik Uluslararası KD Çalışma grubunun 2009 yılında yayınladığı konsensus raporunda diyetin 2 ya da 3 antikonvülsan ilaç kullanıldıktan sonra başarısız olunan çocuklarda cinsiyet ve yaş gözetilmeksizin, erken zamanda başlanması gerektiği önerilmektedir (18). Diyete optimal başlama zamanı (erken veya geç) veya diyetin optimal uygulama süresine (standart 2 yıl veya daha kısa süreyle vb) ilişkin genel bir öneri yoktur, ancak bugüne kadar yetişkin epilepsi hastaları da dahil pek çok yaş grubunda kullanılmış ve başarılı sonuçlar alınmıştır (7,10,19).

Çalışmamızda, hastalara uygulanan ketojenik diyetlerin enerjisinin %50'si besinlerden (4:1 ketojenik diyet oranı ile uyumlu, her 4 g yağ için 1 g karbonhidrat ve protein), %50'si ise KetoCal isimli diyet mamasından sağlanmıştır. Bu mama tüketilebilirliğinin kolay olması ve tadının sevilmesi sayesinde diyeti uygulamada başarılı olunmuştur. 2005 yılında yapılan benzer bir çalışmada, 87 epilepsi hastası çocuğa 4:1 oranında ketojenik diyet verilmiş ve diyetin uygulanabilirliğini arttırmak için "D.W.K." isimli ketojenik sıvı süt de diyete eklenmiştir. Bu sıvı mamanın tüketilebilirliği ile ilgili uygulanan anket sonucu hastaların %60'ı mamanın tüketilebilirliğini iyi/çok iyi olarak nitelendirmiştir (20). Yapılan son çalışmalarda, sıvı olarak hazırlanan, gastrostomiveya oral yol ile verilen ketojenik diyetin, alınan katı yiyeceklerle karşılaştırıldığında nöbetleri azaltmada daha etkili olduğuna dikkat çekilmiştir (21).

Ketojenik diyet alan çocuklarda büyümenin, özellikle de doğrusal büyüme hızının KD'den etkilendiğini gösteren kanıtlar giderek artmaktadır

(22-27). Ketojenik diyet süresince özellikle 6-12 yıldan uzun süreyle ketojenik diyet alan neredeyse tüm çocuklarda büyüme yetersizliği gözlenen bir durumdur. Ketojenik diyetin büyüme yetersizliğine yol açtığı düşünülen etmenler arasında protein ve enerji kısıtlaması yer almaktadır. Vining ve arkadaşları (23) tarafından yapılan bir çalışmada, ketojenik diyetin ilk 3 aylık periyodunda yaşa göre ağırlık Z skorlarında hızlı bir düşüş gerçekleştiği saptanmış, bu başlangıç periyodunun ardından diyete yaşa ve cinsiyete göre medyan düzeyin altında başlayan çocuklarda vücut ağırlığı sabit kalmış, üzerinde başlayan çocuklarda ise düşmeye devam etmiştir. Bir başka çalışmada ise 12 ay süreyle KD alan çocuklarda yaşa göre boy uzunluğu Z skorlarının anlamlı olarak azaldığı belirlenmiştir (26). Son olarak Neal ve arkadaşları (27), orta zincirli trigliserit içeren KD ve klasik KD alan çocukların tümünde yaşa göre ağırlık Z skorlarının diyet öncesine göre 3, 6 ve 12. aylarda anlamlı olarak azaldığını, yaşa göre boy uzunluğu z skorlarının ise ilk 3 ay sabit kaldığı ancak 6 ve 12. aylarda anlamlı olarak azaldığını saptamıştır. Bu çalışmada da diyet öncesi dönemle karşılaştırıldığında 3. ayda çocukların vücut ağırlıklarında yaklaşık %7 oranında bir düşüş gerçekleşmiştir ( $p < 0.05$ ).

KD'nin ilk olarak kullanımından itibaren geçen sürede, hem retrospektif hem de prospektif çalışmalarda diyetin etkili olduğu gösterilmiştir. Gözlemsel çalışmalarda müdahalenin sonuçları genellikle diyete başladıktan sonraki 3, 6 ve 12. aylarda değerlendirilmiş ve çalışmaların çoğunda klasik KD kullanılmıştır. Diyete başladıktan 6 ay sonra alınan sonuçların değerlendirildiği çalışmalarda, hastaların %27-80'inde nöbetlerin %50'den fazla azaldığı belirlenmiştir (7-11,13-16,19,20). Son 12 yılda, KD'in etkinliğine ilişkin ayrıca 4 sistematik derleme ve 1 meta-analiz yayınlanmış ve bu çalışmalarda randomize-kontrollü ve körleme yapılmış çalışmaların yetersizliğine rağmen, diyetin yararlı olduğunu gösteren net kanıtlar elde edilmiştir (12,28-30). İlk yapılan sistematik derlemede, çocukların %16'sının diyet tedavisi sonrasında nöbetsiz kaldığı, %32'sinin nöbetlerinde %90'dan fazla, %56'sının nöbetlerinde ise %50'den fazla azalma olduğu saptanmıştır (12). Bu çalışmadan 3 yıl sonra 1966-2003 yılları arasında yapılan çalışmaların

incelendiği Cochrane derlemesinde daha katı kriterler kullanılmış ve diyetin etkinliği konusunda daha az ikna edici kanıtlar elde edilmiştir (28). Daha güncel olan ikinci sistematik derlemeye 14 çalışma dahil edilmiş ve 6 aylık diyet tedavisi sonunda hastaların (n= 972) %15.6'sının nöbetsiz kaldığı, %33'ünün ise nöbetlerinde %50'den fazla düşüş olduğu saptanmıştır (29). Henderson ve ark (30) tarafından 2006 yılında yapılan bir meta-analizde, ketojenik diyetle birlikte hastaların üçte birinde nöbetlerin  $\geq$ %90 azaldığı ve diyetle devam eden hastalardaki başarı oranının, diyeti bırakan hastalara oranla 2.25 kat daha fazla olduğu görülmüştür. Her ne kadar yapılan bu çalışmalarla KD'in dirençli epileptik nöbetlerde başarılı olduğu gösterilse de, diyetin etkinliğini gösteren randomize kontrollü çalışmaların sayısı oldukça sınırlıdır (27,31,32). İlk olarak Neal ve arkadaşları (31) tarafından 2008 yılında Londra'daki Çocuk Sağlığı Enstitüsü'nde yapılan randomize kontrollü çalışmada, antikonvülsan tedavilerinde ek bir değişiklik yapılmadan müdahale grubuna çalışmanın başından itibaren 3 ay süresince, kontrol grubuna ise 3 ay sonrasında KD'e başlanmıştır. Dört ayın sonunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, müdahale grubundaki çocukların nöbet sıklığında anlamlı bir düşüş olduğu bulunmuştur (tedavi grubunun nöbetlerinde %38 azalma, kontrol grubunda %37 artış,  $p<0.001$ ). Son olarak 2012 yılında yapılan Cochrane derlemesinde (33), çalışmalar arasındaki farklılıklara rağmen tüm kontrollü çalışmalarda tedavinin 3. ayında kontrol grubuna oranla müdahale grubundaki hastaların en az %38'inin nöbetlerinde %50 azalma olduğu ve bu etkinin bir yıla kadar sürdüğü saptanmıştır. Bu çalışmada, KD'e başladıktan 3 ay sonrasında çocukların haftalık nöbet sayılarında yaklaşık %55 oranında bir azalma gerçekleşmiştir ( $p<0.05$ ). Literatürle uyumlu olarak 3. ayın sonunda diyetle yanıt veren (nöbetlerinde  $\geq$ %50 düşüş olan) hasta sıklığı %27 olarak saptanmıştır.

Ketojenik diyetle başlama sürecinde, bazıları yaygın olarak görülmekle birlikte bazı kısa-dönemli yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Bu yan etkiler arasında, asidozis, konstipasyon, gastro-özefajiyal reflüde artış/şiddetlenme, aşırı ketozis, yorgunluk, besin reddi, hipoglisemi,

nöbet sıklığında artış, kusma bulunmaktadır (15,23,34,35). Bu çalışmada en sık bildirilen yan etkiler sırasıyla ağız kokusu, uyuşukluk, ağırlık kaybı, kabızlık, hipoglisemi, enfeksiyonlar, bulantı/kusmadır.

Hangi ketojenik diyet türünün uygulandığından bağımsız olarak, kolesterol ve trigliserit düzeylerinde artış yaygın olarak görülen bir laboratuvar bulgusudur ve geleneksel ketojenik diyet tedavisi alan hastaların yaklaşık %60'ında görülmektedir (35). Hiperlipidemi oluşumunda genetik ve çocuğun diyeti önemli rol oynamaktadır. Klasik ketojenik diyetlerde yağdan gelen enerjinin yaklaşık yarısı doymuş yağdan zengin olan kremadan sağlanmakta ve her bir öğüne eklenmesi gereken yağ miktarını azaltabilmek amacıyla yağdan zengin protein kaynakları (yumurta vb) eklenmektedir. Bu durum hiperlipidemi oluşmasındaki temel etkidir (36). Bu çalışmada, tedavi öncesinde ve tedavi sürecinde kan lipid düzeyleri referans aralıklarda bulunmasına rağmen, 3 aylık tedavi sonunda, diyet öncesi döneme göre total kolesterol (%12.5), LDL-kolesterol (%8.0) ve trigliserit (%16.6) düzeylerinin anlamlı olarak arttığı belirlenmiştir ( $p<0.05$ ). Bu çalışmada ayrıca diyet tedavisi sonrasında AST, albümin ve hemoglobin düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Ketojenik diyetin büyüme ve bazı biyokimyasal bulgulara etkisinin incelendiği benzer bir çalışmada 3 aylık KD sonrasında çocukların kan hemoglobin, kalsiyum ve kan şekeri düzeylerinin diyet öncesine göre, normal sınırlar içerisinde kalmasına rağmen anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (37). Aynı çalışmada kreatinin düzeyinin değişmediği ancak, BUN'da anlamlı bir artış olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada ise çocukların kreatinin ve BUN düzeylerinde diyet tedavisi sonrasında anlamlı bir değişik gerçekleşmemiştir.

Bu çalışmadaki başlıca sınırlılık diyet tedavisinin uzun dönemli etkisinin incelenmemiş olması olmasıdır. Uluslararası KD Çalışma grubu tarafından 2009 yılında yayınlanan konsensus raporunda ketojenik diyetin etkili olup olmadığına karar verilebilmesi için en az 3.5 ay boyunca uygulanması gerektiği önerilmiştir (18). Genellikle diyetle yanıt olarak nöbet sıklığında

%50 oranında azalma görülen hastalarda ketojenik diyetin uygulanma süresi ise yaklaşık 2 yıldır. Çalışmadaki diğer sınırlılıklar ise diyetin etkinliğinin karşılaştırılmasında kontrol grubunun alınmamış olması ve çocukların bilişsel işlevlerdeki değişimin ele alınmamış olmasıdır.

## SONUÇ ve ÖNERİLER

İlaç tedavisinin yan etkileri ve dirençli epileptik nöbetlerin çocuğun gelişimi üzerindeki etkileri nedeniyle son 20 yıl içinde ketojenik diyetler hem klinik hem de araştırma anlamında yeniden ilgi görmeye başlamıştır. Tedavinin nöbet sıklığını azaltmasının ötesinde, kullanılan antiepileptik ilaç dozunda azalma veya sayısında azalma ve uyanıklık, dikkat ve çevreye yanıt gibi pek çok yararı bulunmaktadır. Konsensus raporunda da belirtildiği gibi 2 ya da 3 antikonvulsan ilaç kullanıldıktan sonra başarısız olunan çocuklarda cinsiyet ve yaş gözetilmeksizin, erken zamanda diyetle başlanmalıdır. Ketojenik diyet tedavisinin ortaya çıkarabileceği yan etkiler nedeni ile uygulanma süreci mutlaka hekim ve diyetisyen denetiminde olmalı ve diyeti uygulayacak aileye diyet tedavisi hakkında sürekli eğitim verilmelidir. Ketojenik diyetlerin dirençli epilepsi tedavisindeki etkinliği özellikle gözlemsel çalışmalarda kanıtlanmış olmasına rağmen, özellikle ülkemizde diyetin etkinliğini gösteren ve diyetin bilişsel işlevler üzerindeki etkilerini inceleyen daha fazla randomize kontrollü çalışmaya gereksinme duyulmaktadır.

*Çıkar çatışması/Conflict of interest: Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.*

## KAYNAKLAR

1. Neal L, McGrath G. Ketogenic Diets. In: Shaw V, Lawson M, editors. Clinical Paediatric Dietetics. 3rd ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2007. p. 295-309.
2. Neal EG, Cross JH. Efficacy of dietary treatments for epilepsy. J Hum Nutr Diet 2010;23(2):113-119.
3. Kossoff EH, Freeman JM, Turner Z, Rubenstein JE. Ketogenic Diets: Treatment for Epilepsy and Other Disorders, fifth edition. demos HEALTH, New York, 2011.
4. Barañano KW, Hartman AL. The ketogenic diet: uses in epilepsy and other neurologic illnesses. Curr Treat Options Neurol 2008;10(6):410-419.
5. Bough KJ, Rho JM. Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet. Epilepsia 2007;48(1):43-58.
6. Hartman AL, Gasior M, Vining EP, Rogawski MA. The neuropharmacology of the ketogenic diet. Pediatr Neurol 2007;36(5):281-292.
7. Kossoff EH, Pyzik PL, McGrogan JR, Vining EP, Freeman JM. Efficacy of the ketogenic diet for infantile spasms. Pediatrics 2002;109:780-783.
8. DiMario FJ Jr, Holland J. The ketogenic diet: a review of the experience at Connecticut Children's Medical Center. Pediatr Neurol 2002;26:288-292.
9. Coppola G, Veggiotti P, Cusmai R, Bertoli S, Cardinali S, Dionisi-Vici C, et al. The ketogenic diet in children, adolescents and young adults with refractory epilepsy: an Italian multicentric experience. Epilepsy Res 2002;48:221.
10. Nordli DR Jr, Kuroda MM, Carroll J, Koenigsberger DY, Hirsch LJ, Bruner HJ, et al. Experience with the ketogenic diet in infants. Pediatrics 2001;108:129-133.
11. Maydell BV, Wyllie E, Akhtar N, Kotagal P, Powaski K, Cook K, et al. Efficacy of the ketogenic diet in focal versus generalized seizures. Pediatr Neurol 2001;25:208-212.
12. Lefevre F, Aronson N. Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: a systematic review of efficacy. Pediatrics 2000;105:46.
13. Vining EP. Clinical efficacy of the ketogenic diet. Epilepsy Res 1999;37:181-190.
14. Hassan AM, Keene DL, Whiting SE, Jacob PJ, Champagne JR, Humphreys P. Ketogenic diet in the treatment of refractory epilepsy in childhood. Pediatr Neurol 1999;21:548-352.
15. Vining EP, Freeman JM, Ballaban-Gil K, Camfield CS, Camfield PR, Holmes GL, et al. A multicenter study of the efficacy of the ketogenic diet. Arch Neurol 1998;55:1433-1437.
16. Freeman JM, Vining EP, Pillas DJ, Pyzik PL, Casey JC, Kelly LM. The efficacy of the ketogenic diet-1998: a prospective evaluation of intervention in 150 children. Pediatrics 1998;102:1358-1363.
17. Batchelor L, Nance J, Short B. An interdisciplinary team approach to implementing the ketogenic diet for the treatment of seizures. Pediatr Nurs 1997;23:465-471.
18. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the international ketogenic diet study group. Epilepsia 2009;50(2):304-317.
19. Mady MA, Kossoff EH, McGregor AL, Wheless JW, Pyzik PL, Freeman JM. The ketogenic diet: adolescents can do it, too. Epilepsia 2003;44:847-851.
20. Kang CH, Kim JY, Kim DW, Kim DH. Efficacy and safety of the ketogenic diet for intractable childhood epilepsy: Korean Multicentric Experience. Epilepsia 2005;46(2):272-279.
21. Kosoff EH. More fat and fewer seizures: Dietary therapies for epilepsy. The Lancet Neurology 2004;3:415-420.
22. Couch SC, Schwarzman F, Carroll J, Koenigsberger D, Nordli DR, Deckelbaum RJ, et al. Growth and nutritional outcomes of children treated with the ketogenic diet. J Am Diet Assoc 1999;99(12):1573-1575.
23. Vining EP, Pyzik P, McGrogan J, Hladky H, Anand A, Krieger S, et al. Growth of children on the ketogenic diet. Dev Med Child Neurol 2002;44(12):796-802.

24. Williams S, Basualdo-Hammond C, Curtis R, Schuller R. Growth retardation in children with epilepsy on the ketogenic diet: a retrospective chart review. *J Am Diet Assoc* 2002;102(3):405-457.
25. Liu YM, Williams S, Basualdo-Hammond C, Stephens D, Curtis R. A prospective study: growth and nutritional status of children treated with the ketogenic diet. *J Am Diet Assoc* 2003;103(6):707-712.
26. Peterson SJ, Tangney CC, Pimentel-Zablah EM, Hjelmgren B, Booth G, Berry-Kravis E. Changes in growth and seizure reduction in children on the ketogenic diet as a treatment for intractable epilepsy. *J Am Diet Assoc* 2005;105(5):718-725.
27. Neal EG, Chaffe HM, Edwards N, Lawson MS, Schwartz RH, Cross JH. Growth of children on classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets. *Pediatrics* 2008;122(2):334-340.
28. Levy R, Cooper P. Ketogenic diet for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;3:CD001903.
29. Keene DL. A systematic review of the use of the ketogenic diet in childhood epilepsy. *Pediatr Neurol* 2006;35(1):1-5.
30. Henderson CB, Filloux FM, Alder SC, Lyon JL, Caplin DA. Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: meta-analysis. *J Child Neurol* 2006;21(3):193-198.
31. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, et al. The ketogenic diet in the treatment of epilepsy in children: a randomised, controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:500-506.
32. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, et al. A randomised trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:1109-1117.
33. Levy RG, Cooper PN, Giri P. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Mar 14;3: CD001903.
34. Kang HC, Chung DE, Kim DW, Kim HD. Early and late-onset complications of ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia* 2004;45:1116-1123.
35. Lee PR, Kossoff EH. Dietary treatments for epilepsy: management guidelines for the general practitioner. *Epilepsy Behav* 2011;21(2):115-121.
36. Bergqvist AG. Long-term monitoring of the ketogenic diet: Do's and Don'ts. *Epilepsy Res* 2012;100(3):261-266.
37. Alaei M, Ghazavi M, Mahvelati F, Karimzadeh P, Shiva M, Tonekaboni SH. The effect of the ketogenic diet on the growth and biochemical parameters of the children with resistant epilepsy. *Iranian Jour of Child Neurol* 2010;3(4):41-44.