

DOI: 10.4274/tpa.2083



Çocukluk çağı epilepsilerinde diyet tedavisi

Dietary therapies for childhood epilepsy

Burak Tatlı, Ayşe Nurcan Cebeci*, Barış Ekici**

Çocuk Nörolojisi ve Gelişimsel Pediatri

*Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye

**Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye

Özet

Yüksek yağ ve düşük karbonhidrat içeren ketojenik diyet 1920'lerin başında epilepsi tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Fenitoin gibi yeni ilaçların keşfiyle 90'lara kadar unutulmuş eski bir tedavi olarak kalmıştır. Dirençli epilepside ketojenik diyet ile hastaların yarısının nöbet sayılarında belirgin azalma ve yaklaşık %15'inde ise tam nöbet kontrolü bildirilmiştir. Önceleri son tedavi tercihleri arasında yer alan diyet, artan bilgi birikimi ve daha kolay uygulanabilir değiştirilmiş formların da etkinliğinin görülmesiyle miyoklonik, astatik epilepsi, Dravet sendromu ve süt çocuğu spazmı gibi epileptik ansafalopatilerde ilk tedavi seçenekleri arasına yerleşmiştir. (*Türk Ped Arş 2013; 48: 275-80*)

Anahtar sözcükler: Dravet sendromu, epilepsi, ketojenik diyet, miyoklonik astatik epilepsi, süt çocuğu spazmı

Summary

Ketogenic diet composed of high fat and low carbohydrate was introduced as a therapeutic alternative for epilepsy in early 20's. As new antiepileptic agents such as phenytoin were discovered, popularity of the diet was waned until 90's. Studies on efficacy of diet in refractory epilepsy reported that approximately half of the children had a significant reduction, 15% of whom were seizure free. With growing body of evidence and introduction of diet modifications, ketogenic diet was promoted as a first line treatment for epileptic encephalopathies such as myoclonic-astatic epilepsy, Dravet syndrome and infantile spasm. (*Turk Arch Ped 2013; 48: 275-80*)

Key words: Dravet syndrome, epilepsy, infantile spasm, ketogenic diet, myoclonic astatic epilepsy

Giriş

Günümüzde çoğu epilepsi hastası çocuğun nöbetleri antikonvülzan ilaç tedavisi ile kontrol altına alınabilmekte iken, bazı hastaların dirençli nöbetleri hekimleri ilaç dışı tedavi arayışına yönlendirmektedir. Bu tür dirençli epilepsilerin tedavisinin beslenme ile ilişkisi uzun yıllardır bilinmektedir. Bin dokuz yüzlü yılların başında araştırmacılar, epileptik nöbetlerin tam açlık ile durdurulabildiğine dikkat çekmişlerdir (1,2) ancak doğaldır ki, tam açlık durumu günlük yaşamda sürdürülebilir bir tedavi yöntemi değildir. Bu nedenle 1921 yılında Mayo Klinik'te Dr. Wilder (3) tarafından açlık durumunda oluşacak asidoz, sıvı kaybı ve ketozis durumunu taklit eden ve yıllarca kullanılacak bir diyet geliştirilmiştir. Ketojenik diyet (KD) adı verilen bu tedavi yüz yılı aşkın süredir içeriği değişmeden epilepsi

tedavisinde kullanılmaktadır. Fenitoinin 1938 yılında piyasaya sürülmesi ile ilaç tedavileri ön plana çıkmış ve KD'nin kullanımı ilerleyen yıllarda azalmıştır. Yirminci yüzyılın ikinci yarısında diyet tedavisini uygulayan çok az sayıda merkez kalmıştır ve çoğu nörolog diyet tedavilerini "alternatif" ya da "tamamlayıcı" tıp olarak görmüştür. Ancak 1994 yılında, çoklu ilaç ve cerrahi tedavinin başarısız kaldığı iki yaşında epileptik bir erkek çocuğun ailesinin girişimiyle KD'ye başlaması ve nöbetlerinin tamamen iyileşmesi (4) ile doktorların ve hasta ailelerinin diyet tedavilerine ilgisi tekrar artmıştır. Son yirmi yılda tıbbi literatüre yüzlerce yayın eklenmiş, uluslararası sempozyumlar düzenlenmiş ve uzlaşa bildirileri yayınlanmıştır (5,6). Bu yazıda çocukluk çağı epilepsisinde güncel önemi nedeni ile ketojenik diyet ve diğer diyet yöntemleri tartışılacaktır.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Barış Ekici, Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye

E-posta: ekicibaris@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 08.05.2013 **Kabul Tarihi/Accepted:** 16.05.2013

Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / Turkish Archives of Pediatrics, published by Galenos Publishing

Ketojenik diyet nedir?

Ketojenik diyet; yüksek yağ, düşük protein ve düşük karbonhidrat içeren bir beslenme düzeni olup, kalorisi ve toplam sıvı içeriği günlük gereksinimin %80'ini karşılayacak şekilde kısıtlanmıştır. Ketojenik oran (KO), diyet içeriğindeki yağın, protein ve karbonhidrat toplamına oranı olarak hesaplanmaktadır ve tipik KD için 4:1'dir (5). Ketojenik oran ne kadar yüksek olursa ketozis o kadar fazla olmaktadır. Süt çocukları ve ergenler gibi protein gereksinimi yüksek veya yan etki nedeniyle diyeti iyi uygulayamayan hastalarda 3:1 ya da 2:1 gibi daha düşük oranlar kullanılabilir (7). Ketojenik oranı 4:1 olan diyetle, günlük kaloringin %90'ı yağlardan, %7'si proteinden ve %3'ü karbonhidratlardan sağlanmaktadır (8). En sık kullanılan yağ kaynakları tereyağı, krema, sıvı yağlar ve mayonezdır.

Ketojenik diyet listesi her hasta için ayrı hazırlanmalıdır. Diyete başlamadan önce hastanın üç günlük yemek kaydının tutulması, yemek tercihlerinin belirlenmesi ve damak tadına uygun liste hazırlanabilmesi açısından önerilmektedir. Beslenme düzenlenirken amaç hastanın kendi büyüme eğrisini takip edebileceği kadar kalori vermek olmalıdır. Ketojenik diyet sırasında sıvı kısıtlaması konusu tartışmalıdır. Sıvı kısıtlamasının nöbet etkinliğini durdurmada belirgin etkinliği gösterilmediğinden çoğu merkezde artık uygulanmamaktadır (8,9). Nitekim beslenme kayıtları tutulduğunda çoğu epilepsi hastasının KD öncesi günlük sıvı gereksiniminin %80'ini bile almadığı görüldüğünden, kısıtlama terimi de doğru olmamaktadır (10). Hareketsiz ve böbrek taşı öyküsü olan hastalara ve karbonik anhidraz inhibitörü kullanan (topiramet, asetazolamid, zonisamid) hastalara günlük sıvının %100'ünün verilmesi önerilmektedir (11).

Tedavi yöntemi başlangıcında hastaların hastaneye yatırılarak izlenmesi önerilir, zira KD başlangıcında hastalar 24-48 saat arası bir açlık dönemine sokulmaktadır. Açlık dönemi sırasında hastaların kan şekeri 4-6 saat arayla ölçülmeli, idrar ketonu günlük bakılmalıdır (8). Yatışta ve sonrasında da günlük olarak serum elektrolit, üre ve kreatinin kontrolü yapılmalı, her sabah hasta tartılmalı ve aldığı çıkardığı sıvı kaydedilmelidir. Diyet idrar ketonunu

orta-yüksek düzeyde (80-160 mg/dL) tamamlayacak şekilde ayarlanmalıdır (9). Açlığı takiben üç gün içinde beslenme yavaş yavaş açılarak en üst düzeye ulaşılır ve hasta taburcu edilebilir. Açlık dönemi sırasında karşılaşılabilecek sorunlar geçici hipoglisemi, kusma, kabızlık ve hafif asidozdur ve bu durumlara hastane şartlarında kolayca müdahale edilebilir. Bazı yazarlar nöbet kontrolünde açlık dönemi olmadan da eşit etkinlik olduğunu bildirmiştir ancak açlık dönemi ile daha hızlı etki başladığı düşünüldüğünden çoğu merkezde halen uygulanmaktadır (12).

Ketojenik diyet içerdiği yüksek yağ nedeniyle tadı olmayan ve zor telafi edilebilen bir beslenme türüdür (6). Bu nedenle damak tadına daha uygun, karbonhidrat ve protein içeriği KD'ye göre daha fazla olan başka diyet tedavileri geliştirilmiştir. Günümüzde klasik KD dışında dirençli epilepsi tedavisinde etkinliği kanıtlanmış ve uygulanmakta olan üç diyet tedavisi daha vardır: orta zincirli trigiserit (OZT) diyeti, değiştirilmiş Atkins diyeti (DAD) ve düşük glisemik indeks tedavisi (DGİT). Bu tedavilerde hastaların aldığı protein ve kalori oranları daha yüksek olup, daha iyi telafi edilebilmekte ve hastanın kilo alımı ile büyümesini daha az kısıtlamaktadır (Tablo 1). Dahası, öncesinde açlık gerektirdiği için diyete başlamak için hastanın yatırılması gerekmemektedir (13,14).

Orta zincirli yağ asitleri, birim enerji başına daha fazla keton ürettikleri için (15), OZT diyetinde KD'ye göre daha az yağ ve daha çok protein ve karbonhidrat tüketilebilmektedir; böylece yiyecek seçenekleri daha zenginleşmektedir. Ancak öğünlerin hazırlanması sırasında yiyeceklerin tartılıp ölçülmesi ve zaman harcanması gerektiğinden uyum düşük olmaktadır (16). Düşük glisemik indeks tedavisinde, sadece glisemik indeksi 50'nin altında olan gıdalara izin verilmektedir. Bu diyet türü KD'ye göre daha zengin yiyecek türü ve daha çok protein içermesine rağmen hastaların yaklaşık dörde biri tarafından fazla kısıtlayıcı bulunmuştur (17).

İlk olarak Johns Hopkins Enstitüsü'nden Kossoff ve ekibi tarafından 2003 yılında kullanılmaya başlanan DAD'da ise kalori, sıvı ve protein kısıtlaması bulunmamaktadır (13). Bu diyetle bir yandan karbonhidratlar 10 g/güne kadar kısıtlanırken, diğer yandan da ketozisi sağlamak amacı ile

Tablo 1. Günlük 1 500 kcal içeren beslenme için dört farklı diyet tipinin karşılaştırması*

Diyet	Yağ (g), % kalori	Protein (g), % kalori	Karbonhidrat (g), % kalori
Klasik ketojenik diyet			
4:1	150 (%90)	25,5 (%7)	12 (%3)
3:1	144	27	21
2:1	138	30	39
1:1	115	55	60
Orta zincirli trigiserit diyeti	117 (%70)	37,5 (%10)	75 (%20)
Düşük glisemik indeks tedavisi	100 (%60)	100 (%27)	50 (40-60) (%13)
Değiştirilmiş Atkins diyeti	117 (%70)	94 (%25)	19 (%5)

*Değerler yaklaşık olarak hesaplanmıştır

yüksek yağ alımı desteklenmektedir. Günümüzde birçok merkez tarafından tercih edilen DAD'da keton üretimi değişkendir ve tedavinin ilk ayında destek amaçlı yüksek yağ içeren formüllerle etkinliğinin arttığı gösterilmiştir (18). Ketojenik diyetle başlanmadan önce hastaların bireysel özellikleri, ailelerin ve diyetisyenin görüşleri doğrultusunda hastanın en uyum göstereceği diyetin seçilmesi önerilmektedir; zira yakın takip sağlanmazsa tedavi etkinliğinin sürdürülmesi olanaksızdır (16).

Ketojenik diyetin epilepsi tedavisindeki yeri

Ketojenik diyetin birçok nöbet tipi ve dirençli epilepside yararlı olabileceği bildirilmiştir. Önceleri en az iki antikonvülzan ilaca yanıtız, sık nöbet geçiren ve epilepsi cerrahisine uygun olmayan olgular için tanımlanan diyet gerekçelerinin sınırları, 2009 yılında yayınlanan Uluslararası Ketojenik Diyet Grubu'nun çalışmasıyla daha belirgin hale gelmiştir (5). Ketojenik diyetin ilk tedavi seçeneği olarak kullanılabilmesi, özelleşmiş iki durum tariflenmiştir: Glükoz taşıyıcısı tip 1 eksikliği ve piruvat dehidrojenaz eksikliği. Glükoz taşıyıcısı tip 1 eksikliğinde kan-beyin sınırından glükoz taşınması bozulur, hastalarda mikrosefali, dirençli nöbetler ve hareket bozuklukları ortaya çıkar (19). Piruvat dehidrojenaz eksikliğinde ise piruvatın asetil-KoA'ya dönüşümü gerçekleşmez ve nöbetlerin de eşlik ettiği nörodejeneratif bir tablo ortaya çıkar (20). Ketojenik diyet ile bu metabolik yolların yerine beyne seçenek yakıt olarak keton (asetoasetat, beta hidroksi bütirat) sağlanır.

Klasik ketojenik diyetle göre daha kolay uygulanabilen DAD ve DGİT'nin epileptik hastalarda etkin olduğunun son dönemlerde bildirilmesi, diyet tedavisinin epilepside daha erken dönemde uygulanabileceğini düşündürmektedir (13,14). Ketojenik formül mamaların yaygınlığı ve kullanım kolaylığı düşünüldüğünde süt çocuğu spazmlı çocuklarda diyet tedavisinin önümüzde dönemde yoğun olarak kullanılması beklenmektedir. Hong ve ark. (21) 2010 yılında yayınlanan çalışmalarında 104 süt çocuğu spazmlı hastanın altı aylık diyet döneminde %64'ünde, nöbet sıklığının %50'den fazla azaldığını, hastaların %34'ünün ise nöbetsiz kaldığını bildirmişlerdir. Yazarlar diyet tedavisinin adrenokortikotropik hormon ve vigabatrin başarısızlığından hemen sonra düşünülebileceğini vurgulamışlardır.

Genetik kökenli miyoklonik epilepsilerden miyoklonik astatik epilepsili hastalarda ketojenik diyetin yeni antikonvülzan ilaçlardan daha üstün olduğu bildirilmiştir (22). Bu epilepsi grubunun bir diğer formu olan Dravet sendromlu hastalarda Nabbut ve ark. (23) yaptığı çalışmada diyetin nöbet kontrolünün yanında %56'sında dikkat eksikliği ve aşırı duyarlılığı, %28'inde ise dürtüsellik ve sinirliliği azalttığını saptamışlardır. Tuberoskleroza bağlı nöbetlerde özellikle vigabatrinin etkinliği gösterilmiş olsa da, dirençli durumlarda ketojenik diyetin epilepsi cerrahisiyle beraber fokal nöbetlerde bile etkin bir seçenek olabileceği farklı merkezlerce bildirilmiştir (24,25).

Olgu sunumları veya serileri şekline diyet etkinliğinin bildirildiği durumlar giderek artmaktadır. Rett sendromuna bağlı nöbetler, Lafora cisim hastalığı, epileptik afazi olarak bilinen Landau Kleffner sendromu ve lizozomal depo hastalığı nöronal seroid lipofuskinosis'de diyetin etkinliği bildirilmiştir (26). Ateşin tetiklediği dirençli epileptik ansafalopati (FİRES), öncesinde sağlıklı olan çocuklarda tariflenen ansafalopati tablosudur. Bu olgularda özeleşmiş bir enfeksiyöz ajan saptanamazken, dirençli status tablosu tipiktir. Klasik ketojenik diyet ile ilgili belki de en şaşırtıcı sonuçlar bu hastalarda status epileptikus sonlandırabildiğinin bildirildiği küçük olgu serileridir (27,28).

Ketojenik diyetin etki mekanizması

Ketojenik diyetin etki mekanizmasının açığa çıkarılması için araştırmacılar, çoğu kez izlediklerinin aksi yönünde yöntemler geliştirmek zorunda kalmaktadır; patofizyolojisi bilinen bir hastalık için tedavi aramak yerine, etkili olduğu bilinen bir yöntemin nedenini anlamak. Artan araştırmalar tek bir etki mekanizması yerine sinerjistik çalışan çoklu değişkenlere işaret etmektedir (29).

Erken dönem hayvan çalışmalarında peritan içine asetoasetat uygulanmasının konvülsiyon engelleyici etkileri değişik deney düzeneklerinde gösterilmiştir (30,31). Dravet sendromunun fare örneklerinde daha yüksek beta-hidroksibütirat düzeyleri ile nöbet kontrolü arasında ilişki saptanmıştır (32). Daha ağır ketojenik oranlı diyetin (6:1), klasik diyetten daha etkili bulunduğu bildiren araştırmacıların (33) yanında ketoz sağlandıktan sonra nöbet tetiklenmesinin engellendiğinin saptandığı bir çok araştırma vardır (34-36). Ketojenik diyet ile GABA almaç sayısı artarken, endojen glutamat antagonistlerinin sentezi uyarılmaktadır (37,38). Çoklu doymamış yağ asitlerinin nöronal hücre zarını dengeleyebileceği varsayımı üzerine yapılan çalışmalar ise çelişkili sonuçlar vermiştir (39,40). Ketojenik diyetin hipokampal hücreleri glutamat aracılı uyarı hasarından koruduğu gösterilmiş ve nöroenflamatuvar koruma vurgulanmıştır (41). Ketonlar serebral koenzim Q10 semikinon düzeylerini azaltarak ve hipokampal glutatyon peroksidazı uyararak beyin serbest oksijen hasarına karşı korurlar (42,43). Bunun yanı sıra diyetle nöronal yüksek enerjili molekül yoğunluklarının arttığı gösterilmiştir (44).

Son dönemde ketojenik diyetin karbonhidrat metabolizması ve leptin düzeyleri üzerine etkisi araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Yüksek yağ alımı ve kısıtlı karbonhidrat ile beslenme glikoliz yolağını baskılamaktadır. Glikoliz yolağını baskılayan glükoz analogu 2-deoksi D-glükoz, akut ve kronik olarak belirgin antikonvülzif etki göstermektedir (45). Akut etki postsinaptik akımlarının baskılanmasına, kronik etki ise beyin kökenli nörotrofik etmen (BDNF) geninin düzenlenmesine bağlanmıştır (46,47). Ketojenik diyetin antikonvülzif etkisinde diyetle artmış leptin düzeylerinin de rolü olduğu düşünülmektedir. Artmış leptin düzeyleri AMPA ilişkili uyarılmayı baskılayarak nöbet sıklığını ve süresini azaltmaktadır (48).

Ketojenik diyetin kontrendikasyonları

Bazı metabolik hastalıklarda KD uygulanması kontrendikedir; bunlar piruvat karboksilaz eksikliği, birincil karnitin eksikliği, yağ asidi oksidasyon bozuklukları (karnitin taşıyıcısı bozuklukları dahil) ve porfiridir (16). Bu nedenle KD için seçilen dirençli epilepsili olguların diyet öncesi bu hastalıklar yönünden taranması gerekmektedir (Tablo 2).

Görece kontrendikasyonlar arasında böbrek taşı, hiperkolesterolemi, fenobarbital ile birlikte kullanım ve ağır gastroözofageal reflü sayılabilir (8,16)

Ketojenik diyetin yan etkileri

Hangi diyet türü seçilirse seçilsin, KD tedavisi potansiyel yan etkileri olan ciddi bir tıbbi tedavi türüdür (49). Bu nedenle KD'ye başlanmadan önce ailelerin bu tedavinin "doğal" ya da "tamamlayıcı" bir tedavi türü olmadığı konusunda bilgilendirilmeleri gerekmektedir.

Açlık döneminde sık olarak görülen geçici yan etkilerin yanı sıra hastaların %5'inde böbrek taşları, dislipidemi ve boy uzamasında duraklamaya rastlanmaktadır (50-52). Bu yan etkilerin hiçbiri tedavinin kesilmesini gerektirmez. Ancak özellikle erişkinlerde sindirim sisteminde yan etkilere (kusma, iştahsızlık, kabızlık, reflü) bağlı entolerans ve diyeti bırakma görülmektedir (53). Hastaların albümin ve karnitin seviyelerinde düşme olabileceğinden kan düzeyi ölçümleri yararlıdır. Karnitin desteği tartışmalı olmakla birlikte yalnızca yeterli kalori aldığı halde halsizlik hisseden hastalara önerilmektedir (54). Özgül vitamin ve selenyum gibi mineral eksikliği, ilerleyici kemik mineral bileşeni kaybı görülebilir (55). Çok daha seyrek olarak asidoz ve selenyum eksikliği birlikteliğine bağlı kardiyomyopati (56) ve hiperlipidemiye bağlı ölümcül pankreatit (57) olguları bildirilmiştir.

Tablo 2. Ketojenik diyetle istenecek tetkikler ve izlem şeması

Başlamadan önce	
Fizik bakı	Yaş, boy, kilo, hareket düzeyine göre günlük kalori gereksiniminin belirlenmesi
Kan	Açlık lipit profili, üre, kreatinin ve elektrolitler, açıl karnitin, laktat
İdrar	pH ve yoğunluk, Ca/Cr oranı, organik asit tayini
İzlem	
Fizik bakı (üç ayda bir)	Boy, kilo ölçümü ile büyümenin değerlendirilmesi
Kan (3-6 ayda bir)	Tam kan sayımı, kalsiyum, fosfor, magnezyum, alkalin fosfataz, açlık lipit profili, albümin, lipaz, karaciğer transaminazları, antikonvülzan ilaç düzeyleri, 25-hidroksi vitamin D, karnitin, beta-hidroksi bütirat
İdrar	Tam idrar tetkiki, Ca/Cr oranı
Kardiyolojik değerlendirme (yıllık)	Ekokardiyogram

İzlem ve komplikasyonların önlenmesi

Ketojenik diyet alan hastaların takibinin özelleşmiş merkezlerde doktor ve diyetisyenlerden oluşan bir ekip tarafından yapılması gerekmektedir. Ketojenik diyet ekibinin bir görevi, komplikasyonları oluşmadan önlemek olmalıdır. Değiştirilmiş Atkins diyeti veya DGİT gibi diğer diyet tedavileri veya açlık dönemi olmadan diyetle başlama düşünülebilir (12).

Hastaneden taburcu olurken hasta ailelerinin diyet eğitimini almış ve idrar ketonu ölçmeyi öğrenmiş olmaları gerekir. Çoğu merkezde eve gönderilirken hastalara düzenli kalsiyum, D vitamini, çinko, selenyum desteği yazılmaktadır (58). Daha sonra genelde üç aylık aralarla poliklinik izlemi ile büyüme, beslenme ve etkinlik değerlendirilmesi önerilir (Tablo 2). Her klinik ziyarette açlık lipitleri, tam kan sayımı ve ayrıntılı metabolik inceleme istenmelidir (5). İdrar kalsiyum/kreatinin oranı değerlendirilmeli, yüksek bulunan hastalara böbrek taşı önlemek amacıyla ağızdan alkalinizasyon yapılmalıdır. Bu amaçla ağızdan körlemesine sitrat verilmesinin (2 mEq/kg/gün, iki doza bölünerek) böbrek taşı sıklığını %6,9'dan %0,9'a düşürdüğü gösterilmiştir (59). Ciddi hiperlipidemisi olan hastalarda KO düşürülebilir veya çoklu doymamış yağ asitleri ile değişim uygulanabilir (10). İzlemde yıllık ekokardiyogram ile kalp değerlendirme unutulmamalıdır (16).

Ketojen diyet uygulanan hastalara, nöbet kontrolü sağlanamazsa genellikle diyetin 3-6 ayda kesilmesi önerilmektedir. Diyetin etkili olduğu hastalarda ise iki yıl sonunda diyet kesildiğinde nöbet kontrolünde azalma olmadığı bildirilmiştir. Ancak antikonvülzan ilaçların kesilebildiği, iyi büyüme-gelişme gösteren çocuklarda diyet tedavisine uzun süre devam edilebilir (10).

Sonuç

Ketojenik diyet tedavisi dirençli çocukluk çağı epilepsilerinde etkinliği kanıtlanmış, kolay uygulanabilir bir tedavi şeklidir. Günümüzde ketojenik diyet, seçilmiş hastalarda ilk basamak tedaviler arasına girmiştir. Ülkemizde hekimlerin ketojenik diyet hakkında farkındalığının artmasıyla, diyetin uygulandığı merkez sayısı yaygınlaşacaktır.

Kaynaklar

1. Guelpa G, Marie A. La lutte contre l'épilepsie par la desintoxication et par la re-education alimentaire. Revue de Therapie Medico-Chirurgide 1911; 78: 8-13.
2. Geyelin HR. Fasting as a method for treating epilepsy. Medical Record 1921; 99: 1037-9.
3. Wilder RM. The effects of ketonemia on course of epilepsy. Mayo Clin Bulletin 1921; 2: 307-8.
4. Abrahams J. An introduction to the ketogenic diet: A treatment for pediatric epilepsy (videotape). The Charlie Foundation, Santa Monica, California 1994.
5. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. Epilepsia 2009; 50: 304-17.

6. Levy RG, Cooper PN, Giri P. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 3: CD001903.
7. Seo JH, Lee YM, Lee JS, Kang HC, Kim HD. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet according to lipid:nonlipid ratios--comparison of 3:1 with 4:1 diet. *Epilepsia* 2007; 48: 801-5.
8. Kossoff EH, Wang HS. Dietary therapies for epilepsy. *Biomed J* 2013; 36: 2-8.
9. Wirrell EC. Ketogenic ratio, calories, and fluids: do they matter? *Epilepsia* 2008; 49(Suppl 8): 17-9.
10. Turner Z, Kossoff EH. The ketogenic and Atkins diet: Recipes for seizure control. *Practical Gastroenterology* 2006; 30: 53.
11. Kossoff EH, Pyzik PL, Furth SL, Hladky HD, Freeman JM, Vining EP. Kidney stones, carbonic anhydrase inhibitors, and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2002; 43: 1168-71.
12. Bergqvist AG, Schall JI, Gallagher PR, Cnaan A, Stallings VA. Fasting versus gradual initiation of the ketogenic diet: a prospective, randomized clinical trial of efficacy. *Epilepsia* 2005; 46: 1810-9.
13. Kossoff EH, Krauss GL, McGrogan JR, Freeman JM. Efficacy of the Atkins diet as therapy for intractable epilepsy. *Neurology* 2003; 61: 1789-91.
14. Pfeifer HH, Thiele EA. Low-glycemic-index treatment: a liberalized ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy. *Neurology* 2005; 65: 1810-2.
15. Huttenlocher PR, Wilbourn AJ, Signore JM. Medium-chain triglycerides as a therapy for intractable childhood epilepsy. *Neurology* 1971; 21: 1097-103.
16. Dhamija R, Eckert S, Wirrell E. Ketogenic diet. *Can J Neurol Sci* 2013; 40: 158-67.
17. Muzykewicz DA, Lyczkowski DA, Memon N, Conant KD, Pfeifer HH, Thiele EA. Efficacy, safety, and tolerability of the low glycemic index treatment in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50: 1118-26.
18. Kossoff EH, Dorward JL, Turner Z, Pyzik PL. Prospective study of the modified atkins diet in combination with a ketogenic liquid supplement during the initial month. *J Child Neurol* 2011; 26: 147-51.
19. Klepper J, Leiendecker B. GLUT1 deficiency syndrome--2007 update. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49: 707-16.
20. Wexler ID, Hemalatha SG, McConnell J, et al. Outcome of pyruvate dehydrogenase deficiency treated with ketogenic diets. Studies in patients with identical mutations. *Neurology* 1997; 49: 1655-61.
21. Hong AM, Turner Z, Hamdy RF, Kossoff EH. Infantile spasms treated with the ketogenic diet: prospective single-center experience in 104 consecutive infants. *Epilepsia* 2010; 51: 1403-7.
22. Kilaru S, Bergqvist AG. Current treatment of myoclonic atstatic epilepsy: clinical experience at the Children's Hospital of Philadelphia. *Epilepsia* 2007; 48: 1703-7.
23. Nabbout R, Copioli C, Chipaux M, et al. Ketogenic diet also benefits Dravet syndrome patients receiving stiripentol: a prospective pilot study. *Epilepsia* 2011; 52: 54-7.
24. Kossoff EH, Thiele EA, Pfeifer HH, McGrogan JR, Freeman JM. Tuberous sclerosis complex and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2005; 46: 1684-6.
25. Coppola G, Klepper J, Ammendola E, et al. The effects of the ketogenic diet in refractory partial seizures with reference to tuberous sclerosis. *Eur J Paediatr Neurol*. 2006; 10: 148-51.
26. Nangia S, Caraballo RH, Kang HC, Nordli DR, Scheffer IE. Is the ketogenic diet effective in specific epilepsy syndromes? *Epilepsy Res* 2012; 100: 252-7.
27. Nabbout R, Mazzuca M, Hubert P, et al. Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES). *Epilepsia* 2010; 51: 2033-7.
28. Villeneuve N, Pinton F, Bahi-Buisson N, Dulac O, Chiron C, Nabbout R. The ketogenic diet improves recently worsened focal epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2009;51: 276-81.
29. Rho JM, Stafstrom CE. The ketogenic diet: what has science taught us? *Epilepsy Res* 2012; 100: 210-7.
30. Keith HM. Factors influencing experimentally produced convulsions. *Arch Neurol Psychiatr* 1933; 29: 148-54.
31. Rho JM, Anderson GD, Donevan SD, White HS. Acetoacetate, acetone, and dibenzylamine (a contaminant in L-(+)-beta-hydroxybutyrate) exhibit direct anticonvulsant actions in vivo. *Epilepsia* 2002; 43: 358-61.
32. Dutton SB, Sawyer NT, Kalume F, et al. Protective effect of the ketogenic diet in Scn1a mutant mice. *Epilepsia* 2011; 52: 2050-6.
33. Bough KJ, Yao SG, Eagles DA. Higher ketogenic diet ratios confer protection from seizures without neurotoxicity. *Epilepsy Res* 2000; 38: 15-25.
34. Appleton DB, DeVivo DC. An animal model for the ketogenic diet. *Epilepsia* 1974; 15: 211-27.
35. Hartman AL, Lyle M, Rogawski MA, Gasior M. Efficacy of the ketogenic diet in the 6-Hz seizure test. *Epilepsia* 2008; 49: 334-9.
36. Thavendiranathan P, Mendonca A, Dell C, et al. The MCT ketogenic diet: effects on animal seizure models. *Exp Neurol* 2000; 161: 696-703.
37. Daikhin Y, Yudkoff . Ketone bodies and brain glutamate and GABA metabolism. *Dev Neurosci* 1998; 20: 358-64.
38. Kumada T, Nishii R, Higashi T, et al. Ketogenic diet may control seizures by increasing the binding potential of the benzodiazepine receptor: a speculation from the [11C] flumazenil-PET study. *No To Hattatsu* 2012; 44: 50-4.
39. Fraser DD, Whiting S, Andrew RD, Macdonald EA, Musa-Veloso K, Cunnane SC. Elevated polyunsaturated fatty acids in blood serum obtained from children on the ketogenic diet. *Neurology* 2003; 60: 1026-9.
40. Bromfield E, Dworetzky B, Hurwitz S, et al. A randomized trial of polyunsaturated fatty acids for refractory epilepsy. *Epilepsy Behav* 2008; 12: 187-90.
41. Noh HS, Kim YS, Lee HP, et al. The protective effect of a ketogenic diet on kainic acid-induced hippocampal cell death in the male ICR mice. *Epilepsy Res* 2003; 53: 119-28.
42. Veech RL. The therapeutic implications of ketone bodies: the effects of ketone bodies in pathological conditions: ketosis, ketogenic diet, redox states, insulin resistance, and mitochondrial metabolism. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004; 70: 309-19.
43. Ziegler DR, Ribeiro LC, Hagenn M, et al. Ketogenic diet increases glutathione peroxidase activity in rat hippocampus. *Neurochem Res* 2003; 28: 1793-7.
44. DeVivo DC, Leckie MP, Ferrendelli JS, McDougal DB Jr. Chronic ketosis and cerebral metabolism. *Ann Neurol* 1978; 3: 331-7.
45. Huang YZ, McNamara JO. Inhibiting glycolysis to reduce seizures: how it might work. *Nat Neurosci* 2006; 9: 1351-2.
46. Stafstrom CE, Ockuly JC, Murphree L, Valley MT, Roopra A, Sutula TP. Anticonvulsant and antiepileptic actions of 2-deoxy-D-glucose in epilepsy models. *Ann Neurol* 2009; 65: 435-47.
47. He XP, Kotloski R, Nef S, Luikart BW, Parada LF, McNamara JO. Conditional deletion of TrkB but not BDNF prevents epileptogenesis in the kindling model. *Neuron* 2004; 43: 31-42.
48. Xu L, Rensing N, Yang XF, et al. Leptin inhibits 4-aminopyridine- and pentylentetrazole-induced seizures and AMPAR-mediated synaptic transmission in rodents. *J Clin Invest* 2008; 118: 272-80.

49. Kang HC, Chung DE, Kim DW, Kim HD. Early- and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45: 1116-23.
50. Furth SL, Casey JC, Pyzik PL, et al. Risk factors for urolithiasis in children on the ketogenic diet. *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 125-8.
51. Kwiterovich PO Jr, Vining EP, Pyzik P, Skolasky R Jr, Freeman JM. Effect of a high-fat ketogenic diet on plasma levels of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in children. *JAMA* 2003; 290: 912-20.
52. Vining EP, Pyzik P, McGrogan J, et al. Growth of children on the ketogenic diet. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44: 796-802.
53. Nangia S, Caraballo RH, Kang HC, Nordli DR, Scheffer IE. Is the ketogenic diet effective in specific epilepsy syndromes? *Epilepsy Res* 2012;100: 252-7.
54. Berry-Kravis E, Booth G, Sanchez AC, Woodbury-Kolb J. Carnitine levels and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2001; 42: 1445-51.
55. Bergqvist AG, Schall JI, Stallings VA, Zemel BS. Progressive bone mineral content loss in children with intractable epilepsy treated with the ketogenic diet. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 1678-84.
56. Sirikonda NS, Patten WD, Phillips JR, Mullett CJ. Ketogenic diet: rapid onset of selenium deficiency-induced cardiac decompensation. *Pediatr Cardiol* 2012; 33: 834-8.
57. Buse GJ, Riley KD, Dress CM, Neumaster TD. Patient with gemfibrozil-controlled hypertriglyceridemia that developed acute pancreatitis after starting ketogenic diet. *Curr Surg* 2004; 61: 224-6.
58. Bergqvist AG, Schall JI, Stallings VA. Vitamin D status in children with intractable epilepsy, and impact of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2007; 48: 66-71.
59. McNally MA, Pyzik PL, Rubenstein JE, Hamdy RF, Kossoff EH. Empiric use of oral potassium citrate reduces kidney-stone incidence with the ketogenic diet. *Pediatrics* 2009; 124: 300-4.