

Üçüncü basamak bir çocuk hastanesindeki ketojenik diyet ekibinin ketojenik diyet tedavisi deneyimleri

Experience of the ketogenic diet therapy of the ketogenic diet team in a third-line children's hospital

Aycan ÜNALP[®], Gürkan GÜRBÜZ, Selvinaz EDİZER, Bahar TOKLU BAYSAL, Zeynep AKIŞIN[®], Melis KÖSE, Tansel ÇALIK, Ünsal YILMAZ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Çalışmamızın amacı, ketojenik diyet ekibimiz tarafından izlenmekte olan ilaca dirençli epilepsili bir çocuk hasta grubunun ek tedavisinde ketojenik diyetin etki ve yan etkilerini değerlendirmektir.

Yöntem: SBU Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi Polikliniği tarafından Mart-Kasım 2016 tarihleri arasında en az 6 aydır takip edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Ketojenik diyetin kontrendike olduğu hastalıklar dışlandıktan sonra ailelerden onam alınarak eğitim sonrasında diyet başlandı. Hastalar ketojenik diyet ekibi tarafından üç ayda bir klinik ve laboratuvar bulgularıyla etkinlik ve yan etkiler açısından düzenli olarak izlendi.

Bulgular: Toplamda 27 hasta, 11'i (%40,7) erkek ve 16'sı (%59,3) kız çalışmaya alındı. Hastaların yaşları 11 ay ile 15 yaş arasındaydı. Çoğunluğu fokal nöbetlere ve 15'i (%55,5) diğer nöbet tiplerine sahipti. Yüzde 77,7'si (21/27) semptomatik epilepsiydi. Retrospektif dosya taraması %74 (20/27) hastanın \geq 50 nöbet azalması, %11,1 (3/27) hastanın $<$ %50 nöbet azalması, %14,8 (4/27) hastanın nöbetsiz ve %7,4 (2/27) hastanın nöbet artışı olduğunu gösterdi. Komplikasyon oranı %37 (10/27) idi; %14,8 (4/27) hiperlipidemi, %14,8 (4/27) ürolitiazis, %7,4 (2/27) gastrointestinal sistem semptomları şeklindeydi. Sıfır-10 yaş grubundaki 19 hastanın 15'inde \geq 50 nöbet azalması varken, 11-15 yaş grubunda 8 hastanın 6'sında \geq 50 nöbet azalması elde edilmişti. Sekiz (%29,6) hastada ketojenik diyetten sekonder yarar (motor, bilişsel ve konuşma alanlarında) sağlanmıştı.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları, ketojenik diyet tedavisinin ilaca dirençli epilepsili çocukların ilaç-dışı tedavisinde etkili bir yöntem olduğunu gösterdi. Olası yan etkiler bakımından bu çocukların deneyimli bir ketojenik diyet ekibi tarafından düzenli olarak izlenmeleri gerekir.

Anahtar kelimeler: dirençli epilepsi, çocuk, ketojenik diyet, tedavi, deneyim

ABSTRACT

Objective: The aim of our study is to evaluate the effect and side effects of ketogenic diet in addition therapy for treatment-refractory epileptic children cohort followed by our ketogenic diet team.

Methods: The medical files of 27 patients who were followed up for at least 6 months between March and November 2016 in HSU Dr. Behçet Uz Children's Diseases and Surgery Training and Research Hospital Pediatric Neurology Polyclinic were evaluated retrospectively. After the diseases in which the ketogenic diet was contraindicated were excluded, the consent form was obtained from the families and the diet started after the training. Patients were monitored quarterly by our team for clinical and laboratory findings with regard to efficacy and side effects.

Results: A total of 27 patients (male, n=11; 40.7%, and female, n=16; 59.3%) aged 11 months to 15 years, participated in the study. The majority had focal seizures and 15 (55.5%) of them had other types of seizure. Most (77.7%) of them had symptomatic epilepsy. Retrospective chart review revealed that in 74%, and 11.1% of the patients number of seizures experienced decreased \geq 50%, and $<$ 50%, respectively. While 14.8% of them were seizure-free and in 7.4% of them seizure activity increased. Complications were seen in 37% of the patients which consisted of hyperlipidemia (14.8%), urolithiasis (14.8%) and gastrointestinal disorders (7.4%). Number of seizures decreased \geq 50%, in 15 of 19 patients aged 0-11 years and in 6 of 8 patients in the 11-15 age group. In 8 (29.6%) children secondary benefits (in motor, cognitive and speech areas) were derived from ketogenic diet.

Conclusion: The results of our study showed that ketogenic diet was an efficacious non-pharmacological therapy for children with drug-resistant epilepsy. These children must be followed regularly by the experienced ketogenic diet team for potential side effects.

Keywords: refractory epilepsy, children, ketogenic diet, therapy, experience

Alındığı tarih: 30.03.2018

Kabul tarihi: 22.07.2018

Yazışma adresi: Prof. Dr. Aycan Ünalp, Atatürk Cad. No:354, Kat:6, D:12, Alsancak - 35320 - İzmir
e-mail: aycanunalp67@gmail.com

Yazarların ORCID bilgileri:

A.Ü. 0000 0002 3611 5059

Z.A. 0000-0002-2865-4810

GİRİŞ

Epilepsi çocuklarda sık görülen bir nörolojik hastalıktır ve insidansı 41-187/100.000 olarak bildirilmektedir ⁽¹⁾. Epilepsinin klasik tedavisi antiepileptiklerden oluşan farmakolojik ilaç tedavisidir. İlaç dışı tedavileri ise epilepsi cerrahisi, vagus sinir uyarımı ve ketojenik diyet (KD) tedavilerini içerir. Hastaların çoğu ilaç tedavisine yanıt vermekle birlikte, hala %20-40 hasta ilaca dirençli epilepsi (İDE) haline gelmektedir ⁽²⁾. Nöbetlerin kaynaklandığı odak ve/veya lezyonu olan çocuklar için cerrahi tedavi en iyi tedavidir. Ancak tüm İDE'li çocuklarda lezyon ve/veya odak bulunmamaktadır veya bazen aile cerrahi tedaviyi yeğlememektedir. Tek bir nöbetin bile fiziksel, sosyal ve psikolojik etkileri olabildiğinden KD tedavisi gibi ilaç dışı tedavilerin İDE hastalarının yaşam kalitesini yükselttiği düşünülmektedir ⁽³⁾.

Ketojenik diyet, farklı epilepsi tiplerine karşı güvenli ve etkili, birçok disiplinin işin içine girdiği bir epilepsi tedavisidir. Açlık antik çağlardan beri epilepsi tedavisinde kullanılmıştır. Klasik KD yüksek yağ, yeteri kadar protein ve düşük karbonhidrattan oluşan, açlığı taklit ederek ketozis oluşturmak üzere tasarlanmış bir diyettir. Yağların karbonhidrat ve proteine oranı 3:1 veya 4:1 olarak düzenlenir. Protein büyüme için gereken gereksinimin minimum düzeyinde verilirken karbonhidratlar kısıtlı miktarda sebze ve meyvelerden sağlanmaya çalışılır. Ketojenik diyetin hangi mekanizma ile nöbetleri azalttığı halen tam olarak bilinmemektedir. Ancak KD ile birlikte glukoz çok düşük miktarda alındığından vücutta yağ asidi metabolizmasıyla keton cisimleri üretilir ve ketozis durumu sağlanarak beyinde başlıca enerji kaynağı olarak kullanılır ⁽⁴⁾.

Ketojenik diyetin orta zincirli yağ asidi diyeti (MCTD), modifiye Atkins diyeti (MAD) ve düşük glisemik indeks diyeti (LGID) olmak üzere üç formu daha vardır. Bunlardan hangisinin seçileceğine aile ve doktor birlikte karar verirken, her üç tedavinin de nöbetler üzerindeki etkinliği klasik KD'ye benzerdir fakat daha iyi tolere edilirler ⁽⁵⁻⁷⁾. Modifiye Atkins diyetinde (yağ/protein+karbonhidrat, 1:1 oranında) protein, kalori ve sıvı kısıtlaması yapılmaz. Yalnızca karbonhidrat alımı (10 g/gün) kısıtlanırken yağlardan

zengin yiyecekler önerilir. Yapılan çalışmalar yalnızca ketozisin antiepileptik etkiden sorumlu olamayacağını, kan glukozunun düzenlenmesinin de bu etkinin bir kısmından sorumlu olduğunu göstermiştir. Düşük glisemik indeks tedavisinde daha fazla serbest karbonhidrata izin verilir, böylece beslenme sonrası kan şekerinin ani yükselmesinden korunulmuş olur. Yiyecek kısıtlaması kan glukozunu az miktarda yükselten karbonhidratlar (glisemik indeks <50) daha fazla, diğerleri daha az olacak şekilde yapılır ⁽⁸⁾. Uluslararası klavuzlar İDE hastalarını takip etmek için çocuk doktoru, çocuk nöroloğu, diyetisyen, hemşire, eczacı, sosyal hizmet çalışanı, psikiyatrist/çocuk gelişim uzmanından oluşan ketojenik diyet ekibinin oluşturulmasını önermektedir.

İlaça dirençli epilepsiler KD'in en sık endikasyonudur. Hem fokal hem de jeneralize epilepsilerde KD etkilidir. Çalışmalar KD ile İDE olan hastaların %30-60'ında %50 ve üzerinde nöbet azalması sağlandığını göstermiştir ⁽⁹⁾. West sendromu, Lennox-Gastaut sendromu ve Dravet sendromu gibi bazı epileptik ensefalopatilerde de KD yararlı olmaktadır ⁽¹⁰⁾. Ayrıca KD bazı metabolik hastalıklarda, glukoz taşıyıcısı-1 (glut-1) eksikliğinde olduğu gibi ilk seçilecek tedavidir. Tersine bazı durumlarda ise KD kontrendikedir; primer karnitin eksikliği, karnitin palmitoil transferaz eksikliği, beta oksidasyon defektleri, piruvat karboksilaz eksikliği ve porfiri gibi ⁽³⁾. Giderek artan sayıda çocuk bu tedaviyi kullandığı için çocuk doktorlarının da bu diyet hakkında bilgi sahibi olmaları, çocuğun ailesi veya bakan kişilere önerilerde bulunmaları açısından önem taşımaktadır ⁽¹¹⁾.

Bu çalışmada, hastanemiz çocuk nörolojisi bölümü tarafından İDE tanısıyla takip edilmekte olan ve ek tedavi olarak klasik KD alan hastaların tedaviye yanıtları ve yan etki sıklığının araştırılması amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 26.10.2017 tarih ve 2017-13-06 sayılı karar ile izin alındıktan sonra başlandı. Çalışmaya Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma

Hastanesi Çocuk Nörolojisi Polikliniği tarafından Mart 2016-Kasım 2016 tarihleri arasında takip edilen 27 hasta alındı. Hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi.

İlaç tedavisine dirençli epilepsiler ILAE kriterlerine göre nöbet tipi ve epilepsi sendromuna göre seçilmiş iki veya daha fazla ilacın tek başına veya kombinasyon halinde uygun doz ve sürede kullanılmasına rağmen, uzun süre nöbet kontrolünün sağlanamaması olarak tanımlanır ⁽¹²⁾. Bundan sonra yeni bir ilaçla nöbet kontrolü sağlama olasılığı %5-10 arasında olmaktadır. Tedaviye yanıt olası olan en az yan etki ile bilişsel, gelişimsel fonksiyonlar ve yaşam kalitesini etkilemeyecek düzeyde nöbet kontrolünün sağlanmasıdır. Adolesan bir çocukta yılda birkaç nöbet yaşam kalitesini olumsuz olarak etkilerken 6 yaş ve altında bu nöbet sıklığı yaşam kalitesini çok etkilemeyebilir ⁽¹³⁾.

Hastalara KD başlanmadan önce ilk etapta daha önce yapılmadıysa 1. basamak metabolik testler yapılarak metabolizma konsültasyonu istendi. Ketojenik diyetin konrtendike olduğu hastalıklar dışlandıktan sonra aile bilgilendirmesi yapılarak yazılı olarak onam alındı. Daha sonra aileler KD hemşiresi tarafından eğitime alındı. Eğitimde diyeti nasıl ölçüp hazırlayacakları, glukoz kaynağı olabilecek ilaç ve tıbbi ürünler anlatıldı. Üç günlük diyet listesi alınarak diyetisyenin önerileri doğrultusunda KD başlandı. Öğünler “Charlies Derneği”nin hastanemizin kullanımına izin verdiği “KetoCalculator” ⁽¹⁴⁾ ile hesaplandı. Böylece hata yapılması önlenerek zaman kazanıldı.

Takipte hastaların 3 ayda 1 tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, Ca P, ALP, Mg, Ürik asit, lipid profili, tam idrar, idrar Ca/kreatinin, D vitamini, selenyum ve karnitin düzeyleri, batın USG, EKG, EKO bulguları takip edildi.

Hastaların kullanmakta olduğu antiepileptik ilaçlar (AEİ) süspansiyon formundan karbonhidrat içermeyen tablet formuna çevrildi. Karbonhidrat içermeyen bir multivitamin tablet preparatı başlandı. Haslara açlık uygulanmadı ve KD yavaş olarak 1. gün total kalörinin 1/3’i, 2. gün kalörinin 2/3’si ve 3. günden itibaren tam kalori olarak uygulandı. Sosyal endikasyon dışında hastalar hastaneye yatırılmadı. Ketojenik diyet ekibinin telefon ve mail bilgileri verilerek hasta

sahiplerinin ilk 1 ay hergün, sonraki 1 ay haftada 2 kez, 3. ay haftada 1 kez, daha sonra ayda 1 kez olmak üzere-12 saatte 1- kan keton ve şeker düzeylerini ölçerek tablo halinde KD ekibine yollamaları istendi. Hastaların antropometrik ölçümleri takip edildi. İzlemede kan ketonu 4-6 arasında, kan şekeri 50 mg/dl’nin üzerinde olacak şekilde gerekirse KD oranı 0,5 puan azaltılarak 3/1-1/1 arasında tutulmaya çalışıldı. Hasta sahiplerine asidozun klinik bulguları anlatılarak gerekirse kan gazları ölçümü yaptırılmaları istendi. İlk 1 ay sonunda KD’i önemli yan etki olmaksızın çalışan (keton üreten) hastaların nöbet azalma sıklığı değerlendirildi. Yüzde 50’den fazla nöbet azalması saptanan hastaların kullanmakta olduğu AEİ’den birisi azaltılmaya başlandı.

İstatistik

Çalışmada elde edilen bulgular tanımlayıcı istatistikler kullanılarak özetlenmiştir. Çalışmada veriler, “SPSS for Windows versiyon 12” istatistiksel paket programına girilerek değerlendirilmiştir. Verilere ilişkin ortalama± standart sapma ve yüzde dağılımlar verilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 11 (%40,7) erkek, 16 (%59,3) kız olmak üzere toplam 27 hasta katıldı. Hastalar 11 ay ila 15 yaş arasındaki yaş grubundaydı. Ortalama izlem süresi 18 aydı (min. 6 ay-max. 36 ay). Çoğu hastada miyoklonik nöbet 7 (%25,9), 6 (%22,2) çocukta infantil spazm vardı. Altısında (%22,2) fokal nöbet, 4 (%14,8)’ünde jeneralize nöbet ve 4 (%14,8)’ünde multipl nöbet tipleri mevcuttu.

Olguların %85,1 (23/27) semptomatik, %11,2 (3/27) idiyopatik ve %3,7 (1/27) kriptojenik epilepsiydi. Etiyolojik olarak 5 prematüre doğuma bağlı serebral palsi, 2 ensefalit sekeli, 2 korpus kallozum agenezisi, 1 Glut-1 eksikliği, 1 Hipotalamik hamartom, 1 Miller-Dieker sendromu, 1 hipoksik iskemik ensefalopati, 1 Rett sendromu, 1 Pakigri, 1 Dravet sendromu olarak değerlendirildi.

Nöbet başlangıcı 10 (%37) hastada <1 yaş, 5 (%18,5) hastada yenidoğan döneminde olarak saptandı. Yedi hasta (%25,9) üçten fazla AEİ kullanmaktaydı.

Tablo 1. Ketojenik diyet alan dirençli epilepsili çocuklarda görülen yan etkiler ve oranları.

Yan Etki	Olgu Sayısı	Yüzde
Hiperlipidemi	4/27	%14.8
Ürolitiazis	4/27	%14.8
Gastrointestinal semptomlar	2/27	%7.4
Toplam	10/27	%37

Tablo 2. Ketojenik diyet ekibindeki doktorun hasta seçimi aşamasındaki görevleri.**Doktorun Hasta Seçimi Aşamasındaki Görevleri**

- Başarı olasılığı yüksek olan hastayı seçmek
- Aileleri başarı ve komplikasyonlar konularında bilgilendirmek
- Kontrendikasyonları değerlendirmek
- Tedavi protokolü ve yan etkiler açısından eğitim vermek
- Aileleri online bilgi kaynaklarına yönlendirmek
- İzlemedeki beklenti/laboratuvar bulguları hakkında bilgi vermek
- Başlangıçtaki nöbet sayısı ve sıklığını belirlemek
- Son kullanılan AEI ve ilaç etkileşimlerini değerlendirmek
- Başlangıç tetkiklerini istemek
- KD başlangıcının hastanede mi/dışarıda mı başlanacağını belirlemek

Ketojenik Diyete Başlama Sırasındaki Görevler

- Hedef oranı belirleme
- Başlangıç laboratuvar sonuçlarını değerlendirme
- Yan etki ve olabilecek komplikasyonları gözden geçirme
- İzlem protokolünü gözden geçirme
- Ek tedavileri başlamak

Doktorun İzlemedeki Rolü

- Yan etkileri değerlendirmek
- Laboratuvar sonuçlarını gözden geçirmek
- Büyüme parametrelerini gözden geçirmek
- Nöbet sıklığını değerlendirmek
- Kullanılan ilaçların azaltılmasını değerlendirmek
- Oranı değiştirme gereksinimini belirlemek
- Daha fazla ek tedavi gereksinimini belirlemek

Ketojenik Diyetin Kesilmesi

- Ne kadar hızda kesileceğinin belirlenmesi
- İlaçları değiştirme
- Beklentileri değerlendirmek
- Diğer merkezlerle uzlaşılar sağlamak, protokollar yapmak
- Araştırma gereksinimlerini belirlemek

Nöbet Azalması

Yüzde 66,6 hastada (18/27) \geq % 50 nöbet azalması olduğu görüldü. Nöbetsizlik % 14,8 (4/27) hastada saptanırken, %11,1 (3/27) hastada nöbetler <%50 azaldı ve %7,4 (2/27) hastada nöbet aktivitesinde artış mevcuttu.

Tablo 3. Diyetisyenin ketojenik diyetteki görevleri.**Diyetisyenin Hasta Seçimindeki Rolü**

- KD öncesi beslenme öyküsünü alır.
- Önceki diyeti ve medikal kayıtları gözden geçirir.
- Üç günlük yiyecek kaydını alarak hesaplama yapar.
- Antropometrik verileri ve son büyüme paternini gözden geçirir.
- Beslenmeyle ilgili riskleri belirler ve diyet öyküsüne göre protein ve enerji gereksinimini belirler.

Diyete Başlama

- KD oranı/tipini nöroloji doktoruyla birlikte seçerler.
- Başlangıç menü/yemek planı/ağızdan beslenemeyen hastalar için tüple beslenmeyi hesaplar.
- KD tedavi seçeneği ve yoluna göre vitamin/mineral gereksinimlerini sağlar.
- Başlangıç sıvı gereksinimlerini belirler.

İzlem

- Büyüme parametrelerindeki değişimleri gözden geçirir.
- Beslenmeyle ilgili laboratuvar çalışmalarını izler.
- En iyi nöbet kontrolü için diyetle ayarlamalar yapar.
- İhtiyaç kadar eklemelerde bulunur.
- Yeni yiyecek ve ek tedavi önerilerini değerlendirir.

Diyetisyenin İzlemedeki Rolü

- Evde bakım hizmeti veren enteral ürün firmalarıyla işbirliği sağlar.
- Aileye komplikasyonlar konusunda destek olur (konstipasyon, hasta olduğu zamanlar, aşırı ketozis, acıkma gibi).
- Ketcalculatorın nasıl kullanılacağını aileye öğretir.
- Diyetisyenin ketojenik diyetin kesimi aşamasındaki rolü:
- Nörolog ile birlikte KD'in hangi hızda kesileceğini belirler (ani/yavaş azaltma).
- Yemek/enteral beslenme ürünlerini hesaplar.
- Aileye kesim sırasında destek sağlar (nöbet artışı, diyare, karbonhidrat alımı, şişkinlik gibi konularda).

Tedavinin başlangıcında ve 3. ayında tüm hastaların elektroensefalografi (EEG) incelemesi yapıldı. Hastaların çoğu %37 (10/27) jeneralize epileptik aktiviteye sahipti. Sekiz hastada %29,6 (8/27) fokal epileptik aktivite mevcuttu. Hastaların EEG'lerinde 2'sinde (%7,4) hipsaritmi, 7'sinde (%25,9) multifokal deşarjlar vardı. Hastaların 21'inde (%77,7) beyin manyetik rezonans incelemesinde (MRI) anormallik vardı.

Komplikasyon oranı %37 (10/27) olarak saptandı. Bunların 14,8'i (4/27) hiperlipidemi, % 14,8'i (4/27) ürolitiazis, %7,4 (2/27) gastrointestinal semptomlar şeklindeydi.

On yaş altındaki çocuk hasta gurubunda %78'inde (15/19) \geq 50% nöbet azalması görülürken, 11-15 yaş gurubundaki %75'inde (6/8) \geq 50% nöbet azalması görüldü. Sekiz (%29,6) çocukta aileleri tarafından

Tablo 4. Ketojenik diyet ekibindeki hemşirenin görevleri.

Hasta Seçimi
<ul style="list-style-type: none">• Uygun hastanın seçimini sağlayarak çocuk nöroloğuna yönlendirir.• Aileye ketojenik diyetle ilgili gereken bilgiyi verir (poliklinik veya yatan hastalar için).• Hasta/ailenin diyete hazır olma durumunu değerlendirir:<ul style="list-style-type: none">-2-3 aylık deneme sürecine istekli olma-Yaşam tipi değişimlerine istekli olma• Destek sistemlerini değerlendirir.• Davranış değişimlerini belirler.
Başlama
<ul style="list-style-type: none">• Ailenin KD' i anlaması• Hastanın durumunu izleme• KD Eğitimi Tamamlama<ul style="list-style-type: none">-Nöbet aktivitesinin izlenmesi-Keton yükselmesi/hipoglisemi bulgu/semptomlarını öğretme• Hastalık yönetim planı• Yan etkileri azaltma (konstipasyon/diare, böbrek taşı, vb.)• Aileye enteral beslenmeyi öğretme• Acil nöbet yönetimini anlatma<ul style="list-style-type: none">-Acil ilaçlar hakkında bilgilendirme• Nöbete ilk yardım• 112 acil ne zaman aranmalı/acil servise ne zaman gidilmeli gibi konuları işler

sekonder kazanımları olduğu belirtildi (motor, kognitif ve konuşma alanlarında). Yirmi yedi çocuktan 2'sinde (%7,4) nöbet artışı olmasına rağmen, aileleri sekonder yararlarından ötürü diyete devam etmek istedi, ancak bunların izlemde KD azaltılarak kesildi.

TARTIŞMA

Ketojenik diyet İDE' in ilaç-dışı tedavisinde tüm dünyada kullanılan ve kullanım alanı giderek artan bir tedavidir. Dirençli epilepsili çocuklarda 1921'den beri kullanılmakta olan KD' in özgün protokolü Mayo klinikte Dr. Wilder⁽¹⁵⁾ tarafından geliştirilmiş ve John Hopkins Hastanesinde Dr. Freeman ve ark.⁽¹⁶⁾ tarafından yaygınlaştırılmıştır. Ketojenik diyet 1990'lardan sonra giderek yaygınlaşmakla beraber, günümüze kadar çok az değişime uğramıştır. Etki mekanizması halen araştırılmakta olup, bir çok teori öne sürülmüştür. Ketojenik diyet karaciğerde yağ metabolizmasına neden olarak başlıca 3 keton cisimciği oluşmasına neden olur; beta hidroksibutirat (BHB), asetoasetat ve aseton. Ketozis sırasında beyinin başlıca uyarıcısı olan glutamatın engelleyicisi olan GABA'ya dönüşmesi nöronal baskılanmaya yol

Tablo 5. Ketojenik diyet ekibindeki eczacının görevleri.

<ul style="list-style-type: none">• Eczacıya KD ekibi tarafından konsültasyon istenir.• İlaçların (oral ve parenteral) karbonhidrat içeriğini gözden geçirmekle sorumludur.• Hastaya uygulanan kişisel bakım ürünleri (diş macunu, pişik kremi, ağız bakımı, göz damlası) dahil tüm medikasyonların total karbonhidrat içeriğini (gram olarak) günlük olarak hesaplar.• Düşük karbonhidrat içeren alternatif ilaç formlarını belirler.• Suspansiyon/solüsyon formlar yerine tablet ve kapsül formlarını önermelidir.• Hidrasyon için kullanılan dekstroz içeren iv sıvı ve ilaçların kullanımını kısıtlar.• KD ekibi üyelerine ve ailelere yeni ilaçların önerilmesi konularında kaynak olur.• KD hastası hastaneye yattığı zaman eczacılık bölümüne eğitim ve farkındalık olarak destek sağlar.

açar⁽¹⁷⁾. Asetoasetat ve BHB veziküler glutamat taşıyıcılarının aktivasyonunu engelleyerek glutamat nörotransmiyonunu azaltır⁽¹⁸⁾. Ketojenik diyetin aynı zamanda epileptogenezde önemli olan mitokondrial fonksiyon bozukluğunu iyileştirdiği⁽¹⁹⁾ ve rapamisin arayoluna etki ederek antikonvülzan etkiye sahip olduğu bildirilmiştir⁽²⁰⁾.

Ketojenik diyetin etkinliğini göstermek için çift kör plasebo kontrollü prospektif bir çalışma düzenlemek güçtür⁽²¹⁾. Bu nedenle KD' in etkinlik çalışmaları randomize kontrollü ve hasta serilerinden oluşmaktadır. Cohraine KD ve benzer diyetlerin etkileri ve tolerabilitesiyle ilgili randomize kontrollü 7 çalışmayı gözden geçirmiş ve 4:1 KD grubunda 3 ay sonra nöbetsizlik %55, nöbet azalması %85 olarak bulunmuştur⁽²²⁾. Randomize kontrollü bir çalışmada, KD tedavisi alan 28 çocuktan (%38), kontrol grubunda ise 4 çocuktan (%6) \geq %50 nöbet azalması saptandığı ($p < 0.0001$), diyet grubunda 5 çocuktan (%7) %90'dan fazla nöbet azalması olurken kontrol grubunda ise hiç olmadığı bildirilmiştir ($p = 0.0582$). Semptomatik fokal ve jeneralize gruplar arasında fark saptanmamıştır. En sık yan etkiler konstipasyon, kusma, enerji azlığı ve acıkma olarak bildirilmiştir⁽²³⁾.

Çalışmamızda, %66 hastada (18/27) \geq %50 nöbet azalması, %14 (4/27) hastada ise nöbetlerin sonlandığını saptadık. Raju ve ark.⁽²⁴⁾ randomize kontrollü yaptıkları bir çalışmada, 6 ay-5 yaş arası çocuklarda 4:1 ve 2.5:1 KD oranlarını karşılaştırmışlar, aralarında istatistiksel fark olmadan 4:1 KD grubunda $>$ %50 nöbet azalması %58 (11/19) ve 2.5:1 KD grubunda

%63 (12/19) olarak bulmuşlardır. Bu oranlar çalışmamızdaki oranlara benzerdir. Japonya’da ketojenik süt tozu kullanılarak 42 hasta ile yapılan bir çalışmada, 12 aylık diyet sonrası nöbetsizlik ve >%50 nöbet azalması oranları sırasıyla %10 ve %30-40 olarak bildirilmiştir ⁽²⁵⁾. Ortalama diyete devam etme süresi 16 ay olarak bulunmuştur. Bu çalışmada oranların düşük bulunması çalışmanın anket şeklinde olması ve diyetten çıkan hasta sayısının yüksek olması olabilir. Çin’de yapılan açık uçlu-prospektif 299 çocuktan oluşan bir çalışmada, 3 ay sonra çocukların %37.4’ünün >%50 nöbet azalması ve %21.7’sinin nöbetsiz olduğunu bildirilmektedir. Bu oranların çalışmamızın sonuçlarından daha düşük olduğu görülmekle birlikte, hasta seçimi buna etki eden faktör olabilir ⁽²⁶⁾.

Çalışmaların düzenlenmeleri (randomize kontrollü, olgu serileri) ve klinik değişkenler (nöbet tipi, EEG bulguları, tedavi süresi) farklı olduğu için hangi çocuğun diyetten en fazla yararlandığını değerlendirmek güçtür. Caraballo ve ark. ⁽²²⁾ %20,5 çocukta nöbetsizlik, %36 çocukta ise >%75-99 nöbet azalması ve böylece %56,5 hastada >%75’ten fazla nöbet azalması saptadıklarını bildirdiler. En iyi sonuçların miyoklonik-astatik epilepsi, Lennox-Gastaut, Dravet ve West sendromunda olduğunu belirttiler. Kortikal gelişimsel malformasyon ve tuberosklerozise bağlı semptomatik fokal epilepsisi olan hastalarda da iyi sonuç alındığını saptadılar ⁽²⁷⁾.

Çalışmamızda, fokal epilepsisi olan hastalarda nöbet kontrolünün en başarılı grup olduğu saptandı. Fokal epilepsisi olan hastaların tümü (6/6) >%50, infantil spazmı olan 6 hastadan 4’ünde (%66,6) >%50 nöbet azalması saptandı. Miyoklonik nöbetleri olan 7 hastanın 6’sında (%85,7) >%50 nöbet azalması ve miyoklonik nöbetleri olan 1 hastada (%14,2) nöbet aktivitesinde artış saptandı. Çalışmamızda, epilepsi hasta grupları 2016 yılına ait veriler toplandı için yeni epilepsi etiyolojik sınıflamasına göre alt grup analizleri yapılmamıştır. Uluslararası Epilepsi Ligi tarafından yapılan yeni sınıflama birçok tanı basamaklarından oluşmaktadır: 1) nöbet tipi (jeneralize/fokal/kombine jeneralize ve fokal/bilinmeyen), 2) epilepsi sendromu, 3) etiyoloji (genetik/yapısal/infeksiyöz/metabolik/immün/bilinmeyen). Nöbetler

başlangıcına göre sınıflandırılır (fokal, jeneralize veya bilinmeyen). Tüm nöbet tipleri motor veya motor olmayan şekilde olabilir. Atonik, klonik, tonik, miyoklonik nöbetler ve epileptik spazmlar fokal veya jeneralize başlangıçlı olabilirler. Sınıflandırılmayan ve yeni nöbetler eklenmiştir ⁽²⁸⁾. Bundan sonra yapılacak çalışmalarda bu konuya dikkat edilmesi gerektiğini anımsatmak istiyoruz.

Son yapılan çalışmalardan birinde, dirençli miyoklonik astatik epilepide (MAE) erken başlanan KD ile antikonvülzan etkinin daha güçlü ve bilişsel gelişimin daha iyi olduğundan söz edilmiştir ⁽²⁹⁾. Lennox-Gastaut sendromunda KD’in etkili olduğu ve EEG anormallliğini iyileştirebileceği belirtilmiştir. EEG’de zemin ritminin erken iyileşmesinin ve deşajların azalmasının hastanın diyete yanıtının iyi göstergeleri olabileceği ileri sürülmektedir ⁽³⁰⁾. KD’in teorik olarak yavaş uykuda elektiksel status epileptikusla giden epileptik ensefalopatiji (ESES) gama amino butirik asit (GABA) sistemini etkileyerek ve inflamasyonu azaltarak iyileştirebileceği düşünülmektedir. Hastaların %53’ünde EEG iyileşmesi, %41’inde >%50 nöbet azalması, %45’inde bilişsel iyileşme saptanırken, %9 hastada EEG’nin normale döndüğü bildirilmektedir ⁽³¹⁾.

Ketojenik diyetle tedavi edilen hastalardaki gerçek yan etki insidansının saptanması güçtür. Protein, enerji, mineral ve vitamin eksiklikleri gibi beslenme yetersizliklerine neden olabileceği gibi özellikle kolesterol olmak üzere kan yağları yükselebilir. Bu nedenle özellikle çocuklarda çok dikkatli bir şekilde izlem gerekir. Bazı yan etkiler erken, bazıları ise geç dönemde ortaya çıkabilir. İzlem sırasında yaşamı tehdit edebilecek ciddi enfeksiyon, kardiyomiyopati, uzun QT sendromu, aritmi, aspirasyon pnömonisi dikkatlice monitörize edilmelidir ^(32,33). Ketojenik diyet zonisamid, topiramet, asetozolamid gibi ilaçlarla birlikte kullanılırsa yan etki riski daha yüksek olur ⁽³⁴⁾.

Ketojenik diyetle ilgili az sayıda prospektif uzun süreli çalışma vardır ⁽²⁶⁾. İzlem süremiz ortalama 18.2±11.1 aydır. Bu sürenin etkinlik ve kısa süreli yan etkileri değerlendirmek için yeterli olduğunu düşünmekteyiz. Dressler ve ark. ⁽³⁵⁾ ortalama KD uygulama süresini 1.18±1.06 yıl olarak bildirmişlerdir (ort. 0.06±3.87).

Ketojenik diyet sırasında metabolik anormallik

olarak dehidratasyon, hipoglisemi, aşırı ketozis, metabolik asidoz ve elektrolit bozuklukları görülebilir. Açlık uygulanan protokollerde dehidratasyona daha sık rastlanmaktadır. Kan şekeri <40 mg/dl ve semptomatik olursa karbonhidrat içeren meyve suyu gibi içecekler verilmelidir. Karın ağrısı ve kusma olursa geçici olsa da KD oranını azaltmak gerekebilir⁽³⁶⁾. Çalışmamızda, komplikasyon oranı %37 (10/27) idi; bunlardan %14,8'i (4/27) hiperlipidemi, %14,8'i (4/27) ürolitiazis, %7,4'ü (2/27) gastrointestinal semptomlardı. Yağdan zengin olduğu için KD gastrik boşalma zamanının uzamasına ve kusmaya neden olabilir. Konstipasyon az miktarda yiyecek ve lif alınmasına bağlı olarak gelişebilir. Ketojenik diyet oranının 3:1 olması 4:1'e göre daha az gastrointestinal yan etkiye neden olur⁽³⁷⁾. Böbrek taşı KD alan çocukların %2-6'sında görülürken, 6 yıldan uzun süre kullanıldığında %25'lere kadar çıkabilir. Karbonik anhidraz inhibitörü ilaç kullanımı böbrek taşı için risk faktörü olduğundan KD ile birlikte kullanıldığında başlangıçta ve 3 ayda 1 idrar kalsiyum/kreatinin ölçümleri önerilmektedir. D vitamini ve kalsiyum eksikliği gelişebileceği için karbonhidrat içermeyen multivitamin alınması gerekmektedir.

Ketojenik diyet sırasında karnitin eksikliği gelişebilir ve eklenmesi gerekebilir⁽³⁾. Selenyum eksikliğine bağlı olarak uzun QT ve kardiyomyopati gelişebilir. Hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi şeklinde dislipidemi gelişebileceğinden ekokardiografi ile kardiyomyopati gelişimi açısından tarama yapılması önerilmektedir⁽¹¹⁾.

Dressler ve ark.⁽³⁵⁾ en sık komplikasyonun karnitin eksikliği (%18), büyüme geriliği (%6) ve böbrek taşı (%2) olduğunu bildirmektedir. Biz karnitin eksikliği saptamadık ancak daha uzun süre izlem sırasında gelişebileceğini unutmamak gerekir. Karnitin eksikliği dışında diğer yan etki profili bizimkine benzerdi.

Yapılan bir çalışmada, en sık bulantı, yemek reddi ve hipoglisemi olmak üzere %80 çocukta yan etki görüldüğü bildirilmektedir. Bu çalışmada, 46 (%24) çocukta meyve suyu verilmesi şeklinde semptomatik yaklaşım yapılmıştır. Küçük infantlarda ilk gelişte yineleyen hipoglisemi şeklinde yan etkilerin daha sık görüldüğü bunların yakın takibinin gerektiği belirtilmektedir. Açlık daha çok halsizlik ve hipoglisemi

yapar; bu nedenle küçük çocuklarda açlıktan kaçınılması önerilmektedir. KD başlanan çocukların çoğunda yan etkilerin hafif, kolay tedavi edilebilir ve düzenli bir takip şemasıyla önenebilir sonucuna varılmaktadır⁽³⁸⁾.

Hastaların dikkatle seçilmesi ve aile eğitimi sonrasında KD ekibi tarafından izlenmesi, hastaların tedaviye daha iyi yanıt vermelerini ve olumsuz etkilerin önlenmesini sağlar. Ekipteki her üyenin diyet için hasta seçimi, başlama, devam ettirme ve sonlandırma aşamalarında rolü vardır. Hasta seçimi şöyle yapılır: 2 veya 3 AEİ'a rağmen, nöbet kontrolü sağlanamayan çocuklarda KD yapılması düşünülmelidir. Bazı metabolik hastalıklarda GLUT-1 eksikliği, piruvat dehidrogenaz eksikliği gibi KD ilk seçilecek tedavi yöntemini oluşturur. Dravet, Doose sendromu, infantil spasm ve tuberöz sklerozis gibi hastalıklarda KD erken seçilmelidir. Tedaviye başlanmadan önce ciddi metabolik krize neden olabilecek konjenital metabolik hastalıkların olmadığı kanıtlanmalıdır. Örneğin, yağ asidi oksidasyon bozuklukları KD başlanması için kontrendikedir. Göreceli kontrendikasyonları ise piruvat karboksilaz eksikliği ve porfiridir⁽³⁹⁾.

Ketojenik diyetin antiepileptik etkisini arttırmak için iyi bir ketozis sağlanması önemlidir, hatta KD oranı etkinliği değiştirebilir⁽³³⁾. Ketojenik diyetten olan bir çocuk nöbet sıklığında önemli bir azalma göstermiyorsa ketozisi kırabilecek nedenler düşünülmelidir. Her öğünde KD oranının sağlanması, öğünlerin tam olarak bitirilmesi ve ilaçlar yoluyla fazladan karbonhidrat kaçağı ve hesaplama hataları sorgulanmalıdır. Hastanın hastanede yatıyorsa ilaç tabelası kontrol edilerek, herhangi bir nedenle farklı bir ilaç kullanılacaksa (antibiyotik, reflü-konstipasyon ilacı, vitamin veya mineral) eczacıyla konsülte edilmelidir⁽⁴⁰⁾.

Ketojenik diyetin etkili olmazsa 3 ay sonra ve tedavi başarılı olduktan 2 yıl sonra kesilmesi gerektiği aileye anlatılmalıdır. Fakat Glut-1 eksikliği, piruvat dehidrogenaz eksikliği veya dirençli epilepsilerde (olgü bazında) KD'in uzun süre kullanılması gerekli olabilir. Nöbetsiz çocuklarda KD kesilmeden önce EEG ve klinik bilgiler gözden geçirilerek aileye nöbet yineleme riski (%20) hakkında bilgi verilmelidir. Yineleme riski EEG'sinde epileptik aktivite bulunan ve tuberözisklerozisi olan çocuklarda yüksektir.

Eğer KD'in ani kesilmesini gerektiren bir durum yoksa yavaşça azaltılarak 2-3 ayda kesim yapılması önerilmektedir⁽⁴¹⁾. Hasta serimizde 27 çocuktan 2'sinde (%7.4) aileler KD tedavisi ile nöbet artışı olmasına rağmen, sekonder yararlarından ötürü diyetle devam etmek istedi ancak izlemde KD azaltılarak kesildi. Sekonder kazanım ifadesi ile KD'in antiepileptik etkisi dışındaki yararları anlatılmak istenmektedir. Bunlar algılama, dikkat artışı veya motor fonksiyonlarda iyileşme şeklinde olabilir. Aileler tarafından belirtilen bu olası olumlu etkilerin yeni çalışmalarda psikometrik testler ile incelenmesi gerektiğini vurgulamak isteriz.

Ketojenik diyetin sosyal davranışlar ve bilişsel alanlarda pozitif etkileri olduğu insan ve hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Araştırmalar KD'in yalnızca antiepileptik etkisinin olmadığını aynı zamanda hastaların dikkat, uyanıklık, aktivite düzeyi ve sosyalizasyonlarını da arttırdığını göstermiştir^(42,43). Nöroprotektif ve hafıza üzerine olan etkileri nedeniyle KD'in epilepsi dışında diğer nörolojik ve nörodejeneratif hastalıklarda da kullanılabileceği ileri sürülmektedir⁽⁴⁴⁾. Hem hastalar hem de klinisyenler açısından KD'in daha iyi anlaşılabilmesi için davranış ve bilişsel fonksiyonlar üzerine olan etkilerini gösterecek çalışmalara gereksinim vardır. Brownlow ve ark. Alzheimer modeliyle yaptıkları bir hayvan çalışmasında KD'in motor performansı artırdığını ileri sürmüşlerdir⁽⁴⁵⁾. Ketonların BDNF ekspresyonunu artırarak öğrenme, hafıza ve yüksek düşünme için yaşamsal öneme sahip olan hipokampus, korteks ve ön beyin fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterilmiştir.

Çalışmamız ülkemizde konuyla ilgili birçok çalışma yapılmakla beraber, ekip çalışmasının önemine değinen ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır. Sonuçta, KD tedavisinin deneyimli bir ketojenik diyet ekibi tarafından izlenmek koşuluyla İDE'li çocukların ilaç-dışı tedavisinde etkili ve ciddi yan etkilerinin önlenebilir olduğunu vurgulamak istiyoruz.

KAYNAKLAR

1. Camfield P, Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord.* 2015;17(2):117-23.

- doi: 10.1684/epd.2015.0736.
2. Luat AF, Coyle L, Kamat D. The Ketogenic Diet: A Practical Guide for Pediatricians. *Pediatr Ann.* 2016 Dec 1;45(12):e446-e450. <https://doi.org/10.3928/19382359-20161109-01>.
3. Martin K, Jackson CF, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26859528Rev>. 2016 Feb 9;2:CD001903. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001903.pub3>.
4. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med.* 2000;342(5):314-9.
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(2):304-17. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01765.x> PMID:18823325.
6. Luat AF, Coyle L, Kamat D. The ketogenic diet: A Practical Guide for Pediatricians. *Pediatr Ann.* 2016 Dec 1;45(12):e446-e50. <https://doi.org/10.3928/19382359-20161109-01>.
7. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, et al. A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia.* 2009;50(5):1109-7. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01870.x>. Epub 2008 Nov 19.
8. Kossoff EH, Cervenka MC, Henry BJ, Haney CA, Turner Z. A decade of the modified Atkins diet (2003-2013): results, insights, and future directions. *Epilepsy Behav.* 2013;29:437-42.
9. Yuzkewicz 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(5):1118-26. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01959.x>. Epub 2009 Feb 12.
10. Freeman JM, Vining EP, Kossoff EH, Pyzik PL, Ye X, Goodman SN. A blinded, crossover study of the efficacy of the ketogenic diet. *Epilepsia.* 2009;50(2):322-5. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01740.x>. Epub 2008 Aug 19.
11. Sharma S, Tripathi M. Ketogenic diet in epileptic encephalopathies. *Epilepsy Res Treat.* 2013;2013: 52052. <https://doi.org/10.1155/2013/652052>. Epub 2013 Jul 10.
12. Shinnar S. The new ILAE classification. *Epilepsia.* 2010 Apr;51(4):715-7. <https://doi.org/doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02542.x>.
13. Yalınzoğlu D, Hirfanoğlu T, Serdaroğlu A, Turanlı G, Topçu M. Çocukluk çağında dirençli epilepsi: Epilepsi cerrahisi öncesi değerlendirme ve tedavi yaklaşımları. *Epilepsi* 2012;18(Ek 1):7-14.
14. Wilder RM. The effect of ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Bulletin.* 1921;2:307-8.
15. 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 Dec;102(6):1358-63.
16. Yudkoff M, Daikhin Y, Melø TM, Nissim I, Sonnewald U, Nissim I. The ketogenic diet and brain metabolism of amino acids: relationship to the anticonvulsant effect. *Ann Rev Nutr.* 2007;27:415-30.
17. Juge N, Gray JA, Omote H, et al. Metabolic control of ves-

- cular glutamate transport and release. *Neuron*. 2010;Oct 6;68(1):99-112.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.09.002>.
18. Gano LB, Patel M, Rho JM. Ketogenic diets, mitochondria, and neurological diseases. *J Lipid Res*. 2014;55(11):2211-28.
<https://doi.org/10.1194/jlr.R048975>. Epub 2014 May 20.
 19. McDaniel SS, Rensing NR, Thio LL, Yamada KA, Wong M. The ketogenic diet inhibits the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway. *Epilepsia*. 2011;52(3):e7-e11.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.02981.x>. Epub 2011 Mar 3.
 20. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008 Jun;7(6):500-6.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70092-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70092-9). Epub 2008 May 2.
 21. Thiele EA. Assessing the efficacy of antiepileptic treatments: the ketogenic diet. *Epilepsia* 2003;44 Suppl 7:26-9.
 22. Caraballo R, Vaccarezza M, Cersósimo R, et al. Long-term follow-up of the ketogenic diet for refractory epilepsy: multicenter Argentinean experience in 216 pediatric patients. *Seizure*. 2011 Oct;20(8):640-5.
<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2011.06.009>. Epub 2011 Jul 16.
 23. Stenger E, Schaeffer M, Cances C, et al. Efficacy of a ketogenic diet in resistant myoclonic-astatic epilepsy: A French multicenter retrospective study. *Epilepsy Res*. 2017 Mar;131:64-9.
<https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.02.005>. Epub 2017 Feb 20.
 24. Raju KN, Gulati S, Kabra M, Agarwala A, Sharma S, Pandey RM, Kalra V. Efficacy of 4:1 (classic) versus 2.5:1 ketogenic ratio diets in refractory epilepsy in young children: a randomized open labeled study. *Epilepsy Res*. 2011 Sep;96(1-2):96-100.
<https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.05.005>. Epub 2011 May 28.
 25. Kumada T, Imai K, Takahashi Y, Nabatame S, Oguni H. Ketogenic diet using a Japanese ketogenic milk for patients with epilepsy: A multi-institutional study. *Brain Dev*. 2018 Mar;40(3):188-95.
<https://doi.org/10.1016/j.braindev.2017.11.003>. Epub 2017 Nov 26.
 26. Ketogenic Diet Study Group of the Subspecialty Group of Neurology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association.[Prospective multicenter study on long-term ketogenic diet therapy for intractable childhood epilepsy]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2013 Apr;51(4):276-82.
 27. Zhang Y, Wang Y, Zhou Y, Zhang L, Yu L, Zhou S. Therapeutic effects of the ketogenic diet in children with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Res*. 2016 Dec;128:176-80.
<https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2016.11.003>. Epub 2016 Nov 9.
 28. Belousova ED1, Zavadenko NN2, Kholin AA2, Sharkov AA3. [New classifications of epilepsies and seizure types created by the International League against Epilepsy (2017)]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2017;117(7):99-106.
<https://doi.org/10.17116/jnevro20171177199-106>.
 29. Kelley SA, Kossoff EH. How effective is the ketogenic diet for electrical status epilepticus of sleep? *Epilepsy Res*. 2016 Nov;127:339-43.
<https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2016.09.018>. Epub 2016 Sep 23.
 30. Lin A, Turner Z, Doerrer SC, Stanfield A, Kossoff EH. Complications during ketogenic diet initiation: Prevalence, treatment, and influence on seizure outcomes. *Pediatr Neurol*. 2017 Mar;68:35-9.
<https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.007>. Epub 2017 Jan 16.
 31. Kang HC, Chung DE, Kim DW, Kim HD. Early- and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia*. 2004 Sep;45(9):1116-23.
 32. Best TH, Franz DN, Gilbert DL, Nelson DP, Epstein MR. Cardiac complications in pediatric patients on the ketogenic diet. *Neurology* 2000;54(12):2328-30.
 33. Takeoka M, Riviello JJ, Pfeifer H, Thiele EA. Concomitant treatment with topiramate and ketogenic diet in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2002;43(9):1072-5.
 34. Da Eun Jung and Heung Dong Kim (2011). Practical Use of the Ketogenic Diet in Childhood Epilepsy, *Epilepsy in Children - Clinical and Social Aspects*, Dr. Zeljka Petelin Gadze (Ed.), DOI: 10.5772/20076.
 35. Dressler A, Stöcklin B, Reithofer E, Benninger F, Freilinger M, Hauser E, et al. Long-term outcome and tolerability of the ketogenic diet in drug-resistant childhood epilepsy-the Austrian experience. *Seizure*. 2010 Sep;19(7):404-8.
 36. Pfeifer HH, Thiele EA. Low-glycemic-index treatment: a liberalized ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy. *Neurology* 2005;65(11):1810-2.
 37. Zupc-Kania B. Keto calculator: a web-based calculator for the ketogenic diet. *Epilepsia* 2008;49 Suppl 8:14-6.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01824.x>.
 38. 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(11):1810-9.
 39. Da Eun Jung and Heung Dong Kim. Practical Use of the Ketogenic Diet in Childhood Epilepsy. *Medicine 'Mental and Behavioural Disorders and Diseases of the Nervous System' 'Epilepsy in Children-Clinical and Social Aspects'*, Ed Zelika Petelin Gadze, 15 Sep 2011.
 40. McElhiney LF Pharmd Rph. Challenges of compounding for patients on the ketogenic diet. *Int J Pharm Compd*. 2007 Mar-Apr;11(2):114-8.
 41. 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(4):801-5. Epub 2007 Mar 26.
 42. Nordli DR Jr, Kuroda MM, Carroll J, Koenigsberger DY, Hirsch LJ, Bruner HJ, et al. Experience with the ketogenic diet in infants. *Pediatrics*. 2001 Jul;108(1):129-33.
 43. Pulsifer MB, Gordon JM, Brandt J, Vining EP, Freeman JM. Effects of ketogenic diet on development and behavior: preliminary report of a prospective study. *Dev Med Child Neurol*. 2001 May;43(5):301-6.
 44. Tove Hallböök, Sunggoan Ji, Stuart Maudsley, Bronwen Martin. The effects of the ketogenic diet on behavior and cognition. *Epilepsy Res*. Author manuscript; available in PMC 2014 Jul 27. Published in final edited form as: *Epilepsy Res*. 2012 Jul;100(3):304-9. Published online 2011 Aug 27.
<https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.04.017>
 45. Milene L. Brownlow, Leif Benner, Dominic D'Agostino, Marcia N. Gordon, dave morgan. Ketogenic diet improves motor performance but not cognition in two mouse models of Alzheimer's pathology. *PLoS One*. 2013;8(9):e75713. Published online 2013 Sep 12.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075713>.