



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

DR BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ

SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

DİRENÇLİ EPİLEPSİLİ HASTALARDA KETOJENİK DİYET

UYGULAMASININ D VİTAMİNİ DÜZEYLERİ

ÜZERİNE ETKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

Dr. Özdemir ÖZTÜRK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR – 2019



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

DİRENÇLİ EPİLEPSİLİ HASTALARDA KETOJENİK DİYET
UYGULAMASININ D VİTAMİNİ DÜZEYLERİ
ÜZERİNE ETKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

Dr. zdemir ÖZTÜRK

Tez DanıŐmanı: Prof.Dr. Aycan NALP

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR – 2019

TEŞEKKÜR

Çocuk hekimi olarak yetişmemde büyük katkıları olan, bilgi ve deneyimlerini bana aktaran anneme, babama, abime ve tüm öğretim üyelerine, tez çalışmam süresince tecrübelerinden faydalandığım, bilimsel bilgi ve desteğini benden esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Aycan ÜNALP 'e birlikte çalışmaktan zevk duyduğum uzman doktorlara ve asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi borç bilirim.

Dr. Özdemir ÖZTÜRK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÖZET	vii
İNGİLİZCE ÖZET	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epilepsi	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Etyoloji	3
2.1.4. Patofizyoloji	3
2.1.5. Sınıflama	4
2.1.6. Tedavi	7
2.1.6.1. Antiepileptik ilaçlar ve yan etkileri	7
2.1.7. Dirençli epilepsi	7
2.2. Ketojenik Diyet	8
2.2.1. Etki mekanizmaları	8
2.2.2. Ketojenik diyet tipleri	9

2.2.2.1. Orta zincirli trigliserit diyeti	10
2.2.2.2. Modifiye Atkins diyeti	11
2.2.2.3 Düşük glisemik indeks diyeti	12
2.2.3. Hasta seçimi	12
2.2.4. Diyet öncesi değerlendirme ve takip	13
2.2.5. Ketojenik diyetin yan etkileri	15
2.3. D Vitamini	16
2.3.1. D vitamini sentezi	17
2.3.2. D vitamini eksikliği	18
2.3.3. D vitamini ve santral sinir sistemi arasındaki ilişki	19
2.3.4. D vitamini ve ketojenik diyet	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇLAR	41
KAYNAKLAR	43
ÖZGEÇMİŞ	54

KISALTMALAR

AEİ: Antiepileptik ilaç

ATP: Adenozin trifosfat

ALP: Alkalen fosfataz

BHB: Betahidroksibutirat

BMI: Vücut Kitle İndeksi

ESPGHAN: The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition

GABA: Gamma aminobütirik asit

GLUT-1: Glukoz transporter-1

ILAE: International League Against Epilepsy

KC: Keton cisimleri

KD: Ketojenik diyet

KMP: Kardiyomyopati

LGI: Low glycemic index

MAD: Modifiye Atkins diyeti

MCT: Middle chain triglyceride

PTH: Parathormon

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Tablo 2.1 Epilepsilerin ve Epilepsi Sendromlarının Uluslararası Sınıflaması (ILAE, 1989)

Tablo 2.2 Nöbetlerin Operasyonel Sınıflaması (ILAE 2017)

Tablo 2.3 Ketojenik diyet türleri

Tablo 2.4. Ketojenik diyetinin yararlı olduğu epilepsi sendromları

Tablo 2.5 Ketojenik diyet öncesi değerlendirme testleri

Tablo 4.1. Hastaların EEG anormallikleri

Tablo 4.2.Hastaların ambulasyon durumları

Tablo 4.3. Hastaların kullandıkları antiepileptik sayıları

Tablo 4.4. Hastaların kullandıkları antiepileptiklerin dağılımları

Tablo 4.5. Hastaların laboratuvar değerleri

Tablo 4.6. Hastaların laboratuvar değerlerinin mevsimlere göre ortalamaları

Tablo 4.7. Karaciğer enzim induksiyonu yapan ilaç kullanma durumlarına göre hasta dağılımları

Tablo 4.8. D vitamini eksikliği görülen hastaların dağılımı

Tablo 4.9. Ağır D vitamini eksikliği görülen hastaların dağılımı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. D vitamini sentezi

Şekil 2.2. Antiepileptik ilaçların D vitamini metabolizması üzerine etkileri

Şekil 4.1. Çalışmaya katılan tüm hastaların cinsiyet dağılımları

Şekil 4.2. Hastaların alt gruplarının cinsiyete göre dağılımları

Şekil 4.3. Hastaların etyolojik tanıya göre sınıflaması

Şekil 4.4. Hastaların ilk nöbetlerini geçirme yaşları

Şekil 4.5. Hastaların MR bulguları

Şekil 4.6. Hastalarda görülen nöbet tipleri

Şekil 4.7. Karaciğer enzim induksiyonu yapan ilaçların kullanımına göre laboratuvar değerleri

ÖZET

DİRENÇLİ EPİLEPSİLİ HASTALARDA KETOJENİK DİYET UYGULAMASININ D VİTAMİNİ DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

Giriş ve Amaç: Epilepsi; nöbetlere neden olan sürekli bir eğilim ve bunun nörobiyolojik, bilişsel sorunlarıyla karakterize bir beyin patolojisidir. Dirençli epilepsi, nöbet türüne uygun olarak uygulanan en az 2 antiepileptik ilacın süre ve dozaj olarak yeterince kullanmasına karşın nöbetlere engel olunamaması olarak tanımlanır. Ketojenik diyet tedavisi 80 yıldan fazla süredir epilepsi tedavisinde kullanılan, yüksek yağ ve düşük karbonhidrat içeren bir diyettir. Dirençli epilepsi tanısıyla takip edilen hastalarda ketojenik diyet tedavisi son yıllarda giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. Bu çalışmada amaç, ketojenik diyetin D vitamini üzerine etkisini saptamaktır.

Gereç-Yöntem: Çalışmamıza, Pediatrik Nöroloji polikliniğinde dirençli epilepsi tanısıyla izlenmekte olan 1 ay-18 yaş arası hastalar alınmıştır. Hastaların dosyaları retrospektif olarak taranarak laboratuvar sonuçları, etyolojiye yönelik bilgileri ve almakta olduğu tedaviler not edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya Ketojenik diyet alan 61 hasta, kontrol grubu olarak 68 hasta olmak üzere toplam 129 hasta dahil edildi. Total hasta grubunun 71'i (% 55), erkek, 58'i (% 45) kız idi. Tüm hastaların yaş ortalaması $7,03 \pm 7,06$ (min-max 1 ay-18 yaş) olarak saptandı. Ketojenik diyet alan hasta grubunda ortalama yaş $6,4 \pm 4,2$, almayan grupta ise $7,7 \pm 4,9$ idi. Magnezyum düzeyi ketojenik diyet alan grupta anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0,042$) Ketojenik diyet alan hastaların 35'inde (%57,4) ketojenik diyet almayan kontrol grubunun ise 25'inde (%36,8) D vitamini eksikliği ($<20\mu\text{g/L}$) saptandı. Ketojenik diyet alan grupta D vitamini eksikliği anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,015$). Ca, P, ALP, 25 OH D vitamini düzeyleri arasında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Laboratuvar değerleri arasında mevsimlere göre anlamlı fark saptanmadı. Karaciğer enzim inüksiyonu yapan ilaç kullanan hastalarla kullanmayanlar arasında laboratuvar değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı.

Tartışma-Sonuç: Çalışmamızda D vitamini ve magnezyum eksikliğinin ketojenik diyet uygulanan dirençli epilepsili hastalarda daha sık görüldüğü saptanmıştır. Ketojenik diyet alan

dirençli epilepsili hastaların, D vitamini ve magnezyum eksikliği açısından daha sıkı takip edilmesinin, ortaya çıkabilecek komplikasyonlara karşı erken tanı ve tedavi imkanı sağlayabileceğini vurgulamak istiyoruz.

Anahtar kelimeler: Dirençli epilepsi, ketojenik diyet, D vitamini eksikliği



İNGİLİZCE ÖZET

A RETROSPECTIVE ANALYSIS ON VITAMIN D LEVELS OF KETOGENIC DIET THERAPY IN PATIENTS WITH INTRACTABLE EPILEPSY

Introduction and Aim: Epilepsy is a brain pathology characterized by a continuous tendency to cause seizures and its neurobiological, cognitive problems. Intractable epilepsy is defined as the inability to prevent seizures, although at least 2 antiepileptic drugs administered in accordance with the type of seizure have been used sufficiently for time and dosage. Ketogenic diet treatment is a diet containing high fat and low carbohydrate that has been used in the treatment of epilepsy for more than 80 years. Ketogenic dietary therapy has been increasingly used in patients with resistant epilepsy. The aim of this study was to determine the effect of ketogenic diet on vitamin D.

Materials and Methods: Patients who were followed up in the Pediatric Neurology outpatient clinic with the diagnosis of resistant epilepsy were included in the study. The files of the patients were scanned and laboratory results, etiology information and treatments were noted.

Results: A total of 129 patients (61 patients on ketogenic diet and 68 patients as control group) were included in the study. Of the total patient group, 71 (55%) were male and 58 (45%) were female. The mean age of all patients was 7.03 ± 7.06 (min-max 1 month-18 years). The mean age was $6.4 + 4.2$ in the ketogenic diet group and $7.7 + 4.9$ in the non-ketogenic diet group. Magnesium value was significantly lower in the ketogenic diet group ($p = 0.042$). Vitamin D deficiency was significantly higher in the ketogenic diet group ($p = 0.015$). No significant difference was found between Ca, P, ALP, 25 OH vitamin D levels between the two groups. There was no significant difference between the laboratory values according to the seasons. There was no significant difference in laboratory values between patients who used liver enzyme induction drug and those who did not.

Discussion-Conclusion: In our study, vitamin D and magnesium deficiency were found to be more common in patients with resistant epilepsy who were on ketogenic diet. We would like

to emphasize that the more frequent follow-up of vitamin D and magnesium deficiency in patients with resistant epilepsy who take ketogenic diet may provide early diagnosis and treatment for complications that may arise.

Key words: Intractable epilepsy, ketogenic diet, vitamin d deficiency



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Epilepsi tedavisinin temeli, epileptik nöbetlerin tekrarlamasını önlemek için günlük alınan antiepileptik ilaçlardır (AEİ). AEİ seçimi, başlıca nöbet tipi ve epilepsi sendromuna bağlıdır. İlaç tedavisi başlanmadan önce tedavi stratejisi ve AEİ uygunluğu epilepsili hasta ve yakınları ile işbirliği içinde belirlenmelidir. AEİ tedavi stratejisi, nöbet tipi, epilepsi sendromu, birlikte kullanılan ilaçlar, komorbidite, çocukluk çağındaki yaşam tarzı, kişinin ve ailenin tercihlerine göre uygun şekilde bireyselleştirilmelidir. AEİ etki profiline ek olarak, yan etki profilleri ve farmakokinetik özellikleri dikkate alınmalıdır .(1)

Antiepileptik ilaçlar ile yeterli tedavi ve uyuma rağmen hastaların %30-40'ı dirençli epilepsi geliştirmektedir. Tek başına veya kombinasyon halinde verilen, en az iki uygun AEİ denemesine rağmen uzun süreli nöbetsizlik durumuna ulaşamayan hastalar, International League Against Epilepsy (ILAE) 2010 kriterlerine göre ilaç tedavisine dirençli epilepsi olarak tanımlanır . (2)

Epileptik çocuklarda AEİ'lerin lomber vertebrada, trokanterde, femur boynunda ve total kemik yoğunluğunda azalma yaptığı, 25 OH D vitamini düzeyini düşürdüğü ve serum alkalin fosfataz (ALP) düzeyinde artış yaptığı gösterilmiştir.(3)

Ketojenik diyet (KD) tedavisi 80 yıldan fazla süredir epilepsi tedavisinde kullanılan, yüksek yağ ve düşük karbonhidrat içeren bir diyettir. İlk kez, 1921 yılında, Dr. Rawle Geyelin tarafından açlık sürecini takiben epileptik nöbetlerin azaldığı bildirilmiştir. Ketojenik diyetin de açlık periyoduna benzer şekilde epileptik nöbetler üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir (4). 1924 yılında ilk hesaplama standardizasyonu yapılmıştır. 1930'lu yılların başında ise, yaygın olarak kullanıma girmiştir. Fakat daha sonra giderek artan sayıda yeni antiepileptiklerin bulunması ile ketojenik diyet tedavisi arka planda kalmıştır. Ketojenik diyet 1990'lardan itibaren yapılan çalışmalarla dirençli epilepsi tedavisinde tekrar popüler hale gelmiştir.(5)

Ketojenik diyet öncesinde dirençli epilepsili çocuklarda, serum 25-OH-D vitamini konsantrasyonu %4'ünde düşük %55'inde yetersizdir. (6) Bununla birlikte ketojenik diyetin diğer birçok besin ögesinde olduğu gibi Ca düzeyi ile birlikte 25 OH D vitamini düzeyinde azalmaya sebep olduğu ve bu nedenle D vitamini günlük ihtiyacının %200 kadar fazlasının verilmesi gerektiği ileri sürülmüştür(7).

Çalışmamızda Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi Polikliniğinde 2009-2019 yılları arasında Dirençli Epilepsi nedeniyle takip edilen 1 ay-18 yaş arası olgular retrospektif olarak incelenmiştir. Ketojenik diyetin D vitamini üzerine etkisinin belirlenmesi amaçlandı. Bu sayede ketojenik diyetin kemik metabolizması üzerine olumsuz etkilerinin öngörülerek koruyucu tedavinin erken dönemde başlanması sağlanabilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Epilepsi

2.1.1. Tanım

Nöbet beyindeki anormal aşırı ya da senkronize nöronal aktiviteden kaynaklanan geçici bulgu veya semptomlardır. Çocuklukta ilk nöbet sonrasında tekrarlama riski yaklaşık % 50'dir. İkincisinden sonra risk yaklaşık % 80'dir (8). Epilepsi; nöbetlere neden olan sürekli bir eğilim ve bunun nörobiyolojik, bilişsel sorunlarıyla karakterize bir beyin patolojisidir. Bir çocuğun iki veya daha fazla nedensiz nöbet geçirmesi sonrasında epilepsi teşhisi konulabilir (9). Epilepsi 2005 yılı ILAE sınıflamasında 24 saat veya daha uzun bir zaman diliminde provoke olmayan en az 2 adet nöbet geçirme olarak tanımlanmaktaydı.

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği 2014 yılında epilepsi tanımını revize etmiştir. Epilepsi, (10) ≥ 24 saat arayla en az iki provoke olmamış (veya refleks) nöbet geçirmiş olmak, (11) bir provoke olmamış (veya refleks) nöbet ve gelecek 10 yılda nöbet olasılığının en az iki provoke olmayan nöbet sonrası genel tekrarlama riskine ($\geq \%60$) benzer olması, (12) bir epilepsi sendromu tanısı olmak şeklinde tanımlanmıştır (13).

2.1.2. Epidemiyoloji:

Nöbet, çocukluk çağının en sık karşılaşılan nörolojik patolojilerindendir. Epilepsi riski yaşam boyu yaklaşık % 1 ile % 2 arasındadır. Yaşamın ilk 16 yılında çocukların yaklaşık % 4 ile 10'u en az 1 nöbet geçirmektedir. Epilepsinin yaşam boyu insidansı % 3 yıllık prevalansı %0,5-1' dir. Yılda 100.000 kişi başına yaklaşık 50 yeni vaka görülme sıklığı vardır (14). Dünya Sağlık Örgütü (WHO), epilepsi tanısıyla takipli çocukların yaklaşık % 85'inin fakir ülkelerde yaşadığını bildirmiştir (15). Küresel epilepsi yükünün % 85'inden fazlası, düşük gelirli ve düşük-orta gelirli ülkelerde yaşayan nüfusun % 49'unda gerçekleşmektedir (16).

2.1.3. Etiyoloji:

Epilepsi, moleküler ve hücrel değişiklikler sonucu spontan nöbet gelişimine neden olarak beyin hasarı sürecini başlatır (17). Epilepsiye yatkın serebral nöronların fonksiyon veya yapısının değişimine neden olan herhangi bir sebep epilepsiye eğilimi artırır. Nöbetler epilepsinin karakteristiği olan devamlı tekrarlayan hastalıklardan kaynaklanabilir. Nöbet oluşumuna yol açan yaygın faktörler; metabolik anormallikler (hiperglisemi, hipoglisemi, hipokalsemi, hiponatremi vs.), akut nörolojik hasar (inme, kafa travması), antihistaminikler, teofilin, trisiklik antidepresanlar gibi nöbet eğiğini düşüren ilaçlar ve yüksek ateştir. Bunun dışında, dejeneratif, enfeksiyöz sebepler (menenjit, ensefalit, abse, viral ve bakteriyel infeksiyonlar), tümör, travma, vasküler lezyonlar (inme, subaraknoid hemoraji, vasküler malformasyon) da etiyojiler arasında sayılabilir (18). Etiyojilerin önemli nedenlerinden biri enfeksiyonlar ve bunun sonucu tetiklenen inflamasyonlardır. İntrauterin enfeksiyonlar, ensefalit, menenjit, mastoidit, kronik ve ağır otitis media, üst solunum yolu enfeksiyonu, sepsis örnek verilebilir.

2.1.4. Patofizyoloji:

Fokal ve jeneralize nöbetler, beyinde gerçekleşen inhibisyon ve eksitasyonlar ve bunların arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır. Genellikle de artmış uyarılma ve azalmış inhibisyonun bir kombinasyonunu yansıtmaktadır (19). Esas sorumlu mekanizma nöronal hipereksitabilite ve nöronal hipersenkronizasyondur. Hipereksitabilite bir sinaptik uyarı sonucunda nöronda çok sayıda membran potansiyeli oluşmasını, hipersenkronizasyon ise bu olayın çok sayıda nöronda aynı anda gerçekleşmesidir (20). Epileptik nöbet esnasında voltaj kapılı iyon kanalları membran potansiyelindeki değişikliklerle aktive olur. Eksitasyon ile birlikte postsinaptik uçtaki nöron zarında sodyum (Na) geçirgenliği artar. Hücre içi voltaj farkının artması sonucu ileti diğer nörona iletilir. Kalsiyum (Ca) geçirgenliği artışıyla eksitasyon oluşurken, klor (Cl) ve potasyum (K) iyonlarının geçirgenliğinin artmasıyla inhibisyon meydana gelmektedir. Ligand kapılı iyon kanalları ise bir eksitatör veya inhibitör nörotransmitterin postsinaptik zar üzerindeki reseptörüne bağlanması yoluyla aktive olur. Glutamat, aspartat, asetil kolin eksitatör; glisin, gamma aminobütirik asit (GABA), dopamin, noradrenalin ve taurin inhibitör nörotransmitterlerdir. Bununla birlikte, glial hücrelerin de hücre dışındaki eksitatör iyon ve nörotransmitter konsantrasyonlarındaki değişimler üzerinden epilepsi gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (20,21).

Epileptik sendromlar nöronal eksitabilitenin artışıyla meydana gelir. Bu artış birçok sebebe bağlı olabilir. Travma, oksijen yoksunluğu, tümörler, enfeksiyon ve metabolik bozukluklar gibi nedenlerle oluşur (22,23).

2.1.5. Sınıflama

Nöbet tipleri; nöbetin başlangıç yaşı, nedeni, şiddeti, komorbidite durumu, ilaca verdiği cevabı ve klinik seyrine göre çok çeşitlilik göstermektedir. Epileptik nöbet ve sendromla lokalizasyonuna göre parsiyel ve generalize olarak sınıflandırılmış, ardından alt grup olarak ise idiyopatik, semptomatik ve kriptojenik olacak şekilde üçe ayrılmıştır. Kortikal bölgeyi bilateral yaygın ve simetrik tutan nöbetler jeneralize, belirli bir korteks bölgesinde başlayan kısmi veya fokal başlangıçlı nöbetler ise parsiyel olarak adlandırılır. İdiyopatik epilepsiler kompleks genetik bozukluklar, nadiren de tek gen bozuklukları sonucunda ortaya çıkmaktadır. Semptomatik epilepsilerde ise diffüz veya lokalize bir beyin lezyonu mevcuttur. Kriptojenik tipte ise hastanın beyin lezyonu olduğundan şüphelenilmekte ancak kesin tanısı konamamaktadır (24).

Epilepside uluslararası sınıflandırma için ilk öneri 1969 yılında Gastaut tarafından yapılmıştır (25). ILAE tarafından epileptik nöbetlerin sınıflandırılması 1981 yılında, epilepsi ve epileptik sendromların sınıflandırılması ise 1989 yılında yapılmıştır (26,27). 2017 yılında nöbet tipi sınıflandırılmasındaki son değişiklikler yayınlanmıştır. Parsiyel yerine artık fokal teriminin kullanılması gerektiği belirtilmiştir. Nöbet tipleri fokal, jeneralize ve bilinmeyen başlangıçlı olarak sınıflandırılmıştır. Bilinmeyen başlangıçlı nöbetlerin hala sınıflandırılabilen özelliklere sahip olabilecekleri belirtilmiştir. Bilişsel, basit parsiyel, kompleks parsiyel, psişik, sekonder jeneralize gibi terimlerin artık kullanılmaması gerektiği bildirilmiştir (28). Tablo 2.1 ve 2.2 de epilepsi sınıflaması verilmiştir(29,30).

Tablo 2.1 Epilepsilerin ve Epilepsi Sendromlarının Uluslararası Sınıflaması (ILAE, 1989):(29).

Epilepsilerin ve Epilepsi Sendromlarının Uluslararası Sınıflaması (ILAE, 1989):
<p>1. Lokalizasyonla ilişkili (fokal, lokal, parsiyel) epilepsiler ve sendromlar</p> <ul style="list-style-type: none">• İdiopatik epilepsi: Belirgin bir nedeni olmamakla birlikte, genetik bir bağlantısı olabilir.<ul style="list-style-type: none">- Çocukluk çağı sentrotemporal dikenli iyi huylu epilepsisi- Çocukluk çağı oksipital paroksizmlili epilepsisi- Primer okuma epilepsisi• Semptomatik epilepsi: Travma, doğumda beyin hasarı, beyin tümörü, beyin enfeksiyonu ve inme olarak nöbetin nedeni bilinmektedir.<ul style="list-style-type: none">- Kronik progresif epilepsi- Özgül başlatılma tarzı olan nöbetlerle niteli sendromlar- Lob epilepsileri (temporal, frontal, pariyetal, oksipital lob epilepsileri)• Kriptojenik epilepsi: Herhangibir nedene bağlı olduğuna inanılan ancak hastalık nedeninin belirlenemediği durumlardır.
<p>2. Fokal veya jeneralize oldukları belirlenemeyen epilepsiler veya sendromlar</p> <ul style="list-style-type: none">• Jeneralize ve fokal nöbetlerin birlikte görüldüğü epilepsiler<ul style="list-style-type: none">- Yenidoğan konvülziyonları- Süt çocuğunun ağır miyoklonik epilepsisi- Edinsel epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu)- Yavaş dalga uykusu sırasında devamlı diken ve dalgalı epilepsi- Belirlenemeyen diğer epilepsiler• Tam olarak fokal veya jeneralize konvülziyon olmayanlar
<p>3. Özel Sendromlar</p> <ul style="list-style-type: none">• Duruma bağlı nöbetler<ul style="list-style-type: none">- Febril konvülziyonlar- İzole nöbet veya izole status epileptikus- Akut metabolik veya toksik nedenlere (alkol, eklampsi, nonketotik hiperglisinemi, ilaçlar) bağlı nöbetler

Tablo 2.2 Nöbetlerin Operasyonel Sınıflaması (ILAE 2017) (30)

Jeneralize Başlangıçlı Nöbetler	
Motor	Non-motor (absans)
Tonik-Klonik Klonik Tonik Miyoklonik Miyoklonik-tonik-klonik Miyoklonik-atonik Atonik Epileptik spazmlar	Tipik Atipik Miyok lonik Göz kapağı miyoklonisi
Fokal Başlangıçlı Nöbetler	
Motor Başlangıçlı	Non-motor Başlangıçlı
Bilinç açık Bozulmuş farkındalık Bilinmeyen farkındalık	Bilinç Açık Bozulmuş farkındalık Bilinmeyen farkındalık
Otomatizma Atonik Klonik Epileptik spazm Hiperkinetik Miyoklonik Tonik	Otonom Davranış bozukluğu Kognitif Emosyonel Duyusal
Fokal başlangıçlı bilateral tonik-klonik	Fokal başlangıçlı bilateral tonik-klonik
Başlangıcı Bilinmeyen Nöbetler	
Motor	Non-motor
Tonik-klonik Epileptik spazm	Davranış bozukluğu
Sınıflandırılmayan Nöbetler	

2.1.6. Tedavi

2.1.6.1. Antiepileptik İlaçlar ve Yan Etkileri

Antikonvülzan ilaçlar, santral sinir sistemini(SSS)'ni seçici olarak deprese eden ilaçlardır. Epilepsi tedavisi uzun süreli ve kronik bir tedavidir. Tedavinin amacı, nöronal hipereksitasyonun kontrol etmektir. Genel tedavi yaklaşımı ikinci nöbet sonrasında ilaç başlanması yönündedir. İyi bir AEİ'den beklenen özellikler oral biyoyararlanımının iyi olması, yan etkisinin olmaması, basit ve lineer kinetiğinin olması, ilaç etkileşimlerinin olmaması, ilacı metabolize eden sistemleri etkilememesi , proteinlere az bağlanması veya hiç bağlanmaması, maliyetinin düşük olması, günlük dozunun bir veya iki kerede kullanılabilmesidir. Kişisel faktörler, yaş, cinsiyet, kullanılan ilaçlar, ek hastalıklar, genetik özellikler, karaciğer ve böbrek fonksiyonları, ilacın metabolizmasını ekileyerek ve doz-serum konsantrasyon ilişkisini değiştirir. Tedavide ilk tercih monoterapi iken, hastanın klinik takibine göre politerapiye de geçiş yapılabilmektedir (31).

2.1.7 Dirençli epilepsi

Epilepsi tanılı çocukların tedavisinde çoğunlukla tekli ilaç ile nöbet kontrolü sağlanmakta olup bir kısmında ilave ilaca gereksinim duyularak nöbetler kontrol altına alınabilmektedir. Ancak bazı hastalarda çoklu AEİ kullanılmasına rağmen ilaçlara dirençli epilepsi ile karşılaşmaktadır. Dirençli olmayan hastalarda ilaç tercihinde kullanılan bazı faktörler göz ardı edilerek nöbetlerin kontrol altına alınması için farklı kombinasyonlar denenebilir.

Epilepsi hastalarının yaklaşık üçte birinde ilaca dirençli epilepsi görülmektedir. Yani bu hastalarda yeterli nöbet kontrolü sağlanamamakta ve yine bu hastalarda nöbet kontrolü için ilaç ve dozlar arttırılmaktadır. İlaçların doz ve sayısı olarak fazla kullanılmasıyla birlikte psikososyal ve bilişsel fonksiyonlarda kayba ilaç yan etkilerine neden olabilmektedir.

Dirençli epilepsi hastalarında farklı tedavi seçenekleri arasında epilepsi cerrahisi, ketojenik diyet ve vagal sinir stimülasyonu sayılabilir (32). Dirençli epilepsi, nöbet türüne uygun olarak uygulanan en az 2 AEİ süre ve dozaj olarak yeterince kullanmasına karşın nöbetlere engel olunamaması olarak tanımlanır. Ancak dirençli epilepsinin tanımında ilaç sayısı, nöbet sıklığı ve süresi üzerine fikir birliği sağlanamamıştır (33).

Berg ve Shinnar'ın (34) 2001 yılında yaptığı çalışmada dirençli epilepsiyi “İkiden fazla antiepileptik ilacı uygun dozda kullanan, 18 ay boyunca takip edilen ve takip süresi

boyunca üç ay arka arkaya nöbetsiz dönemi olmayan, ortalama her ay bir nöbet geçiren hastalar dirençli olarak kabul edilmelidir.” şeklinde tanımlamıştır. Çalışmaya 613 hasta alınmış ve dirençli epilepsi oranı %13,3 olarak bulunmuştur.

Birleşik Arap Emirlikleri’nde Aithala ve ark. (35) tarafından 2006 yılında yapılan ve 550 epilepsi hastasının alındığı çalışmada dirençli epilepsi tanımını “En az üç antiepileptik ilacı tek tek veya kombine şekilde kullanan ve 2 yıl boyunca takip edilen, her ay en az bir nöbet geçiren hastalar” olarak belirtmiş olup çalışmada dirençli epilepsi oranı %14 olarak görülmüştür.

Sillanpaa ve ark. (36) 2011 yılında yaptıkları çalışmada dirençli epilepsiyi “Etkin düzeyde en az iki antiepileptik ilaç kullanılmasına rağmen ayda ortalama bir veya daha fazla nöbet geçirme, en az 3 ay boyunca nöbetsiz dönemin olmaması” şeklinde tanımlamışlardır.

2.2. Ketojenik Diyet

Epilepsi hastalarında nöbet kontrolü için açlık tedavisi, ilk olarak Hipokrat tarafından 5. yüzyılda ortaya atılmıştır. İlk modern literatür ise Guelpa ve Marie tarafından 1911 yılında 20 çocuk ve erişkin epilepsi hastası üzerinde açlık uygulanması yoluyla nöbet şiddetinin azaldığı belirtilmiş ancak ayrıntı verilmemiştir (37). Bugünkü KD’nin temeli 1921 yılında Mayo Klinik tarafından yayınlanmıştır. Yüksek yağ, düşük karbonhidrat ve yeterli miktarda protein içeren diyet verilerek epilepsi hastalarındaki nöbet kontrolünün olumlu yönde etkilendiği gösterilmiştir (37). Ketojenik diyet 1940’lı yıllarda yeni AEİ’lerin geliştirilmesiyle popüleritesini kaybetmiştir. Ancak Hollywood yapımcısı Jim Abrahams’ın oğlu Charlie’nin AEİ tedavisine yanıt vermeyen dirençli nöbetleri nedeniyle KD uygulanmaya başlamış ve nöbet kontrolü sağlanmıştır. Babası KD tanıtımı ve geliştirilmesi için ‘Charlie Foundation’ isimli dernek kurulmuştur. KD’nin etkinliğini gösteren ‘First Do No Harm’ isimli film Jim Abrahams tarafından 1997 yılında çekilmiştir. 2000’li yıllarda yeni antiepileptik tedavilere rağmen nöbet kontrolü sağlanamayan epilepsi hastalarında KD tekrar popülerliğini kazanmıştır (37).

2.2.1 Etki Mekanizmaları

KD’in nöbet kontrolüyle ilgili etki mekanizmaları hala aktif olarak araştırılmaktadır. Bu konuda bir çok teori öne sürülmüştür. Antikonvülzan etkisinin net olmamakla birlikte, KD’de glikolizisten yağ asidi oksidasyonuna global bir geçiş olmakta, keton cisimleri ve yağ asitleri hem kan hem de beyinde artış göstermektedir. KD karaciğerde yağ metabolizmasına yol açarak 3 keton cisimciği (KC) oluşturur; betahidroksibutirat (BHB), asetoasetat, ve

aseton. Keton cisimleri kan-beyin bariyerini geçer ve beyin ana enerji kaynağını oluşturur. Ketozis sırasında beyinin majör uyarıcı nörotransmitteri olan glutamatın sinaptik salınımı artar ve bunun da majör inhibitör nörotransmitter olan gama-aminobutirik aside dönüşümü, nöronal inhibisyona yol açar (37). KD keton cisimleri veya PUFA'lar yoluyla ATP üretimini arttırmakta, serbest oksijen radikalleri üretimini azaltmakta ki her ikisi de mitokondrial bütünlüğü korumakta ve nöroprotektif etkiye sahip olduğuna dair veriler giderek artmaktadır (38).

Ketojenik diyet epileptogenezis ile ilişkili olan mitokondrial disfonksiyonu da iyileştirir (39). KD'nin antikonvülzan etkisinin rapamisin yolu inhibisyonu da yaparak oluştuğu ileri sürülmektedir (40). Bundan daha da önemlisi BHB hem epigenetik (örneğin histon deasetilazların inhibisyonu) ve hem de anti-inflamatuvar (örneğin hidrosikarboksilik asit reseptörlerinin periferel modülasyonu ve NOD benzeri reseptör protein 3 veya NLRP3 inflamazom inhibisyonu) aktivite ortaya çıkartır. BHB'nin son 2 etkisi direkt olarak iktogenezis ve/veya epileptogenez ile ilişkilidir ve kanıtlar nöroinflamasyonun azalmasının nöbet aktivitesini bloke edebileceğini göstermektedir (41). Adenozin trifosfat (ATP)-duyarlı potasyum kanalları, veziküler glutamat taşıyıcısı, panneksin kanalları ve adenozin reseptörleri halen KD ve diğer metabolik tedavilerin etki mekanizmalarıyla ilgili olarak araştırılan konulardır (42).

2.2.2 Ketojenik diyet tipleri

Bütün KD türleri temel olarak karbonhidrat oranını azaltmayı ve yağ oranını arttırmayı amaçlar. Ketojenik diyet türleri; klasik KD, modifiye Atkins diyeti (MAD), orta zincirli trigliserit (medium-chain triglyceride, MCT) diyeti, düşük glisemik indeks (low glycemic index, LGI) diyetidir. KD türleri arasındaki farklar tablo 4'te gösterilmiştir (43).

Tablo 2.3 Ketojenik diyet türleri

Diyet Türü	Yağ(%)	Karbonhidrat(%)	Protein(%)	Hastane Yatışı
Ketojenik diyet oranı				
4:1	90	2-4	6-8	Var
3:1	85-90	2-5	8-12	Değişken
2:1	80-85	5-10	10-15	Değişken
MAD* (1:1)	60-65	5-10	25-35	Yok
LGI** diyeti (1:1)	60-70	20-30	10-20	Yok
MCT*** diyeti (1:1)	60-70	20-30	10	Yok

* MAD: Modifiye Atkins diyeti

** LGI: Low glyceimic index, düşük glisemik indeks

*** MCT: Medium-chain triglyceride, orta zincirli trigliserit

2.2.2.1 Orta Zincirli Trigliserit Diyeti

Klasik KD'de yağ esas olarak besinlerden gelen uzun zincirli yağ asitlerinden elde edilir. MCT diyetinde ise yağ kaynağı olarak orta derecede zincir uzunluğuna sahip yağ asitleri kullanılır ve enerjinin %60'ı MCT'den sağlanır (38). Ancak hastaların gastrointestinal intoleransı nedeniyle bu oran azaltılabilir. Toleransı artırmak amacıyla MCT'ler her yemek esnasında verilmeli hatta birkaç küçük öğün arasında bölünmelidir. MCT'ler dolaşımında herhangi bir taşıyıcı proteine bağlanmadan karaciğere ulaşmaktadır. Bununla birlikte MCT'ler karnitine bağlanmadan mitokondride metabolize olmaktadır. Bu sayede klasik KD'ye oranla daha az yağ asidi kullanılarak daha hızlı ve daha çok keton cisimcikleri üretilebilmektedir. Klasik KD'ye göre keton üretim oranının yüksek olması daha az yağ, daha fazla protein ve karbonhidrat alımı sağlayabilmektedir (44). Klasik KD'ye uyum zorluğu çekilen hastalarda MCT diyeti denenebilir.

2.2.2.2 Modifiye Atkins Diyeti

Klasik KD'ye benzer. Bununla birlikte daha fazla miktarda protein, sıvı ve enerji kullanımını sağlar. Hastane yatışı gerektirmez. Karbonhidrat miktarı 10 gr/gün olacak şekilde sınırlandırılmakla birlikte, erişkin ve adölesanlarda bu oran 15-20 gr/gün olabilir. Çoğu hasta, önerilen besinlerin tartımını yapmadan 1:1'lik ya da 2:1'lik ketojenik orana ulaşabilir (45). Ketojenik oranı arttırmak amacıyla ilk ay ketojenik sıvı desteği yapılabilir (46). Klasik KD'de olduğu gibi multivitamin takviyesiyle birlikte kontrollere çağrılır. Modifiye Atkins Diyeti(MAD) başlandıktan 1-3 ay sonra karbonhidrat miktarı arttırılabilir ve AEİ'ler azaltılabilir. Klasik KD'ye göre uygulanması daha kolay olan MAD'ı KD'yi kullanamayan erişkin ve çocuk hastalarda denenmiş ve başarılı sonuçlar alınmıştır (47,48). Erişkin hastalarda yapılan bir çalışmada MAD başlanan hastalar, klinik muayene yerine elektronik yol ile (e-posta) takip edilmiş ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir (49). Takibinde güçlük çekilen hastalarda bu yöntem uygulanabilir. Çocuk hastalarda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada 2 ile 14 yaş arasında (ortalama yaş 5) dirençli epilepsisi olan 102 hasta seçilmiş, hastaların 50'sine MAD başlanmış, 52'si kontrol grubu olmuştur. Diyet başlanılan hastaların 4'ü çalışmadan çıkarılmıştır (2 hasta tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, 1 hasta hiperamonyemik ensefalopati, 1 hasta ailesinin isteği üzerine). Üç aylık MAD uygulaması sonucunda nöbet sıklığı, diyet öncesine göre %59 oranında azalmıştır. MAD kullananlarda %50 nöbet sıklığında azalma hastaların % 52'sinde görülürken, kontrol grubunda bu oran %12'dir. Diyet kullanan 5 hastada nöbetler tamamen kesilirken, kontrol grubunda nöbeti duran hasta yoktur. En sık görülen yan etki (%48) kabızlık iken, hastaların %18'inde anoreksi görülmüştür (50). Klasik KD ile MAD'ın nöbet kontrolü üzerindeki etkinliği retrospektif bir çalışma ile incelenmiştir. Diyetin ilk 3 ayında klasik KD daha etkili bulunmuş, ancak diyeti düzenli olarak 6 ay kullandıktan sonra etkinlik benzer bulunmuştur (51). Diğer bir 27 hastalık vaka serisinde MAD kullanan hastalar, klasik KD'ye geçilmiştir. Bu hastaların 10'unda nöbet sıklığı daha da azalmış, hatta 5 hasta nöbetsiz hale gelmiştir. Nöbeti kesilen 5 hasta epilepsi sendromlarından biri olan miyoklonikastatik epilepsi tanısına sahiptir, diğer epilepsi etiyojilerine göre miyoklonik astatik epilepsi hastaları klasik KD'den daha fazla fayda görmüştür. MAD'a cevap vermeyen 5 hasta ise klasik KD uygulamasına rağmen nöbet sıklığında herhangi bir değişiklik olmamıştır (52). MAD birinci basamak tedavi, klasik KD ise ikinci basamak tedavi olarak düşünülebilir.

2.2.2.3 Düşük Glisemik İndeks Diyeti

Ketojenik diyet türleri içerisinde en az kısıtlayıcı diyet türüdür. Karbonhidratlar günde 40-60 gr olarak sınırlandırılır. Sıvı alımında ve proteinlerde kısıtlama yapılmadan yağ alımı ve kalori miktarı daha rahat izlenir (53). Diyet için hospitalizasyona veya açlığa gerek yoktur. Diğer KD türleri gibi hastalar, daha önceki beslenmelerine oranla daha yüksek miktarda yağ içeren diyet ile beslenirler. MAD'dan farkı ise karbonhidratların türüdür. Glisemik indeksi düşük (<50) karbonhidratlardan zengin beslenme uygulanır. Patates, beyaz ekmek, turuncgiller yerine çilek, tam tahıllı ekmek gibi glisemik indeksi düşük karbonhidratlardan faydalanılır. Hastalarda genellikle ketozis görülmez.

Tek merkezden yapılan 74 hastalık bir çalışmada Düşük Glisemik İndeks diyeti kullanılmış, 3 ay sonunda bu hastaların % 32'sinde %50'den fazla nöbet azalması görülmüştür (54).

2.2.3 Hasta Seçimi

Dirençli epilepsili hastalarda çıkarılabilecek epileptik odak varsa epilepsi cerrahisi en iyi tedavidir, ancak böyle bir şansı olmayan çocuklar için KD en iyi tedavi seçeneği olabilir. KD geleneksel olarak miyoklonik, atonik ve Lennox-Gastaut sendromundaki gibi mikst tip nöbetlerin tedavisinde etkilidir fakat fokal nöbetleri de içerecek şekilde nöbet tipleri ile etkinlik arasında istatistiki olarak fark bulunmamıştır (55).

Glukoz transporter-1(GLUT-1) eksikliği sendromu ve piruvat dehidrogenaz eksikliği (PDHD) gibi bazı metabolik hastalıklar için KD birinci seçenektir. Bazı epilepsi sendromlarında ve tuberoskleroziste ise KD erken başlanabilir (56). Önceden KD gelişimin çok kritik bir dönemi olan ve besin yetersizliğinin yüksek risk taşıdığı 2 yaş altındaki çocuklarda kullanılmazken, son zamanlarda epileptik infantlarda KD' in gayet iyi bir şekilde tolere edildiği ve etkili olduğu gösterilmiştir (57).

2016 yılında uluslararası bir konsensüs tarafından infantil epilepsili çocuklarda KD kullanımıyla ilgili bir kılavuz raporlanmıştır (58). KD bazı epilepsi ve genetik sendromlarda özellikle yararlı olmaktadır (Tablo 2.4).

Tablo 2.4. Ketojenik diyetinin yararlı olduğu epilepsi sendromları

- Glukoz transporter protein 1 eksikliği (GLUT-1)
- Piruvat dehidrogenaz eksikliği (PDHD)
- Myoklonik-astatik epilepsi (Doose sendromu)
- Tuberosis sklerosis kompleks

- Rett sendromu
- Ciddi miyoklonik epilepsi (Dravet sendromu)
- İnfantil spazm
- Yalnızca formüla kullanan çocuklar (infant veya enteral beslenen hastalar)
- Mitokondrial hastalıklar
- Glikozenozis tip-5
- Landau-Kleffner sendromu
- Lafora cisim hastalığı

Miyoklonik epilepsiler, infantil dönemin ciddi miyoklonik epilepsisi (Dravet sendromu) ve miyoklonik-astatik epilepsi (Doose sendromu) KD'e iyi yanıt verirler (56). Kortikosteroid ve diğer ilaçlara dirençli olan West sendromunda da KD yararlıdır. Bir çok merkez tarafından KD'in Lennox-Gastaut sendromu, Lafora hastalığı, Rett sendromu, yavaş uykuda status epileptikus (ESES), Landau-Kleffner sendromunda yararlı olduğu gösterilmiştir (59).

2.2.4 Diyet Öncesi Değerlendirme ve Takip

Ketojenik diyet, tecrübeli bir diyetisyen, metabolizma uzmanı ve nörologdan oluşan bir epilepsi merkezinde başlanmalıdır. KD başlanmadan önce değerlendirilmesi gereken parametreler tablo 3'te belirtilmiştir.

Tablo 2.5 Ketojenik diyet öncesi değerlendirme testleri

- Beslenme durumunun değerlendirilmesi
 - o Bazal boy, kilo ölçümü yapılması, boya göre ideal ağırlığın belirlenmesi
 - o Beslenme öyküsü: Üç günlük besin tüketim kaydının değerlendirilmesi, besin tercihleri, besin alerjisi ve intoleransı öyküsü
 - o Diyetin planlanması: infant, oral, enteral veya kombinasyon
 - o KD türünün belirlenmesi Kalori, sıvı miktarı, KD oranının belirlenmesi
 - o Beslenme öyküsüne göre KD'nin düzenlenmesi
- Laboratuvar değerlendirilmesi
 - o Tam kan sayımı
 - o Serum elektrolit düzeyleri
 - o Karaciğer ve böbrek parametreleri
 - o Açlık lipid profili

- o Serum açil karnitin profili
- o Tam idrar tetkiki
- o İdrar kalsiyum/kreatin oranı
- o İdrar organik asit düzeyi
- o Serum aminoasit düzeyleri
- o Antiepileptik ilaç düzeyi (eğer ölçülebiliyorsa)
- Diğer testler
- o Renal ultrason;böbrek taşı varsa nefroloji konsültasyonu
- o EEG
- o Kraniyal MR
- o Epilepsi etiyojisi belirlenememişse BOS analizi
- o Kardiyak hastalık öyküsü varsa ekokardiyografi (EKO)

Klasik KD ilk kez uygulamaya girdiğinde 24 saatlik açlık sonrası uygulamaya başlanmıştır. Ancak yapılan çalışmalarda diyet başlangıcındaki açlık uygulaması uzun dönemde nöbet kontrolüne katkı sağlamadığı ve yan etki riskini arttırdığı için artık uygulanmamaktadır.

Günümüzde klasik KD'ye aşamalı olarak geçiş yapılır. Ketojenik oran 1:1'den başlanarak kademeli olarak 3-4 gün içinde hedeflenen orana ulaşılır. Bu durum gastrointestinal toleransı ve uyumu arttırmaktadır (60). KD'ye aç kalarak başlatılan hastalar ile KD'ye yavaş yavaş başlanan hastalar arasında randomize kontrollü bir çalışma yapılmış ve açlık uygulanmayan hastalarda hipoglisemi, asidoz ve kilo kaybının daha az görüldüğü, kusma açısından fark olmadığı görülmüştür (60). Enteral beslenen çocuklarda özel KD mamaları kullanılır. Ayrıca ketojenik oran dikkate alınarak hazırlanmış blenderize edilmiş diyet listeleri de uygulanabilir.

Ketojenik diyete başlarken hastalar asidoz, kan şekeri ve keton düzeyi açısından takip edilmelidir. Asidoz gelişmesi durumunda 2-3 mEq/kg sodyum bikarbonat kullanılabilir. Kan şekeri her 6-8 saatte bir ölçülmelidir. Eğer kan şekeri 50 mg/dl'nin altına düşerse 15-30 ml meyve suyu içirilip 30-60 dakika içinde tekrar kan şekeri ölçümü yapılmalıdır. Eğer hipoglisemi devam ederse ketojenik oran düşürülmesi ya da kalori artırılması yapılabilir .

Keton düzeyi ölçümü uygulanan merkeze göre değişiklik gösterebilir. İdrar keton düzeyi ölçümü kan keton düzeyi (β -hidroksibütürat) ölçümünden daha az duyarlıdır (61). Aile ve/veya bakıcıların eğitimi çok önemlidir. Uygulama sırasında diyet ile ilgili eğitim verilir. Hastaların diyeti tolere edebilmesi için başlangıç periyodu uzatılabilir. KD başlanırken,

hastanın diyete uyumunu arttırmak için hastaya göre düzenlemeler yapılır. Bazı merkezler KD uygulanması sırasında hastane yatışı yaparken, bazı merkezler KD tedavisine ayaktan başlamaktadırlar.

Klasik KD, 4 birim yağ 1 birim protein+karbonhidrat oranından oluşur. Total enerji yaşa göre alması gerekenin %80 ile %90'ı arasında sınırlandırılır. KD'deki yağ oranı 3:1 oranında düzenlenirse, diyete uyum artmakla birlikte ilk üç aydaki etkinliği azaltabilir (62). Bütün hastalara nütrisyonel eksikliklerin oluşmasını engellemek için karbonhidratsız multivitamin desteğinde bulunulur. Ayrıca bazı merkezlerde uygulanan 2 mg/kg/g'den potasyum sitrat başlanması böbrek taşı riskini azalmaktadır (63).

İhtiyaç duyulması halinde hastalara ek olarak; laksatif, çinko, selenyum, magnezyum, fosfor, karnitin, 1 yaş üstü formül mama ile beslenenlerde tuz başlanılabilir. Ketojenik diyet başlanılan hastalar ilk 3 ay ayda 1, izlemde komplikasyon görülmezse 3 ayda 1 takibe çağrılır. Bir yaş altı çocuklarda ilk kontrol 2. hafta bitiminde yapılabilir. 2 yaş altındaki çocuklarda olası nütrisyonel risk nedeniyle her ay kontrole çağrılır ve kontrolde KD gözden geçirilir. Tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek parametreleri, serum açlık lipit düzeyi, tam idrar tetkiki, kan ve/veya idrar keton düzey ölçümü, idrarda kalsiyum/kreatin ölçümü yapılır.

Dengeli beslenmede vitamin ve mineraller yeterliyken KD'de meyve, sebze, tahıllar ve kalsiyum içeren gıdalar kısıtlanmış olduğundan vitamin ve mineral eklenmesi gereklidir. KD'de kalsiyum ve D vitamini azdır ve epilepsili çocuklarda da D vitamini düzeyleri düşüktür bu nedenle hem D vitamini hem de kalsiyum eklenmelidir (64)

2.2.5 Ketojenik Diyetin Yan etkileri

Metabolik anormalliklere bağlı patolojiler KD'nin minör yan etkileridir. Hiperürisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, amino asit düzeylerinde düşme ve asidoz görülebilir. KD yağlardan zengin olan içeriği gastrik boşalma zamanını uzatarak kusmaya yol açabilir. Bununla birlikte konstipasyon, diyare ve karın ağrısı %12-50 çocukta olabilir (65). Konstipasyon lifli gıdaların az tüketimine bağlı olabilir. KD oranının 3:1 olması 4:1'e göre hastalar tarafından daha iyi tolere edilir(66). Hastaların takibinde hipertrigliseritemi ve hiperkolesterolemi görülebilir (Tablo 4) (67). Nefrolithizis %3-7 çocukta olabilir ve ürik asit, kalsiyum oksalat, kalsiyum fosfat veya mikst tipte olabilir. Potasyum sitrat kullanımı riski azaltabilir. Bununla birlikte tedaviyi sonlandırmak gerekmez ve nadiren litotripsi gerekir (68).KD'in çocuklardaki büyüme üzerindeki etkisi ise net olarak ortaya konamamıştır. Retrospektif bir çalışmada, %86'nın büyümesinin yavaş olduğu bildirilmiştir ve bu etki diyet

anındaki ağırlık, boy ve kalori alımından bağımsızdır (69). Kardiak yan etki olarak kardiyomiyopati ve QT uzunluğu bildirilmiştir. Bunların mekanizması tam bilinmemekle birlikte bir hastada selenyum eksikliğine bağlı kardiyomiyopati bildirilmiştir (70). Uzun süreli dislipideminin damarsal yapılar ve aterom oluşumu üzerine etkisi net olarak açıklanamamıştır. Yapılan bir çalışmada KD ile kolesterol, LDL ve trigliseritler ortalama 12 ay sonra anlamlı derecede artmış olmasına rağmen, karotis intima-media kalınlığı, aorta ve karotis arterlerinin elastikiyeti üzerinde bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (71). Doppler EKO KMP nin saptanması açısından gerekli olabilir. Unsature yağların daha fazla kullanılması, MCT eklenmesi, KD oranının düşük tutulması ve karnitin eklenmesi dislipideminin risklerinden korunmak için yararlı olabilir (38). Hepatit ve pankreatit fatal komplikasyonlardır ve valproat kullananlarda dikkat edilmelidir (72,73). Uzun süreli etkileriyle ilgili çok fazla bilgi olmamakla beraber, kemik kırılması riski vardır. Uzun süre KD veya AEİ kullanan epilepsili çocuklarda kemik mineral dansitometri-DEXA yapılması kemik sağlığı açısından yararlı olabilir.

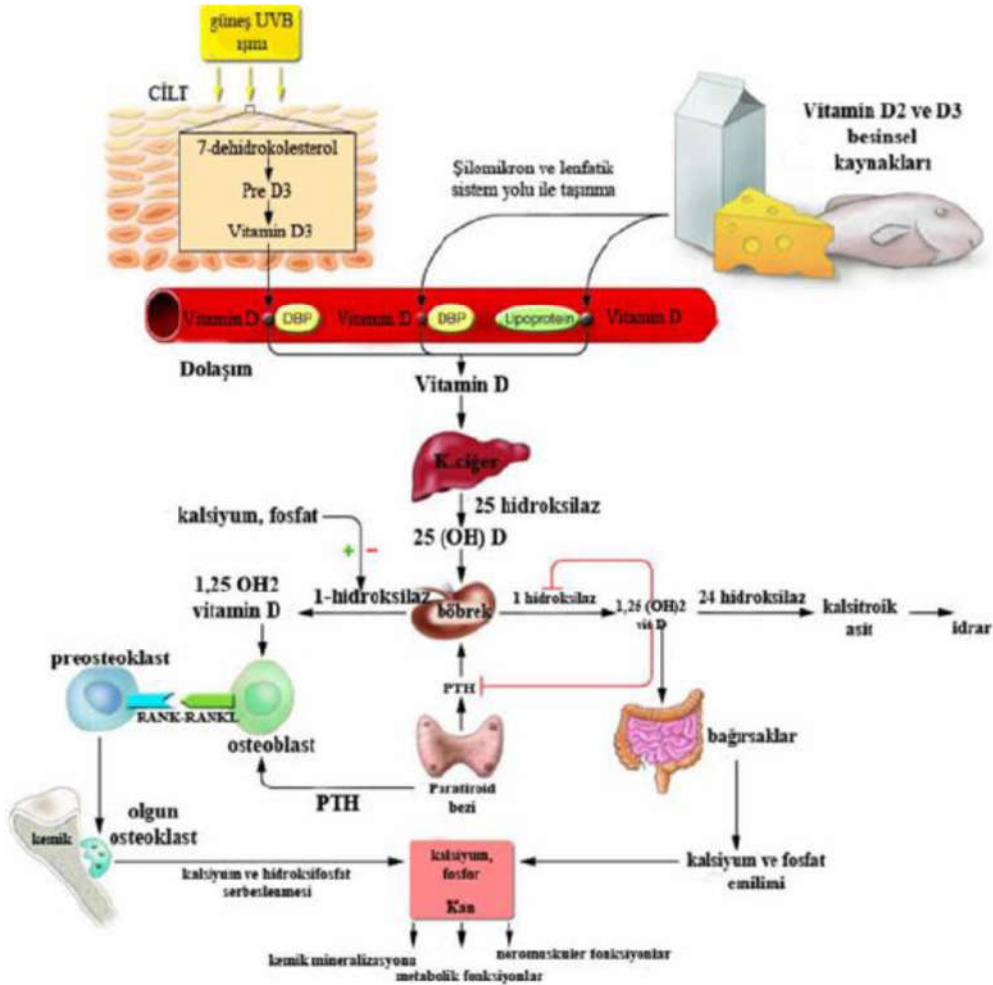
Ketojenik diyetin yan etkileri ve yararları her çocuk için kendi içinde değerlendirilmelidir. Yapılan bir çalışmada, KD uygulanan çocukların %80'inde başlangıçta hafif kolayca tedavi edilebilen yan etkiler görülmüştür. Bunlar kusma, yiyecek reddi ve hipoglisemi şeklindeydi ve %53'ünde meyve suyu verilmesi gibi medikal bir tedavi gerekli olmuştu. Küçük çocuklarda başvuruda yineleyen hipoglisemi şeklinde daha çok yan etki görüldüğü fakat yan etkilerin şiddetiyle 3 ay sonunda nöbet azalması arasında korelasyon saptanmadığı bildirildi (74).

2.3. D Vitamini

D vitamini, kalsiyum ve fosfor metabolizmasında rol oynayan, kemik büyümesi ve minerilizasyonu için gerekli olan, steroid yapılı bir hormondur. D vitamini eksikliğinde çocuklarda rikets, hipokalsemik tetani ve hipofosfatemi gibi sorunlar görülür. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda D vitamininin kemik metabolizmasında oynadığı rollere ek olarak; otoimmünite, Tip 1 ve Tip 2 diyabet gelişimi, glukoz intoleransı, malignite gelişimi, SSS matürasyonu ve kardiyovasküler patolojilerle de ilişkili olduğu gösterilmiştir.

2.3.1 D vitamini sentezi

Vitamin D2 veya ergokalsiferol maya sterol ergosterolünün UV ışınlarına etkisiyle oluşur ve güneşe maruz kalmış mantarlar gibi bitkisel kökenli yiyeceklerde doğal olarak bulunur. Öte yandan, Vitamin D3 veya kolekalsiferol 7-dehidrokolesterolün ultraviyole-b ışınlarının (290-315nm) etkisiyle temel olarak ciltte sentezlenir. D vitamini deriden sentezlenebilmesi için cm² başına en az 18-20 mJ UVB ışını gereklidir (73)



Şekil 2.1. D vitamini sentezi

Ülkemizde yılın sadece dört ayında alınan güneş ışığı Vitamin D sentezi için yetersizdir. Diğer aylarda ise güneş ışığı, D vitamini sentezi açısından yeterli olmaktadır (74). Vitamin D'nin en büyük kaynağı, ilkbahar, yaz ve sonbahar mevsimlerinde sabah 10.00 ile 15.00 arasında insan cildine gelen güneş ışığıdır. Vitamin D, aynı zamanda yağlı balıklar ve balık yağı gibi hayvansal kaynaklı gıdalarda bolca bulunmaktadır. Tüm bu doğal kaynaklardan ayrı olarak Vitamin D2 ve D3 gıda takviyesi şeklinde de alınabilir (75,76). D vitamini yağda eriyen vitamin türüdür ve yağ hücrelerinde depolanmaktadır. İhtiyaç

olduğunda ise dolaşıma salınırlar. Somon balığı, ton balığı, uskumru, maydanoz, yumurta sarısı, süt, brokoli, yeşil soğan ve maydanoz gibi besinler D vitamini yönünden oldukça zengindir. Ancak gıda maddelerinin günlük D vitaminini karşılayacak düzeyde D vitamini içeriği yoktur (77,78).

2.3.2 D vitamini eksikliği

D vitamini durumunun tanımlanmasında tam bir fikir birliği yoktur. Bağırsaklardan ve böbrekten kalsiyumun yeterli miktarda emilimini sağlayarak serum parathormon(PTH) ve serum kemiğe spesifik ALP düzeyini normal aralıkta tutabilen, rikets veya osteomalazi gelişimini önleyen serum D vitamini düzeyi “normal” olarak tanımlanır (79).

Serum 25 OH D vit. düzeyi, dolaşımdaki D vitamini düzeyinin değerlendirilmesinde en iyi göstergedir. Yarılanma ömrü sağlıklı bireylerde 2-3 haftadır. (D vitamininin 1-2 gün ve 1,25 OH D'nin 12-24 saat). Bundan dolayı serum 25 OH D düzeyi, D vitamini durumunu değerlendirmek için kullanılan temel parametredir. Plazma 1,25(OH)D düzeyi, vitamin eksikliği durumlarında normal, hatta yüksek (nadiren düşük) bile saptanabilir. Bu nedenle D vitamini durumunun değerlendirmesinde kullanılmaz. D vitamini eksikliği, yetersizliği, yeterli düzeyi ve toksik düzeyleri belirleyecek sınır değerlerini tanımlamak ve belirlemek güçtür (80,81).

Rikets, osteomalazi ve hipokalsemi ile gelen hastalarda 25 OH D düzeyleri genellikle 10 ng/ml'nin altındadır. ESPGHAN (Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Topluluğu) Beslenme Komitesi 2013 yılı raporu, serum 25 OH D düzeyinin >20 ng/ml ise “D vitamini yeterli”, 25 OH D düzeyi <10 ng/ml ise “ağır D vitamin eksikliği” olarak tanımlamıştır (82).

D vitamini yetersizliğinden en çok iskelet dokusu etkilenmektedir. Özellikle erken dönemde görülen raşitizm ve ileri dönemde görülen osteomalaziye yol açan kemik demineralizasyonu bilinen en önemli olumsuz etkileridir (83). Barsaklarda yeterli Ca emilimi olmazsa PTH düzeyi artar, bu hormon 1-alfa hidroksilaz enzimini stimüle ederek 1,25 hidroksivitamin D3 düzeyini yükseltir. Serum Ca düzeyini normal seviyede tutmak için D vitamininin kemiklerden Ca mobilize edici etkisi ön plana çıkar. Bu nedenle kemiklerdeki mineralizasyon bozulur ve raşitizm ortaya çıkar.

2.3.3 D vitamini ve santral sinir sistemi arasındaki ilişki

D vitamininin santral sinir sistemi üzerine etkisi üzerine çalışmalar hala devam etmektedir. Hayvan çalışmalarında yüksek afiniteli vitamin D reseptörleri beyin dokusunda saptanmıştır. Bunun üzerine insan beyin omurilik sıvısında D vitamini metabolitleri gösterilmiştir (84).

Vitamin D reseptörleri periakvaduktal gri cevher, lateral ventriküller, hipotalamus ve substansia nigranın dopaminerjik nöronlarında saptanmış ve 1 alfa hidroksilaz aktivitesi gösterilmiştir. Bununla birlikte mikroglia gibi nöronal olmayan santral sinir sistemi hücrelerinde de saptanmıştır (85). Ayrıca D vitamininin santral sinir sisteminde otokrin ve parakrin etkileri olduğu da gösterilmiştir (86).

Vitamin D nükleer reseptörü embriyonik beyinde özellikle nöroepitelyum ve proliferasyon bölgelerinde yoğun olarak dağılmaktadır. Steroid yapıları diğer hormonlar gibi beyin hücre büyümesinde etkilidir ve daha embriyojenik dönemde beyin hücrelerindeki vitamin D reseptörlerine etki etmektedirler (87). Prenatal dönemde geçici D vitamini eksikliğine bağlı beyin gelişimi olumsuz etkilenmektedir. Lateral ventrikül genişliği, diferansiyasyon gecikmeleri görülmektedir (88). Kord kanında 25 hidroksivitamin D düzeyinin <25 nmol/L olması ile 18. ay ve 4. yaşta baş çevresi küçüklüğü arasında ilişki saptanmıştır (89).

D vitamini nöroprotektif etkisini büyüme faktörleri üretimi, salınımı, nöromediatör sentezi, hücre içi kalsiyumun düzenlenmesi ve beyin dokularını oksidatif hasardan koruyarak göstermektedir. Sinir büyüme faktör düzeylerini artırarak nöron farklılaşmasına katkıda bulunur (90).

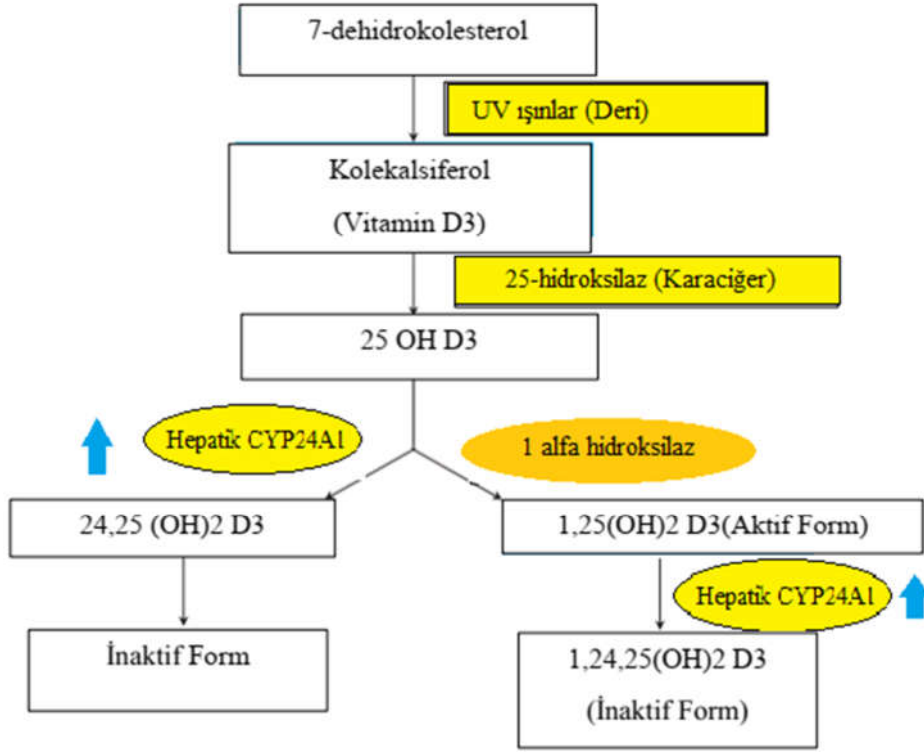
Düşük D vitamini seviyeleri otizm, şizofreni, depresyon, Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı gibi birçok nöropsikiyatrik durum ile ilişkilendirilebilmektedir. D vitamininin travmatik beyin hasarı sonrası nöroinflamasyonu azaltıcı etkisi gösterilmiştir (91).

Düşük D vitamini düzeyleri ile epilepsi arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (92). D vitamininin antikonvülzan etkiye sahip olduğu düşünülmektedir (93). D vitamini ile yenidoğan nöbetleri arasında bir ilişki olduğu ve D vitamini desteği ile nöbet kontrolü sağlandığı bildirilmiştir (94).

2.3.4 D vitamini ve Ketojenik diyet

D vitamininin santral sinir sistemi üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle dirençli epilepsili çocuklarda D vitamini eksikliğini önlemek amaçlanır. Dirençli epilepsili hastaların kullandıkları çoklu antiepileptik tedaviler karaciğer enzim induksiyonu yaparak D vitamini

metabolizmasını hızlandırır. Bununla birlikte bazı antiepileptikler D vitaminin absorpsiyonunu bozar. Bu nedenlerle bu hastalarda D vitamini eksikliğine yatkınlık görülür (96,97).



Şekil 2.2. Antiepileptik ilaçların D vitamini metabolizması üzerine etkileri

Ketojenik diyetle asidoz kemik mineral içeriğinin kaybında önemli bir role sahiptir. Özellikle asidik AEİ (topiramid, zonisamid) kullanan hastalarda alkalize ilaç kullanımını gerektirecek düzeyde asidoz görülmektedir. Keton cisimleri asidiktir, buna rağmen kan pH'sı KD'te genellikle normaldir. Bikarbonatın yetersiz üretimi veya ihtiyacının artmasıyla ilişkili olarak KD uygulanan hastaların çoğunda serum bikarbonatı sıklıkla normalin altındadır. Asidozun lineer büyüme üzerine de etkisi olabilir. Hem asidoza neden olan AEİ'lerin kullanımı hem de KD ile büyüme geriliği bildirilmiştir (96).

Berqvist ve ark.(64) 2008 yılında ketojenik diyetin kemik sağlığı üzerine etkisini araştırmış ve diyet başlangıcında aynı bölgedeki sağlıklı çocuklara benzer şekilde hastaların 25 OH D vitamini düzeyini %4'ünde düşük (11ng/dL) %55'inde yetersiz (32 ng/dL)

saptamıştır. Sonrasında bu hastaların kontrollerinde D vitamin düzeyinde azalma olduğunu gözlemlemişlerdir.

Ketojenik diyetle D vitamini yetersizdir. Bu nedenle protokole günlük ihtiyacın %200 ü D vitamini ve 500 mg kalsiyum eklenmesi önerilmektedir. Bununla birlikte KD başlanan hastaların %5-10 unda gözlenen böbrek taşı gelişimi nedeniyle kalsiyum alımları kısıtlanmaktadır. Bu durum hastaların kemik gelişimini olumsuz yönde etkilemektedir. (95)

J. Hahn ve arkadaşları 1979 yılında yaptıkları çalışmada ketojenik diyet alan hastaların 25 OH D vit, Ca düzeylerini düşük; ALP, PTH düzeylerini yüksek saptamışlardır. Bu hastalarda aynı zamanda üriner Ca atılımında azalma, idrar hidroksiprolin düzeyinde artış ve kemik kütlelerinde azalma olduğunu saptamışlardır. Tedavi dozunda D vitamini uygulanması sonucunda (5000 IU/gün) hastaların ortalama kemik kütlesi 12 aylık bir süre içinde % 8.1 ± 0.9 (P <0.001) artmıştır. Bu sonuçlar, ketojenik diyetin ve antikonvülsan ilaç tedavisinin kemik kitlesi üzerinde ilave zararlı etkilere sahip olduğunu göstermektedir. Bu etkiler kısmen D vitamini tedavisi ile geri dönüşümlüdür (97). Bu çalışmada KD alan dirençli epilepsili hastalardaki kemik metabolizma bozukluğu ve D vitamini düşüklüğünü açıklamak için 2 hipotez öne sürülmüştür. Antiepileptik ilaçların D vitamini ile 25 OH D vit. arasında hepatik dönüşümünü engellediği, D vit ve 25 OH D vit.'nin polar, biyolojik olarak aktif olmayan ürünlere dönüşmesini hızlandıran hepatik mikrozomal enzim sistemlerinin indüklenmesi veya direkt olarak D vitamininin hepatik 25-hidroksilasyonunu engelleyerek oluştuğunu öne sürmüşlerdir (97). Uzun süreli AEİ kullanan hastalarda D vit eksikliği görülmesi bu hipotezi desteklemektedir.

Dirençli epilepsi hastalarında kemik sağlığı zaten kötüyken özellikle BMI düşük olan küçük yaşlarda ve yürüyemeyen çocuklarda KD progresif olarak kemik mineral içeriğinde azalmaya neden olmaktadır (98).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Yöntemi ve Örneklem

Çalışmamıza, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi polikliniğine başvuran dirençli epilepsi tanısı olan hastalar alınmıştır. Çalışma, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nda onaylandıktan (Onay tarihi: 20.06.2019) sonra başlatıldı.

3.2. Yöntem

Çalışmaya dahil edilen hastaların medikal bilgileri hasta kayıt formlarına kaydedilmiştir. Bu bilgiler daha sonra elektronik programa istatistiksel veriyi çözümlemek üzere aktarılmıştır. Hastaların yaşı, cinsiyeti, ketojenik diyet alıp almadığı, epilepsi tipi, nöbetin tipi, etyolojik tanısı, nöbetin başlama yaşı, kullandığı antiepileptik ilaçların sayısı ve çeşidi, EEG ve MR bulguları, ambulasyon durumu, 25 OH D vitamini, ALP, Ca, P, Mg düzeyleri ve tetkiklerin yapıldığı mevsim kaydedilmiştir.

Mart-Ağustos ayları arası ilkbahar-yaz, Eylül-Şubat ayları arası sonbahar-kış olarak alınmıştır.

Dirençli epilepsi nedenli takip edilen hastalar ketojenik diyet alanlar ve almayanlar olarak gruplandırılmıştır. Ketojenik diyetin D vitamini üzerine etkisinin retrospektif olarak araştırılması planlanmıştır.

Çalışmamızdaki biyokimyasal parametreler Abbott c16000 marka cihazla ve turbidimetrik yöntemle çalışılmıştır. 25 OH D vitamini ise hastanemiz hormon laboratuvarında Abbott i2000 marka cihazla Chemiflex adı verilen tetkik protokolleri ile CMIA teknolojisi kullanılarak çalışılmıştır. ESPGHAN (Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Topluluğu) Beslenme Komitesi 2013 yılı raporuna göre serum 25 OH D düzeyinin <20 ng/ml ise “D vitamini eksikliği”, 25 OH D düzeyi <10 ng/ml ise “ağır D vitamin eksikliği” olarak tanımlamıştır (82).

3.3. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. (Onay tarihi-protokol no: 20.06.2019-2019/296)

3.4. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

Hastanemiz Çocuk Nörolojisi polikliniğinde 2009-2019 yılları arasında Dirençli Epilepsi tanısıyla takip edilen hastalar (sadece antiepileptik alan) ve en az 3 ay süreyle ketojenik diyet tedavisi uygulanmış dirençli epilepsili hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.5. Çalışmadan dışlama kriterleri

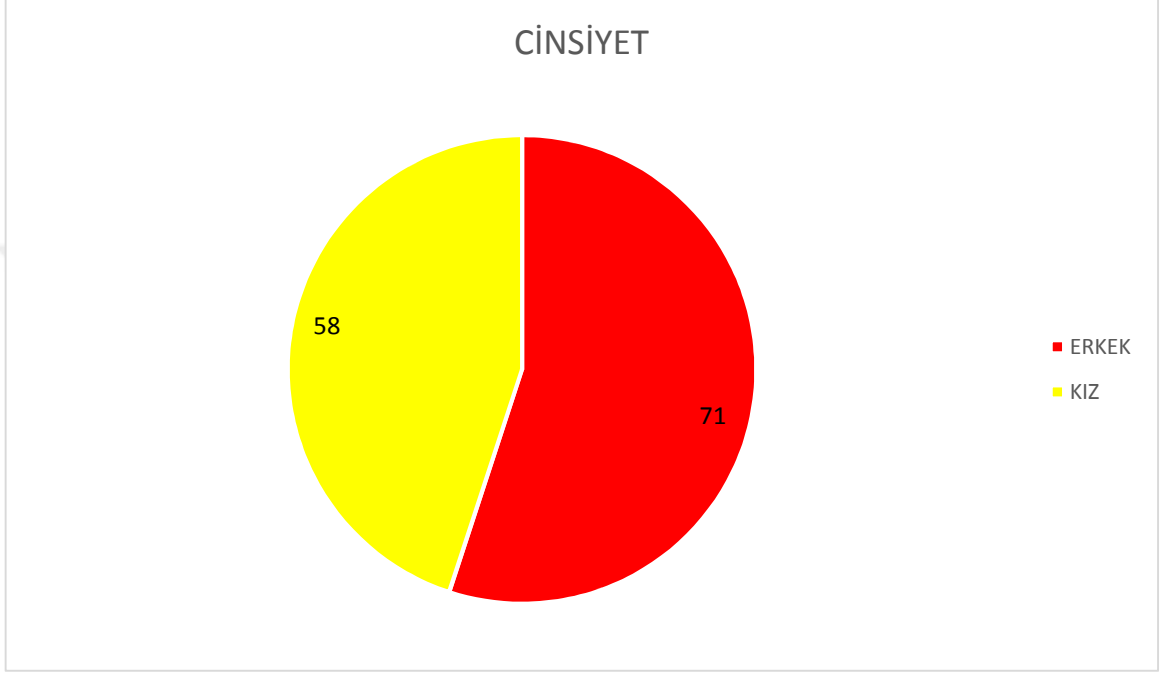
Herhangi bir nedenle takipten çıkarılan veya laboratuvar tetkikleri eksik olan olgular çalışmadan dışlanmıştır. D vitamini profilaksisi kullanan hastalar haricinde tedavi dozunda D vitamini kullanan olgular çalışmadan dışlanmıştır.

3.6. Araştırma Verilerinin Değerlendirilmesi

Araştırma sonucunda elde edilen veriler SPSS 22.0 programında değerlendirilmiştir. Çalışma verileri için mutlak ve yüzde sayıları gösteren çizelgeler hazırlanmış ve gerekli yerlerde aritmetik ortalamalar alınmış, istatistiksel analiz olarak ki-kare testi ve gerektiğinde bağımsız örneklem student t testi v kullanılmıştır. Sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma veya median (minimum-maksimum) değerler ile özetlenmiştir.

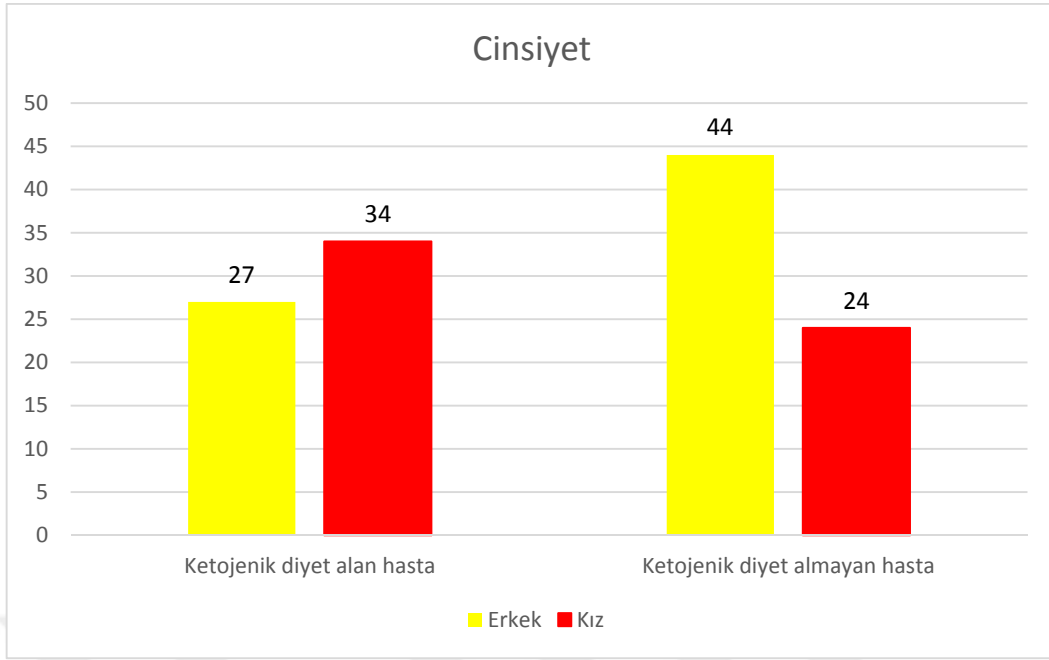
4. BULGULAR

Çalışmaya dirençli epilepsi tanısı olan ve ketojenik diyet alan 61 hasta; dirençli epilepsi tanısı olan ve ketojenik diyet almayan 68 hasta olmak üzere toplam 129 hasta dahil edildi. Total hasta grubunun 71'i (% 55), erkek 58'i (% 45) kızdı.



Şekil 4.1. Çalışmaya katılan tüm hastaların cinsiyet dağılımları

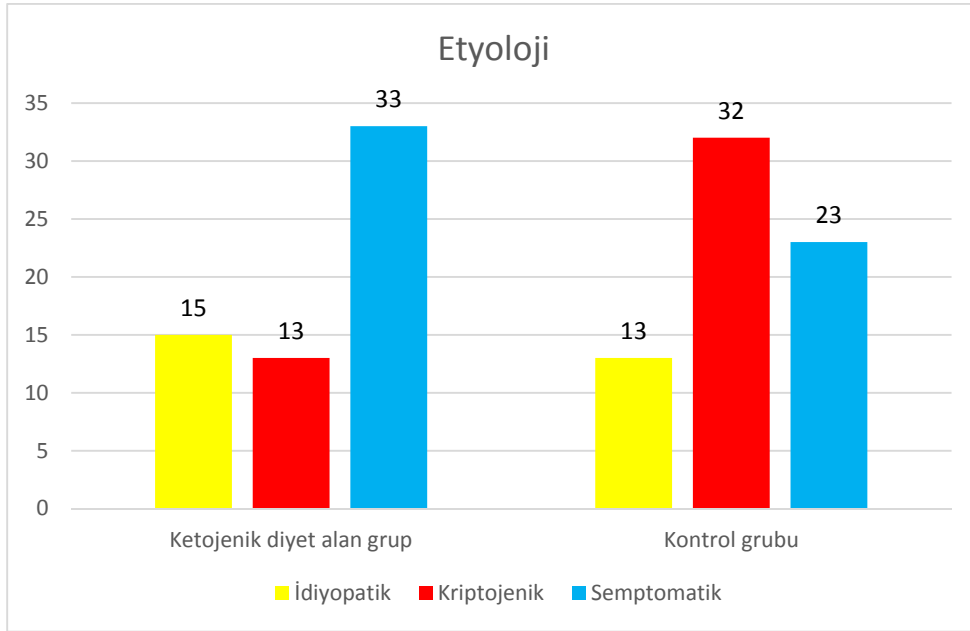
Ketojenik diyet alan hasta grubunda hastaların 27'si erkek (% 44,3), 34'ü kız idi (%55,7). Kontrol grubu olarak seçilen ketojenik diyet almayan dirençli epilepsili olgularının ise 44'ü erkek (% 64,7) 24 ü kız idi (% 35,3).



Şekil 4.2. Hastaların alt gruplarının cinsiyete göre dağılımları

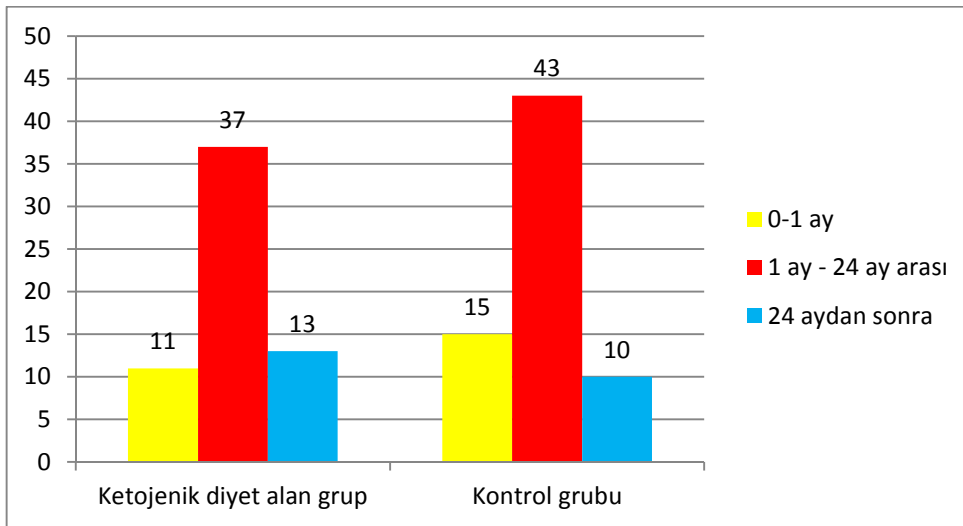
Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ortalama yaşı $7,03 \pm 7,06$ (min-max 1 ay-18 yaş) olarak saptandı. Ketojenik diyet alan hasta grubunda $6,4 \pm 4,2$, almayan grupta ise $7,7 \pm 4,9$ idi. Hasta grupları arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,076$).

Ketojenik diyet alan hasta grubunda hastaların etyolojik tanısına göre sınıflama yapıldığında hastaların 15'i idiyopatik (% 24,6), 13'ü kriptojenik (% 21,3), 33'ü semptomatik hasta grubundaydı (%54,1). Ketojenik diyet almayan kontrol grubundaysa hastaların 13'ü idiyopatik (% 19,1), 32'si kriptojenik (% 47,1), 23'ü semptomatik hasta grubundaydı (% 33,8). Kriptojenik epilepsi diyet almayanlarda; semptomatik epilepsi ise diyet alanlarda anlamlı olarak daha yüksek izlenmiştir. ($p=0,008$)



Şekil 4.3. Hastaların etyolojik tanıya göre sınıflaması

Ketojenik diyet alan grupta hastaların 11'i (%18) ilk nöbetini yenidoğan döneminde, 37'si 1– 24 ay arasında (% 60,7) 13'ü ise 24 aydan sonra geçirmişti (%21,3). Diyet almayan grupta 15'i yenidoğan döneminde (% 22,1) 43'ü 1 -24 ay arası (% 63,2) 10'u ise 24 aydan sonra geçirmişti (% 14,7). Özellikle dış merkezden yönlendirilen hastalarda hastaların özgeçmişlerinde ilk nöbetin geçirilme yaşı net olarak bilinmediğinden ortalama değer hesaplanamamıştır.



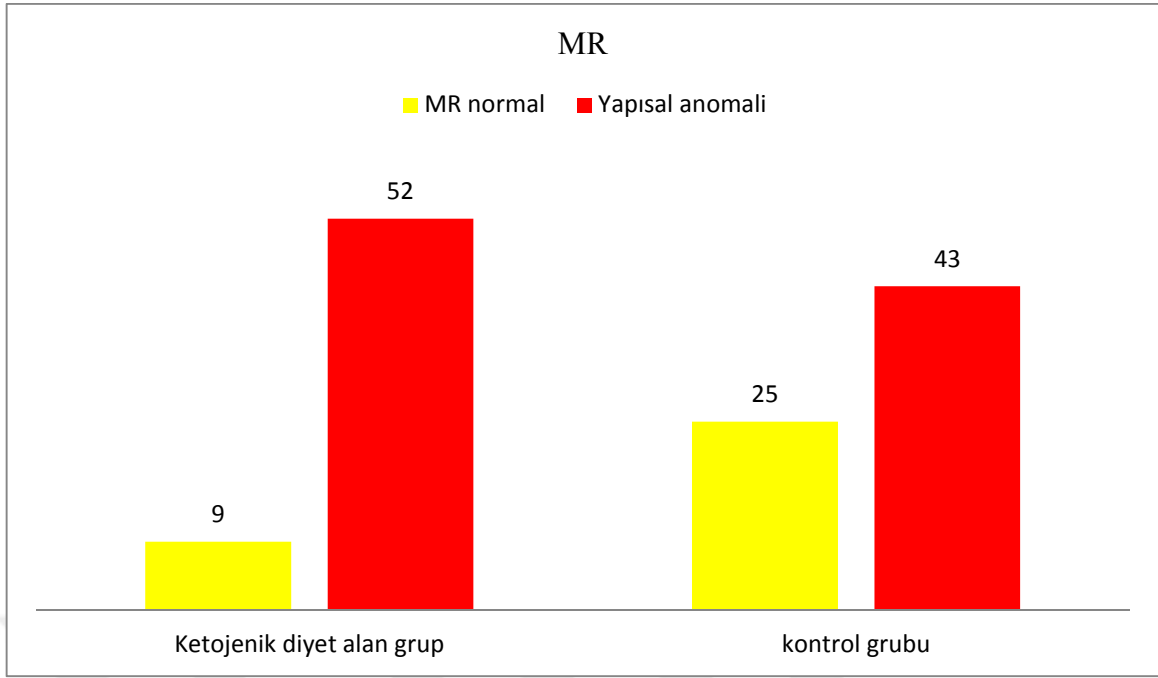
Şekil 4.4. Hastaların ilk nöbetlerini geçirme yaşları

	Diyet alan grup n(%)	Kontrol grubu n(%)	P değeri
Hipsaritmi	4(6,6)	4(5,9)	0,579
Burst supresyon	2(3,3)	3(4,4)	0,552
Fokal	21(34,4)	25(36,8)	0,463
Jeneralize	16(26,2)	27(39,7)	0,229
Multifokal	18(29,5)	9(13,2)	0,004

Tablo 4.1. Hastaların EEG anormallikleri

Elektorencefalografi bulguları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark gözükme de ($p=0,199$); alt grupları değerlendirdiğimizde ketojenik diyet alan grupta multifokal eeg anormalliği anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,004$).

Ketojenik diyet alan hastaların 52'sinin (%85,2) MR görüntülemelerinde yapısal anomali tespit edilirken, 9'(%14,8) unun MR görüntülemelerinde patoloji saptanmadı. Kontrol grubunda ise hastaların 43'ünün (%63,2) MR görüntülemelerinde yapısal anomali saptanırken hastaların 25'inin (%36,8) MR görüntülemelerinde patoloji saptanmadı. Ketojenik diyet alan grubun MR sonuçlarında yapısal anomali görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla saptandı ($p=0,004$).



Şekil 4.5. Hastaların MR bulguları

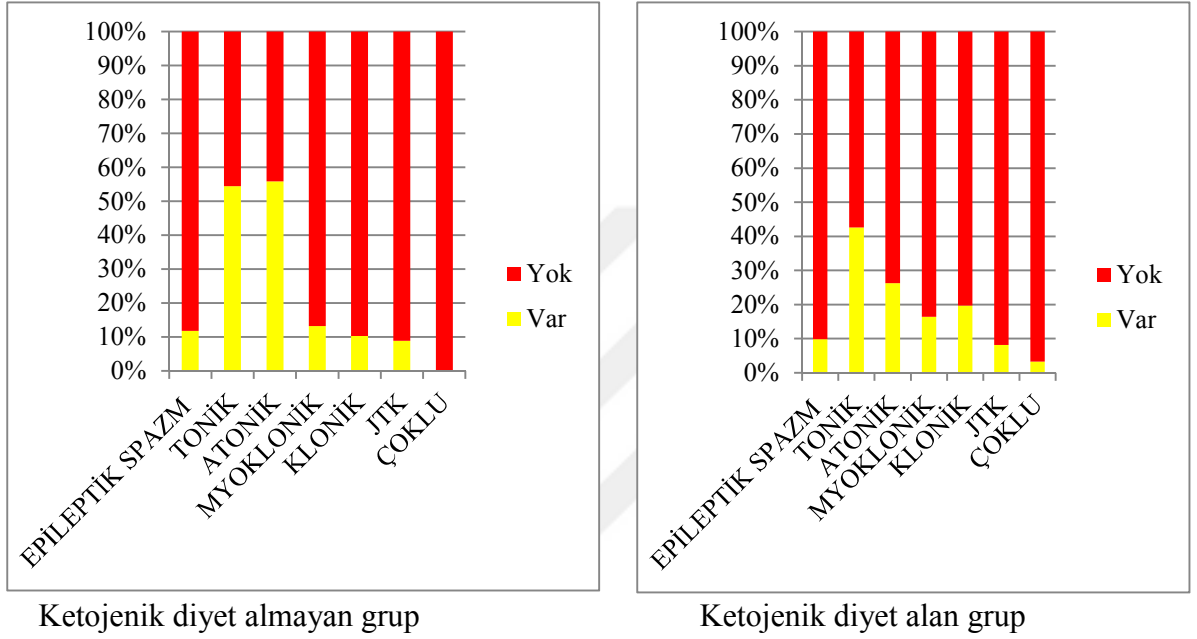
Çalışmamızdaki hastaların ambulasyon durumu oturma, yürüme, konuşma, yutma fonksiyonlarına göre değerlendirildi. Ketojenik diyet alan grupta hastaların 25'i mobil (%41), 36'sı (%59) ise immobil olarak değerlendirildi. Kontrol grubunun ise 30'u mobil (%44,1), 38'i immobildi (%55,9). İki grup arasında anlamlı farklılık bulunamadı ($p=0,428$).

	Diyet alan grup n(%)	Kontrol grubun n(%)
Mobil	25 (41)	30 (44,1)
İmmobil	36 (59)	38 (55,9)

Tablo 4.2.Hastaların ambulasyon durumları

Ketojenik diyet alan hastaların takiplerinde 43'ünde (% 70,4) tek tip 16'sında (%26,2) iki farklı tipte, 2'sinde (% 3,2) 3 veya daha fazla tipte nöbet görüldüğü saptandı. Kontrol grubunda ise 39'unda(%57,3) tek tipte, 29'unda (% 42,6) ise 2 farklı tipte nöbet görüldüğü saptandı. Hastaların nöbet sınıflaması takip formlarında güncel sınıflama kullanılmadığından eski sınıflamaya göre yapılmıştır.

Ketojenik diyet alan grupta hastaların 6'sında(%9,8) epileptik spazm, 26'sında(%42,6) tonik, 16'sında(%26,2) atonik, 10'unda(%26,4) myoklonik, 12'sinde(%19,7) klonik, 5'inde(%8,2) jeneralize tonik klonik, 2'sinde(% 3,3) çoklu nöbet tipi gözlemlendi. Kontrol grubunda ise 8'inde (%11,8) epileptik spazm, 37'sinde(%54,4) tonik, 30'unda(%44,1) atonik, 9'unda(%13,2) myoklonik,7'sinde(%10,3) klonik, 6'sında (%8,8) jeneralize tonik klonik nöbet tipi gözlemlendi. Atonik tipte nöbetler ketojenik diyet alan grupta anlamlı olarak az görüldüğü saptandı(p=0,026)



Şekil 4.6. Hastalarda görülen nöbet tipleri

Ketojenik diyet alan grupta hastaların 3'ü tekli(% 4,9), 31'i ikili (% 50,8), 19'u üçlü (%31,1), 8'i dört veya daha fazla antiepileptik kullanmaktaydı(%13,1). Kontrol grubundaysa hastaların 33'ü ikili(%48,5), 33'ü üçlü(%48,5), 2'si dört veya daha fazla antiepileptik kullanmaktaydı(% 2,9). Ketojenik diyet alan grupta, dört veya daha fazla antiepileptik kullanımı anlamlı ölçüde daha fazlaydı (p=0,018).

	Diyet alan grup n(%)	Kontrol grubun n(%)
Tekli	3 (4,9)	0 (0)
İkili	31 (50,8)	33 (48,5)
Üçlü	19 (31,1)	33 (48,5)
Dört veya daha fazla	8(13,1)	2 (2,9)

Tablo 4.3. Hastaların kullandıkları antiepileptik sayıları

Çalışmamıza alan hastaların kullandığı antiepileptik ilaçlar aşağıdaki tabloda verilmiştir.

		Diyet almayan grup n(%)	Diyet alan grup(%)	P değeri
Fenobarbital	Var	13-%19,1	13-21,3%	0,463
	Yok	55-%80,9	48-%78,7	
Valproat	Var	36-%52,9	35-%57,4	0,371
	Yok	32-%47,1	26-%42,6	
Klonazepam	Var	5-%7,4	8-%13,1	0,214
	Yok	63-%92,6	53-%86,9	
Vigabatrin	Var	6-%8,8	3-%4,9	0,303
	Yok	62-%91,8	58-%95,1	
Okskarbazepin	Var	11-%16,2	6-%9,8	0,212
	Yok	57-%83,8	55-%90,2	
Zonisamid	Var	3-%4,4	0-%0	0,143
	Yok	65-%95,6	61-%100	
Klobazam	Var	13-%19,1	25-%41	0,006
	Yok	55-%80,9	36-%59	
Topiramet	Var	16-%23,5	14-%23	0,553
	Yok	52-%76,5	47-%77	
Sultiamisin	Var	1-%1,5	0-%0	0,527
	Yok	67-%98,5	61-%100	
Lamotrijin	Var	5-%7,4	4-%6,6	0,569
	Yok	63-%92,6	57-%93,4	
Levetirasetam	Var	54-%79,4	38-%62,3	0,025
	Yok	14-%20,6	23-%37,7	
Lakozamid	Var	1-%1,5	4-%6,6	0,151
	Yok	67-%98,5	57-%93,4	
Primidon	Var	0-%0	2-%3,3	0,222
	Yok	68-%100	59-%96,7	
Fenitoin	Var	0-%0	2-%3,3	0,222
	Yok	68-%100	59-%96,7	

Karbamazepin	Var	6-%8,8	1-%1,6	0,076
	Yok	62-%91,2	60-%98,4	
Etosüksimid	Var	2-%2,9	0-%0	0,276
	Yok	66-%97,1	61-%100	

Tablo 4.4. Hastaların kullandıkları antiepileptiklerin dağılımları

Hastaların kullandıkları antiepileptik ilaçlara bakıldığında ketojenik diyet alan grupta en sık kullanılan ilaçlar sırasıyla levetirasetam(% 62,3) valproat(57,4) ve topiramattı(%23). Kontrol grubunda ise en sık kullanılan ilaçlar sırasıyla levetirasetam (%79,4) valproat(%52,9) topiramattı(23,5).Ketojenik diyet almayan grupta levetirasetam kullanan hasta sayısı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(p=0,025). Ketojenik diyet alan grupta klobazam kullanan hasta sayısı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(p=0,006).

Ketojenik diyet alan grupta kalsiyum(Ca) değeri $9,6 \pm 0,4$ mg/dl, fosfor(P) $5,0 \pm 0,9$ mg/dl, magnezyum (Mg) $1,9 \pm 0,2$ mg/dl, alkalen fosfataz(ALP) $157,9 \pm 61,2$ IU/L, 25 hidroksi D vitamini(25 OH D vit) düzeyi $18,9 \pm 8,9$ µg/L olarak saptandı. Kontrol grubunda Ca değeri $9,6 \pm 0,4$ mg/dl, P $5,2 \pm 0,7$ mg/dl, Mg $2,1 \pm 0,2$ mg/dl, ALP $191,9 \pm 51,8$ IU/L, 25 OH D vit düzeyi $23,2 \pm 12,01$ µg/L olarak saptandı. Ca, P, ALP, 25 OH D vit düzeyleri arasında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Mg değeri ketojenik diyet alan grupta anlamlı olarak düşük saptandı(p=0,042)

	Diyet alan grup	Kontrol grubu	P değeri
Ca (mg/dl)	9,6±0,4	9,6±0,4	0,321
Fosfor (mg/dl)	5,0±0,9	5,2±0,7	0,734
Mg (mg/dl)	1,9±0,2	2,1±0,2	0,042
ALP (IU/L)	157,9±61,2	191,9±51,8	0,135
D-vit (µg/L)	18,9±8,9	23,2±12,01	0,262

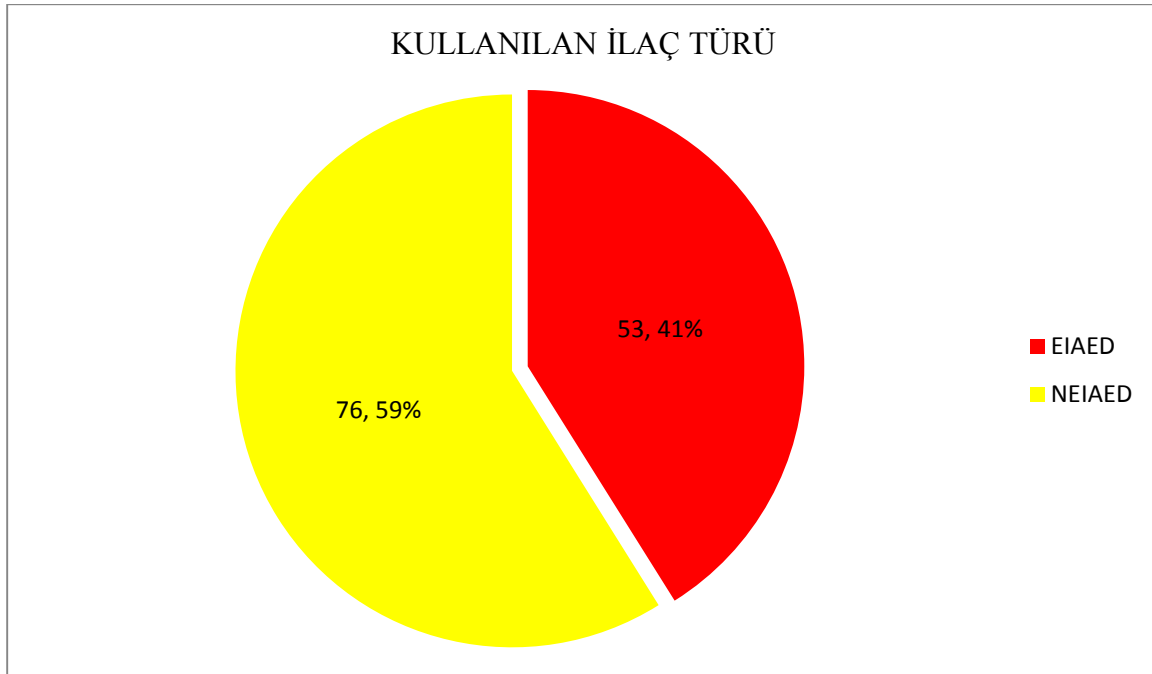
Tablo 4.5. Hastaların laboratuvar değerleri

Tüm hastaların mevsimlere göre laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında ilkbahar ve yaz aylarında Ca $9,66 \pm 0,44$ mg/dl, P $5,1 \pm 0,83$ mg/dl, Mg $2,02 \pm 0,18$ mg/dl, ALP 178 ± 58 IU/L, 25 OH D vit $23,2 \pm 12,1$ µg/L olarak saptandı. Sonbahar ve kış aylarında ise aylarında Ca $9,55 \pm 0,42$ mg/dl, P $5,07 \pm 0,7$ mg/dl, Mg $1,99 \pm 0,23$ mg/dl, ALP 172 ± 60 IU/L, 25 OH D vit $18,2 \pm 8,02$ µg/L olarak geldi. Laboratuvar değerleri arasında mevsimlere göre anlamlı fark saptanmadı.

	İlkbahar/Yaz	Sonbahar/Kış	P değeri
Ca (mg/dl)	$9,66 \pm 0,44$	$9,55 \pm 0,42$	0,988
Fosfor (mg/dl)	$5,1 \pm 0,83$	$5,07 \pm 0,7$	0,680
Mg (mg/dl)	$2,02 \pm 0,18$	$1,99 \pm 0,23$	0,395
ALP (IU/L)	178 ± 58	172 ± 60	0,590
D-vit (µg/L)	$23,2 \pm 12,1$	$18,2 \pm 8,02$	0,128

Tablo 4.6. Hastaların laboratuvar değerlerinin mevsimlere göre ortalamaları

Hastaların 53'ü (%41,08) karaciğer enzim indüksiyonu yapan (EİAED) ilaç, 76 sı (% 58,92) karaciğer enzim indüksiyonu yapmayan ilaç (NEİAED) kullanmaktaydı.



Şekil 4.7. Karaciğer enzim indüksiyonu yapan ilaç kullanma durumlarına göre hasta dağılımları

Karaciğer enzimlerinin indükleyen ve indüklemeyen antiepileptik ilaç kullanan hastalarda Ca, P, Mg, ALP, 25 OH D vit Açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,587, p=0,704, p=0,381, p=0,719, p=0,066).

	Enzim indükleyen AEİ	Enzim indüklemeyen AEİ	P değeri
Ca (mg/dl)	9,56 + 0,47	9,65 + 0,41	0,587
Fosfor (mg/dl)	5,10 + 0,87	5,08 + 0,73	0,704
Mg (mg/dl)	2,01 + 0,24	2,0 + 0,18	0,381
ALP (IU/L)	176,7 + 56,6	175,2+ 60,5	0,719
D-vit (µg/L)	22,0 + 60,5	20,6 + 9,05	0,066

Tablo 4.7. Karaciğer enzim indüksiyonu yapan ilaçların kullanımına göre laboratuvar değerleri

Ketojenik diyet alan hastaların 35'inde (%57,4), ketojenik diyet almayan kontrol grubunun ise 25'inde (%36,8) D vitamini eksikliği (<20 µg/L) saptandı. Ketojenik diyet alan grupta D vitamini eksikliği anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,015).

D vitamini eksikliği	Diyet alan grup n (%)	Kontrol grubu n (%)	P değeri
Var	35(%57,4)	25(%36,8)	0,015
Yok	26(%42,6)	43(%63,2)	

Tablo 4.8. D vitamini eksikliği görülen hastaların dağılımı

Ketojenik diyet alan hastaların 7 sinde (%11,5) ketojenik diyet almayan kontrol grubunda ise 9 unda (% 13,2) ağır D vitamini eksikliği (<10 µg/L) saptandı. Ketojenik diyet alan grupla kontrol grubu arasında ağır D vit. eksikliği görülmesi açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,487).

Ağır D vitamini eksikliği	Diyet alan grup n	Kontrol grubu n	P değeri
Var	7(%11,5)	9(%13,2)	0,487
Yok	54(%88,5)	59(%86,8)	

Tablo 4.9. Ağır D vitamini eksikliği görülen hastaların dağılımı

5. TARTIŞMA

Epilepsi, tekrarlayıcı nöbetlerle giden çocukluk yaş grubunda santral sinir sistemine ait sık görülen nörolojik hastalıklardan biridir (99). Dirençli epilepsi, hastaların yaşam kalitesini ciddi oranda düşürmekle birlikte depresyon, düşük okul başarısı ve davranış bozukluğu gibi psikiyatrik sorunların da kaynağıdır (100). Dirençli epilepsi kontrol altına alınamayan nöbetlere bağlı kardiyak aritmi, böbrek yetmezliği, beyin ödemi, elektrolit dengesizliği, nedeni bilinmeyen ani ölüm ve dirençli status epileptikus gibi morbidite ve mortalitesi yüksek sorunlara neden olmaktadır (101).

2006 yılında Aithala ve ark. (35)'nin 550 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada dirençli epilepsi tanımı için; “en az üç antiepileptik ilacı tek tek veya kombine şekilde kullanan ve 2 yıl boyunca takip edilen, her ay en az bir nöbet geçiren hastalar” ifadesi kullanılmıştır. Literatürde, uygun doz ve etkili tedaviye rağmen hastaların yaklaşık %10 ile %30'unun nöbet kontrolü sağlanamadığı için dirençli epilepsi olarak kabul edildiği görülmektedir (35). Berg ve arkadaşlarının 500 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada dirençli epilepsi oranı %15,2 olarak bulunmuştur (101). 2001 yılında 613 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada ise dirençli epilepsi oranı %13,3 olarak bulunmuştur (34). Literatürde bulunan çalışmalarda dirençli epilepsi insidansı açısından farklı oranlar saptanmasının temel nedeni, dirençli epilepsi tanımının net yapılamamış olması ve farklı kriterlerin temel alınmasıdır.

Çalışmamızda maksimum dozda ve uygun şekilde, iki veya daha fazla sayıda antiepileptik ilaç kullanan ve son bir yıl içinde en az bir nöbet geçiren hastalar dirençli epilepsi hastası olarak kabul edildi. Nöbet nedeniyle acil servise başvuran ve burada müdahale edildiği sırada verilen AEİ'lar hastaların kullandıkları ilaçlar arasında sayılmamıştır.

Dirençli epilepsi hastaları için tedavi seçenekleri sınırlıdır. Hastaların bazıları için beyin cerrahisi bir seçenek olabilirken, son on yıl içinde ketojenik diyet kullanımı diğer bir seçenek olarak yaygınlaşmıştır. 2002 yılından beri Ulusal Klinik Mükemmellik Enstitüsü (NICE) çocuklarda ve yetişkinlerde epilepsi tanısı ve yönetimi ile ilgili kılavuzlar yayınlamaktadır. Kılavuzlar, ilaca dirençli epilepsi hastası çocukların tedavisinde ketojenik diyetin de göz önünde bulundurulabileceğini belirtmektedirler.

Literatürde dirençli epilepsinin erkeklerde daha sık olduğu bildirilmektedir (102). 2008 yılında Pakistan'da 442 hastanın alındığı bir çalışmada dirençli epilepsinin erkeklerde

daha fazla olduğu saptanmıştır (103). Çalışmamızda hastaların cinsiyet açısından dağılımına bakıldığında tüm hastaların 58'i (%45) kızlardan, 71'i (%55) erkeklerden oluşmaktaydı. KD alan hasta grubunda hastaların 27'si erkek (% 44,3) 34'ü kız idi (%55,7). Kontrol grubu olarak seçilen KD almayan dirençli epilepsili olguların ise 44'ü erkek (% 64,7) 24'ü kız idi (% 35,3). KD alan hasta grubunda kız cinsiyet daha yüksek bulunmuştur. (p=0,02)

Epilepsi tiplerine göre vakaların irdelendiği çalışmalara bakıldığında Berg ve arkadaşlarının 83 dirençli epilepsili hastayı aldıkları çalışmada hastaların %52,2'sinin semptomatik tip epilepsi grubuna girdiği bulunmuştur (104). Chawla ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada dirençli epilepsi grubunda semptomatik epilepsi etyolojisi %80 oranında saptanmıştır (31). Bizim çalışmamızda ketojenik diyet alan grupta literatürle uyumlu olarak hastaların %54,1'inde semptomatik epilepsi saptanmıştır. Kontrol grubunda ise kriptojenik epilepsi %47,1 ile en sık görülen epilepsi tipi olarak bulunmuştur. Tüm hasta grubuna bakıldığında semptomatik epilepsi, literatürle uyumlu olarak en sık görülen epilepsi tipi olarak saptanmıştır. Kriptojenik epilepsi kontrol grubunda, semptomatik epilepsi ise ketojenik diyet alan grupta istatistiksel olarak daha fazla saptanmıştır (p=0,008). Ketojenik diyet almayan dirençli epilepsili hastalarda kriptojenik epilepsi oranının yüksek olması literatürle uyumlu değildir.

Literatüre bakıldığında nöbet başlangıç yaşını, dirençli epilepsi için risk faktörü olarak gören çalışmalar mevcuttur. Karen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, nöbetin 1 yaşından önce başlaması dirençli epilepsi açısından risk faktörü olarak bulunmuştur (106). 76 dirençli epilepsi hastası üzerinde yapılan çalışmada, vakaların yarısından fazlasının (%52,6) ilk nöbetini 1 yaşından önce geçirdiği görülmüştür (101). Ohtsuka ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, dirençli epilepsi hastalarında ilk nöbetin 1 yaşın altında görülme oranı %53 olarak bulunmuştur (105). Chawla ve arkadaşlarının çalışmasında ise bu oran %66 olarak kaydedilmiştir (31). Huang ve arkadaşlarının 649 hastada yaptıkları çalışmada, nöbetin erken yaşta başlaması (özellikle 1 yaşından önce) dirençli epilepsi için risk faktörü olarak bulunmuştur (106). Literatürdeki diğer çalışmalarda da ilk nöbetin 1 yaşından önce başlaması dirençli epilepsi için risk faktörü olarak bulunmuştur (31,35,107,108). Bizim çalışmamızda KD alan grupta hastaların 11'i (%18) ilk nöbetini yenidoğan döneminde, 37'si 1– 24 ay arasında (% 60,7), 13'ü ise 24 aydan sonra geçirmiştir(%21,3). Diyet almayan grupta 15'i yenidoğan döneminde (% 22,1), 43'ü 1 -24 ay arası (% 63,2), 10'u ise 24. aydan sonra geçirmiştir (% 14,7). KD alan ve almayan gruplar arasında nöbet başlama yaşı açısından

anlamli fark saptanmamıştır. Tüm dirençli epilepsili hastalar değerlendirildiğinde literatürle uyumlu olarak tüm hastaların %82,2'sinin ilk nöbetini 2 yaş altında geçirdiği saptanmıştır.

EEG patolojilerine bakıldığında, Berg ve Shinnar'ın aynı ekiple gerçekleştirdiği bir çalışmada fokal epileptiform paternin dirençli epilepsili hastalarda en sık rastlanan EEG anormalliği olduğu bulunurken(34), Yoshinaga H. ve ekibinin gerçekleştirdiği bir başka çalışmada ise EEG verilerinde çoğunlukla generalize anormalliklerin varlığı saptanmıştır(109). Bizim çalışmamızda ise KD alan grupta en sık fokal EEG bozukluğu saptanırken (%34,4), KD almayan grupta en sık jeneralize EEG anormalliği (%39,7) saptanmıştır. Grubu genel olarak karşılaştırdığımızda anlamlı bir fark gözükme de (p=0,199); alt grupları değerlendirdiğimizde ketojenik diyet alan grupta multifokal EEG anormalliği anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (p=0,004).

Literatüre bakıldığında Sanjay C. ve Tae-Sung Ko'nun ekipleriyle yaptıkları çalışmalarda, kraniyal manyetik rezonans görüntüleme sonuçları taranarak elde edilen sonuçlarda, dirençli epilepsili hastalarda yapısal anormalliklerin daha fazla olduğu gösterilmiştir (31,110). Vakaların kraniyal MR bulgularına bakıldığında, KD alan hastaların 52'sinde (%85,2), almayan grupta 43 hastada (% 63,2) MR sonuçlarında yapısal anomali tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da ketojenik diyet alan grubun MR sonuçlarında yapısal anomali istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p=0,004).

Çalışmamızdaki hastaların ambulasyon durumu oturma, yürüme, konuşma, yutma fonksiyonlarına göre değerlendirilmiştir. KD alan grupta 36 hasta (% 59), kontrol grubunda ise 38 hasta immobil (%55,9) olarak saptanmıştır. İki grup arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır (p=0,428). Gururaj A. ve Chawla S.'in ekipleri ile yaptıkları birkaç çalışmada nöromotor gelişim geriliği, dirençli epilepsili vakalarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (31,35). Bu durumun, güneş ışığına maruziyeti azaltarak hastaların D vitamini düzeylerinde eksiklik yarattığını düşünmekteyiz.

Hastaların nöbet tiplerini literatürle birlikte değerlendirdiğimizde, yapılan bir çalışmada dirençli epilepsi grubunda en sık görülen nöbet tipi myoklonik nöbet iken (111), diğer bir grup çalışmada fokal başlangıçlı nöbet (112,113), başka bir çalışmada ise generalize tonik nöbet en sık görülen nöbet tipi olarak bulunmuştur (35,38,105). Burada çalışmalar arasında görüş birliği sağlanamamıştır. Bizim çalışmamızda ise ketojenik diyet alan grupta en sık görülen nöbet tipi atonik (%26,4), kontrol grubunda ise tonik (%54,4) nöbetler olarak bulunmuştur. Verilen literatürlerin çoğunluğunda geçirilmiş ilk nöbet türü ölçüt olarak

alınmıştır. Ancak bizim çalışmamızda takip edildiği süre boyunca görülen tüm nöbet tipleri ölçüt olarak alınmıştır. Ailelerin çoğunluğu hastaların ilk nöbetini hatırlamaması veya nöbetin hekim tarafından görülmemesi nedeniyle geçirilmiş ilk nöbet ölçüt olarak alınmamıştır. Bunun yanında literatürlerde dirençli epilepsili çocuklarda en sık görülen nöbet tipleri arasındaki bu farklılıkların nedeni, olguların heterojen gruplardan oluşmaları ve farklı etyolojik sebepler olabilir

Hastaların kullandıkları antiepileptik sayıları değerlendirildiğinde, KD alan grupta hastaların 3'ünün tekli (% 4,9), 31'inin ikili (% 50,8), 19'unun üçlü (%31,1), 8'inin dört veya daha fazla AEİ kullanmakta olduğu görülmüştür (%13,1). Kontrol grubundaysa hastaların 33'ünün ikili (% 48,5), 33'ünün üçlü (% 48,5), 2'sinin dört veya daha fazla AEİ kullanmakta olduğu saptanmıştır (% 2,9). Sung ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada dirençli epilepsili hastaların kullandıkları antiepileptik ilaç sayısı anlamlı bir şekilde fazla bulunmuştur (114). Bizim çalışmamızda KD alan grupta dört veya daha fazla antiepileptik kullanan hasta sayısı anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p=0,018). Dirençli epilepsi tanımında ortak bir görüşe varılamaması nedeniyle hastaların tanı alması gecikmekte ve KD, VNS, epilepsi cerrahisi gibi tedavi yöntemlerine yönlendirilmesi gecikmektedir. Bu konuda ulusal veya uluslararası ortak bir tanımlamaya ihtiyaç vardır. KD alan grupta, hastaların en az 3 ay süreyle tedavi alması çalışmaya alınma kriteri olarak belirlenmiştir. Özellikle dış merkezden tarafımıza tetkik amacıyla yönlendirilen hastaların çoğu uzun süredir KD tedavisi almakta olması ve tedaviden fayda gören nöbet miktarı azalan hastaların AEİ sayısının klinik takibine göre azaltılarak kesilmiş olması nedeniyle KD alan grupta 3 hastanın (% 4,9) başvuru anında tekli AEİ kullanmakta olduğu saptanmıştır.

İlaçların çeşidine bakıldığında, ketojenik diyet alan grupta en sık kullanılan ilaçların sırasıyla levetirasetam(% 62,3), valproat(%57,4) ve topiramet(%23); kontrol grubunda ise en sık kullanılan ilaçların sırasıyla levetirasetam (%79,4) valproat(%52,9) topiramet (%23,5) olduğu saptanmıştır. Çalışmamızdaki hastalar 2009-2019 yılları arasında olduğundan günümüzde yeni kullanıma giren lakozamid isimli AEİ'nin, KD alan grupta 1 hasta (%1,5) almayan grupta ise 4 hasta(%6,6) tarafından kullanılmakta olduğu görülmüştür. Yeni kuşak antiepileptik kullanımıyla birlikte son yıllarda yapılan çalışmalarda ilaç kullanım oranlarının değiştiğini düşünmekteyiz. KD almayan grupta levetirasetam kullanan hasta sayısı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,025). KD alan grupta klobazam kullanan hasta sayısı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(p=0,006). Bu sonuçlara bakıldığında epilepsi tedavisinde

levetirasetamin ilk tercih olarak kullanıldığını, nöbetlere hakim olunamaması halinde nöbet tipine göre yeni ilaçların tedaviye eklendiğini düşündürmektedir.

Literatüre bakıldığında Bergqvist ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları çalışmada KD başlanması planlanan hastalar, tedavilerinin başlangıcında 3 ay aralıklarla 15. aylarına kadar Ca, P, Mg ve 25 OH D vitamini düzeyleri açısından takip edilmiştir. Sonuç olarak 25 OH D vit düzeylerinde 3. Ay kontrollerinde yükselme saptamışlardır. Ancak 3. aydan sonra 15. Aya kadar 25 OH D vit düzeyinde anlamlı düzeyde düşüş olduğu görülmüştür. Benzer şekilde Hahn ve arkadaşları 1979 yılında yaptıkları çalışmada 1 yıldan fazla süreyle KD alan hastalarda 25 OH D vit düzeylerini düşük saptamışlardır. Çalışmamızda hastanemizde takipli dirençli epilepsili hastalar ile en az 3 ay süreyle KD uygulanan dirençli epilepsi hastaların Ca, P, ALP ve D vitamini değerleri karşılaştırılmış olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Magnezyum değeri KD alan grupta düşük saptanmıştır (p=0,042). Ketojenik diyet alan hastaların 35'inde (%57,4), ketojenik diyet almayan kontrol grubunda ise 25 hastada (%36,8) D vitamini eksikliği saptanmıştır. Ketojenik diyet alan grupta D vitamini eksikliği (<20 µg/L) literatürle uyumlu şekilde anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0,015). Ağır D vitamini eksikliği (<10 µg/L) açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Bergqvist ve Hahn'ın çalışmalarında hastaların kemik yoğunluğu da araştırılmış ve KD alan hastaların kemik mineral dansiteleri de anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. Bizim çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğundan hastaların kemik dansitometri ölçümleri değerlendirilememiştir. Ancak bundan sonra yapılacak çalışmalarda kemik dansitometri değerlendirilmesi yapılması hem hastaların kemik sağlıklarının hem de kırık risklerinin değerlendirilmesine önemli katkı sağlayacağı düşüncesindeyiz.

D vitamini düzeyini belirleyen önemli etkenlerden birisi de mevsimlere ve çevre koşullarına göre değişkenlik arz eden güneş ışınlarıdır. İnsanlar için D vitaminin esas kaynağı (%90) güneş ışığıdır. Finlandiya'da Lehtonen M. ve ark. tarafından yaz ve kış dönemine ait D vitamini düzeyine ilişkin yapılan çalışmalarında, yaz mevsiminde D vitamini yetersizliği %9.1 iken bu oranın kışın %13.4 olduğunu tesbit etmişlerdir (115). Fransa'da 2014 tarihindeki bir araştırmada ülkenin kuzeyi ile güneyinde yaşayanlardaki D vitamini düzeyi arasında iki kat fark olduğu ortaya konulmuştur. Kuzey bölgelerinde yaşayanlarda D vitamin düzeylerinin daha düşük olduğu görülmüştür (116). Bizim çalışmamızda ise mevsimler arasında laboratuvar parametreleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Hahn ve ark.'nın 1979 yılında yaptıkları çalışmada KD alan hastaların daha düşük D vitamini düzeyine sahip oldukları saptanmıştır. Bunun da karaciğerde enzim induksiyonu yapan AEI'ların D vitamini ile 25 OH D vit arasındaki hepatik dönüşümünü engellediği, D vit ve 25 OH D vit'in polar, biyolojik olarak aktif olmayan ürünlere dönüşmesini hızlandıran hepatik mikrozomal enzim sistemlerinin indüklenmesi veya direkt olarak D vitamininin hepatik 25-hidroksilasyonunu engelleyerek oluştuğunu öne sürmüşlerdir (97). Bu hipoteze yönelik olarak çalışmamızda hastalar kullandıkları ilaçların enzim induksiyonu yapma durumlarına göre gruplara ayrılmışlardır. Hastaların 53'ü (%41,08) karaciğer enzim induksiyonu yapan, 76'sı (%58,92) karaciğer enzim induksiyonu yapmayan ilaç kullanmakta olduğu saptanmış, hasta grupları arasında laboratuvar değerleri açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Bu durumun daha büyük hasta gruplarıyla araştırılması gerektiği kanısındayız.

Çalışmamız Ketojenik diyet alan hastalardaki D vitamini düzeyinin değerlendirilmesi açısından önemlidir. Literatürde D vitamini ile antiepileptik ilaçlar arasındaki ilişkiyi sorgulayan birçok araştırma mevcuttur. Ancak KD'in D vitamini metabolizmasına etkisini sorgulayan çalışmalar çok kısıtlı sayıda hasta gruplarıyla sınırlıdır. Karaciğer enzim induksiyonu yapan ilaç kullanım durumuna göre hastaların gruplandırılmasının amacı dirençli epilepsili hastalarda görülen D vitamini eksikliğinin nedenini açıklamaya yönelik aydınlatıcı bilgiler sağlamaktır. Ayrıca hastalar tetkiklerin alındığı mevsimlere göre gruplandırılmış ve laboratuvar değerlerinin mevsim etkisine bağlı etkilenme durumlarını da değerlendirme olanağı sağlamıştır.

Çalışmamızın retrospektif olarak planlanmış olması bazı verilerin kısıtlı olmasına sebep oldu. Bu nedenle çalışmaya dahil edilme kriteri olarak en az 3 aydır KD tedavisi alması yeterli görülmüştür. Bu durum ketojenik diyetin D vitamini ve kemik sağlığı üzerindeki etkisinin zamana bağlı nasıl değiştiğini göstermekte kısıtlılığa neden olmuştur.. Eğer ketojenik diyet başlanmadan önce ve daha sonra 3 ayda 1 D vit. düzeylerine bakabilseydik belki de KD'in etkilerini zamansal olarak da inceleyebilirdik. Ayrıca ketojenik diyet alan hastaların hangi tip ketojenik diyet aldığı, D vitamini dışında hangi vitamin ve mineral takviyelerini aldığı değerlendirilmemiştir. Bu durum bazı laboratuvar değerlerinin objektif değerlendirilmesine olumsuz etki yapmıştır.

Sonuç olarak dirençli epilepsili hastaların tedavisinde kullanılan ketojenik diyetin D vitamini eksikliğine yol açtığı, ketojenik diyet alan hastaların kontrollerinde D vitamini

düzeylemlerinin değerlendirilmesinin ve eksiklik saptanan hastaların tedavisine erken başlanmasının, hastaların kemik sağlığı ve kırık riskini azaltması açısından önemli olduğunu vurgulamak istiyoruz.



SONUÇLAR

- Çalışmaya Ketojenik diyet alan 61 hasta kontrol grubu olarak 68 hasta olmak üzere toplam 129 hasta dahil edildi. Total hasta grubunun 71 i (% 55) erkek 58 i (% 45) kızdı.

- Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ortalama yaşı $7,03 \pm 7,06$ (min-max 1 ay-18 yaş) olarak saptandı. Ketojenik diyet alan hasta grubunda yaş ort. $6,4 \pm 4,2$ almayan grupta ise $7,7 \pm 4,9$ idi.

- Ketojenik diyet alan hasta grubunda hastaların etyolojik tanısına göre sınıflama yapıldığında hastaların 15 i idiyopatik (% 24,6) 13 ü kriptojenik (%21,3) 33 ü semptomatik hasta grubundaydı (%54,1). Ketojenik diyet almayan kontrol grubundaysa hastaların 13 ü idiyopatik (% 19,1) 32 si kriptojenik (% 47,1) 23 ü semptomatik hasta grubundaydı (% 33,8). Kriptojenik epilepsi diyet almayanlarda; semptomatik epilepsi ise diyet alanlarda anlamlı olarak daha yüksek izlendi ($p=0,008$).

- İlaç alan hasta sayısına bakıldığında ketojenik diyet alan grupta en sık kullanılan ilaçlar sırasıyla levetirasetam(% 62,3) valproat(57,4) ve topiramattı(%23). Kontrol grubunda ise en sık kullanılan ilaçlar sırasıyla levetirasetam (%79,4) valproat(%52,9) topiramattı(23,5). Ketojenik diyet almayan grupta levetirasetam kullanan hasta sayısı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur($p=0,025$). Ketojenik diyet alan grupta klobazam kullanan hasta sayısı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur($p=0,006$).

- Ketojenik diyet alan ve almayan gruplar karşılaştırıldığında Ca, P, ALP ve 25 OH D vitamini düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Mg değeri ketojenik diyet alan grupta anlamlı olarak düşük saptandı($p=0,042$)

- Tüm hastaların laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında ilkbahar-yaz mevsimleriyle sonbahar kış mevsimleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

- Karaciğer enzim indüksiyonu yapan ve yapmayan ilaç kullanan hastalar arasında laboratuvar değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı.

- Ketojenik diyet alan hastaların 35 inde(%57,4) ketojenik diyet almayan kontrol grubunda ise 25 inde (%36,8) D vitamini eksikliği saptandı. Ketojenik diyet alan grupta D vitamini eksikliği anlamlı olarak yüksek bulundu($p=0,015$)

- Ketojenik diyet alan hastaların 7 sinde(%11,5) ketojenik diyet almayan kontrol grubunda ise 9 unda (% 13,2) ağır D vitamini eksikliği saptandı. Ketojenik diyet alan grupla kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,487$).



KAYNAKLAR

- 1-Brodie MJ, Sills GJ. Combining antiepileptic drugs—rational polytherapy? *Seizure* 2011;20:369–375.
- 2-Beyenburg S, Stavem K, Schmidt D. Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2010; 51: 7–26.
- 3-Zhang Y, Zheng YX, Zhu JM, Zhang JM, Zheng Z. Effects of antiepileptic drugs on bone mineral density and bone metabolism in children: a meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B* 2015;16(7):611–21
- 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-Groesbeck DK, Bluml RM, Kossoff EH. Long-term use of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy. *Dev Med Child Neurol.*2006;48(12):978-981
- 6- Zhang J, Wang KX, Wei Y, Xu MH, Su JM, Bao YG, et al. Effect of topiramate and carbamazepine on bone metabolism in children with epilepsy. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2010;12(2):96–8.
- 7- Jetté N, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, McChesney J, Leslie WD. Association of antiepileptic drugs with nontraumatic fractures: a population-based analysis
8. Shinnar S, Berg AT, O'Dell C, Newstein D, Moshe SL, Hauser WA. Predictors of multiple seizures in a cohort of children prospectively followed from the time 59 of their first unprovoked seizure. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 2000;48(2):140-7.
9. Fisher RS, Van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P. Epileptic seizures and epilepsy: definition sproposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46 (4): 470-2.
- 10.Beydoun A, D'Souza J. Treatment of idiopathic generalized epilepsy - a review of the evidence. *Expert Opin Pharmacother.* 2012 Jun;13(9):1283-98.
11. Benbadis SR, Tatum WO 4th, Gieron M. Idiopathic generalized epilepsy and choice of antiepileptic drugs. *Neurology* 2003;61(12):1793-5.

12. Dörtcan N, Tekin Güveli B, Demirblek V. Çocukluğun idiyopatik parsiyel epilepsileri. *Epilepsi* 2014; 20 (Ek 1):6-12.
13. Singh A, Trevick S. The Epidemiology of Global Epilepsy. *Neurol Clin* 2016;34(4):837-847
14. Hauser, W. Allen, Hesdorffer, Dale C and Epilepsy Foundation of America Epilepsy: frequency, causes, and consequences. Epilepsy Foundation of America; New York, NY: Demos, Landover, MD, 1990.
15. Rogathe JJ, Todd J, Hunter E, Walker R, Ngugi A, Newton C, et al. Growth parameters and childhood epilepsy in Hai District, Tanzania: a community-based study. *Epilepsy Res* 2014;108(8):1444-50.
16. Bertoli S, Cardinali S, Veggiotti P, Trentani C, Testolin G, Tagliabue A. Evaluation of nutritional status in children with refractory epilepsy. *Nutr J* 2006;5:14.
17. Pitkänen A, Lukasiuk K. Molecular and cellular basis of epileptogenesis in symptomatic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2009;14.
18. Bhalla D, Godet B, Druet-Cabanac M, Preux PM. Etiologies of epilepsy: a comprehensive review. *Expert Rev Neurother.* 2011;11(6):861-76.
19. Pitkänen A, Lukasiuk K. Molecular and cellular basis of epileptogenesis in symptomatic epilepsy. *Epilepsy Behaviors.* 2009;14 Suppl 1:16-25.
20. Bhalla D, Godet B, Druet-Cabanac M, Preux PM. Etiologies of epilepsy: a comprehensive review. *Expert Rev Neurother.* 2011;11(6):861-76.
21. Prince D, Connors BW. Mechanism of epileptogenesis in cortical structure. *Ann Neurol (Suppl)* 1984; 25:59-65.
22. Engelborghs S, D'Hooge R, De Deyn PP. Pathophysiology of epilepsy. *Acta Neurol. Belg.* 2000;100:201-13.
23. Bora İ, Yeni NS, Gurses C. Antiepileptik ilaçlar. *Epilepsi, Nobel Tıp Kitabevleri* 2008 ;1-751.
24. Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy-a review. *Epilepsy Res.* 2009;85(1):31-45.

25. Gastaut H. Classification of the epilepsies. Proposal for an international classification. *Epilepsia*. 1968;10:Suppl: 14-21.
26. Angeles DK. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1981;22(4):489-501
27. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989;30(4):389-99.
28. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-21.
29. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-99.
30. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017;58: 510–515
31. CHAWLA, Sanjay, et al. Etiology and clinical predictors of intractable epilepsy. *Pediatric neurology*, 2002, 27.3: 186-191.
32. GLAUSER, Tracy, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*, 2006, 47.7: 1094-1120.
33. BERG AT. Defining intractable epilepsy. *Adv Neurol* 2006; 97: 5-10.
34. BERG AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith-Rappaport S, Beckerman B. Early development of intractable epilepsy in children: a prospective study. *Neurology* 2001; 56: 1445–52.
35. GURURAJ, Aithala, et al. Clinical predictors of intractable childhood epilepsy. *Journal of psychosomatic research*, 2006, 61.3: 343-347.

36. SILLANPÄÄ, Matti, et al. Predicting antiepileptic drug response in children with epilepsy. *Expert review of neurotherapeutics*, 2011, 11.6: 877-886
37. Yudkoff M, Daikhin Y, Melo 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;27:415-430. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.27.061406.093722>
38. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, Buchhalter JR, 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.
39. Gano LB, Patel M, Rho JM. Ketogenic diets, mitochondria, and neurological diseases. *J Lipid Res* 2014;55:2211-2228.
40. Mc Daniel SS, Rensing NR, Thio LL, Yamada KA, Wong M. The ketogenic diet inhibits the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway. *Epilepsia* 2011;52:e7-e11.
41. . Simeone TA, Simeone KA, Rho JM. Ketone Bodies as AntiSeizure Agents. *Neurochem Res* 2017 Apr 10. <https://doi.org/10.1007/s11064-017-2253-5>. [Epub ahead of print].
42. Kawamura MJ, Ruskin DN, Masino SA. Metabolic Therapy for Temporal Lobe Epilepsy in a Dish: Investigating Mechanisms of Ketogenic Diet using Electrophysiological Recordings in Hippocampal Slices. *Front Mol Neurosci* 2016;9:112. eCollection 2016.
43. Roehl K, Sewak SL. Practice Paper of the Academy of Nutrition and Dietetics: Classic and Modified Ketogenic Diets for Treatment of Epilepsy. *J Acad Nutr Diet*. 2017;117(8):1279–92
44. Stafstrom CE. Dietary approaches to epilepsy treatment: old and new options on the menu. *Epilepsy Curr*. 2004;4(6):215–22.
45. Kossoff EH, Dorward JL. The modified Atkins diet. *Epilepsia*. 2008 Nov;49 Suppl 8:37–
46. 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 Feb;26(2):147–51.

47. Carrette E, Vonck K, de Herdt V, Dewaele I, Raedt R, Goossens L, et al. A pilot trial with modified Atkins' diet in adult patients with refractory epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2008 Sep;110(8):797–803.
48. Kossoff EH, Krauss GL, McGrogan JR, Freeman JM. Efficacy of the Atkins diet as therapy for intractable epilepsy. *Neurology*. 2003 Dec;61(12):1789–91.
49. Cervenka MC, Terao NN, Bosarge JL, Henry BJ, Klees AA, Morrison PF, et al. E-mail management of the modified Atkins Diet for adults with epilepsy is feasible and effective. *Epilepsia*. 2012 Apr;53(4):728–32.
50. Sharma S, Sankhyan N, Gulati S, Agarwala A. Use of the modified Atkins diet for treatment of refractory childhood epilepsy: a randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2013 Mar;54(3):481–6.
51. Porta N, Vallee L, Boutry E, Fontaine M, Dessein A-F, Joriot S, et al. Comparison of seizure reduction and serum fatty acid levels after receiving the ketogenic and modified Atkins diet. *Seizure*. 2009 Jun;18(5):359–64.
52. Kossoff EH, Bosarge JL, Miranda MJ, Wiemer-Kruel A, Kang HC, Kim HD. Will seizure control improve by switching from the modified Atkins diet to the traditional ketogenic diet? *Epilepsia*. 2010 Dec;51(12):2496–9.
53. Pfeifer HH, Thiele EA. Low-glycemic-index treatment: a liberalized ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy. *Neurology*. 2005 Dec;65(11):1810–2.
54. 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 May;50(5):1118–26.
55. Gano LB, Patel M, Rho JM. Ketogenic diets, mitochondria, and neurological diseases. *J Lipid Res* 2014;55:2211-2228.<https://doi.org/10.1194/jlr.R048975>
56. Stenger E, Schaeffer M, Cances C, Motte J, Auvin S, Ville D, Maurey H, Nabbout R, de Saint-Martin A. Efficacy of a ketogenic diet in resistant myoclonic-astatic epilepsy: A French multicenter retrospective study. *Epilepsy Res* 2017;131:64-69.
57. Neal EG, Cross JH. Efficacy of dietary treatments for epilepsy. *J Hum Nutr Diet* 2010;23(2):113-9.

58. Van der Louw E, van den Hurk D, Neal E, Leiendecker B, Fitzsimmon G, Dority L, Thompson L, Marchió M, Dudzińska M, Dressler A, Klepper J, Auvin S, Cross JH. Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2016;20(6):798-809.
59. 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;128:176-180.
60. Roehl K, Sewak SL. Practice Paper of the Academy of Nutrition and Dietetics: Classic and Modified Ketogenic Diets for Treatment of Epilepsy. *J Acad Nutr Diet*. 2017;117(8):1279-92.
61. Kuru B, Sever M, Aksay E, Dogan T, Yalcin N, Eren ES, et al. Comparing Finger-stick beta-Hydroxybutyrate with Dipstick Urine Tests in the Detection of Ketone Bodies. *Turkish J Emerg Med*. 2014 Jun;14(2):47-52.
62. 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 Apr;48(4):801-5.
63. McNally MA, Pyzik PL, Rubenstein JE, Hamdy RF, Kossoff EH. Empiric use of potassium citrate reduces kidney-stone incidence with the ketogenic diet. *Pediatrics*. 2009 Aug;124(2):e300-4.
64. 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.
65. Kang HC, da Chung E, Kim DW, Kim HD. Early and late onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia* 2004;45:1116-1123.
66. 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;48:801-805.
67. 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;290:912-920.

68. Sampath A, Kossoff EH, Furth SL, Pyzik PL, Vining EPG. Kidney Stones and the ketogenic diet: risk factors and prevention. *J Child Neurol* 2007;22:375-378.
69. 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;102:405-407.
70. Bergqvist AG, Chee CM, Lutchka L, Rychik J, Stallings VA. Selenium deficiency associated with cardiomyopathy: a complication of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2003;44:618-620.
71. Özdemir R, Güzel O, Küçük M, Karadeniz C, Katipoglu N, Yılmaz Ü, Yılmaz MM, Meşe T. The effect of the ketogenic diet on the vascular structure and functions in children with intractable epilepsy. *Pediatr Neurol* 2016;56:30-4.
72. Stevens CE, Turner Z, Kossoff EH. Hepatic Dysfunction as a Complication of Combined Valproate and Ketogenic Diet. *Pediatr Neurol*. 2016 Jan;54:82-4.
73. Stewart WA, Gordon K, Camfield P. Acute pancreatitis causing death in a child on the ketogenic diet. *J Child Neurol* 2001;16(9):682.
74. Lin A, Turner Z, Doerr SC, Stanfield A, Kossoff EH. Complications During Ketogenic Diet Initiation: Prevalence, Treatment, and Influence on Seizure Outcomes. *Pediatr Neurol* 2017;68:35-39.
75. Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. Degruud LJ, Jameson JL (eds). *Endocrinology*. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001; 1009-1028.
76. Kochupillai N. The physiology of vitamin D: current concepts. In *J Med Res* 2008; 127: 256-262
77. Holick MF. Vitamin D deficiency. *New Eng J Med* 2007; 357: 266-281
78. Cole CR, Grant FK, Tangpricha V, et al. 25-hydroxyvitamin D status of healthy, lowincome, minority children in Atlanta, Georgia. *Pediatrics* 2010; 125:633
79. Misra M, Pacaud D, Petryk A et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendation. *Pediatrics* 2008;122:398-417

80. Bianchi ML. Osteoporosis in children and adolescents. *Bone* 2007; 41(4):48695. PMID:17706477
81. De Luca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2004 Dec; 80: 1689-96. PMID: 15585789
82. 45. Cole CR, Grant FK, Tangpricha V, et al. 25-hydroxyvitamin D status of healthy, low-income, minority children in Atlanta, Georgia. *Pediatrics* 2010; 125:633
83. Maulen-Radovan I, Gatierez CP, Zaldo RR, Martinez NO. PRISM score evaluation to predict outcome in pediatric patients on admission at an emergency department. *Arch Med Res* 1996; 27: 553–58
84. Balabanova S, Richter H-P, Antoniadis G, Homoki J, Kremmer N, Hanle J, et al. 25-Hydroxyvitamin D, 24, 25-dihydroxyvitamin D and 1, 25-dihydroxyvitamin D in human cerebrospinal fluid. *Klinische Wochenschrift.* 1984;62(22):1086-90.
85. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain. *Journal of chemical neuroanatomy.* 2005;29(1):21-30.
86. Morris HA, Anderson PH. Autocrine and paracrine actions of vitamin D. *The Clinical Biochemist Reviews.* 2010;31(4):129.
87. Eyles DW, Burne TH, McGrath JJ. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. *Frontiers in neuroendocrinology.* 2013;34(1):47-64.
88. Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, McGrath J, Feron F. Vitamin D3 and brain development. *Neuroscience.* 2003;118(3):641-53.
89. Gould JF, Anderson AJ, Yelland LN, Smithers LG, Skeaff CM, Zhou SJ, et al. Association of cord blood vitamin D with early childhood growth and neurodevelopment. *Journal of paediatrics and child health.* 2017;53(1):75-83.
90. Brown J, Bianco JJ, McGrath JJ, Eyles DW. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neuroscience letters.* 2003;343(2):139-43.

91. Cekic M, Sayeed I, Stein DG. Combination treatment with progesterone and vitamin D hormone may be more effective than monotherapy for nervous system injury and disease. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2009;30(2):158-72.
92. Sonmez FM, Donmez A, Namuslu M, Canbal M, Orun E. Vitamin D deficiency in children with newly diagnosed idiopathic epilepsy. *Journal of child neurology*. 2015;30(11):1428-32. 46
93. Scorza FA, de Albuquerque M, Arida RM, Terra VC, Machado HR, Cavaleiro EA. Benefits of sunlight: Vitamin D deficiency might increase the risk of sudden unexpected death in epilepsy. *Medical hypotheses*. 2010;74(1):158-61.
94. Oki J, Takedatsu M, Itoh J, Yano K, Cho K, Okuno A. Hypocalcemic focal seizures in a one-month-old infant of a mother with a low circulating level of vitamin D. *Brain and Development*. 1991;13(2):132-4.
95. Freeman J, Kelly M, Freeman J. *The epilepsy diet treatment: an introduction to the ketogenic diet*. 2nd ed. New York, NY: Demos Vermande, 1996
96. Chang C, Lin C. Failure to thrive in children with primary distal type renal tubular acidosis. *Acta Paediatr Taiwan* 2002;43:334–9. 38.
97. Hahn, T.J., Birge, S.J., Scharp, C.R., Avioli, L.V.: Phenobarbital- induced alterations in vitamin D metabolism, *J. Clin. Invest.* 51:741-748, 1972
98. Progressive bone mineral content loss in children with intractable epilepsy treated with the ketogenic diet. AG Christina Bergqvist, Joan I Schall, Virginia A Stallings, and Babette S Zemel. *Am J Clin Nutr* 2008;88:1678 – 84.
99. BANERJEE PN, Filippi D, Hauser WA. The descriptive epidemiology of epilepsy. A review. *Epilepsy Research* 2009; 85: 31–45.
100. ALVING J. What is intractable epilepsy? In: Johannessen SI (ed). *Intractable epilepsy*. Petersfield: Wrightson Biomedical Publishing, 1995:1–12.
101. BERG, Anne T., et al. Predictors of intractable epilepsy in childhood: a case-control study. *Epilepsia*, 1996, 37.1: 24-30.
102. Holmes GL. Intractable epilepsy in children. *Epilepsia*. 1996;14-27

103. Malik MA, Hamid MH, Ahmed TM, Ali Q. Predictors of intractable childhood epilepsy. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2008;18(3): 158- 62.
104. Anne TB, Barbara G V, How long does it take for epilepsy to become intractable? A prospective investigation. *Ann. Neurology* 2006;60: 73–9.
105. OHTSUKA, Yoko; YOSHINAGA, Harumi; KOBAYASHI, Katsuhiro. Refractory childhood epilepsy and factors related to refractoriness. *Epilepsia*, 2000, 41: 14-17.
106. HUANG, Lisu, et al. A predictive risk model for medical intractability in epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2014, 37: 282-286.
107. OSKOUI, Maryam, et al. Factors predictive of outcome in childhood epilepsy. *Journal of child neurology*, 2005, 20.11: 898-904.
108. KO, Tae-Sung; HOLMES, Gregory L. EEG and clinical predictors of medically intractable childhood epilepsy. *Clinical Neurophysiology*, 1999, 110.7: 1245-1251.
109. Ohtsuka Y., Yoshinaga H., Kobayashi K. Refractory childhood epilepsy 107 and factors related to refractoriness. *Epilepsia* 2000;41: 14–7.
110. .Ko T., Holmes L. EEG and clinical predictors of medically intractable childhood epilepsy. *Clinical Neurophysiology* 1999;110:1245–5.
111. Johnston MV. Seizure in childhood. In: Nelson textbook of pediatrics. 17th ed. Philadelphia: Saunders; 2,1993-2005;2004
112. Karen L, Wai K, Early Predictors of Medical Intractability in Childhood Epilepsy. *Ped Neurology* 2003;29(1):46–52.
113. Yoko O, Harumi Y, Predictors and Underlying Causes of Medically Intractable Localization-Related Epilepsy in Childhood. *Ped Neurology* 2000;24(3):209–13
114. Ko TS, Holmes GL. EEG and clinical predictors of medically intractable childhood epilepsy. *Clinical Neurophysiology* 1999; 110:1245–5.
115. Lehtonen VM, Möttönen T, Irjala K, et all. Vitamin D intake Is Low and Hypovitaminosis D Common in Healty 9-15 years old Finnish grils. *Europen Journal of Clinical Nutr.*1999;53(9):746-751.

116. Mallet E, Gaudelus J, Reinert P, et al. Status en vitamine D des enfants de 6a 10 ans: étude nationale multicentrique chez 326 enfants. Archives de Pediatrie. 2014;21(10):1106-1114



ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Özdemir ÖZTÜRK

Doğum yeri ve tarihi: Adapazarı – 03.04.1988

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Bekar

Askerlik durumu: Tamamlandı

İletişim adresi ve telefonu: Bayraklı/İZMİR 05418036612

Yabancı dili: İngilizce (B1)

II- Eğitimi

- 2015 - : Dr.Behçet Uz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları EAH, Pediatri uzmanlık eğitimi
- 2005 -2011: Gülhane Askeri Tıp Akademisi
- 2001-2005: Sakarya Anadolu Lisesi

III- Ünvanları

IV- Mesleki Deneyimi

- 2015: Dr.Behçet Uz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları EAH, Pediatri uzmanlığı eğitimi
- 2013-2014: Ankara Yenimahalle Medikalpark Acil Servis Hekimi
- 2011-2013: Tekirdağ Mekanize Piyade Tugayı Baştabipliği

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI- Bilimsel İlgi Alanları

VII- Bilimsel Etkinlikleri

- 2018 Behçet Uz Kongresi

VIII- Diğer Bilgiler