

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**EPİLEPSİ HASTASI ÇOCUKLARDA KETOJENİK
DİYETİN EPİLEPTİK NÖBET SAYISI ÜZERİNE
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dyt. Bilge Çetin

Diyetetik Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA

2013

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**EPİLEPSİ HASTASI ÇOCUKLARDA KETOJENİK
DİYETİN EPİLEPTİK NÖBET SAYISI ÜZERİNE
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dyt. Bilge Çetin

Diyetetik Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ

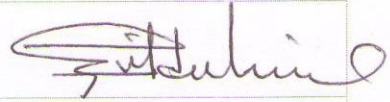
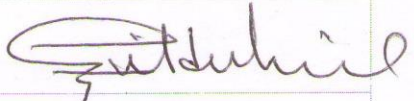
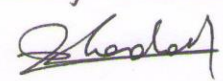
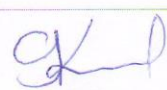
TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Gülden Köksal

ANKARA

2013

Anabilim Dalı	: Beslenme ve Diyetetik
Program	: Diyetetik
Tez Başlığı	: Epilepsi Hastası Çocuklarda Ketojenik Diyetin Epileptik Nöbet Sayısı Üzerine Etkisinin Araştırılması
Öğrenci Adı-Soyadı	: Bilge Çetin
Savunma Sınavı Tarihi	: 6 / 3 / 2013

Bu çalışma jürimiz tarafından yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:	Prof. Dr. Gülden Köksal (Hacettepe Üniversitesi)	
Tez Danışmanı:	Prof. Dr. Gülden Köksal (Hacettepe Üniversitesi)	
Üye:	Doç. Dr. Efsun Karabudak (Gazi Üniversitesi)	
Üye:	Prof. Dr. Gülgün Ersoy (Hacettepe Üniversitesi)	
Üye:	Doç. Dr. Gülhan Samur (Hacettepe Üniversitesi)	
Üye:	Doç. Dr. Hülya Gökmen Özel (Hacettepe Üniversitesi)	

ONAY

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Ersin FADILLIOĞLU

Müdür

TEŞEKKÜR

Danışmanım, Sayın Prof. Dr. Gülden Köksal’a tez çalışmam süresince yaptığı büyük katkılardan dolayı teşekkür ederim.

Tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Meral Topçu’ya ve ekibine teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince bana sonsuz sevgi, anlayış ve sabır gösteren canım babam ve annem, Ali Çetin – Tülay Çetin’e ve sevgili eşim Ümit Darı’ya çok teşekkür ederim.

ÖZET

Çetin B. Epilepsi Hastası Çocuklarda Ketojenik Diyetin Epileptik Nöbet Sayısı Üzerine Etkisinin Araştırılması. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Diyetetik Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2013.

Bu çalışmanın amacı, epilepsi hastası çocuklarda uygulanan ketojenik diyetin haftalık geçirilen nöbet sayıları üzerindeki etkisini gözlemek ve bazı biyokimyasal parametreler üzerindeki etkilerini saptamaktır. Çalışma, Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi nöroloji polikliniğinde izlenen, 2-18 yaş arası 11 dirençli epilepsi hastası ile Kasım 2010 - Haziran 2012 tarihleri arasında yürütülmüştür.

Çalışmaya; dirençli epilepsi tanısı alan, haftalık nöbet sayısı 7'den fazla ve günde en az 2 epileptik ilaçla nöbetleri kontrol altına alınamayan, yaşları 8.54 ± 4.34 yıl (2-18 yıl) olan toplam 11 hasta katılmıştır. 11 kişilik çalışma grubundaki hastalar 3 ay süre ile yaş ve kilolarına uygun olarak hazırlanan ketojenik diyeti (enerjinin %80'i yağ, %10'u protein, %10'u karbonhidrat) uygulamışlardır (Diyetin günlük enerjisinin %50'si ketojenik olarak besinlerden, %50'si KetoCal adlı mamadan sağlanmıştır). Üç ay sonunda hastaların nöbet sayılarında istatistiksel anlam ifade eden (% 54.84) azalma olmuştur. Buna karşın diyetle ilgili olarak, total kolesterol (%12.54), LDL (%8), trigliserit (%16.61) değerlerinde artış saptanmıştır. Ayrıca, kalsiyum (%6.93), albümin (%10.46), hemoglobin (%2.07) değerlerinde düşme saptanmıştır.

Bu çalışmanın sonuçları dirençli epilepsi hastası çocuklarda ketojenik diyetin nöbet sayısında azalmayı sağlayan etkisi olduğunu göstermektedir. Ayrıca bu çalışma, ketojenik diyetin kan lipitlerinde artışa yol açabileceğini göstermektedir. Dirençli epilepsi hastası çocuk ve adölesanlarda ketojenik diyet tedavisi, alternatif tedavi yöntemi olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, ketojenik diyet, nöbet sayısı

ABSTRACT

Çetin B. The Survey of Ketogenic Diet's Effects upon the Number of Epileptic Seizure on Epileptic Children. Hacettepe University, Institute of Health Sciences, Dietetic Program Postgraduate Thesis, Ankara, 2013.

The purpose of this study is to observe the effects of ketogenic diet on seizure number in children with epilepsy and to determine the effects on blood analyzes. This study was carried out with between ages of 2-18 patients with refractory epilepsy in Hacettepe University Ihsan Dogramacı Children's Hospital between November 2010-June 2012.

Totally 11 patient have taken part in this study who are diagnosed as refractory epilepsy, and whose weekly seizure number is over 7 and cannot be brought under control with 2 epileptic drug and at the age of 8.54 ± 4.34 years (2-18 years). For 3 months the-11-people study group including patients followed the ketogenic diet (80% of energy is fat, 10% is protein, 10% is carbohydrate) that is prepared according to their age and weight. (Daily energy of diet is provided from 50% percent of nutrition as ketogenic, and 50% percent of formula named KetoCal). At the end of three months, there has been a reduction that has a statistical significance (54.84%). An increase is determined on the values of total cholesterol (12.54%), LDL (8%), triglyceride (16.61%). Besides, reduction is determined on the values of calcium (6.93%), albumin (10.46%), hemoglobin (2.07%).

The results of this study indicate that ketogenic diet has a reducing effect on the seizure number of the refractory epileptic children. This study also indicates that ketogenic diet may cause an increase on blood lipids. Ketogenic diet treatment of patients with refractory epilepsy in children and adolescents, can be used as an alternative treatment method.

Key Words: Epilepsy, ketogenic diet, seizure number

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Kuramsal Yaklaşımlar ve Kapsam	1
1.2. Amaç ve Varsayım	2
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epilepsinin Tanımı ve Tarihçesi	3
2.2. Epileptik Nöbetlerin Sınıflandırılması	4
2.3. Epilepsinin Epidemiyolojisi	8
2.4. Epilepsinin Etyolojisi	8
2.5. Epilepsinin Tanısı	9
2.6. Epilepsinin Kliniği	11
2.7. Epilepsinin Prognozu	12
2.8. Epilepsinin Tedavisi	13
2.8.1. İlaç Tedavisi	13
2.8.2. Cerrahi Tedavisi	15
2.8.3. Ketojenik Diyet Tedavisi	16
3. BİREYLER VE YÖNTEM	34
3.1. Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi	34
3.2. Araştırmanın Genel Planı	34
3.3. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi	35
3.4. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi	37
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	54

KAYNAKLAR

56

EKLER

Ek-1 Etik Kurul İzni

Ek-2 Aydınlatılmış Onam Formu

Ek-3 Anket Formu

Ek-4 Ketocal Diyet Mamasının Besin Öğesi Değerleri

Ek-5 Ketojenik Diyet Menü Örnekleri

Ek-6 Biyokimyasal Bulguların Referans Değerleri

EKLER

EK 1: Etik Kurul İzni

EK 2: Aydınlatılmış Onam Formu

EK 3: Anket Formu

EK 4: Ketocal Diyet Mamasının Besin Ögesi Değerleri

EK 5: Ketojenik Diyet Menü Örnekleri

EK 6: Biyokimyasal Bulguların Referans Değerleri

SİMGELER VE KISALTMALAR

ILAE	Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği
EEG	Elektroensefalografi
BPN	Basit parsiyel nöbetler
KPN	Kompleks parsiyel nöbetler
SJN	Sekonder jeneralize nöbetler
MR	Manyetik rezonans
JME	Juvenil miyoklonik epilepsi
CAE	Childhood absence epilepsy
LGS	Lennox-Gastaut Sendromu
SSS	Santral sinir sistemi
AEİ	Antiepileptik ilaç
KD	Ketojenik diyet
MCT	Orta zincirli yağ asidi
GABA	γ – aminobutirik asit
TCA	Trikarboksilik asit
BHB	β – hidroksibutirat
AcAc	Asetoasetat
ROS	Reaktif oksijen
LCT	Uzun zincirli yağ asidi
PUFA	Çoklu doymamış yağ asidi
LGI	Düşük glisemik indeks

RDA	Recommended Daily Allowance
LDL	Low density lipoprotein
VLDL	Very low density lipoprotein
HDL	High density lipoprotein
ALF	Alkalen fosfataz
PTH	Paratiroid hormon
KMY	Kemik mineral yoğunluğu
BUN	Kan üre azotu
ALT	Alanin amino transferaz
AST	Aspartat amino transferaz
NICE	Ulusal klinik mükemmellik enstitüsü
BKI	Beden kitle indeksi
KC	Karaciğer

TABLOLAR

Tablo:	Sf:
1. Epileptik Nöbetlerin Sınıflandırılması (ILAE, 1981)	5
2. Epilepsiler ve Epileptik Sendromların Sınıflandırılması (ILAE, 1989)	6
3. Epileptik Nöbet Tipleri ve Refleks Nöbetlere Yol Açan Uyaranlar (Yeni Sınıflandırma Önerisi, ILAE, 2001)	7
4. Epilepsi İle Karışabilen Paroksizmal Ataklar	11
5. Antiepileptik Tedavi İlkeleri	14
4.1. Bireylerin Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımları	38
4.2. Bireylerin Diyet Öncesi ve Diyet Sonrası Bazı Antropometrik Ölçümlerinin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı	39
4.3. Bireylerin Beden Kütle İndekslerinin Persentil Değerlerine Göre Dağılımı	40
4.4. Bireylerin Uygulanan Ketojenik Diyetin Yan Etkilerine Göre Dağılımı	41
4.5. Bireylerin Haftalık Nöbet Sayısı Değerlerinin Diyet Öncesi ve Diyet Sonrasına Göre Dağılımı	42
4.6. Bireylere Göre Diyet Öncesi ve Diyet Sonrası Nöbet Sayısındaki Değişim Oranları	42
4.7. Nöbet Sayısındaki Azalmanın Aylara Göre Değerlendirilmesi	43
4.8. Bireylerin Diyet Öncesi ve Diyet Sonrası Bazı Biyokimyasal Bulgularının Değişimi	44
4.9. Bireylerin Ketojenik Diyet Süresince Enerji ve Besin Tüketim Düzeylerine Göre Dağılımı	47

1. GİRİŞ

1.1. Kuramsal Yaklaşımlar ve Kapsam

Epilepsi, beynin serebral nöronlarının geçici anormal elektriksel deşarj olduğu nöbetler ile karakterize bilinç bozulması, motor ve duyuşsal belirtilerin ortaya çıktığı bir hastalık olarak tanımlanabilir. Türkiye’de olguların çoğunluğu çeşitli antiepileptik ilaçlar ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilirken, %5-10’luk grup ise en az iki antiepileptik ilaç kullanmasına karşın ciddi nöbetleri olan kronik epilepsi hastalarıdır ve antiepileptik tedaviye yanıt vermemekte ve dirençli epilepsi olarak sınıflandırılmaktadır (1).

Dirençli epilepsi hastaları için tedavi seçenekleri sınırlıdır. Hastaların bazıları için beyin cerrahisi bir seçenek olabilir. Diğer hastalar için, son on yıl içinde başarılı bir ketojenik diyet kullanımı önemli ölçüde artmıştır. 2002 yılından beri Ulusal Klinik Mükemmellik Enstitüsü (NICE) çocuklarda ve yetişkinlerde epilepsi tanısı ve yönetimi ile ilgili kılavuzlar yayımlamaktadır. Kılavuzlar ilaca dirençli epilepsi hastası çocukların tedavisinde ketojenik diyetin de göz önünde bulundurulabileceğini belirtmektedirler. Ketojenik diyet epilepsi hastalarında özellikle de nöbetleri iki veya daha fazla antiepileptik ilaçla denetim altına alınamayan veya ilaç yan etkileri kabul edilemez boyutta olan çocuklarda başka seçeneğin kalmadığı durumlarda uygulanmaktadır (2).

Günümüzde ketojenik diyet kullanımı antiepileptik ilaçların başarısız kalması ve kabul edilemeyen yan etkiler nedeni ile başta John Hopkins Enstitüsü olmak üzere bütün dünyada önemli ölçüde önem kazanmış ve artmıştır. Diyetle karbonhidratlar sınırlandırılır ise, vücut enerji gereksinimini karşılamak için yağları kullanır ve normalden çok keton oluşturur. Oluşan ketonların beyine yaptığı bir etki mekanizması nedeni ile nöbetlerin azaldığı düşünülmektedir (3).

Konunun beslenme ile ilişkisinin bulunması nedeniyle bu konuda daha fazla ve kapsamlı araştırmaların yapılması gerekmektedir.

1.2. Amaç ve Varsayım

Ketojenik diyetin, dirençli epilepsi tedavisinde nöbetleri azalttığı ve motor becerilerde gelişme sağladığı düşünülmektedir. Bu nedenle, bu çalışmada dirençli epilepsi hastası çocuklarda ketojenik diyetin nöbet sayısı ve bazı biyokimyasal parametreler üzerine etkisi değerlendirilmiştir.

Çalışmanın dayandığı hipotezler:

İkiden fazla antiepileptik ilaç ile nöbetlerinde azalma sağlanamayan dirençli epilepsi hastası çocuklarda uygulanan ketojenik diyet nöbetlerde azalma sağlayabilir. Ketojenik diyet, bazı biyokimyasal parametreler üzerinde olumsuz etki yaratabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epilepsinin Tanımı ve Tarihçesi

Epilepsi sözcük anlamı olarak ‘tutmak’, ‘ansızın yakalanmak’ anlamına gelmektedir ve antik çağlardan beri tanınan bir hastalıktır (4). Epileptik nöbetleri ve epilepsiyi tedavi etme deneyimleri, insanlığın ilk çağlarına kadar uzanır. Tarihin her devrinde epilepsinin nedeni ile ilgili yorumlara dayanılarak tedaviler uygulanmıştır. Epilepsinin ilk bilimsel tanımı 1874’te Jackson tarafından yapılmıştır. Epilepsiyi “beynin özellikle gri cevherinin akut ve lokal deşarjları” olarak tanımlanmıştır. Ancak epilepsinin sınıflandırılması, tanı ve tedavisi bilimsel ve yeterli olarak 20. yüzyılda yapılabilmektedir. Nöbetler bireyin yaşamını olumsuz etkilemekte, mental – motor gelişiminde geriliğe, hatta ölümlere yol açabilmektedir (4).

İlk kez Hipokrat tarafından beyin hastalığı olarak görülen epilepsi, çocukluk çağının en sık görülen paroksimal nörolojik bozukluklarından birisi olup değişik nedenlerle merkezi sinir sisteminde ortaya çıkan anormal elektriksel deşarjlar sonucu oluşan geçici serebral işlev bozukluğudur (5, 6). Epilepsiden söz edilebilmesi için 24 saat aralıklarla iki veya daha fazla tetiklenmiş nöbet geçirilmesi ve beyinde gelecekte nöbet geçirme olasılığını artıran bir bozukluğun bulunması da gerekmektedir (7, 8). Epileptik nöbet ise zamansal olarak kesin bir başlangıcı ve bitişi olan, aralıklı olarak ortaya çıkan, anormal elektriksel deşarjların ortaya çıktığı geçici nörolojik disfonksiyon dönemidir. Epileptik atak bir hastalık olmayıp farklı etkenlere bağlı gelişen bir semptomdur. Klinik ve elektriksel bulgular olayın başladığı ve yayıldığı lokalizasyona göre farklılık gösterir. Bazı epilepsi hastalarında, çeşitli bilişsel, psikolojik ve sosyal bozukluklar bu durumun bir parçası olabilir. Çocukluk döneminde nöbet sırasında bilinç kaybı, anormal duygusal veya motor aktivite (tonik veya klonik kontraksiyon), vejetatif ve entelektüel davranışta işlev bozukluğu tekrarlayıcı nitelikte ise ‘epilepsi’ deyimini kullanılır (4, 6, 9, 10).

Konvülsiyon, belirli bir zaman aralığında ani ortaya çıkan, istemsiz kas kasılmaları ile giden ataklardır. Çocukluk çağında konvülziyonlar yaygın görülmekte ve yaklaşık %10 oranında bir prevalansa sahiptir. İnsan beyni bazı tetikleyici

etmenlerle nöbet oluşturabilir. Çocuklardaki konvülsiyonların çoğu yüksek ateş, enfeksiyon, senkop, kafa travması, hipoksi, toksinler veya kardiyak aritmi gibi beyin dışından kaynaklanan somatik hastalıklarla tetiklenebilir. Nefes tutma krizleri veya gastroözafajiyal reflü gibi durumlarda da nöbeti başlatacak zemini hazırlayabilir. Her konvülsiyon epilepsi anlamına gelmemektedir. Çocuklardaki nöbetlerin üçte birinden azı epilepsiye bağlıdır.

Tetikleyici etmenlerin varlığında oluşan ve tekrarlanmayan nöbetler konvülsiyon olarak kabul edilir. Epilepsi ise konvülsiyonların belirli aralıklarla tekrarlanmasıdır (7, 11, 12). Çocuklarda epilepsi, çeşitli nedenlerle ortaya çıkması, yeterli tedavi yapılmazsa kalıcı epilepsi türlerine dönüşmesi ve gelişmekte olan beyin üzerine zararlı etkiler yaparak zeka gerilikleri ve psikişik bozukluklara neden olması sonucu ile önemlidir (7).

2.2. Epileptik Nöbetlerin Sınıflandırılması

Epilepsilerin sınıflaması epileptik hastaların tanı ve tedavi yaklaşımlarının belirlenmesinde önemli yer tutmaktadır. Epileptik olayların görüş birliği ile yapılacak bir sınıflandırılmasının gerekliliği çok eskiden beri bilinmektedir. Epileptik nöbetlerin ilk sınıflandırılması Gastaut öncülüğünde Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) tarafından 1969 yılında kabul edilmiştir. Bu sınıflamada konvülziyonlar fokal ve jeneralize olarak ayrılmış, epileptik konvülziyon ile epileptik sendrom arasındaki ayrıcalık belirtilmiştir. Bu sınıflama üzerinde 1970, 1972, 1979, 1981 yıllarında çeşitli düzenlemeler yapılmıştır. ILAE sınıflandırması 1981 yılında yeniden düzenlenmiş olup günümüzde halen bu sınıflama kullanılmaktadır. Bu sınıflamada epilepsiler klinik ve elektroensefalografik olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 1). 1981 yılından sonra bu sınıflamanın yetersiz kalacağı düşünülerek 1989 yılında ‘Epilepsi ve Epileptik Sendromların Sınıflaması’ adı ile yeni bir sınıflandırma yayınlanmıştır (Tablo 2). Bu sınıflandırmada nöbet tipi, iktal ve enteriktal EEG bulguları, anatomik lokalizasyon, yaş ve etyolojik etmenler göz önüne alınmıştır. ILAE tarafından 2001 yılında epileptik nöbet tipleri ve refleks epilepsiye yol açan uyaranlar için bir sınıflama önerilmiş, fakat tam olarak henüz benimsenmemiştir (Tablo 3) (13, 14, 15).

Tablo 1 : Epileptik Nöbetlerin Sınıflandırılması (ILAE, 1981) (13)

- 1) Parsiyel (Fokal, lokal) Nöbetler
 - A. Basit parsiyel nöbetler (BPN)
 1. Motor bulgular gösteren nöbetler
 - a. Yayılımı olmayan fokal motor
 - b. Yayılım gösteren fokal motor
 - c. Versif
 - d. Postural
 - e. Fonotuvar
 2. Somatosensoryel veya Özel Duysal belirtileri olan nöbetler
 - a. Somatosensoryel
 - b. Görsel
 - c. İşitsel
 - d. Kokuyla ilişkili
 - e. Tatla ilişkili
 - f. Vertijinöz
 3. Otonomik belirti ve bulguları olan nöbetler
 4. Psikişik Semptomlu nöbetler
 - a. Disfazik
 - b. Dismnezik
 - c. Bilişsel belirtiler
 - d. Affektif
 - e. İllüzyonlar
 - f. Yapısal halüsinasyonlar
 - B. Kompleks parsiyel nöbetler (KPN)
 1. Basit parsiyel başlangıçlı nöbetler
 - a. BPN bulguları şeklinde
 - b. Otomatizmalarla birlikte
 2. Başlangıçta bilinç kaybı olan nöbetler
 - a. Sadece bilinç kaybı olan
 - b. Otomatizmalarla birlikte
 - C. Sekonder Jeneralize olan parsiyel nöbetler
 1. BPN şeklinde başlayıp sekonder jeneralize olan
 2. KPN şeklinde başlayıp sekonder jeneralize (SJ) olan
 3. BPN → KPN → SJN
 - 2) Jeneralize Nöbetler
 - A. Absans Nöbetleri
 1. Tipik Absans
 - a. Sadece bilinç kaybı
 - b. Hafif klonik atımlarla birlikte
 - c. Atonik komponentli
 - d. Tonik komponentli
 - e. Otomatizmalarla birlikte
 - f. Otonomik belirti ve bulgularla birlikte
 2. Atipik Absans
 - B. Miyoklonik Nöbetler
 - C. Klonik Nöbetler
 - D. Tonik Nöbetler
 - E. Tonik-klonik Nöbetler
 - F. Atonik Nöbetler
 - 3) Sınıflandırılmayan Grup
-

Tablo 2 : Epilepsiler ve Epileptik Sendromların Sınıflandırılması (ILAE, 1989) (14)

- A) Lokalizasyon ile ilişkili (fokal, parsiyel) epilepsiler ve sendromlar
 - 1. İdiopatik
 - Sentrotemporal diken dalgalı selim çocukluk çağı epilepsisi
 - Oksipital paroksizmleri olan çocukluk epilepsisi
 - Primer okuma epilepsisi
 - 2. Semptomatik
 - Basit parsiyel nöbetlerle karakterize epilepsiler
 - Kompleks parsiyel nöbetlerle karakterize epilepsiler
 - Sekonder jeneralize nöbetlerle karakterize epilepsiler
 - 3. Kriptojenik epilepsiler
- B) Jeneralize epilepsiler ve sendromlar
 - 1. İdiopatik epilepsiler
 - Çocukluk çağı selim myoklonik epilepsisi
 - Benign ailesel yenidoğan konvülzyonları
 - Çocukluk çağı absans / juvenil absans epilepsisi
 - Juvenil myoklonik epilepsi
 - Uyanıklıkta jeneralize tonik – klonik nöbetler
 - Benign yenidoğan konvülzyonları
 - Diğer idiyopatik jeneralize epilepsiler
 - 2. Kriptojenik veya semptomatik epilepsiler
 - West Sendromu (infantil spazm)
 - Lennox – Gastaut Sendromu
 - Myoklonik astatik nöbetlerle karakterize epilepsi
 - Myoklonik absanslı epilepsiler
 - 3. Semptomatik epilepsiler
 - a. Non – spesifik etyoloji
 - Erken myoklonik ensefalopati
 - Supresyon bürstlu erken infantil epileptik ensefalopati
 - Diğer semptomatik jeneralize epilepsiler
 - b. Spesifik sendromlar
- C) Fokal veya jeneralize olduğu belirlenemeyen epilepsi ve sendromlar
 - 1. Hem jeneralize hem fokal olan nöbetler
 - Bebeklik ciddi myoklonik epilepsisi
 - Uyku yavaş dalgası esnasında sürekli diken dalga gösteren epilepsi
 - Akkiz epileptik afazi (Landau – Kleffner Sendromu)
 - Diğer sınıflandırılmayan epilepsiler
 - 2. Fokal veya jeneralize görünüşün belirgin olmadığı durumlar
- D) Özel duruma bağlı epilepsiler
 - Febril konvülzyonlar
 - İzole nöbetler veya status epileptikus
 - Akut toksik veya metabolik nedene bağlı nöbetler

Tablo 3 : Epileptik Nöbet Tipleri ve Refleks Nöbetlere Yol Açan Uyarılar (Yeni Sınıflama Önerisi, ILAE, 2001) (15)

- I. Kendini sınırlayan nöbetler
 1. Jeneralize nöbetler
 - i. Tonik – klonik nöbetler (klonik veya myoklonik bir evreyle başlayan çeşitler dahil)
 - ii. Klonik nöbetler
 - a. Tonik komponenti olanlar
 - b. Tonik komponenti olmayanlar
 - iii. Tipik absans nöbetleri
 - iv. Atipik absans nöbetleri
 - v. Myoklonik absans nöbetleri
 - vi. Tonik nöbetler
 - vii. Spazmlar
 - viii. Myoklonik nöbetler
 - ix. Göz kapağı myoklonisi
 - a. Absanssız
 - b. Absanslı
 - x. Myoklonik atonik nöbetler
 - xi. Negatif myokloni
 - xii. Atonik nöbetler
 - xiii. Jeneralize epilepsi sendromlarındaki refleks nöbetler
 2. Fokal nöbetler
 - i. Fokal duyusal nöbetler
 1. Elementer duyusal semptomlar ile
 2. Karmaşık duyusal semptomlar ile
 - ii. Fokal motor nöbetler
 1. Elementer klonik motor bulgulu
 2. Asimetrik tonik motor bulgulu
 3. Tipik otomatizmalı
 4. Hiperkinetik otomatizmalı
 5. Fokal negatif myoklonuslu
 6. İnhibitör motor nöbetler
 - iii. Jelastik nöbetler
 - iv. Hemiklonik nöbetler
 - v. Sekonder jeneralize nöbetler
 - vi. Fokal epilepsi sendromlarındaki refleks nöbetler
- II. Süregelen epileptik nöbet tipleri
 1. Jeneralize status epileptikus
 - i. Jeneralize tonik – klonik status epileptikus
 - ii. Klonik status epileptikus
 - iii. Absans status epileptikus
 - iv. Tonik status epileptikus
 - v. Myoklonik status epileptikus
 2. Fokal status epileptikus
 - i. Kojevnikov epilepsia partialis continua
 - ii. Aura continua
 - iii. Limbik status epileptikus
 - iv. Hemiparezli hemikonvulziv status

2.3. Epilepsinin Epidemiyolojisi

Epilepsi genel popülasyonda %0.5–1 sıklıkta görülen çocukluk çağıının önemli kronik hastalıklarındandır (7). Tüm olguların %60' ı çocukluk çağıında ortaya çıkmaktadır. Tüm yaşam boyunca epilepsi insidansı %3 olup, vakaların yarıdan çoğunda epilepsi başlama yaşı çocukluk yaş grubudur (7). Epilepsi sıklığı, yıllara ve toplumlara göre değişmektedir. Serdaroğlu ve arkadaşlarının (16) yaptıkları epidemiyolojik araştırmada 0–17 yaş grubunda epilepsi prevelansının %0.5–0.7 arasında olduğu saptanmıştır. Karaağaç ve arkadaşlarının (17) yaptıkları çalışmalarında epilepsi prevelansı %1.02 olarak saptamışlardır. Yine Serdaroğlu ve arkadaşlarının (18) 0–16 yaş grubunda, tarama çalışması ile epilepsi prevelansı %0.8 olarak bulunmuştur. İmmatür beyin nöbete daha çok duyarlı iken, yaşla birlikte beyin olgunlaşmasının tamamlanması nöbete olan duyarlılığı azaltmaktadır (19).

Ortalama olarak epilepsilerin %30' u 0–5 yaşlarında, %34' ü erken okul çağıında, %13' ü ergenlikte ve %23' ü 20 yaşından sonra başlamaktadır (20). Yaşamın ilk beş yılında oran kızlarda hafifçe yüksek olmakla birlikte, tüm yıllar ele alındığında erkeklerde epilepsi görülme oranı daha yüksektir (11, 21).

2.4. Epilepsinin Etyolojisi

Genetik eğilim, anoksi, intraserebral kanama, infarkt gibi serebral nedenler, Sturge – Weber sendromu, nörokütanöz sendromlar (tüberoskleroz gibi), Merkezi Sinir Sistemi malformasyonları (Porensfali, arteriyovenöz malformasyon vb.), intrauterin enfeksiyonlar (TORCH vb.), intrauterin anoksi (radyasyon, toksemi ve diabetes mellitus vb.), nöronal migrasyon defektleri ve prenatal ve perinatal travma gibi konjenital anomaliler, hipoksi, enfeksiyon, sarılık (nadiren epilepsi nedenidir), prematüre gibi perinatal etkenler, Merkezi Sinir Sistemi primer enfeksiyonları (bakteriyel, viral ve fungal), Merkezi Sinir Sistemi tümörleri, kafa travması, intrakranial kanamalar (K avitaminozu, hemofili vb.), serebrovasküler olaylar, hipertansif ensefalopati, aşılama (boğmaca aşısı), ilaçlar, ağır metal zehirlenmeleri gibi toksik nedenler, hipo/hiperglisemi, hipo/hiperkalsemi gibi metabolik nedenler epilepsi oluşumuna neden olabilen durumlardan bazılarıdır (5, 6, 22).

Son yıllarda bazı epilepsilerde yapılan moleküler genetikle ilgili çalışmalar epilepsilerin genetik temeline ilişkin önemli bilgilerin elde edilmesini sağlamış ve kalıtımın epilepsi etiyolojisindeki önemini daha da artırmıştır (23).

2.5. Epilepsinin Tanısı

Çocuklarda epilepsi tanısında öykü en önemli belirteçtir. Öykü aileden ve çocuktan (özellikle nöbeti gören kişiden) alınır. Özellikle nöbet sırasında çocuğun hissettikleri nöbet tipinin tanımlanmasında çok önemlidir. Öykü tekrar tekrar anlatırılmalı, küçük ayrıntılar gözden kaçırılmamalıdır (9, 24). Eğer çocuğun sık nöbeti varsa ve anlatılanlar nöbet tipi hakkında aydınlatıcı değilse, ev tipi video kayıtlarından yararlanılmalıdır. Nöbeti tetikleyen etmenler (ağrı, duygusal değişiklikler) varsa ayrıntılı olarak not edilmelidir. Bu durumlar ayırıcı tanıda çok yardımcıdır.

Epilepsi tanısında ikinci adım ayrıntılı fizik ve nörolojik incelemedir. Öncelikle antropometrik ölçümler değerlendirilmeli, deride hipo-hiperpigmente lekeler, hemanjiomlar, aşırı kıllı bölgeler, göz bulguları kulak deformiteleri, organomegali, genital anomaliler, ekstremitte anomalileri not edilmelidir. Bilişsel ve sosyal gelişim, kaba ve ince motor kapasiteleri, refleksler, serebellar bulgular, yürüme ve konuşma anormallikleri incelenmelidir.

Tanıda üçüncü adım, elektroensefalografi (EEG) bulgularıdır. EEG epilepsi tanısını destekler, ancak patolojik EEG tek başına epilepsi tanısı koydurmamaktadır. Örneğin fokal bir delta yavaşlaması yapısal bir lezyona işaret edebilir. Standart EEG çekimleri çoğunlukla yeterlidir. Çocuklarda olasılık olduğunca hem uyku, hem de uyanıklık EEG çekimleri yapılmalıdır. Hastaların yaşlarına uygun olarak aktivasyon yöntemleri (uykusuzluk, fotik uyarı, hiperventilasyon) uygulanır. Uyku ve aktivasyon yöntemleri tanı olasılığında %30' luk bir artış sağlamaktadır (25,26). Hiperventilasyon ve fotik uyarılar genellikle jeneralize nöbetlerde uyarıcıdır. Özellikle yenidoğanlarda ve bazı seçilmiş olgularda EMG, EKG, respirogram ve elektrookülogram değerli bilgiler verebilir. Kompleks parsiyel nöbet gibi bazı olgularda daha ileri EEG çekimleri (nazofaringeal, etmoidal gibi) gerekebilir (25). Ancak tüm bu tetkiklere karşın epilepsi hastalarının yaklaşık %10' unda EEG tanıda

yetersiz kalabilir. Bu durumda uzun süreli video EEG çekimleri gerekebilir. Epileptik nöbetlerin non-epileptik paroksizmal olaylardan ayırt edilmesinde video EEG kayıtları altın standarttır. İktal EEG nöbet tiplerine göre özgül bulgular verir. Ancak frontal nöbetlerde olduğu gibi bazı nöbetlerde saçlı deri EEG kayıtları yetersiz kalabilir. Bu durumda girişimsel EEG kayıtları (subdural, epidural) yapılabilir (25).

Epileptik nöbetlerin tanısında diğer testlerin yardımı çok azdır. Serum prolaktin düzeyi jeneralize ve bazı parsiyel nöbetlerde nöbetin ilk saatinde yükselir. Yalancı nöbetlerde prolaktin normaldir. Ancak hipoksi durumlarında da prolaktin yükseldiği için tanı değeri düşüktür (25).

2.5.1. Ayırıcı Tanı

Epilepsi terimi nöbetlerin tekrarı durumunda kullanılır. Epilepsi tanısı konurken titiz davranılmalıdır. Epilepsinin kişi üzerindeki psikolojik, sosyal ve ekonomik zararları unutulmamalıdır. Yanlış tanı tüm toplumlarda fazla olarak izlenmektedir. Ancak epileptik bir çocukta non-epileptik paroksizmal olayların da eşlik edebileceği unutulmamalıdır. Epilepsi merkezlerine epilepsi tanısı ile gelen hastaların %20 – 25'ine yakını non epileptik paroksizmal olay tanısı almaktadır (25). Yanlış olarak epilepsi tanısı alan durumların başında senkoplar gelmektedir; bunu psikiyatrik bozukluklar, migren, gece korkusu izlemektedir (25). Bazı anoksik durumlar (katılma nöbeti, uyku apnesi), paroksizmal hareket bozuklukları, migren ve periyodik sendromlar, uyku bozuklukları epilepsi tanısı alabilirler (25). Çok az sıklıkla da epileptik çocuklar, epileptik olmayan paroksizmal olay tanısı alabilirler. Bu nöbetlerde EEG bulgusu daha nadir görülür. Bazı nöbetlerde ise bilişsel ve davranış bozukluğu ön plandadır. Bu hastalarda belirgin EEG değişikliği yoksa psikiyatrik hastalık tanısı alabilirler.

Tablo 4: Epilepsi İle Karışabilen Paroksizmal Ataklar (27)

1. Yenidoğanın bening uyku myklonileri
2. Bebeklikte uyku sırasında artmış motor aktivite
3. Yenidoğan jitterinesi
4. Vazovagal senkop ve diğer kardiojenik senkoplar
5. Familial paroksizmal hipnojenik distoni
6. Uyku bozuklukları
7. Tikler, Tourette Sendromu
8. Familial paroksizmal distonik koreatetoz
9. Migren ve senkop
10. Katılma nöbetleri
11. Çocuklukta benign paroksizmal vertigo
12. Gastroözefageal reflü

2.6. Epilepsinin Kliniği

Epilepsinin tipine ve odağa göre klinik değişir.

2.6.1. Basit Parsiyel Nöbetler

Odağın bulunduğu bölgeye göre değişik klinik bulgular oluşur. Fokal nöbetin oluşması sıklıkla beynin fokal yapısal bir lezyonu olduğunu gösterir. Tek taraflı tonik veya klonik hareketler, motor kortekste bir noktayı gösterir. Başın ve gözlerin deşarjın başladığı hemisferin karşı tarafına deviasyonu görülebilir. Parestezi, uyuşukluk gibi duygusal halüsinasyonlar duyu korteksinde bir deşarjı işaret eder. Visuel semptomlar özellikle parlayan ışıklar ve görmede bozulma bir oksipital odağı gösterir. Koku halüsinasyonları medial temporal lobdaki odağı gösterir. Bu tip nöbetlerde, nöbet lokalize kalır ve bilinç etkilenmez.

2.6.2. Kompleks Parsiyel Nöbetler

Bilincin etkilendiği fokal nöbetlerdir. Sıklıkla temporal lobdan orjin alan bir deşarj ile oluşurlar ve bazen temporal lob nöbetleri olarak belirtilirler. Semptomlar,

visseral bulgular, halüsinasyonlar, bellek bozuklukları, otomatizm ve affektif bozuklukları içerebilir. Visseral aura olarak bulantı ve karın ağrısı görülebilir.

2.6.3. Jeneralize Nöbetler

Bu nöbetlere, tüm serebral korteksin eş zamanlı olarak aktivasyonunun neden olduğu düşünülmektedir. Nöbetin başlangıcı anidir. Ataklar, bilinç kaybı ile birliktedir. Hasta tüm vücutta kasılma veya tonus kaybı ile sıklıkla yere düşer. Motor aktivite olduğu zaman tipik olarak tüm dört ekstremitayı kapsar ve simetriktir. Hastalarda gözlerde deviasyon, ağız çevresinde morarma ve ağızda sekresyon birikimi görülebilir. İdrar ve dışkı kaçırma da görülebilir. En iyi bilinen jeneralize nöbet tipleri absans (petit mal) ve tonik-klonik (grand mal) ataklarıdır. Absans epilepsilerde, hastanın yaptığı aktivite durur, hasta çevrede olup bitenden, konuşulandan habersiz, gözleri açık, dalgın bir şekilde bakar. Uzun ve dikkatli bakış vardır ve göz kapaklarında kırışma görülebilir, ses veya diğer uyarılara yanıt vermezler. Hastalar düşmez veya istem dışı hareketler göstermezler. Renk solar, nöbet aniden sonlanır ve hasta yaptığı aktiviteye kaldığı yerden devam eder.

2.7. Epilepsinin Prognozu

Çocuklarda epilepsi prognozunu değerlendirirken; başlangıç yaşı, altta yatan neden, epilepsinin tipi, nöbetlerin tekrarlanma sıklığı, nörolojik defisit bulunup bulunmaması, nöbetlerin ortaya çıkışından tedavinin başlamasına kadar geçen süre, tedaviye yanıt derecesi, cerrahi şansı ve mortalite gibi birçok etkenin göz önüne alınması gerekmektedir (28). Çocukluk çağı epilepsilerinde prognoz medikal olduğu kadar sosyal ve psikolojik sonuçlarla da ilişkilidir. Genel olarak çocukluk çağı epilepsilerinin %70' inde tam nöbet kontrolü görülürken, %20-30 oranında direnç gelişimi olmaktadır.

İki yaşından önce başlama, sık jeneralize nöbet geçirme, konvülsiyonların baskılanamaması, SSS hasarı ya da altta yatan bir neden, EEG'de ağır anormallikler, mental reterdasyon, atonik atipik absans nöbetler prognozu olumsuz etkilemektedir (29).

Kişilerdeki epilepsi prognozunda rekürrens ya da remisyonun önemli rolü vardır. Tekrarlama hızı ile ilgili yapılan çalışmalarda vakaların ortalama %40-60' ı ilk nöbetten sonra bir daha nöbet geçirmemektedir. Tekrarlama riski en yüksek olan rolandik epilepsidir, ikinci sırada ise parsiyel epilepsiler yer almaktadır (30).

2.8. Epilepsinin Tedavisi

Epilepsi tedavisinde hedef, büyüyen ve gelişen çocuğun bu büyüme ve gelişme sürecine zarar vermeden nöbet sıklığını ve şiddetini azaltmak, olanaklı ise tam nöbet kontrolü sağlamak, tekrarlayan nöbetlerin oluşturacağı hasarları önlemek, hastanın günlük aktivitelerini yapabilmesini sağlamak olmalıdır (31). Tedavi kararı, yöntem ve ilaç seçimi, tedavinin sonlandırılması gibi kararlar alırken nöbet devamının hastaya getirdiği yük ile tedavinin olası yan etkileri ve geçici ya da kalıcı zararları göz önüne alınmalıdır.

Epilepsi tedavisinin ilk basamağı, nöbetleri tetikleyen nedenlerin araştırılması, varsa bu nedenlerin ortadan kaldırılmasıdır. Sadece bu nedenlerin varlığında nöbet ortaya çıkıyorsa ilaç tedavisine gerek kalmadan, tetikleyici nedenlerden kaçınılması yararlı olabilir.

Epilepsi tedavisinde ilaç tedavisi, ketojenik diyet, cerrahi tedavi ve vagal uyarı gibi yöntemler yer almaktadır (32). Epileptik olguların yaklaşık 2/3' ü ilaç tedavisinden yararlanırken kalan olguların bir kısmında nöbet kontrolü cerrahi olarak sağlanır, diğerleri ise başka seçeneklere aday olur.

2.8.1. İlaç Tedavisi

Tedavinin önemli bir kısmını ilaç tedavisi oluşturur. Antiepileptikler, artmış nöronal eksitabilitenin kontrolü amacıyla kullanılan ilaçlardır. Antiepileptikler (AEİ) ya olaya neden olan odağı baskılar ve nöbet eşiğini yükseltirler, ya da deşarjların merkezi sinir sisteminin diğer bölgelerine yayılmasını önlerler.

Epilepsi tanımında iki ve üzeri spontan nöbet geçerli olduğu için bazı istisnalar dışında bu durumda tedavi başlanır. İlk kez nöbet geçiren hastaya ailede epilepsi yok ise, EEG ve nörolojik muayenesi normal ise hemen antiepileptik ilaç başlanması önerilmemektedir.

Antiepileptik ilaç tedavisine ilk nöbetten hemen sonra başlanması çocukluk çağı epilepsilerinin uzun dönem prognozuna etkisi olmamaktadır. Bu yüzden ilaç başlanırken risk etkenlerinin doğru olarak belirlenmesi gerekmektedir. Tedaviye başlandıktan sonraki iki-dört yıl içinde konvülsiyon geçirmeyen hastalarda tedavinin sonlandırılması gerekmektedir ve böyle bir yaklaşımla %70-80 oranında başarı sağlamaktadır. Tedavinin beş yıla kadar uzun süre devam edilmesinin bu başarı oranını etkilemediği gösterilmiştir (7).

Epilepsi tedavisinde başarıyı etkileyen olumlu etkenler; nöbetin başlama yaşının 10-12 yaştan önce olması, generalize konvülsiyon olması, nörolojik muayenenin normal olması ve EEG’deki diken deşarjların düzelmesidir. Epilepside kesin tanı koymadan tedaviye başlamak gerekmektedir. Epilepsi tedavisi nöbet tekrarı ya da nöbet ile yaralanma riski yüksek olgularda gündeme gelmelidir. İlaç tedavisine karar verilen olgularda hastanın yaşı, nöbetin başlama yaşı, nöbetin sıklığı, cinsi, şiddeti, başka bir sistemik hastalığın varlığı, ilacın kullanma şekli ve sosyoekonomik koşullar göz önüne alınmalıdır (32).

Tedaviye başlamadan önce aile ile ayrıntılı ve yeterli zaman verilerek konuşulmalı, bilgi verilmelidir. Epilepsi tedavisinde bazı ilkelerin benimsenmesi başarı oranını artırmaktadır (Tablo 5).

Tablo 5: Antiepileptik Tedavi İlkeleri (33)

-
1. İlaç seçimi nöbet tipine göre yapılmalı
 2. Tedaviye tek ilaç ile başlanmalı
 3. İlaçlar farmokokinetiklerinin elverdiği ölçüde seyrek aralılarla verilmeli
 4. Kan düzeyinin stabil olması için ortalama 2 hafta gibi bir süre verilmeli
 5. Hesaplanan doza yavaş ulaşılmalı
 6. Nöbetler kontrol altına alınıncaya veya yan etkiler ortaya çıkıncaya kadar doz arttırılmadan başka bir antiepileptik ilaca geçilmemeli
 7. Nöbetleri kontrol altına alınmış hastalarda nedensiz ilaç değişimi yapılmamalı
 8. Plazma antiepileptik ilaç düzeyleri gerekmedikçe bakılmamalı

9. Preperat seçiminde yaş, mental durum, ailenin sosyoekonomik düzeyi dikkate alınmalı
10. Hastalar 6 ayda bir kontrole çağırılmalı
11. İlaç kesimi 2-4. Yılın sonunda, 6-12 aylık bir sürede kontrollü olarak yapılmalı
12. Uygun ve etkin tedaviye karşın nöbetleri devam eden olgularda epilepsi cerrahisi, ketojenik diyet ve vagal stimülasyon gibi alternatif tedavi uygulamaları düşünülmelidir.

Epilepsi tedavisine ilk kez 1857 yılında, potasyum bromür antiepileptik ilaç olarak kullanılmaya başlanmış, 1912 yılında fenobarbital, 1939'da hidantoinler, 1958'de süksimitler epilepsi tedavisinde kullanılmıştır. Bundan sonra klonazepam, valproik asit, karbamazepin gibi daha az toksik ilaçlar epilepsi tedavisine girmiş, 1935-1960'lı yıllarda 13 yeni AEİ daha keşfedilmiştir. Son on beş yılda vigabatrin, okskarbazepin, lamotrijin, gabapentin, tiagabin, topiramat, levetiresetam ve zonizamid gibi yeni jenerasyon ilaçlar epilepsi tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (32).

2.8.2. Cerrahi Tedavisi

Epilepsinin cerrahi olarak tedavi edilmesi oldukça eski yıllara dayanır. Bu alandaki modern çağ cerrahların özellikle Hughlings Jackson tarafından geliştirilen fonksiyonel serebral lokalizasyona dayanarak görünür lezyonları ameliyat etmesiyle başlamış, Macewen (1879) ve Lorsley (1886) de bu girişimin öncülüğünü yapmışlardır. Bailey ve Gibbs'in çalışmalarıyla EEG'nin kullanılmaya başlanması ile büyük bir aşama kaydedilmiş ve Penfield ve Jasper bugünkü nörolojik bilimlerin temelini atan insan kortikal fonksiyonlarının haritalanması çalışmalarını epilepsi cerrahisi yaparken gerçekleştirmiştir (34).

Epilepsilerin büyük bir kısmı kolaylıkla kontrol altına alınabilse de %5-10 kadarı ilaç tedavisine dirençli olmaktadır. Bu grubun yaklaşık 1/3'ünün cerrahi ile düzelebileceği gösterilmiştir. Özellikle gelişmiş ülkelerde epilepsi cerrahisi için kurulan merkezlerin sayısı hızla artmakta yeni yöntemler geliştirilmekte ve standart

antiepileptik ilaç tedavisinden yararlanamayan daha çok sayıda hastanın bu girişimden faydalanması sağlanmaktadır (34).

2.8.3. Ketojenik Diyet Tedavisi

2.8.3.1. Tarihçe

Nöbet kontrolü için açlık, Hipokrat tarafından 5. yüzyılda bildirilmiştir (35). Yine aynı şekilde nöbet kontrolü için açlık kutsal kitap İncil de de bulunmaktadır. Hz. İsa konvüsyonlu genç bir erkeği tedavi ettikten sonra tekrardan bu tür “cin” lerin dua ve açlık hariç geçmeyeceğini önermiştir. Açlık daha sonra John of Gaddesten tarafından Ortaçağ’da yazılmıştır. Guelpa ve Marie 1911’de, 20 hastayı 4 gün aç bırakarak nöbet kontrolünde bazı iyileşmeleri gözlemledikleri ve epilepside “çok iyi beslenme”nin gerekliliğini vurgulayarak modern literatürde bir ilk olmuşlardır (36).

Ketojenik Diyetin Öyküsü (1920 – 1990)

Epilepsi, 1920’li yıllarda *bromides* ve *phenobarbital* ile tedavi edilmekteydi. Her iki ilaç da sakinleştirici yan etkiye sahipti ve sıklıkla atakları kontrol altına almakta etkisizdi.

Hugh Conklin, epilepsi ataklarının bağırsaklardan emilip beyine gelen ve intoksikasyon yaratan bir maddeden kaynaklanabileceğini düşünüyordu. Dolayısıyla bağırsakları dinlendirmek için “açlık” veya “su tedavisi” adlı iki tedavi yöntemini önermiştir. Bu tedavide epilepsi hastası çocuklara 25 gün boyunca sadece su verilip incelemiştir. Sonuçta birçok çocukta uzun süreli nöbetsiz günler sağlandığını açıklamıştır. Conklin’in raporlarından sonra yapılan çalışmalar, açlık sonucu ortaya çıkan keton cisimlerinin antikonvülsan bir etki yarattığını ortaya koymuştur (37).

1921 yılında Mayo Clinic, yüksek yağ ve düşük karbonhidrat içeren diyetin epilepsi atakları üzerine etkisi ile ilgili makale yayınlamıştır. Bu diyet, büyüme ve gelişme için yeterli proteini, en az düzeyde karbonhidratı ve enerjinin büyük çoğunluğunu oluşturan yağı içermekte idi. Mayo Clinic tarafından oluşturulan bu diyet günümüzde kullanılan diyetin çıkış noktasıdır (38).

Wilder ve Winter 1922 yılında ketozisin yağ asidinin glikoza oranının 2/1 olduğunda oluştuğunu göstermiştir ve ketoziste, ketojenik: antiketojenik (K:AK) oranının en az 3/1 olarak kullanılması gerektiğini önermişlerdir. Peterman hastalarının % 50'sinin nöbetinin sona erdiğini; Helmholz ve Keith, hastalarının 1/3'ünün nöbetinin sona erdiğini ve %50'den fazlasının nöbet sıklığında kesin iyileşme olduğunu bildirmiştir. Bu başarılar pek çok araştırmacıyı açlık ve ketojenik diyetlerin etki mekanizmalarını biyodeneysel analizlerle değerlendirmeye yönlendirmiştir (36).

1938'li yıllarda ilaç firmaları yeni ve daha etkili ilaçlar piyasaya sürdüklerinde, ketojenik diyet doktorlar tarafından zor, kuralcı ve pahalı bulunmaya başlanmıştır (38).

1990'lı Yıllar

Her yıl yaklaşık 10 çocuk Johns Hopkins Hastanesi'nde Dr. Samuel Livingston, Dr. John Freeman ve diyetisyen Millicent Kelley tarafından ketojenik diyet tedavisine alınmıştır. 1992 yılında yapılan bir çalışmada dirençli atakları olan çocuklarda yeni çıkan epileptik ajanlar ve ketojenik diyetin birbirine benzer sonuçlar verdiğini saptamışlardır.

Hollywood yapımcısı Jim Abrahams'ın oğlu Charlie, tüm ilaç tedavilerine karşın denetim altına alınamayan dirençli atakları olan bir epilepsi hastasıdır. Charlie, John Hopkins Hastanesi'nde diyetle başlamış ve nöbetleri tamamen sonlanmıştır. Babası Abrahams, "Charlie Foundation" adlı bir dernek kurmuş, doktor ve aileler için ketojenik diyet hakkında kitap bastırması ve 1994 yılında ketojenik diyetin etkinliğini belgeleyici bir film yapmıştır. (First Do No Harm). Bu dernek sayesinde ketojenik diyetin popülaritesi daha çok artmış ve Amerikan Epilepsi Derneği tarafından 1994-1996 yılları arası John Hopkins Hastanesi'ne başvuran 150 hasta ile çok merkezli bir çalışma yapılmıştır.

Yeni antikonvülsan ilaçların geliştirilmesi, piyasaya sürülmesi ve geniş bir çevrede kullanılmaya başlaması ile ketojenik diyetin kullanımı etkisini zaman içinde yitirmiştir (38).

1996 – 2006 Yılları Arası

John Hopkins Hastanesi'nde 2001 yılında yapılan bir çalışmada; 150 epilepsi hastası çocuk ketojenik diyet tedavisi ile izlenmiştir. (Ayda yaklaşık 410 nöbet geçiren ve ortalama 6,2 adet ilaç tedavisi ile nöbet sayısında değişim olmayan hastalar) 3 ay sonunda çocukların %3'ünde nöbetlerin tamamen kesildiği, %31'inde %90'ın üzerinde nöbetsiz günler sağlandığı gözlenmiştir. 3-6 yıl sonra ise %27 çocukta nöbetsiz günlerin sağlandığı belirtilmiştir (38).

2.8.3.2. Ketojenik Diyet Nedir?

Ketojenik diyet (KD), yüksek yağ, düşük karbonhidrat, yeterli protein içeren, 1920' lerden beri kontrol edilemeyen nöbetlere alternatif bir tedavi olarak öne sürülen ve kullanılan bir beslenme tedavisidir. Bu dönemde, sadece az etkili olan antiepileptik ilaçlar (*phernoberbital* ve *bromides*) klinisyenler tarafından kullanılmakta fakat bunların hepsinin ciddi yan etkileri olduğu bilinmektedir. 1940 ve 1950' lerde, phenytoin ve ethosuximide gibi modern antiepileptik ilaçlar bulunduğu KD kullanımı hızla artmıştır. 1971 de orta zincirli trigliserit diyeti, karbonhidratlara daha esnek yaklaşımı sağlayan, ketozisi nispeten iyileştiren ve daha lezzetli bir diyet olarak ortaya atılmıştır (36).

1990'larda aniden bulunan yeni antiepileptik ilaçlara karşın çocukluk epilepsi nöbetlerinin devam etmekte olması, KD'in popülaritesinin artmasına neden olmuştur. Son zamanlarda ise, KD' in çocuk ve yetişkinlerde tedavisi zor olan epilepsilerde yeni antiepileptik ilaçlarla birlikte (belki daha çok) güvenilir ve etkili alternatif bir tedavi olduğu görüşü yaygınlaşmıştır (39). En son çalışmalarda ise, Atkins diyeti ve düşük glisemik indeks diyeti gibi alternatif diyetler, orijinal KD' in modifikasyonu yapılarak epilepsi tedavisinde uygulanmaktadır.

2.8.3.3. Ketojenik Diyet Kullanım Alanları

Ketojenik diyet; miyoklonik, absans, atopik, jeneralize tonik- klonik, Lennox-Gestout sendromunda kullanılır (40). Aicardi'e göre, kriptojenik veya Lennox-Gestaut sendromu gibi semptomatik jeneralize nöbetleri olan çocuklarda da ketojenik diyetin etkili olduğu kanıtlanmıştır. Dirençli parsiyel nöbetlerde etkinliği belirsizdir

(41). Ayrıca Dravet Sendromu ve erken çocukluk çağı epileptik ensefalopatide de etkisi bilinmektedir (42).

Ketojenik diyet (KD); 1 yaş altı çocuklar hipoglisemiye daha yatkın olduklarından dolayı genellikle 1 yaş üstü çocuklarda uygulanması daha doğrudur (40). KD 'in genelde nöbet kontrolü 2-3 ilaçla sağlanamayan hastalarda son çare tedavi yöntemi olarak düşünülmektedir. Fakat KD, bu ilaca dirençli epilepsisi olan çocuklarda nöbetleri kontrol altına alınca, son çare olmaktan çok, erken dönem tedavi yöntemi olarak kullanılmaya başlanmıştır. Eğer 2. ilaç tedavisi de nöbet kontrolünde başarısız olmuşsa, KD'in düşünülmesi uygun olabilir (40).

Diyeti başlatma ve sürdürmede ciddi güçlükler olmakla birlikte, aile ve çocuklar nöbet sıklığını azaltmada kararlı ve başka seçenek kalmadı ise ketojenik diyetle uyum gösterirler (41). KD uygulanmasında hastada iyi nöbet kontrolü sağlandı ise ve hastada ciddi yan etkiler görülmedi ise diyet 2-3 yıl izlenerek sürdürülebilmektedir (40).

Ketojenik Diyetin Uluslararası Kullanımı

Kültürel, dini ve finansal farklılıklarla çeşitli ülkelerde ketojenik diyet uygulanmaya başlanmıştır. Bazı ülkeler açlık evresini uygulamazken, bazı ülkeler oranlarda farklılıklar yaratmıştır (38).

2.8.3.4. John Hopkins Hastanesi Ketojenik Diyet Protokolü (43)

Diyete başlamadan 1 gün önce: 24 saat için düşük karbonhidrat tüketimi sağlanır. Başvurduktan sonra çocuklar klinikte muayene edilir. Açlık evresi akşam saatinde başlar.

1. Gün: Hastanede açlık devam eder. Sıvılar 60-75 mL/kg ile sınırlandırılır. Her 6 saatte bir kan glikozu kontrol edilir. Karbonhidrat içermeyen ilaçlar kullanılır. Aileler eğitim programına alınarak sürekli eğitim verilir.

2. Gün: Akşam yemeği olarak 1/3 oranında “eggnog (yumurta)” verilir. Kan glikozu akşam yemeğinden sonra kontrol edilir. Aileler idrar ketonunu sürekli olarak ölçmeye başlarlar.

3. Gün: Planlanan ketojenik kahvaltı ve öğle yemeği 1/3 oranında verilir. Akşam yemeği 2/3 oranında “*eggnog* (yumurta)” olarak verilmeye devam edilir. Eğitim programı tamamlanır.
4. Gün: Kahvaltı ve öğle yemeği 2/3 oranında verilmeye başlanır. Akşam yemeği tam olarak ketojenik diyet menüsü olarak uygulama yapılır.
5. Gün: Kahvaltı menüsü tam olarak verilir. Reçeteler hazırlanır ve izlem planlanır. Çocuk eve taburcu edilir.

Çeşitli çalışmalar ketojenik diyetin başlangıcında açlık evresinin gerekmediğini belirtse de, birçok merkez belirli bir süre ile açlık evresini uygulamaktadır. Açlık evresinin, intravenöz olarak antikonvülsan ilaç yüklemeye benzer etki yarattığı, dolayısı ile birçok çocukta olumlu sonuçlar alındığı belirtilmektedir (43).

2.8.3.5. Ketojenik Diyet Alternatifler

Orta zincirli yağ asidi içeren diyetin (MCT) geleneksel ketojenik diyetin içerdiği uzun zincirli yağ asidinden daha ketojenik etki yaptığını savunan çalışmalar vardır. Ayrıca MCT diyeti daha fazla karbonhidrat tüketimine olanak vermektedir. Yapılan çalışmalarda, geleneksel ketojenik diyetle MCT diyetinin aynı etkiyi sağladığı, ayrıca MCT diyetinde kramp, diyare, bulantı ve kusma gibi yan etkilerinin daha az olduğu belirtilmiştir (38).

Modifiye Atkins Diyeti de nöbetleri azaltmak için kullanılan diğer diyet çeşididir. Karbonhidratlar günlük 10-20 grama düşürülür. Fakat protein ve sıvı kısıtlaması yapılmaz veya açlık evresi uygulanmaz. Modifiye Atkins Diyeti uygulanan bir çalışmada %65 çocukta nöbetlerinde %50’den çok azalma ve %35 çocukta nöbetlerinde tamamen durma gözlenmiştir (43).

Üçüncü diyet türü ise düşük glisemik indeks diyetidir. Bu diyet Modifiye Atkins Diyeti’nden daha az bir karbonhidrat kısıtlaması sağlamaktadır (38).

2.8.3.5.1. Orta Zincirli Trigliserit (MCT) Diyeti

Klasik ketojenik diyetin oldukça kısıtlı ve zor uygulanabilir olması başka uygulamaları gündeme getirmiştir. 1971 yılında diyeteye yeni bir bakış açısı Huttenlcher uygulaması geliştirilmiştir. Uzun zincirli yağların β oksidasyonu için mitokondri membranına taşınmasında karnitine gerek duyulurken, orta zincirli yağ asitleri (c: 6-12) karnitine gerek duymamaktadır. MCT metabolizmasındaki değişiklikler bu yağların daha hızlı ve daha fazla okside olmasını sağlar, bu nedenle uzun zincirli yağ asitlerine oranla enerji başına oluşan keton sayısı MCT bazlı diyeteye daha fazladır. Bu metabolik süreç nedeni ile uzun zincirli yağ asitlerine oranla, orta zincirli yağ asitleri daha ketojeniktir. Klasik ketojenik diyeteye göre potansiyelin yüksek olması daha az yağ daha fazla protein ve karbonhidrat alımı anlamına gelmektedir (44).

Eğer hastada yaşam kalitesi artırılmak isteniyorsa, daha fazla çeşit besin tüketmek istiyorsa klasik ketojenik diyetten MCT diyetine geçiş yapılabilir. (%50-60 MCT olmak üzere %19 karbonhidrat, %11 protein ve %70 yağ olarak diyet düzenlenir)

2.8.3.5.2. Modifiye MCT Diyeti (Modifiye Atkins Diyeti)

MCT diyeti, Schwartz ve ark. (40) tarafından modifiye edilmiştir. Bu diyeteye, yağlardan sağlanan enerjinin %30'u MCT ve %40'ı LCT'lerden sağlanmaktadır. Diyet enerjisinin %10'u protein, %19'u karbonhidrattan gelmektedir (40,44).

Modifiye Atkins diyeti, obezite tedavisinde kullanılan orijinal diyeteye göre daha yüksek yağ ve düşük karbonhidrat içeriğine sahiptir. Ketojenik/ antiketojenik 1.5:1 olması ketosiz oluşturmaktadır. Fakat ketosizin nöbet kontrolünde etkili olabilmesi için bu oranın en az 3:1 olması gerekmektedir. Diyeteye birçok çocukta 4:1 ketojenik oranı kullanılarak başlanmaktadır. Çok küçük (15 aydan küçük) veya çok şişman çocuklarda başlangıç oranı olarak 3.1 veya 3.5:1 ketojenik oranı kullanılmaktadır. (40) Modifiye MCT diyeti, geleneksel MCT diyetinin gastrointestinal distress gibi zorlukları azaltırken, uygulamada rahatlık sağlamaktadır (44).

Bu diyet, 7-52 yaş arasında epilepsisi olan 6 hastaya uygulanmış ve 3 hastada (üçü de < 18 yaş) 20 ay boyunca > %90 nöbet azalması görülmüştür. Bu hastalarda hiçbir yan etki olmamış ve diğer üç hastada ise antiepileptik ilaç azaltılmıştır. Her ne kadar Atkins diyetinin antiepileptik etki mekanizması açıklanmasa da, Atkins diyetinin, ketojenik diyetle göre daha uygulanabilir ve daha lezzetli olduğu ileri sürülmektedir.

2.8.3.5.3. Düşük Glisemik İndeks (LGI) Diyeti

Düşük glisemik indeks (LGI) diyetinin son zamanlarda medikal olarak dirençli epilepsi hastalarının tedavisinde etkili olduğu düşünülmektedir. Düşük glisemik indeksli besinler kan şekerinde az miktarda bir artışa neden olurlar ve ketojenik diyetle göre daha fazla miktar karbonhidrat içeren bir diyet örüntüsü oluştururlar. Düşük glisemik indeksli (LGI) diyetle başlayan 20 kişi en az 3 hafta uygulamıştır ve 10 hasta nöbet sayısı >%90 azalmış ve az bir yan etki bildirilmiştir. Bu etki ketojenik diyet ile aynı değerdedir ve nöbet kontrolü ketojenik diyetle göre daha az ketonemi ile sonuçlanmıştır. Ancak bu yeni yaklaşımla ilgili güvenilir yeterli çalışma yoktur. Düşük glisemik indeks diyetinin amacı glisemik indeksi 50'nin altında olan karbonhidratları kullanarak kan şekerini stabil tutmaktır (45, 46).

2.8.3.6. Diyetin Mekanizması

Ketojenik diyetin fizyolojik etkisini gösteren çalışmalar ne kadar çok olsa da, etkisini nasıl gösterdiğini anlatan çalışma da o kadar azdır. Ketojenik diyet hem antikonvülsan (aralıklı atakları durdurma) hem de antiepileptik (tekrarlayan sık nöbetleri durdurma) etkilerine sahiptir (47).

Ketojenik diyetin orijinal formülasyonu bulunduğundan beri, ketojenik diyetin açıklıkla aynı mekanizma ile nöbetleri hafiflettiği varsayılmaktadır. Ketojenik diyetin anti epileptik tedavide nasıl etkili olduğunu anlamak için öncelikle ketozisin nasıl oluştuğunu bilmek gerekmektedir. Genellikle beyin, enerji kaynağı olarak glikozu zorunlu olarak kullanmaktadır. Bununla birlikte açlık veya KD'de karbonhidratlar sınırlandığında beyin glikozu daha fazla kullanamamaktadır. Metabolizma değişikliğiyle beyin başlıca enerji kaynağı olan karbonhidratlar yerine yağlardan keton cisimciklerini elde etmektedir. Diyetle alınan yağlar genellikle

karaciğerde β -oksidasyonla Asetil CoA moleküllerine parçalanmakta, daha sonra trikarboksilik asit (TCA) siklüsüne girerek adenozin trifosfat (ATP) üretimi ile enerji üretimi yoluna girmektedir. Keton cisimlerinin biyosentezi için gerekli olan Asetil CoA, enerji metabolizmasında önemli bir ara üründür. Açlık veya uygulanan ketojenik diyet durumunda, dokular enerji gereksinimini karşılamak için yağ asidi oksidasyonunu artırır ve bunun sonucunda fazla miktarda oluşan Asetil CoA'nın bir kısmı keton cismi biyosentezine katılır. Keton cisimleri: Asetoasetat, β -hidroksibütirat ve aseton'dur. Karaciğer, keton cisimciklerini yıkacak gerekli enzimlerden yoksundur ve böylece β -hidroksibütirat ve Asetoasetat beyin ve kas gibi dokulardan dolaşıma katılmaktadır. Böylece, açlık veya yüksek yağ/düşük karbonhidrat alımıyla serebral metabolizma için başlıca okside olabilen substrat olan ketonları beyin kullanabilmektedir. Açlık nedeniyle ketonlar kolay difüzyonla, monokarboksil taşıyıcısıyla kan beyin bariyerini geçer. KD tedavisiyle beyin monokarboksilat taşıyıcısı düzeyleri daha iyi düzeye gelmektedir. Nöron ve glialar, β -hidroksibütirat ve Asetoasetatı asetil CoA fragmanı içine ayırmaktadır. (β -hidratsibütirat dehidrogenaz ve 3 oksaasid CoA transferaz) Asetil CoA molekülleri Krebs Döngüsü'ne girmek için düşünülebilmekte ve enerji üretebilmektedir (48,49). Aseton da antikonvulsan etkili kullanılabildiğine dair çalışmalar vardır (50, 51).

Kronik ketozis, ayrıca beyinde glutamat ve GABA (gamma-amino-bütirik asit) sentezini artırır. Glutaminin direkt olarak antikonvulsan etki gösterebileceği saptanmıştır. Ayrıca oluşan GABA'nın da antiepileptik özellik gösterdiği savunulmaktadır. GABA, santral sinir sisteminde en iyi bilinen inhibitör özellikte olan bir nörotransmitter maddedir. İnsan beyinde, glutamat glutaminden glutaminaz enzimi ile veya α -ketoglutarattan glutamat dehidrogenaz ve glutamat oksalat transaminaz ile elde edilir. Glutamatın indirgenmesi ile α -ketoglutarat, GABA ve glutamin oluşur. GABAerjik reseptörlerden GABA-A reseptörleri klorür kanalı içerir ve bu durum onun inhibitör olmasını teşkil eder. GABA'nın en önemli fizyolojik özelliği beyinin en yaygın inhibitör nöromediyatörü olmasıdır. Santral sinir sisteminde GABA düzeylerinin azaltılması veya reseptörlerin inhibasyonu konvülsiyona neden olabilir. Beyinde GABA düzeyini yükselten ilaçlar ise antikonvulsan etki yapar. Ketojenik diyetin beyinde GABA düzeylerini arttırması ile antikonvulsan etki elde edilmektedir (48,52).

Ketojenik diyet uygulanmasında, artmış yağ asitleri beyinde çoklu doymamış yağ asitleri (PUFAs) konsantrasyonunu artırmaktadır. Çoklu doymamış yağ asitleri direkt olarak Na- Ca voltaj duyarlı kanallarının blokajını sağlar. Böylece nöronal membranların stabilizasyonu ve nöronların tekrarlı olarak ateşlenmesini inhibe eder. Bu durum, beyinde oluşacak ve gelişecek olan nöbet aktivitesinin kısıtlanacağını göstermektedir. İnsan çalışmalarında PUFA ile zenginleştirilmiş KD uygulandığında, standart KD' lere göre daha yüksek β -hidroksi bütirat dolaşımı ile sonuçlanmıştır (53).

Klasik KD uygulayan 9 çocukla yapılan bir çalışmada, PUFA'dan zengin KD uygulanmasıyla en az bir PUFA' nın (örneğin; araşidonik asit) serum düzeyini arttırdığı ve nöbet kontrolünde etkili olduğu bildirilmiştir (54).

Kontrol grubu olmayan bir insan çalışmasında, epilepsili hastalarda PUFA' dan zengin diyetin etkili olduğu bulunmuştur. % 65 n-3 PUFA içeren destek 6 ay boyunca günde 1 adet epilepsili 5 hastaya verilmiştir. Nöbet sıklığı haftada 14' ten 1'e, ayda 1' den sıfıra düşmüştür. Ancak bu çalışmaların iyi kontrol edilen, prospektif ve daha geniş örneklemelerle yapılması gerekmektedir (55).

Bir spekülasyona göre ise, ketojenik diyetin antikonvülsan etkisi nöron koruyucu etkisinden kaynaklanmaktadır. Nöron koruyucu etki (noroprotection), serbest radikallerden veya hücre ölümünden (apoptozis) koruma ile gerçekleşebilecek bir etkidir. Ketojenik diyet ayrıca glutation peroksidazı uyarır. Glutathion peroksidaz hücre membranını lipit peroksidasyonundan korumaktadır. Ketojenik diyetin, reaktif oksijen (ROS) türlerini azaltan, beyin mitokondriyel birleştirilemeyen proteinlerin ekspresyonunu arttırdığı bildirilmiştir. Gen transkripsiyonu çalışmalarında, ketojenik diyetin mitokondriyel proteinleri etkilediği görülmüştür. Enerji metabolizması, mitokondriyel işlev ve gen çalışmalarında, ketojenik diyetin antioksidan mekanizma ile nöbet aktivitesine (ve ayrıca nöroprotektif de olabilir) karşı koruyucu olduğu fikri desteklenmektedir (56,57).

2.8.3.7. Uygulamada Ketojenik Diyet

Wilder tarafından 1921 yılında tanımlandığından beri ketojenik diyet (KD) hakkında pek çok değişimler olmuştur. Bunlar, klasik KD, orta zincirli trigliserit

diyeti, modifiye orta zincirli trigliserit diyet ve son olarak da modifiye Atkins ve düşük glisemik indeks diyetleridir. Bu diyetlerin hepsi ketozisin bazı derecelerini ve karbonhidrat sınırlandırılmasını gerektirmektedir. Ketojenik diyet Asya ve Güney Amerika gibi farklı kültürlerle uyarlanabilmektedir (58).

Bir dönem çocuklara hastanede açlık ve sadece sınırlı su verilerek aşırı ketotik durumda ve vücut ağırlığının %10' unu kaybetmiş olarak tedavi uygulanmıştır. Nöbetler sıklıkla açlık fazında belirli bir azalma ile gözlemlenmiştir (59). Ancak, bu diyetinin kısıtlılığının ve hastanede kalış süresinin fazlalığının sıkıntı yarattığı görülmüştür. Bu nedenle pek çok merkez diyetin başlangıcında açlık veya hastanede yatış uygulamamaktadır. Açlık uygulandığında, çocuk hastaneye geliştikten bir gece önce akşam yemeğinden sonra açlık hissetmeye başlamaktadır. Bu nedenle ailelere hastaneye geliştikten 2 gün önce karbonhidrat miktarını azaltmaları önerilmektedir. Açlık, hastanede her 4-6 saatte bir şekerin izlenmesi ile yapılmaktadır. Hastalar semptomatik olmadığından, kan glikoz düzeyi 20-40 mg/dL kadar düşük olduğunda tedavi edilmesi zorlaşmaktadır. Çocuk son derece ketotik olduğu (ürin ketostix büyüklüğü: 4+ ; 160mg/dL) veya 48 saat süresince açlık devam etmektedir. Daha sonra ilk gün sonunda enerjinin 1/3, 2. gün 2/3 ve enerjinin hepsi 3. gün verilmesi uygundur. Fazla miktarda yağ alımı ketotik çocuklarda kusma ve besini reddetmeye neden olabilmektedir. Genel olarak diyeti dördüncü veya beşinci günde tolere eden çocuklar taburcu edilmektedir. Aileler ilk ay ketostix ile üriner ketonları izlemeleri konusunda bilgilendirilmelidir. Hastanede kalış süresince (3-7 gün) aileler ve çocuklar KD' in nasıl hazırlanıp nasıl hesaplandığını ve glikoz kaynaklarının neler olduğunu öğrenmelidir (59).

KD uygulamalarında hergün mutlaka; şekersiz, laktozsuz multivitamin, kalsiyum ve demir preparatı kullanılmalıdır (40). Yetişkinlerde diyetin uygulanması ile ilgili az deneyim vardır. Siren ve arkadaşları (59), 11 yetişkin üzerinde diyetin etkinliğini araştırmışlar ve diyete evde 24 saat süren açlıktan sonra başlanmış, hastanede 4+ ketonüri olana dek 48 saat açlık uygulanmıştır. 4:1 diyet, planlanan enerjinin 1/3' ü verilerek başlanmıştır ve her iki öğünde tüm diyete ulaşana dek arttırılmıştır. Ketojenik diyet uygulanan kişiye glikoz verilip kandaki B-OH ve

bütirik asit ve asetoasetik asit düzeyi hızla düşürüldüğünde, diyetin antikonvulsan etkisi ortadan kalkmaktadır (60).

2.8.3.7.1. Klasik Ketojenik Diyet Uygulaması

Ketojenik diyet, her çocuğun tercihlerini dikkate alarak bireye özgü hazırlanmalıdır. Kalori hesaplanması, hastanın diyet öyküsüne göre besin alımı ve ideal vücut ağırlığına ne kadar yakın olduğu dikkate alınarak değerlendirilmelidir. Bu yaklaşık olarak 60-80 kkal/kg' dır. Pek çok çocuk, ketojenik/antiepileptik besinler = 4:1 oranlı diyetle başlamaktadır. 4 g yağ+1 g protein ve karbonhidrat diyet birim olarak düşünülmekte ve 40 kalori kazanılmaktadır. (36 kalori yağ ve 4 kalori protein/ karbonhidrat) Diyet 1 g/ kg proteine izin vermektedir. Sıvı 60-65 ml/ kg/ gün olarak sınırlanırken asla 1200-1500 ml/ gün' e izin verilmemektedir. 15 kg olan bir çocuk için yaklaşık 1020 kkal gerekmede (68 kkal/ kg) veya 25,5 diyet birimi / gün'dür. Diyet hesaplaması aşağıda verilen gibi olabilir (40).

Temel Diyet Hesaplaması

1. Günlük kalori gereksinmesi hesaplanır.

Örneğin; 15 kg (çocuğun ağırlığı) x 68 kkal/kg/gün= 1020 kkal / gün

2. Günlük diyet birimi gereksinimi hesaplanır.

4:1 diyetle, her birim 40 kalori (4 g yağ = 36kal, 1 g protein veya karbonhidrat= 4 kal)

$1020\text{kkal/gün} / 40 \text{ kal/U} = 25,5 \text{ U/ gün}$

3. 4:1 diyetle günlük gram yağ gereksimi hesaplanır.

Yağ; $25,5 \text{ U/gün} \times 4 \text{ g/U} = 102\text{g/gün}$

4.Geriye kalan kaloriler, protein ve karbonhidrattan sağlanır.

Protein ve karbonhidrat; $25,5\text{U/ gün} \times 1 \text{ g/ U} = 25,5\text{g/ gün}$

5. Protein gereksinimi hesaplanır.

Protein; 1g/kg/gün x 15kg = 15g/gün

6. Geriye kalan karbonhidrat

$$25,5\text{g/gün} - 15\text{g/gün} = 10,5\text{g/gün}$$

7. Bu hesaplamalar 3 öğüne bölünür.

Besin miktarı	Günlük gr	Günlük kal	Öğünlerdeki gr
Yağ	102	918	34
Protein	15	60	5.0
CHO	10.5	42	3.5
Toplam		1020	

Öğüne düşen kalori miktarı ve farklı birleşenlerin gram miktarı belirlenmekte ve öğün planlanmaktadır. Hesaplama bir hiyerarşi vardır, yağlar en önemli birleşen olduğundan önce yağlar hesaplanmaktadır. Örneğin; 15 kg olan bir çocuğun öğününde 3.5 g karbonhidrat hakkı var ise, 1.75 gramı yumuşak kremaya ayrılmalıdır. (planlanan karbonhidratın yarısı) 100 g' ın % 36 sı krema içerik, 3 g karbonhidrat, 58.3 g krema öğünde 1.75 g karbonhidrat kazancı sağlamaktadır. Diğer 1.75 g karbonhidrat az miktarda meyve ve sebzelerden karşılanmaktadır. Protein hesaplanırken (et/balık/kümes hayvanları/peynir/yumurta) krema ve sebzelerdeki protein, total protein hakkından çıkarılmaktadır. Geriye kalan yağ miktarı alınmalıdır ve sonra total yağ hakkından krema ve proteindeki yağ çıkarılmalıdır.

Besin Öğelerini Öğünler İçin Ayırma

1.

Besin	Günlük kal	Öğünlerdeki g miktarı
Yağ	306	34
Protein	20	5.0
Karbonhidrat	14	3.5
TOTAL	340	

2. Yoğun krema miktarı ilk olarak hesaplanır. Planlanan karbonhidratın yarısı kremadan sağlanır.

$$3.5/2 = 1.75 \text{ g karbonhidrat (krema)}$$

3. 100 g' ın % 36 sı krema:

3.0g karbonhidrat, 36g yağ, 2 g protein

1.75 g karbonhidrat, 58.3 g % 36 krema verir.

$$58.3 \text{ g krema ayrıca } 1.1 \text{ g protein içerir } (58,3 \times 2)/100 = 1.1$$

4. eklenen karbonhidrat hesaplanır.

1.75 g karbonhidrat krema olarak çıkarılır. 1.6 g CHO sebze eklenir. Bu, 23 g sebze demektir. Ayrıca bu, 0.5 g protein içerir.

5. protein hesaplanır.

Ayırma 5 g

Krema: 1,1 g

$$\text{Et için geriye kalan } 3.4 \text{ (} 5.0 - 1.1 - 0.5 = 3.4 \text{)}$$

Bu miktar 15 g et demektir. Bu miktar et ayrıca 2.5 g yağ içerir.

6. geriye kalan eklenecek yağ miktarı hesaplanır.

Ayırma: 33.3 g

Krema: % 36 lık kremadan 58.3 g = 20.9 g yağ ($0.36 \times 57 = 20.9$)

Et: 2.5 g

Yağ olarak geriye kalan: 9.9 g ($33.3 - 20.9 - 2.5 = 9.9$)

Geleneksel olarak 6 temel öğün planı vardır. Her biri yağ, protein ve karbonhidrat içerir. Bunlar şu şekilde planlanır;

- a) Et/balık/kümes hayvanları/ meyve/ yağ/ krema
- b) Peynir/meyve /yağ /krema
- c) Yumurta/ meyve/ yağ/ krema
- d) Et/ balık/ kümes hayvanları/ sebze/ yağ/ krema
- e) Peynir/ sebze/ yağ/ krema
- f) Yumurta/ sebze/ yağ/ krema

Listede görüldüğü gibi, et/ balık ve kümes hayvanları birbirleri yerine geçebilmektedir. İki grup sebze vardır (A ve B). B grubu sebzeler, karbonhidrattan daha zengindir ve A grubu sebzeler bunun yerine iki kez kullanılabilir. Meyve için de iki grup vardır (%10 veya %15 meyve).

Örnek öğle yemeği:

Çikolatalı milk-shake (20,5 g krema ve şekeriz çikolatalı soda)

Buharda pişmiş brokoli (baharatlı- tereyağı)

Jülyen doğranmış tereyağı ve sebzelerle zenginleştirilmiş tavuk parçaları

Bu tür yemek gruplarının hepsi tek tek hesaplanarak bireye verilmektedir.

Ketojenik diyet ayrıca, gavaj veya tüple beslenmede kullanılan bir formüle ile sağlanabilmektedir. Bilgisayar programları, çok çeşitli besinleri doğru bir şekilde hesaplanmasına olanak vermektedir. Besin ögesi açısından oldukça zengin formülalar diyetle eklenebilir. Ketojenik diyet, suda çözünebilen vitaminler (B ve C) yönünden yetersiz olduğundan demir ve 600-650 mg oral kalsiyum içeren şekerli multivitaminler de ayrıca destekleyici olarak verilmelidir.

Ayrıca antikonvülsan ilaçların antagonist etkileşimi olduğundan ketojenik diyet uygulanan bireylere ek folik asit verilmesi de önerilmektedir (60).

Antiepileptik ilaçlar nedeniyle ilk ay, açlık, susuzluk ve toksisite görülebilir. Çocuk ne kilo kaybetmeli ne de kilo almalıdır. Eğer bu gerçekleşir ise enerji içeriği değiştirilmelidir. Çocuk daha küçük porsiyonla tüketmeye alışana kadar, marul yaprağı ara öğün olarak 1–2 kez verilebilir. Baharatlar yemeği daha lezzetli hale getirir. Ayrıca yiyecekleri değişik şekilde kesmek ve sunmak öğünleri daha iştah açıcı hale getirmektedir. Bazen dekoratif küçük tabaklar kullanılabilir. Çocuklara öğün belirleme hakkı verilmelidir ve yaşı büyükse yemeklerin hazırlanmasına yardımcı olabilir. Okula giden çocuklara öğretmen ve arkadaşlarının yardımseverliği çok önemlidir ve aile akşam yemeği yerken öğün planını dikkatlice yapmalıdır (61).

2.8.3.8. Diyetin Komplikasyonları

Ketojenik diyet genellikle güvenli olmakla birlikte, tümü ile tehlikesiz değildir. Doğuştan metabolizma kusuru olan çocuklarda (yani, böyle bir tedaviyi denemenin uygun olacağı düşünülen epilepsi formları gösteren çocuklarda), özellikle başlangıç sırasında yıkıcı etkileri olabilmektedir. Ketojenik diyetle ilgili karşılaştırmalı çalışma yayınlanmamıştır ve uzun vadeli olası ters etkileri konusunda pek az bilgi bulunmaktadır. Diyet öncelikle nispeten kısa süreli dönemler için (6 ay ile 1 yıl) kullanılmış görünmektedir, fakat bunu aşan süreler için bilgiye gereksinim vardır. Bununla birlikte, özellikle nöroglükopenisi olan hastalarda ketojenik diyet pek çok yıl süresince ve büyümede ya da biyolojik dengede büyük bir sorun olmaksızın sürdürülebilmektedir (41).

Freeman ve arkadaşları bir çalışmalarında KD' in kullanımının kesin kontraendikasyonlarını, pruvat karboksilaz yetersizliği ve porfiriya olarak bildirmiştir (59).

KD tedavisi uygulanan çocuklarda sıklıkla karşılaşılan yan etkileri belirlemek (uzun dönem prospektif çalışmalar olsa da) güçtür. En yaygın yan etkiler iştahta azalma, mide bulantısı, kusma ve özellikle konstipasyon gibi gastrointestinal sorunlardır. Bu sorunlar çoğunlukla aşırı ketozisten kaynaklanır ve diyetle değişiklikleri gerektirir. Konstipasyon, sıvı alımının ve posa miktarının artırılması ve miralax gibi laksatif kullanımı ile tedavi edilebilir. Genellikle lavman gereklidir. Böbrek taşları yaygındır ve KD uygulayan çocukların % 5-7' sinde görülür (62). Bu çocuklara sıvı alımını artırılması önerilir ancak bazen litotripsi veya cerrahi müdahale gerekebilir. Ailesinde böbrek taşı öyküsü olan çocuklar dikkatle izlenmeli ve her hasta sıklıkla hematüri izlenmelidir. Böbrek taşının idrar kalsiyum; kreatinin oranıyla izlenmesi önleyici olabilir. Eğer bu oran artarsa polycitna ile idrar alkalize edilebilir. KD uygulaması sırasında böbrek taşı gelişiminin risk etmenlerini incelemek için 18 çocuk üzerinde yapılan olgu kontrol çalışması sonucunda, hastaların 6'sında böbrek taşı gelişmiştir.(3 ürik asit, 3 kompleks kalsiyum/ ürik asit) Böbrek taşının nedenleri: hiperkalsiüri, diyet başlangıç yaşının erken olması ve sıvı alımının kısıtlı olması olarak bildirilmiştir (62).

Ketojenik diyetin plazma lipitleri üzerine olan olumsuz etkisi de bilinmektedir. 141 çocuk üzerinde 6 ay boyunca yapılan bir prospektif çalışmada, KD'nin apoB, LDL, VLDL, HDL ve apoA –I üzerine etkileri araştırılmıştır. Çalışma sonucunda, 6 ay içerisinde LDL (50mg/dl), VLDL (8mg/dl), non-HDL kolesterol (63mg/dl), trigliserit (58mg/dl) ve total apoB (49mg/dl) artmıştır. HDL kolesterol anlamlı olarak azalmıştır. Buna karşın apoA-I artmıştır (63).

Bir prospektif çalışmada, her ne kadar diğer etkileyen metabolik olayların klinik olarak etkisi bildirilmemişse de, dislipidemi ortaya çıktığı bildirilmiştir (64).

KD ile ilgili bildirilen diğer sorunlar; kilo kaybı, letarji, böbrek taşı, hemolitik anemi, hipoproteinemi, renal tübüler asidoz ve karaciğer enzimlerinde artış gibi sorunlardır (65).

Ayrıca, KD uygulayan çocukların bilişsel gelişiminin olumsuz etkilendiği görülmüştür fakat bunun ya tek başına diyetle ya da antiepileptik ilaçların etkisiyle olduğu söylenmiştir (66).

Bir başka çalışmada, KD ile ilintili diğer komplikasyonlar; sepsis, pankreatit, hepatit, kardiyomiyopati, Q-T aralığının uzaması, optik nöropati, anemi, mineral ve vitamin yetersizlikleri, hipokarnitinemi ve osteopeni olarak bildirilmiştir (67).

Uzun süreli antiepileptik ilaç kullananların kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmek istendiği bir çalışmada, serum kalsiyum (Ca), fosfor (p), alkalen fosfataz (ALF) ve paratiroidhormon (PTH) düzeyleri, kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçülerek, sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırma yapılmıştır. Çocuk Polikliniğinde idiopatik epileptik sendrom tanısı ile izlenen 50 hasta ile 40 kontrol olgu dahil edilmiştir. Sonuç olarak; antiepileptik ilaçların kemik mineralizasyonuna olan etkilerini en doğru şekilde gösterebilmek için ilacın kullanılmaya başlanması ile ilk kemik mineral yoğunluğu (KMY) değerinin saptanıp sonrasında belli aralıklarla ölçümlerin yinelenmesi ve izlemin yapılması yararlı olacağı sonucuna varılmıştır (68).

Uzun süreli antiepileptik ilaç kullanımının kemik metabolizması üzerine etkisini araştırmak üzere yapılan bir başka çalışmada, osteomalazi semptom ve bulgusu olmayan 50 epileptik hasta ve sağlıklı kontrol çalışmaya katılan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunda anlamlı olarak serum alkalen fosfataz düzeyleri yüksek ve serum 25(OH)D düzeyleri düşük bulunmuştur. Bulguların yeterli diyet ve güneş ışığı alan ambulatuvar epileptik hastalarda klinik olarak belirti ve bulgu vermeyen kemik metabolizması bozukluğunun (osteomalazi) görülebileceği gösterilmiştir. Sonuç olarak, epileptik hastalar antikonvülsanlara bağlı osteomalazi yönünden taranmalı ve D vitamini ile profilaktik olarak tedavi edilmeli sonucuna varılmıştır (69).

Antikonvülzan ilaç kullanımının kemik mineral yoğunlukları üzerine olabilecek olası etkilerini araştırmak amacı ile 2002 yılında yapılan başka bir çalışmada, antikonvülzan ilaç kullanan 22 epilepsi hastasından oluşan olgu grubu ve aynı sayıda sağlıklı kontrol grubu oluşturulmuştur. Hasta grubunun yaş ortalaması 28.9 ± 8.9 yıl, kontrol grubu ise 30.5 ± 6.9 yıl olarak saptanmıştır. Antikonvülsan

ilaç grubunun sitokrom P450 enzim sistemine etki ederek D vitamininin metabolizmasını hızlandırdığı ve buna bağlı olarak serumda düşük vitamin D düzeylerinin geliştiği bilgisi literatürde mevcuttur. Çalışma sonucunda, antikonvülzan ilaç tedavisinin osteoporoz riskini de beraberinde getirdiği, özellikle kortikal kemikte daha belirgin olmak üzere trabeküler kemik yoğunluğunda da azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden antikonvülzanların kullanımı durumunda profilaktik osteoporoz tedavisine de mutlaka başlanması gerektiği sonucuna varılmıştır (70).

Antikonvülsan ilacın metabolizmasında hastanın yaşının da önemli olduğu bildirilmiştir. Antiepileptik ilacın emilmesi, proteine bağlanması, klirensi ve yarı ömrü yaşamının farklı dönemlerinde değişmektedir. Genellikle yenidoğan döneminde antikonvülsanların metabolizması yavaşlamakta ve bebeklerde kolaylıkla intoksikasyon oluşmaktadır (41).

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Araştırma, Kasım 2010 – Haziran 2012 tarihleri arasında, Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi nöroloji polikliniğinde izlenen ve tedavi edilmekte olan 2 – 18 yaş arası 11 dirençli epilepsi hastası çocuk ile yürütülmüştür. Çalışmaya, haftalık geçirdiği nöbet sayısı 7’den fazla ve günlük kullandığı antiepileptik ilaç sayısı 2’den fazla olan çocuklar alınmıştır. Epilepsi dışında herhangi bir metabolik hastalığı olan hastalar (diyabet, hipertansiyon, doğuştan metabolizma hastalığı, tiroid metabolizması bozuklukları vb.) çalışmaya dahil edilmemiştir.

Diyete uymayan (n=10), Ketocal mamayı tüketemeyen veya kabullenemeyen (n=4), diyeti uygularken olumsuz etki yaşayan (n=6), 2 yaşından küçük ve 18 yaşından büyük (n=1) hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma 11 kişilik grup ile tamamlanmıştır.

3.2. Araştırmanın Genel Planı

Çocukların diyetle başlamadan önceki açlık kan şekeri, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit, kalsiyum, ALT, AST, hemoglobin, albümin, BUN, kreatinin, ürik asit kan değerleri kaydedilmiştir. Çocukların aileleri ile yapılan anketten; çocukların yaşı, boy uzunluğu, diyet öncesi vücut ağırlığı, ailede epilepsi varlığı, haftalık nöbet sayıları ve kullanılan antiepileptik ilaçlar elde edilmiştir.

Her çocuğun yaş, vücut ağırlığı ve metabolizmasına göre bireysel özellikleri dikkate alınarak ketojenik diyetler 3 ay süre ile uyulanmıştır. Hazırlanan diyetle, çocukların günlük alması gereken enerjilerinin yarısı KetoCal mamadan (Nutricia), diğer yarısı ise ketojenik diyetten sağlanmıştır. Ketojenik diyetle günlük alınması gereken protein miktarı enerjinin %10’u, karbonhidrat miktarı enerjinin %10’u ve yağ miktarı enerjinin %80’inden elde edilecek şekilde hazırlanmıştır. Çocukların sıvı tüketimleri yaklaşık olarak 600 ml – 1200 ml arasında sınırlandırılmıştır. Her aileye hazırlanan ketojenik diyet hakkında eğitim verilmiştir. Ketojenik diyetle başlamadan

önce 16 saatlik açlık uygulanmıştır. Vitamin ve omega-3 desteği olarak çocuklara 5-10 mg/gün EFA-VIT şurup verilmiştir. Aileler 3 aylık diyet süresi boyunca her hafta telefon ile aranarak çocuklardaki haftalık nöbet sayıları hakkında bilgi alınmıştır.

3 aylık ketojenik diyet tedavisini tamamlayan çocukların diyetleri; birinci hafta Ketocal mama miktarı %25 azaltılıp, diyetteki yağ miktarı %60'a düşürülüp karbonhidrat miktarı %30'a çıkartılarak devam edilmiş, ikinci hafta Ketocal mama miktarı %50 azaltılıp, yağ miktarı %30'a düşürülüp karbonhidrat miktarı %50'ye çıkartılarak devam edilmiş ve üçüncü hafta Ketocal mama tamamen diyetten çıkarılmış ve diyet olarak eski yeme düzenine geri dönmüştür.

Ketojenik diyet öncesi ve sonrasında; bazı biyokimyasal parametreler (kan sayımı, serum kolesterol değerleri, açlık kan glikozu, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, elektrolit değerleri) değerlendirilmiştir.

Araştırma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu (15 Eylül 2011 tarihli, karar no: HEK 11/104-29) tarafından tıbbi açıdan uygun bulunmuştur (Bkz. EK.1). Her katılımcının ailesine onam formu okutulup imzalatılmıştır (Bkz. EK.2).

3.3. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi

3.3.1. Bireylere Yönelik Genel Bilgiler

İlk görüşmede, katılımcı çocukların aileleri ile araştırmacı tarafından hazırlanan anket formu doldurulmuştur. Bu form ile çocuğun yaşı, vücut ağırlığı, boy uzunluğu, hastalığın başlangıç zamanı, haftalık geçirdiği nöbet sayısı, kullanılan tedavi yöntemleri ve ailede epilepsi varlığı elde edilmiştir (Bkz. EK.3). Çocukların aileleri 3 ay boyunca haftada 1 kez aranarak diyetle uyumları değerlendirilmiştir. Bu görüşmeler sırasında çocuğun diyetle uyup uymadığı belirlenmiş ve tüketemediği ve/veya istediği besinler için diyeti tekrar düzenlenerek ailenin sorunlarının çözümünde yardımcı olunmuş ve anlaşılmayan kısımlar tekrar anlatılmıştır. Bu görüşmelerde aileye, çocuğun diyetine uygun örnek tarifler de verilmiştir.

3.3.2. Besin Tüketimleri

Çalışmadaki çocuklara yaş ve ağırlıklarına uygun olarak araştırmacı tarafından ketojenik diyet hazırlanmıştır. Hazırlanan ketojenik diyetler 3 ana öğün (sabah, öğle, akşam) ve 1 ara öğün (ikindi) olarak planlanmıştır. Bu ketojenik diyetin günlük toplam enerjisinin %50'si KetoCal (Nutricia) adlı mamadan sağlanacak şekilde diyet düzenlenmiştir. Geri kalan %50'lik kısım ketojenik olarak besinlerden sağlanmıştır. (toplamda; enerjinin %80'i yağ, %10'u karbonhidrat ve %10'u protein) Hazırlanan ketojenik diyet menü örnekleri EK.5'te verilmiştir.

Bir günlük besin tüketim kayıtları, diyet boyunca haftada bir gün tüm hastalar araştırmacı tarafından aranarak alınmıştır.

KetoCal 4:1 besin öğeleri olarak tam, yüksek yağ içerikli özel teröpatik bir diyet mamasıdır. Ketojenik diyeti destekleyen ve ketozis oluşturan toz formda bir üründür. John Hopkins Enstitüsü'nün ketojenik diyet için önerdiği besin öğeleri enerji oranlarına ve kılavuzların 1-10 yaş çocukların vitamin, mineral ve eser element gereksinimlerine uygun oluşturulmuştur. 100 gr toz KetoCal mama 720 kcal enerji, 15 gr protein, 3 gr karbonhidrat ve 72 gr yağ içermektedir. 5 gr toz mama 20 ml kaynatılmış ve ılıtılmış su ile karıştırılarak hazırlanmaktadır. Ketocal diyet mamasının besin öğesi değerleri EK. 4'te verilmiştir.

Katılımcı çocuklara vitamin, mineral ve omega-3 için 5-10 ml/gün New Life EFA-VİT şurup yaş ve ağırlıklarına göre ek olarak verilmiştir.

EFA-VİT şurubun 10 ml / 2 tatlı kaşığı toplam Omega-3 balık yağı 1000 mg EPA 437 mg, DHA 308 mg, Toplam EPA+DHA 796 mg, Vitamin A 800 mcg, Vitamin D 5 mcg, Vitamin E 10 mg, Vitamin C 40 mg, Vitamin B1 1,4 mg, Vitamin B2 1,6 mg, Vitamin B3 18 mg, Vitamin B5 6 mg, Vitamin B6 2 mg, Vitamin B12 1 mcg, Folik Asit 200 mcg içermektedir.

John Hopkins Protokolü'ne uygun olarak günlük tüketilen su miktarı 60-75 ml/kg olarak ayarlanmıştır.

Diyete başlamadan bir gün önce tüm hastalar, 16 saat aç bırakılarak ketozis durumu sağlanmaya çalışılmıştır.

Diyet tedavisine başlanan hastaların kullandıkları antiepileptik ilaç dozları ve türleri değiştirilmemiştir.

3.3.3. Bireylerin Antropometrik Ölçümleri

Araştırmaya katılan tüm çocuk ve adölesanların diyet öncesi ve diyet sonrası boy uzunluğu, vücut ağırlığı değerleri araştırmacı tarafından ölçülerek BKİ (beden kütle indeksi) hesaplaması yapılmıştır.

3.3.4. Bireylerin Biyokimyasal Bulguları ve Haftalık Nöbet Sayıları

Araştırmaya katılan tüm çocukve adölesanların diyet öncesi ve 3 aylık diyet sonrası kan örnekleri alınmış, alınan kan örneklerinden; Açlık kan şekeri, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit, albümin, kalsiyum, hemoglobin, BUN, kreatinin, ürik asit, ALT, AST analizleri Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde yapılmıştır. Biyokimyasal bulguların referans değerleri EK.6'da verilmiştir.

Haftalık nöbet sayıları ketojenik diyet öncesi ve 3 aylık ketojenik diyet sonrası olarak aileler tarafından kaydedilmiştir.

3.4. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Çalışmanın istatistiksel analizlerinde SPSS 13.0 paket programı kullanılmıştır. Veri setinde yer alan kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile sürekli değer alan ölçüm değişkenleri ortalama, standart sapma, medyan minimum ve maksimum değerleri ile birlikte verilmiştir. Diyet öncesi ve diyet sonrası ölçülen değişkenler arasındaki farklılık Wilcoxon testi ile incelenmiştir. Çalışmanın istatistiksel analizlerinde p değeri 0,05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Araştırmaya 7 kız (%63.6) ve 4 erkek (%36.4) olmak üzere toplam 11 dirençli epilepsi hastası çocuk katılmıştır. Çocukların yaş ortalaması 8.54 ± 4.34 yıldır (kızlar 7.85 ± 4.45 yıl, erkekler 9.75 ± 4.5 yıl).

Tablo 4.1. Bireylerin Yaş ve Cinsiyete Göre Dağılımları

	Kız		Erkek		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
2 - 6 yaş	3	42.85	-	-	3	27.3
6 - 12 yaş	1	14.3	3	75	4	36.35
12 - 18 yaş	3	42.85	1	25	4	36.35
TOPLAM	7	63.6	4	36.4	11	100
X ± S	7.85 ± 4.45		9.75 ± 4.5		8.54 ± 4.34	

Bireylerin yaş ve cinsiyetlere göre dağılımı Tablo 4.1.'de verilmiştir. Buna göre araştırmaya katılan kız çocuklarının %42.85'i 2-6 yaş arasında, %14.3'ü 6-12 yaş arasında ve %42.85'i 12-18 yaş arasında olduğu görülmüştür. Araştırmadaki erkek çocuklarının %75'i 6-12 yaş arasında ve %25'i 12-18 yaş arasında olduğu görülmüştür.

Tablo 4.2. Bireylerin Diyet Öncesi ve Diyet Sonrası Bazı Antropometrik Ölçümlerinin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

Antropometrik Ölçümler	Yaş Grupları		
	2-6 yaş	6-12 yaş	12-18 yaş
Diyet Öncesi	X ± S	X ± S	X ± S
Boy Uzunluğu (cm)	92 ± 10.58	116.5 ± 16.78	152.5 ± 8.50
Vücut Ağırlığı (kg)	15.3 ± 3.05	28.75 ± 11.11	42 ± 11.88
BKI (kg/cm ²)	17.68 ± 0.45	21.61 ± 9.22	17.92 ± 4.46
Diyet Sonrası	X ± S	X ± S	X ± S
Boy Uzunluğu (cm)	93 ± 10.44	116.7 ± 16.66	153 ± 8.86
Vücut Ağırlığı (kg)	14 ± 4	26.5 ± 9.57	39.25 ± 9.06
BKI (kg/cm ²)	16.29 ± 2.41	19.95 ± 8.22	16.7 ± 3.40

Bireylerin diyet öncesi ve diyet sonrası antropometrik ölçümlerinin yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 4.2.'de verilmiştir. Buna göre, 2-6 yaş grubundaki çocukların diyet öncesi boy uzunluğu, vücut ağırlığı ve beden kütle indeksi değerleri ortalaması sırasıyla 92 ± 10.58 cm, 15.3 ± 3.05 kg ve 17.68 ± 0.45 kg/cm² olarak hesaplanmıştır. Diyet sonrası değerleri ise sırasıyla 93 ± 10.44 cm, 14 ± 4 kg ve 16.29 ± 2.41 kg/cm² olarak değişmiştir. 6-12 yaş grubunda diyet öncesi boy uzunluğu, vücut ağırlığı ve BKI değerleri sırasıyla, 116.5 ± 16.78 cm, 28.75 ± 11.11 kg ve 21.61 ± 9.22 kg/cm², diyet sonrası boy uzunluğu, vücut ağırlığı ve BKI değerleri sırasıyla 116.7 ± 16.66 cm, 26.5 ± 9.57 kg ve 19.95 ± 8.22 kg/cm² olarak hesaplanmıştır. 12-18 yaş grubunda diyet öncesi boy uzunluğu, vücut ağırlığı ve BKI değerleri sırasıyla, 152.5 ± 8.50 cm, 42 ± 11.88 kg ve 17.92 ± 4.46 kg/cm², diyet sonrası boy uzunluğu, vücut ağırlığı ve BKI değerleri sırasıyla, 153 ± 8.86 cm, 39.25 ± 9.06 kg ve 16.7 ± 3.40 kg/cm² olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.3. Bireylerin Beden Kitle İndekslerinin Persentil Değerlerine Göre Dağılımı

	Kız		Erkek		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
5.-15. persentil	1	14.3	1	25	2	18.18
15.-85. persentil	4	57.1	3	75	7	63.64
85.-95. persentil	1	14.3	-	-	1	9.09
95. persentil üstü	1	14.3	-	-	1	9.09

Çocukların boy uzunluğu ve ağırlıkları ile beden kütle indeksleri hesaplanmış ve Tablo 4.3’de bu değerlerin persentil değerlerine göre dağılımı gösterilmiştir. Buna göre; 5.-15. persentiller arasında olan kız çocuklar %14.3, 15.-85. persentiller arasında olan kız çocuklar %57.1, 85.-95. persentiller arasında olan kız çocuklar %14.3 ve 95. persentilin üstünde olan kız çocuklar %14.3’lük bir dağılım göstermiştir. Erkek çocukların %25’i 5.-15. persentil arasında, %75’i ise 15.-85. persentiller arasındadır. 5.-15. persentiller arası olan çocuklar beslenme açısından yetersiz (zayıf), 15-85. persentiller arası olan çocuklar normal, 85. persentilin üzerinde olan çocuklar ise kilolu olarak değerlendirilmiştir. Erkek çocukların %25’inin zayıf, %75’inin normal; kızların ise, %14.3’ünün zayıf, %57.1’inin normal ve %28.6’sının kilolu olduğu saptanmıştır. (71)

Araştırmaya katılan çocukların aile bireylerinde epilepsi varlığı %18.2 olarak hesaplanmıştır.

Araştırmaya katılan çocukların %10'u valproik asit türevi, %16.7'si okskarbazepin türevi, %60'ı ise diğer antiepileptik ajanlar (klonozepam, vigabatrin, lamotrijin, levetirocetam ve/veya karnitin) grubu ilaçlar kullanmaktadırlar.

Araştırmaya katılan çocukların günlük olarak kullandıkları ilaç sayıları ortalama 3.72 ± 0.78 olarak bulunmuştur.

Tablo 4.4. Bireylerin Uygulanan Ketojenik Diyetin Yan Etkilerine Göre Dağılımları

Görülen Yan Etkiler	n	%
Hipoglisemi	4	36.36
Kilo kaybı	8	72.7
Ağız kokusu	11	100
Diş çürükleri	1	9.09
Uyuşukluk, uyku hali	9	81.8
Enfeksiyonlar	3	27.27
Bulantı / kusma	2	18.18
Kabızlık	6	54.54

Araştırma grubundaki çocuklarda uygulanan ketojenik diyet sırasında oluşan yan etkilere göre çocukların 36.36'sında hipoglisemi, %72.7'sinde kilo kaybı, %100'ünde ağız kokusu, %9.09'unda diş çürükleri, %81.8'inde uyuşukluk ve uyku hali, %27.27'sinde enfeksiyonlar, %18.18'inde bulantı/kusma ve %54.54'ünde kabızlık gözlenmiştir (Tablo 4.4).

Tablo 4.5. Bireylerin Haftalık Nöbet Sayısı Değerlerinin Diyet Öncesi ve Diyet Sonrasına Göre Dağılımı

	Diyet Öncesi (0. Gün)		Diyet Sonrası (90. Gün)		Fark %	p
	X	SS	X	SS		
Haftalık Nöbet Sayısı	39.55	20.06	13.82	8.38	-54.84	0.003*

* p<0,05

Araştırmaya katılan çocukların, diyet öncesi ve diyet sonrası haftalık toplam nöbet sayıları ortalamaları karşılaştırıldığında, diyet öncesine (0. gün) kıyasla diyet sonrası (90. gün) bir haftada geçirilen nöbet sayısı ortalaması %54.84 daha az olduğu saptanmıştır (Tablo 4.5). Diyet öncesi ve diyet sonrası haftalık nöbet sayılarındaki değişim istatistiksel açıdan anlam ifade etmektedir. (p<0,05)

Tablo 4.6. Bireylere Göre Diyet Öncesi ve Diyet Sonrası Nöbet Sayısındaki Değişim Oranları

Çalışma Grubu	Diyet Öncesi Haftalık Nöbet Sayısı	Diyet Sonrası Haftalık Nöbet Sayısı	% Değişim
1. Kişi	70	0	100
2. Kişi	35	12	65.7
3. Kişi	50	20	60
4. Kişi	35	20	42.8
5. Kişi	80	0	100
6. Kişi	35	15	57.1
7. Kişi	15	8	46.6
8. Kişi	25	20	20
9. Kişi	30	20	33.3
10. Kişi	40	25	37.5
11. Kişi	20	12	40

Çalışmaya katılan çocuklarda bireysel olarak diyet öncesi ve diyet sonrası nöbet sayılarındaki değişimler Tablo 4.6’da verilmiştir. Buna göre, iki çocukta (%18.18) nöbetlerin tamamen kesildiği saptanmıştır. Nöbet sayılarındaki en az değişim yüzdesi %20’dir. Üç aylık diyet tedavisinin sonunda, çalışmadaki çocukların %45.45’inde epileptik nöbet sayılarında %50’nin üzerinde azalma gözlenmiştir.

Tablo 4.7. Nöbet Sayısındaki Azalmanın Aylara Göre Değerlendirilmesi

Nöbet Sayısındaki Azalma	1. Ay		2. Ay		3. Ay	
	n	%	n	%	n	%
< %50	8	72.7	5	45.45	6	54.5
≥ %50 – 89	3	27.3	5	45.45	3	27.3
≥ %90	-	-	1	9.1	2	18.2

Araştırmaya katılan çocukların %72.7’sinin 1. ay sonunda haftalık nöbet sayılarında %50’den az, %27.3’ünün %50’den fazla azalma saptanmıştır. 2. ay sonunda; %45.45’inin %50’den az, %45.45’inin %50’den fazla ve %9.1’inin %90’ın üzerinde nöbet sayılarında azalma olmuştur. 3. ay sonunda ise; %54.5’inde %50’den az, %27.3’ünde %50 – 89 arası ve %18.2’sinde %90’dan fazla haftalık nöbet sayılarında azalma saptanmıştır. Buradan ketojenik diyet uygulama süresi uzadıkça nöbetlerdeki azalmaların daha belirgin olduğu söylenebilir (Tablo 4.7).

Tablo 4.8. Bireylerin Diyet Öncesi ve Diyet Sonrası Biyokimyasal Bulgularının Değişimi

Parametre	Diyet Öncesi (0. Gün)	Diyet Sonrası (90. Gün)	Fark %	p
	X ± S	X ± S		
AKŞ (mg/dl)	85.55 ± 6.15	89.45 ± 7.23	4.71	0.05
Total Kolesterol (mg/dl)	176.73 ± 21.92	198.82 ± 7.23	12.45	0.003*
LDL (mg/dl)	105.71 ± 20.33	114.00 ± 21.10	8	0.003*
HDL (mg/dl)	53.45 ± 11.34	52.64 ± 8.10	-0.24	0.474
Trigliserit (mg/dl)	100.27 ± 42.32	112.36 ± 41.86	16.61	0.003*
ALT (U/l)	25.91 ± 14.33	23.00 ± 10.66	-4.03	0.098
AST (U/l)	28.36 ± 13.43	25.00 ± 11.26	-10.71	0.026*
Kalsiyum (mg/dl)	9.56 ± 0.40	8.89 ± 0.36	-6.93	0.003*
Albümin (g/dl)	4.54 ± 0.28	4.05 ± 0.21	-10.46	0.003*
Hemoglobin (g/dl)	12.93 ± 0.49	12.65 ± 0.38	-2.07	0.007*
BUN (mg/dl)	10.15 ± 1.80	10.62 ± 3.01	3.71	0.54
Kreatinin (mg/dl)	0.37 ± 0.8	0.37 ± 0.8	4.02	0.53
Ürik asit (mg/dl)	4.30 ± 0.65	4.43 ± 0.41	4.36	0.423

*p<0,05

Çalışmaya katılan çocukların diyet öncesi ve diyet sonrası biyokimyasal bulguları ortalamaları Tablo 4.8’de verilmiştir. Bireylerde, diyet öncesine kıyasla diyet sonrası total kolesterol değeri %12.45, LDL kolesterol değeri %8.00 ve trigliserit değeri %16.61 daha yüksek çıktığı saptanmıştır. Bu kıyaslamada total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit değerleri istatistiksel açıdan anlamlıdır. ($p<0,05$) Başlangıçta (0. gün) ve diyet sonrası (90. gün) çalışmadaki çocukların total kolesterol değerleri referans değeri olan <200 mg/dL’den düşük olarak saptanmıştır. LDL kolesterol değerleri başlangıçta (0. gün) ve diyet sonrası (90. gün) referans değeri olan <130 mg/dL arasındadır. Trigliserit değerleri başlangıçta (0. gün) ve diyet sonrası (90. gün) referans değeri olan <200 mg/dL arasında saptanmıştır.

Diyet öncesine kıyasla diyet sonrası, AST değeri %10.71, kalsiyum değeri %6.93, albümin değeri %10.46, hemoglobin değeri %2.07 oranında daha düşük çıktığı saptanmıştır. Bu karşılaştırmada; AST, kalsiyum, albümin ve hemoglobin değerlerindeki değişim istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Başlangıçta (0. gün) ve diyet sonrası (90. gün) çalışma grubundaki çocukların AST değerleri referans değeri olan <52 U/L arasında saptanmıştır. Kalsiyum değerleri başlangıçta (0. gün) ve diyet sonrası (90. gün) referans aralığı olan 8.8–10.8 mg/dL arasındadır. Hemoglobin değerleri, başlangıçta (0. gün) ve diyet sonrası (90. gün) referans aralığı olan 11.7–15.5 g/dL arasında saptanmıştır.

Diyet öncesi ve diyet sonrası AKŞ, HDL, ALT, BUN, kreatinin ve ürik asit biyokimyasal değerlerindeki değişimler istatistiksel açıdan önemli değildir. ($p>0,05$)

Tablo 4.9. Bireylerin Ketojenik Diyet Süresince Enerji ve Besin Tüketim Düzeylerine Göre Dağılımı

Diyet Süreci (n=11)			
(Ketocal +Diyet)			
	X ± S	En az (min.)	En fazla (max.)
Enerji (kkal/gün)	1673.6 ± 464.1	1189	2412
Protein (g/gün)	33.1 ± 10.5	28.1	59.7
Protein (%)	7.9 ± 2.2	9.5	9.9
Yağ (g/gün)	153.2 ± 58.8	104.6	213.2
Yağ (%)	82.4 ± 12.6	79.1	79.5
Karbonhidrat (g/gün)	27.7 ± 7.3	24.1	56.8
Karbonhidrat (%)	6.6 ± 1.6	8.1	9.4
Kolesterol (mg/gün)	316.4 ± 104.3	288.1	378.5
Vitamin A (µg/gün)	1878.7 ± 987.9	1211.4	2366.8
Vitamin E (mg/gün)	16.9 ± 8.2	13.5	22.3
Vitamin B1 (mg/gün)	1.05 ± 0.28	0.6	1.5
Vitamin B2 (mg/gün)	1.1 ± 0.31	0.7	1.8
Vitamin C (mg/gün)	148.7 ± 46.7	97.6	200
Kalsiyum (mg/gün)	1076.5 ± 318.5	664.4	1222.8
Demir (mg/gün)	18.1 ± 5.2	10.7	24.4

Tablo 4.9’da çalışmaya katılan çocuklara verilen ketojenik diyetlerin günlük enerji ve bazı besin öğeleri dağılımlarının ortalama, standart sapma, en az ve en fazla düzeyleri verilmiştir (Hesaplamada ketojenik diyet + Ketocal mama değerleri

kullanılmış, EFA-VİT vitamin desteği eklenmemiştir). Verilen diyetlerin enerjileri ortalama 1673.6 ± 473.1 (1189 – 2412) kkal'dır. Diyetlerde verilen protein, yağ ve karbonhidrat ortalamaları sırasıyla; 33.1 ± 10.5 (28.1 – 59.7), 153.2 ± 58.8 (104.6 – 213.2) ve 27.7 ± 7.3 (24.1 – 56.8) gramdır. Diyetle verilen kolesterol miktarı 316.4 ± 104.3 (288.1 – 378.5) mg'dır. Diyetle alınan Vitamin A, Vitamin E, Vitamin B1, Vitamin B2 ve Vitamin C değerleri sırasıyla; 1878.7 ± 987.9 mcg/gün, 16.9 ± 8.2 mg/gün, 1.05 ± 0.28 mg/gün, 1.1 ± 0.31 mg/gün, 148.7 ± 46.7 mg/gün olarak hesaplanmıştır. Hazırlanan ketojenik diyetle alınan kalsiyum değerleri ortalama 1076.5 ± 318.5 (664.4 – 1222.8) mg'dır. Alınan demir ortalaması 18.1 ± 5.2 (10.7 – 24.4) mg'dır.

Enerji ve besin ögesi alım değerleri RDA değerleri ile karşılaştırıldığında, diyetle verilen enerji değerleri çocukların yaşı ve ağırlıklarına uygun olarak düzenlenmiştir. Ketojenik diyetlerde verilen enerjinin %80'i yağ, %10'u protein ve %10'u karbonhidrat olduğu için protein, yağ ve karbonhidrat değerlerinde RDA ile kıyaslama yapılmamıştır. RDA'ya göre 2 – 9 yaş arası çocuklarda kalsiyum alımı 800 mg/gün, 10 – 18 yaş arası çocuklarda ise 1300 mg/gün olmalıdır. (72)

5. TARTIŞMA

Dirençli epilepsi hastaları için tedavi seçenekleri sınırlıdır. Hastaların bazıları için beyin cerrahisi bir seçenek olabilir. Diğer hastalar için, son on yıl içinde başarılı bir ketojenik diyet kullanımı önemli ölçüde artmıştır. 2002 yılından beri Ulusal Klinik Mükemmellik Enstitüsü (NICE) çocuklarda ve yetişkinlerde epilepsi tanısı ve yönetimi ile ilgili kılavuzlar yayımlamaktadır. Kılavuzlar ilaca dirençli epilepsi hastası çocukların tedavisinde ketojenik diyetin de göz önünde bulundurulabileceğini belirtmektedirler. Ketojenik diyetler epilepsi hastalarında, özellikle de nöbetleri iki veya daha fazla antiepileptik ilaçla denetim altına alınamayan veya ilaç yan etkileri kabul edilemez boyutta olan çocuklarda, başka seçenek kalmazsa uygulanmaktadır (38).

Bu çalışmada epilepsi hastası çocuklarda uygulanan ketojenik diyetin etkileri aşağıda tartışılmıştır.

Bu araştırmada, hastalara uygulanan ketojenik diyetlerin enerjisinin %50'si 4:1 oranında besinlerden, %50'si ise Ketocal isimli diyet mamasından sağlanmıştır. Bu mama tüketilebilirliğinin kolay olması ve tadının sevilmesi sayesinde diyeti uygulamada başarılı olunmuştur. Ancak konu ile ilgili diyet sonrası anketi düzenlenmediği için hastalardan standart bir geribildirim alınamamıştır. Benzer bir çalışmada, 87 epilepsi hastası çocuğa ketojenik diyetleri 4:1 oranında hazırlanmış ve diyetin uygulanabilirliğini arttırmak için "D.W.K." isimli ketojenik sıvı süt de diyetle eklenmiştir. Bu sıvı mamanın tüketilebilirliği ile ilgili uygulanan anket sonucu hastaların %60'ı mamayı iyi/çok iyi olarak nitelendirmiştir (73). Yapılan başka bir çalışmada, ketojenik hazır mama ile ketojenik diyeti 12 ay süre ile alan çocukların %59'unda %90'dan fazla nöbetlerin denetiminin sağlandığı ve uyumun daha iyi olduğu gösterilmiştir (43).

Bu çalışmada, çocukların %81.8'inde epilepsi açısından aile öyküsü yoktur ve istatistiksel olarak aile öyküsü – epilepsi anlamlı olarak saptanmamıştır. Aile öyküsü ile epilepsinin ilişkilendirilememesinin nedeni araştırmadaki örneklem sayısının az olmasına bağlanabilir. Yapılan çalışmalar epilepsi hastası kişilerin ailelerinde,

normallere göre epilepsi insidansının 2,5 kat daha yüksek olduğunu göstermektedir (74). Benzer bir çalışmada, epilepsi grubu hastalarda aile öyküsü %21,8 olguda pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (75).

Bu araştırmaya katılan tüm çocuklarda ketojenik diyetin oluşturduğu asidoza bağlı ağız kokusu bildirilmiştir. Diyet süresinde gelişen diş sorunları araştırmadaki çocukların %9.09'unda görülmüştür. Yapılan benzer bir çalışmada, asidoza bağlı diş sorunları 195 çocuktan %6.7'sinde gözlenmiştir (76). Bu araştırmada oluşan diş çürükleri, çalışma öncesi diş hekimi muayenesi yapılamadığı için asidoza bağlı olduğu yönünde yorumlanamamaktadır. Bu çalışmada, bildirilen yan etkiler arasında ağız kokusundan sonra en sık sırasıyla uyuşukluk, kilo kaybı, kabızlık, hipoglisemi, enfeksiyonlar, bulantı/kusma gözlenmiştir. Yapılan benzer bir çalışmada, 51 epilepsili çocukta en sık gözlenen yan etkiler arasında uyku hali, asidoz, kabızlık, bulantı ve enfeksiyonlar sıralanmıştır (77). Klinik 11 çalışmanın incelendiği metaanalizde en sık olarak bildirilen yan etkinin gastrointestinal problemler (bulantı, kusma, kabızlık, ishal) olduğu bildirilmiştir (78). Bu çalışmaya benzer olarak yapılan bir çalışmada, epilepsi hastası çocuklarda uygulanan ketojenik diyet sonrası BKİ'nde istatistiksel olarak önemli bir azalma gözlenmiştir (79). Yapılan diğer çalışmalar ketojenik diyetin uzun dönemli ve kısa dönemli uygulanması sonucunda kabızlık, kilo kaybı, asidoz ve hipoglisemi en sık bildirilen yan etkilerden olduğu göstermektedir (80, 81).

Bu çalışmada, ketojenik diyet sonrası (3. ay sonunda) haftalık nöbet sayıları diyet öncesine göre %54.84 azalma göstermiştir. Bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Buradan yola çıkarak 3 ay süre ile ketojenik diyet uygulamasının epilepsi hastası çocuklarda nöbet sayısında azaltma sağladığı düşünülmektedir. Nöbet sayısındaki azalmanın 1. 2. ve 3. ay sonuna göre değerlendirilmesinde, çocukların %72.7'sinin 1. ay sonunda haftalık nöbet sayılarında %50'den az, %27.3'ünün %50'den fazla azalma, 2. ay sonunda, %45.45'inin %50'den az, %45.45'inin %50'den fazla ve %9.1'inin %90'ın üzerinde azalma, 3. ay sonunda ise; %54.5'inde %50'den az, %27.3'ünde %50'den fazla ve %18.2'sinde %90'dan fazla azalma bulunmuştur. 3. ay sonunda nöbetsiz hasta sayısı 2'dir (%18.2). 66 epilepsili çocuk ile yapılan benzer bir çalışmada 3 ay süre ile 1-16 yaş arası çocuklara

ketojenik diyet uygulanmıştır. Diyetle başladıktan 1 hafta sonra çocukların %60'ında %50'nin üzerinde; diyetle başladıktan 1 ay sonra çocukların %75'inde %50'nin üzerinde ve 3 ay sonra ise %59'unda %50'nin üzerinde nöbet azalması saptanmıştır. Diyetle başladıktan 1 hafta sonra 3 çocuk, 1 ay sonra 12 çocuk ve 3 ay sonra 12 çocuk tamamen nöbetsizdir (82). Benzer bir sonuç 50 epilepsi hastası ile yapılan 2009 yılındaki çalışmada alınmıştır. 3 aylık ketojenik diyet uygulaması sonunda hastaların nöbetlerinde %50'den fazla azalma olmuştur (83).

Ketojenik diyetin uzun süreli uygulandığı çalışmalar da vardır. Yaşları 1 ile 16 arasında olan 150 hasta ile yapılmış tek bir prospektif çalışma vardır. Bu çalışmada, en az iki antikonvülsan ilaçla uygun tedaviye karşın haftada ikiden daha çok nöbeti olan çocuklar, ketojenik diyetle en az 1 yıl izlenmişlerdir. Çocuklar (ortalama 5.3 yaşında) diyet öncesinde, ortalama 6.2 antiepileptik ilaç kullanırken, ayda ortalama 410 nöbet geçirmişlerdir. Diyet tedavisi başladıktan üç ay sonra, başlayanların %83'ü diyetle kalabilmiş ve bunların %34'ünün nöbetleri %90'dan daha fazla bir azalma saptanmıştır. Tedavinin altıncı ayında çocukların %71'inin hala diyet altında olduğu ve bunların %32'sinin nöbetlerinde %90'ın üzerinde azalma olduğu görülmüştür. Bir yıl sonunda çocukların %55'i diyetle kalabilmiş ve bunların %27'sinin nöbetlerin sıklığında %90'dan fazla azalma bulunmuştur. Diyetle devam edemeyenlerin çoğunda neden ya diyetin yeterince etkili olmaması ya da çok sınırlayıcı olmasından dolayıdır ve %7'sinde de araya giren hastalıklar yüzünden diyet sonlandırılmıştır (41). 1999 – 2008 yılları arasında ortalama yaşları 4,5 olan 50 epilepsi hastası çocuk en az 6 ay boyunca ketojenik diyet tedavisi ile izlenmiştir. Hastaların %48'i 6 ay boyunca nöbet geçirmemiştir (84). Yapılan diğer bir çalışmada, yaşları 4 ile 18 arası değişen 68 epilepsi hastasının alındığı ketojenik diyet programı 1 yıl süre ile uygulanmıştır. 68 çocuğun, %37'sinde %100 nöbet kontrolü, %22'sinde %90-99 arası, %6.8'inde %75-90 arası, %15.2'sinde %50-75 arası nöbet kontrolü sağlanmıştır. %19'unda %50'nin altında nöbet kontrolü sağlanmıştır (85).

Bu araştırmada kontrol grubu alınmamıştır. Kontrol grubu ve çalışma grubu ile yapılan bir çalışmada, 2-16 yaş arası haftada en az 7 epileptik nöbet geçiren ve en az 2 antikonvülsan ilaçla sonuç alamamış 145 çocuk 2001-2006 arasında araştırmaya alınmıştır. Bu çalışmaya göre 73 çocuğa ketojenik diyet tedavisi uygulanmış ve 72

çocuk ise 3 ay boyunca kontrol grubu olarak ketojenik diyet tedavisi almamıştır. 54 ketojenik diyet uygulayan hasta ve 49 kontrol grubu hastası ile çalışma bitmiştir. 3 ay sonunda kontrol grubuna göre nöbet sayısında %75 azalma gözlenmiştir (86). Yine kontrol grubu eklenen bir çalışmada, 87 hastaya Hopkins Protokolüne göre ketojenik diyet tedavisi (4:1 oranında) uygulanmış, 112 hasta ise kontrol grubu olarak ayarlanmıştır. 3 aylık diyet tedavisi sonrasında hasta grubunda %58 – 71 arasında nöbet sıklığında azalma izlenmiştir (73). Benzer bir çalışmada, yaş aralığı 18 ay- 9 yaş olan 3 aydır ketojenik diyet uygulanan 12 pediatrik hastada (yaş ortalaması 3.5) ketojenik diyetin kabul edilebilirliği ve etkinliği incelenmiştir. Diyetin etkinliği, hastaların diyetle başlamadan önceki geçirdikleri nöbet sayısı ile, şimdiki nöbet sayısı karşılaştırılarak saptanmıştır. Sonuçta, diyetle başladıktan 6 ay sonra, hastaların %50'sinin nöbet sıklığında %50'den fazla azalma gözlenirken, 3 hastanın hiç nöbet geçirmediği gözlenmiştir. Diyet bütün hastalar tarafından iyi uygulanmış ve kabul edilmiştir. Son olarak ketojenik diyetin, epilepsi için ilacın etkili olmadığı durumlarda etkili bir tedavi yöntemi olduğu bildirilmiştir (87).

1996-2001 yılları arasında 26 çocuk üzerinde ketojenik diyetin inatçı epilepsi üzerindeki etkileri ve diyetin kabul edilebilirliği incelenmiştir. Çalışma sonucunda 4 hasta (%16) hiç nöbet geçirmemiştir. 5 hastanın (%20) nöbet sıklığında %50-%99 arasında bir azalma olmuştur. 7 hastanın (%28) nöbetlerinde %50'nin altında bir azalma olmuştur ve 8 hastada (%36) bir değişiklik olmamıştır. Sonuç olarak, ketojenik diyetin ilaca dirençli epilepsisi olan bazı çocuklar için etkin uygulanabilir bir tedavi yöntemi olduğu bildirilmiştir (88).

Araştırmaya katılan çocuklarda, diyet sonrası (3 ay sonunda) vücut ağırlıklarında azalma saptanmıştır. Yapılan benzer bir çalışmada, 2-7 yaş arası 36 dirençli epilepsi hastası çocuk 3 ay süre ile ketojenik diyet tedavisine alınmıştır. Tüm çocuklarda kilo kaybı gözlenmiştir (89). Benzer bir çalışmada da yaşları 6 ay ile 5 yaş arası değişen 27 epilepsi hastası çocuk 6 aylık ketojenik diyet programında alınmış ve çocukların %14,8'inde kilo kaybı görülmüştür (90).

Bu çalışmada, çocukların diyet öncesi ve diyet sonrası biyokimyasal bulguları ortalamaları karşılaştırıldığında, diyet öncesine kıyasla diyet sonrası total kolesterol değeri %12.45, LDL değeri %8.00 ve trigliserit değeri %16.61 daha yüksek çıktığı

saptanmıştır. Ayrıca total kolesterol, LDL ve trigliserit değerleri 3 aylık ketojenik diyet sonucu anlamlı derecede arttığı saptanmıştır. Ketojenik diyetle alınan enerjinin %80'i yağlardan geldiği için kan kolesterol, LDL ve trigliserit değerlerinin yükselmesi beklenen bir sonuçtur. 120 epilepsili çocuk ile yapılan benzer bir çalışmada 6 ay süre ile ketojenik diyet uygulaması yapılmış ve çocukların 5/6'sında yükselmiş kolesterol trigliserit, apolipoprotein B, VLDL ve LDL saptanmıştır. Uzun dönemli diyet uygulanmasında yükselmiş kolesterol değerleri plato evresine girmektedir (91). 1996-2001 yılları arasında 26 çocuk üzerinde KD'in inatçı pediatri epilepsisi üzerindeki etkileri ve diyetin tolere edilebilirliği incelenmiştir. Erken dönemde, asemptomatik hipoglisemi (%24), ilerleyen dönemde, büyümede gerilemeler (%20), hiperlipidemi (%16), hiperkalsüri (%8), hipernatremi (%8) görülmüştür (92). Benzer bir çalışmada, otuz iki çocuk ile ketojenik diyetin etkinliği, kabul edilebilirliği ve yan etkilerini incelenmiştir. Diyet genel olarak iyi kabul edilmiştir ve %96.4 çocuk uygun büyüme parametrelerini devam ettirmiştir (93).

Bu çalışmada, diyet öncesine kıyasla diyet sonrası, AST değeri %10.71, albümin değeri %10.46, hemoglobin değeri %2.07 oranında daha düşük çıktığı saptanmıştır ve 3 aylık ketojenik diyet tedavisinin AST, albümin ve hemoglobin değerlerini anlamlı ölçüde azalttığı söylenebilir. Ketojenik diyetin büyüme ve bazı biyokimyasal bulgulara etkisinin incelendiği benzer bir çalışmada 2-7 yaş arası 36 dirençli epilepsi hastası çocuk 3 ay süre ile ketojenik diyet uygulamasına alınmıştır. Çocukların kan hemoglobin, kalsiyum, kan şekeri değerleri diyet öncesine göre normal sınırlar içerisinde anlamlı derecede azalmıştır. Kreatinin değeri değişmemiştir fakat BUN anlamlı bir artış göstermiştir (94). Yaşları 6 ay ile 5 yaş arasında değişen 27 epilepsili hasta ile ketojenik diyet uygulanan çalışmada, atak sıklığı, KC böbrek fonksiyon testleri, açlık lipid profili, spot üriner kalsiyum – kreatinin oranları incelenmiştir. Hastaların çalışmaya devam eden (%55) kısmında 6 ay sonunda uygulanan diyet sonucunda biyokimyasal bulgularda serum albumini %7.4 oranında azalmıştır ve spot üriner kalsiyum/kreatinin oranı artmıştır (95).

Epilepsi hastası çocukların nöbet sırasında düşmelerinden dolayı doğrudan zayıf kemik sağlığına sahip olmalarının yanı sıra, kullanılan antiepileptik ilaçlar da (AED) (özellikle phenobarbitol ve pheytain) D vitamini ve kalsiyum düzeyine

negatif etki yaparlar. Bu araştırmada, çocuklarda kalsiyum değerinin %6.93 azaldığı gözlenmiştir. Bu azalma ile kalsiyum değeri hiçbir çocukta referans aralıklarının altına düşmemiştir. Diyetle alınan süt, yoğurt, peynir gibi kalsiyumdan zengin besinler ketojenik diyetle sınırlandırıldığı için kalsiyum değerlerindeki düşme beklenen bir sonuçtur. Referans aralıklarının altında düşmemesinin nedeni diyetin enerjisinin %50'sinin sağlandığı Ketocal mamanın 100 gramında 800 mg kalsiyum içermesine bağlanmıştır. Yapılan benzer bir çalışmaya göre, 1 – 14 yaş arası epilepsi hastası çocuklar ketojenik diyet ve ek olarak şekerli multivitamin (10 µg D vitamini ve 100 mg elemental kalsiyum) ile ek olarak 500-1000 mg elemental kalsiyum almaları sağlanmıştır. 1 ay boyunca hastalar ketojenik diyet ve suplementasyon tedavisi ile izlenmiş ve serum 1,25 dihidroksivitamin D, kalsiyum, fosfor, magnezyum ve PTH hormon seviyeleri takip edilmiştir. Çalışma sonucunda ketojenik diyetle ek olarak verilen suplementasyon tedavisinin hastalarda D vitamini durumunu iyileştirdiği gözlenmiştir (96). Kemik mineral dansitesi ve ketojenik diyet tedavisi ile yapılan başka bir çalışmada; 5 yaş üzeri çocuklarda 4:1 oranındaki ketojenik diyet 15 hafta boyunca uygulanmıştır. Tüm vücut ve omurga kemik mineral dansitesi ölçümü diyet öncesi ve diyet sonrası olarak karşılaştırılmıştır. Sonuçta herhangi bir suplementasyon uygulanmadan yapılan ketojenik diyetin kemik mineral yoğunluğunda anlamlı olarak düşüşe neden olduğu tespit edilmiştir (97). Bu çalışmada, uygulanan ketojenik diyetin kemik mineral yoğunluğundaki etkisi herhangi bir ölçüm yapılamadığı için değerlendirilememiştir.

Bu çalışmanın zayıf yönleri, ketojenik diyetin uzun dönemli (6 ay ve üzeri) uygulanmasının sonucundaki etkilerinin bilinmemesidir. Diyet tedavisinin uzun dönemdeki etkinliğini görebilmek için, diyetle son verildikten sonra hastalar belirli bir süre daha nöbet sayılarında değişim olup olmadığına yönelik izlenmelidir. Ayrıca ketojenik diyetin epilepsili çocuklarda bilişsel gelişime etkisinin olup olmadığı değerlendirilememiştir. Çalışmada, hastaların diyetin başlangıcında ketozise girip girmedikleri somut olarak ölçülemediği için değerlendirilememiştir. Diyet öncesinde ve sonrasında diş hekimi muayenesi yapılamadığı için oluşan diş çürükleri ile diyet arasında ilişki kurulamamıştır. Diyet süresinde kemik mineral yoğunluğunun değişimini görmek amacıyla test yapılamamıştır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çocukluk çağında sık rastlanan dirençli epilepsinin tedavisinde ketojenik diyetin önemi gün geçtikçe değer kazanmaktadır. Ancak ketojenik diyetin uygulanmasında önemli incelikler olduğu için mutlaka yakın tıbbi destek ve takip ile uygulanmalıdır. Ketojenik diyet tedavisinin epileptik nöbet sayısı üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla yaptığımız çalışmada şu sonuçlar elde edilmiştir.

- Çalışmaya katılan çocukların hepsi dirençli epilepsi tedavisi için en az 2 adet antiepileptik ilaç kullanmaktadırlar.
- Katılımcıların yaş aralığı 2 – 18 yaş olup, yaş ortalamaları 8.54 ± 4.34 'tür.
- Katılımcıların beslenme açısından, %18.18'i zayıf, %63.64'ü normal, %18.18'i ise kiloludur.
- Katılımcılarda uygulanan ketojenik diyetle ilgili olarak en sık görülen yan etkiler; ağız kokusu, uyuşukluk, kilo kaybı ve kabızlıktır.
- Katılımcılarda uygulanan ketojenik diyet sonrası haftalık nöbet sayılarında istatistiksel olarak önemli bir azalma gerçekleşmiştir (%54.84 $p < 0.05$) Ayrıca 3.ayın sonunda 2 çocukta nöbetlerin tamamen kesildiği saptanmıştır. Buradan yola çıkılarak dirençli epilepside uygulanan ketojenik diyetin nöbet sayısında azaltıcı etkisinin olabileceği düşünülmektedir.
- Ketojenik diyet tedavisi sonrasında, total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit değerlerinde anlamlı artış gözlenmiştir. Kalsiyum, albümin ve hemoglobin değerlerinde anlamlı düşüş saptanmıştır. Bu durum ketojenik diyetin bazı kan bulgularında önemli değişimlere neden olabileceğini göstermiştir.

Dirençli epilepsi hastası çocuklarda nöbet sayısının azaltılması, bilişsel gelişimin desteklenmesi adına ketojenik diyet tedavisi uygulanabilir. Ketojenik diyet tedavisinin ortaya çıkarabileceği yan etkiler nedeni ile uygulanma süreci mutlaka doktor, diyetisyen denetiminde olmalı ve diyeti uygulayacak aileye diyet tedavisi hakkında sürekli eğitim verilmelidir. Ketojenik diyet tedavisi uygulanan çocuklarda

diyet öncesi ve diyet sonrası bilişsel yönden gelişimi gözlemleyebilmek için bir psikolog işbirliği yapılması gerekmektedir.

Ketojenik diyetle başlarken, 16 saatlik açlık süresinden sonra hastaların ketozise girip girmediklerini tespit edebilmek için idrarda/kanda keton ölçen cihazların temin edilmesi gerekmektedir.

Ketojenik diyetin uzun dönemli uygulanmasındaki etkilerini inceleyebilmek için daha fazla çalışmanın yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Berg A.T., Berkovic S.F., Brodie M.J. ve diğeri (2010). Revised terminology and concept for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on classification and terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 51:4, 676-685.
2. Wheless J.W. (2010). Treatment of refractory convulsive status epilepticus in children: Other therapies. *Seminars in Pediatric Neurology*. 17:3, 190-194.
3. Swink T.D., Vining E.P., Freeman J.M. (1997). The ketogenic diet: 1997. *Advances in Pediatrics*. 44, 297-329.
4. Baykan B., Gürses C., Gökyiğit A. (2004). Epilepsi. Nöroloji AE (Ed). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 279-308.
5. Bebin M. (2002). Pediatric partial and generalized seizures. *J. Child Neurol*. 17, 65-69.
6. Yalaz K. (1994). Çocukluk çağı nöbetlerine genel bakış. *Katkı Pediatri Dergisi*. 15:6, 447-457.
7. Johnston M.V. (2008). Çocukluk çağı nöbetleri. *Nelson Pediatri*. 17: 1993-2009.
8. International League Against Epilepsy. (1993). Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia*. 34:4, 592-596.
9. Arizmanoğlu A, (2004). General aspect in Aikardi's epilepsy in children 3th ed. *Lippincott Williams and Wilkins*. 312-396.
10. Henriksen O., Wallace S.J., Farrel K. (2004) Epilepsy in Children 2th ed. London: Arnold; 457-470.
11. Hauser W.A., Annegers J.F., Kurland L.T. (1993) Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota; 1935-1984. *Epilepsia*. 34, 453-468.
12. Heilbroner P.L., Castenada G.Y. (2007) Seizures, epilepsy and related disorders in pediatric neurology. *Lippincott Williams and Wilkins*. 148-185.

13. Commission on classification and terminology of the international league against epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. (1981) *Epilepsia*. 22: 489-501.
14. Commission on classification and terminology of the international league against epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsy and epileptic syndromes. (1989) *Epilepsia*. 30: 389-399.
15. Engel J. Jr. International League Against Epilepsy. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. (2001) *Epilepsia*. 42: 796-803.
16. Serdaroğlu A., Gücüyener K. (1997) Türkiye’de epilepsi prevalansı, o-codex çalışması. Hacettepe Üniversitesi XIV. Çocuk Nörolojisi Sürekli Eğitim Semineri Epilepsi Genetiği.
17. Karaağaç N., Yeni S.N., Şenocak M. (1990) Prevalence of epilepsy in Silivri, a rural area of Turkey. *Epilepsy*. 40: 637-642.
18. Serdaroğlu A., Ozkan S., Gücüyener K., Tezcan S., Aycan S. (2004) The prevalence of epilepsy in Turkish children between ages of 0 and 16 years. *J. Child Neurol*. 19(4): 271-274.
19. Holmes G.L., Ben-Ari Y. (2001) The neurobiology and consequences of epilepsy in the developing brain. *Pediatr Res*. 49: 320-325.
20. Leviton A., Covan L.D. (1982) Epidemiology of seizure disorders in children. *Neuroepidemiology*. 40-83.
21. Hauser W.A., Annegers J.F., Rocca W.A. (1996) Descriptive epidemiology of epilepsy: Contributions of population based studies from Rochester, Minnesota, Mayo Clinic Proceedings. 71: 576-587.
22. Hopkins A., Shorvon S., Cascino G. (1995) The causes of epilepsy: In a textbook of epilepsy. Third Ed. *Chapman and Hill Medical*, 570-575.
23. Başoğlu M. (2001) Epilepsiler. Akal Ofset, İzmir. 182-188.

24. Chesney R.W., Shore R.M. (1982) The noninvasive determination of bone mineral content by photon absorptiometry. *Am J. Dis. Child.* 136: 578-580
25. Serdaroğlu A. (2006) Çocukluk çağı epilepsilerinde tanı. *Çocuk Nörolojisi.* 317-320.
26. Mizrahi E.M. (1984) Electroencephalographic/polygraphic/video monitoring in childhood epilepsy. *J. Pediatr.* 105: 1-9
27. Tahrp B.R. (1987) One overview pediatric seizure disorders and epileptic syndromes. *Epilepsia.* 28(1): 36-45.
28. Sander JWAS. (1993) Some aspect of prognosis in the epilepsies: A review. *Epilepsia.* 34(6): 1007-1016.
29. Pedley T.A., Scheuer M.L., Walczak T.S. (1995) Epilepsies in Merritt's textbook of neurology. Rowland LP (Ed). 869-884.
30. Shinnar S., Berg A.T., Levy S.R., Testa F.M. et al. (2001) Two year remmission and subsequent relapse in children with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia* 42: 1553-1562.
31. Shinnar S., O'Dell C. (2001) Treatment decision in childhood seizures. In Pediatric Epilepsy: Diagnosis and Therapy. *Demos Medical Pub.* 291-300.
32. Türkdoğan D. (2006) Epilepsi Tedavisi. *Çocuk Nörolojisi.* 373-385.
33. Turanlı G. (1999) Epilepsi ve izlemi. *Katkı Pediatri Dergisi.* 20: 385-395.
34. Cross J.H. (1999) Update on surgery for epilepsy. *Arch Dis. Child.* 81: 356-359.
35. Wheless JW. (2004) History and origin of the ketogenic diet. In: Stafstrom CE, Rho JM, eds. Epilepsy and the ketogenic diet. *Totawa, NJ:Humana Press;* 31-50.
36. Jerome Engel, Jr., Timothy A. Pedley. Epilepsy: A comprehensive Textbook. *Wolters Kluwer& Lippincott Williams& Wilkins.* Vol(2), 1380-1383.
37. Conklin HW. (1922) Cause and treatment of epilepsy. *J Am Osteopath Assoc.* 26:11-4.

38. Freeman J.M., Kosoff E.H., Hartman A.L. (2007). The ketogenic diet: One decade later. *Pediatrics*. 119(3): 535-543.
39. Stafstrom C.E., Rho J.M., eds. (2004) Epilepsy and the Ketogenic Diet. *Totowa, Nj:Humana Pres.*
40. Freeman J.M., Kelly M.T., Freeman J.B. (2000) The epilepsy diet treatment: Demos Press, Third Edition.
41. Arzimanoglu, Guerrini, Aicardi. Aicardi's Epilepsy in Children. *Lippincott Williams&Wilkins* 2007:1
42. Adam L. Hartman and E.P.G. Vining. (2007) Clinical Aspects of the Ketogenic Diet. *Epilepsia* 48(1),31-42.
43. Kosoff E.H. (2004) More fat and fewer seizures: Dietary therapies for epilepsy. *The Lancet Neurology*. 3: 415-420.
44. Stafstrom C.E. (2004) Dietary approaches to epilepsy treatment: old and new options on the menu. *Epilepsy Curr*. 4:215-222.
45. Pfeifer H.H., Thiele E.A. (2005) Low Glycemic index treatment: a liberalized ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy. *Neurology*. 65: 1810-1812.
46. Pfeifer H.H., Lyczkowski D.A., Thiele E.A. (2008) Low glycemic index treatment: Implementation and new insights into efficacy. *Epilepsia*. 49(8): 42-45.
47. Swink T.D., Vining E.P., Freeman J.M. (1997) The ketogenic diet: 1997. *Advances in Pediatrics*. 44: 297-329.
48. Masino S.A., Rho J.M. (2010) Mechanism of ketogenic diet action. *Jasper's Basic Mechanism of the Epilepsies*. Fourth Edition.
49. Wheless J.W. (2004) History and origin of the ketogenic diet. Epilepsy and The Ketogenic Diet. Chapter two. 31-50.
50. Likhodii SS, Burnham WM. (2002) The ketogenic diet: does aseton stop seizures? *Med Sci Monit*. 8:HY 19-24.

51. Likhodii SS, Burnham WM, Nylen K. (2008) Acetone as an anticonvulsant. *Epilepsia*. 49(8): 83-86.
52. Yudkoff M, Daikhin Y, Horyn O, Nissim I, Nissim I. (2008) Ketosis and brain handling of glutamate, glutamine, and GABA. *Epilepsia* 49(8):73–75.
53. Fuehrlein BS, rutenberg MS, Silver JN, et al. (2004) Differantial metabolic effects of saturated versus polyunsaturated fats in ketogenic diets. *J Clin Endo Metab*. 89:1641-1645.
54. Fraser DD, Whiting S, Andrew RD, et al. (2003) Elevated polyunsaturated fatty acids in blood serum obtained from children on the ketogenic diet. *Neurology*. 60:1026-1029.
55. Schlanger S, Shinitzky M, Yam D. (2002) Diet enriched with omega -3 fatty acids alleviates convulsion sytoms in epilepsy patients. *Epilepsia*. 43:103-104.
56. Cheng CM, Hicks K, Wang J, et al. (2004) Caloric restriction augments brain glutamic acid decarboxylase-65 and -67 expression. *J Neurosci Res*. 77: 270-276.
57. Rodriguez N.C., Gertrudis B.H., Espiroso L.R. et al. (2013) Role of oxidative stress in refractory epilepsy: Evidence in patients and experimental models. *Int. J. Mol. Sci*. 14: 1455-1476.
58. Kossoff EH, McGrogan JR. (2005) Worldwide use of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 46: 280-289.
59. Freeman JM, Vining EPG. (1999) Seizures decrease rapidly after fasting: preliminary studies of the ketogenic diet. *Arch pediatr Adol med*. 153: 946-949.
60. G. Köksal, H.Gökmen. (2000) Çocuk Hastalıklarında Beslenme Tedavisi. Hatiboğlu Yayınları, 771-778.
61. Zupec- kania B, Werner RR, Zupanc ML. (2004) Clinical use of the ketogenic diet: the dietician's role. In: Stafstrom CE, Rho JM, eds. *Epilepsy and the ketogenic diet*. Totowa, NJ: Humana Press: 63-81.

62. Furth SL, Casey JC, Pyzic PL, et al. (2000) Risk factors for urolithiasis in children on the ketogenic diet. *Ped Nephrol.* 15: 125-128.
63. Kwiterovich PO Jr, Vining EP, Freeman JM. (2003) Lipid Research Atherosclerosis Division, Department of Neurology, Johns Hopkins Medical Institutions, USA.
64. Kwiterovich PO, Vining EPG, Pyzic P, et al. (2003) Effect of a high- Fat ketogenic diet on plasma levels of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in children. *JAMA* 290:912-920.
65. Nordil NR, De Vivo DC. (2001) The ketogenic diet. In: Wyllie E., ed. The treatment of epilepsy principles and practice. *Lippinott Willams & Wilkins*, 1001-1006.
66. Pulsifer M, Gordon J, Vining E, et al. (2001) Effects of the ketogenic diet on development and behavior: preliminary report of a prospective study. *Dev Med Child Neuro.* 43: 301-306.
67. Kang HC, Chung DE, Kim DW, et al. (2004) Early and late onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia.* 45: 1116-1123.
68. Tuba Giray, Ayça Vitrinel, Serdar Cömert ve ark. (2005) Antiepileptik ilaçların kemik metabolizmasına etkilerinin değerlendirilmesi. *Türk Pediatri Arşivi* 40: 221-226.
69. Vedat Yürekli, Selami Akkuş, Galip Akhan. (2005) Uzun süreli antiepileptik ilaç kullanımına bağlı osteomalazi. *S.D.Ü.Tıp Fak. Derg.* 12(2)/ 34-37.
70. Kadir Yıldırım, Kazım Şenel ve ark. (2002) Antiepileptik ilaç Kullanan Hastalarda Kemik Mineral Yoğunlukları. *Osteoporoz Dünyasından* 8(4): 169-172.
71. Neyzi Olcay ve ark. (2008) Türk Çocuklarında Vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 54:1-14.
72. Dietary Guidelines For Turkey. 5. Ed. Ankara. 1-65.

73. Kang C.H., Kim J.Y., Kim D.W., Kim D.H. (2005) Efficacy and Safety of the Ketogenic Diet for Intractable Childhood Epilepsy: Korean Multicentric Experience. *Epilepsia*. 46(2): 272-279.
74. Annegers J.F. Epidemiology and genetics of epilepsy. (1994) *Neurol Clin*. 12(1): 15-29. Review.
75. Hauser W.A. (1992) Seizure disorders. The changes with age. *Epilepsia*. 33(4): 6-814
76. Sampath A. et al. (2007) Kidney Stones and the ketogenic diet: risk factors and prevention, *J. Child Neurol*. 22: 375-378
77. Vining EPG, Freeman JM et al. (1998) A multi-center study of the efficacy of ketogenic diet. *Arch Neurol*. 55: 1433-1437
78. Frank Lefeure et al. (2000) Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children, *Pediatrics*. 105(4): 1-7.
79. Dashti HM et al. (2006) Long term effects of ketogenic diet in obese subjects with high cholesterol level. *Mol Cell Biochem*. 286: 1-9.
80. Kong HC et al. (2004) Early and late-onset complications of ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia*. 45: 1116-1123.
81. Vining et al. (2002) Growth of children on the ketogenic diet. *Dev Med Neurol*. 44(12): 796-802.
82. Mirjavadi SA. et al. (2010) Efficacy of ketogenic diet as a therapy for intractable epilepsy in children. *Iranian Jour. Of Child Neurol*. 2(4): 27-36.
83. S. Beniczky et al. (2010) Effectiveness of the ketogenic diet in a broad range of seizure types and EEG features for severe childhood epilepsies. *Acta Neurol*. 121(1): 58-62.
84. Anastacia Dressler et al. (2010) Long-term Outcome and Tolerability of the Ketogenic Diet in Drug-resistant Childhood Epilepsy – The Austrian Experience, *Seizure* 19(7), 404-408.

85. Nathan JK et al. (2009) Ketogenic diet in Indian children with uncontrolled epilepsy. *Indian Pediatr.* 46(8): 669-673.
86. The Ketogenic Diet for the Treatment of Childhood Epilepsy: A Randomized Controlled Trial, (2008) *The Lancet Neurology*, 7(6): 500-506.
87. Moreno Villares JM, Oliveros Leal-L. (2001) The return to the ketogenic diet. What role does it play in the treatment of refractory seizures of infancy. *Rev.Neurol.* 32(12): 16-30.
88. Mackay MT, Bicknell-Royle, J. Nation and et al. (2005) The ketogenic diet in refractory children epilepsy. *J. Paediatrics and child health.* 41: 353-357.
89. Alaei M et al. (2010) The effect of the ketogenic diet on the growth and biochemical parameters of the children with resistant epilepsy. *Iranian Jour. Of Child Neurol* 3(4):41-44.
90. Suvasini Sharma et al. (2009) Seizure control and biochemical profile on the ketogenic diet in young children with refractory epilepsy—Indian experience, *European Journal of Epilepsy* 18(6):446-449.
91. Kwiterovich PO Jr. et al. (2003) Effect of a high fat ketogenic diet on plasma levels of lipids, lipoproteins and apolipoproteins in children. *JAMA.* 290: 912-920.
92. Mackay MT, Bicknell-Royle, J. Nation and et al. (2005) The ketogenic diet in refractory children epilepsy. *J. Paediatrics and Child Health.* 41: 353-357.
93. Douglas R. Nordli, Maxine M Kuroda et al. (2001) Experience with the ketogenic diet in infants. *Pediatrics.* 108(1): 101-114.
94. Alaei M et al. (2010) The effect of the ketogenic diet on the growth and biochemical parameters of the children with resistant epilepsy. *Iranian Jour. Of Child Neurol.* 3(4): 41-44.
95. S. Sharma et al. (2009) Seizure Control and Biochemical Profile on the Ketogenic Diet in Young Children with Refractory Epilepsy – Indian Experience, , *Seizure.* 18: 446-449.

- 96.** A. G. Christina Bergquist et al. (2007) Vitamin D Status in Children with Intractable Epilepsy and Impact of the Ketogenic Diet, *Epilepsia* 48(1): 66-71.
- 97.** Bergquvist A.G., Schall S., et al. (2008) Progressive Bone Mineral Content Loss in Children with Intractable Epilepsy Treated with Ketogenic Diet, *AJCN*, 88(6): 1678 – 1684.

EK-1 Etik Kurul İzni

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
BİLİNSSEL ARAŞTIRMALAR
DEĞERLENDİRME KOMİSYONU

Tıp Fakültesi Dekanlığı 06100 Sıhhiye-Ankara
Telefon: 0 (312) 305 1082 - Faks: 0 (312) 310 0580
E-posta: selmak@hacettepe.edu.tr
www.etikkurul.hacettepe.edu.tr

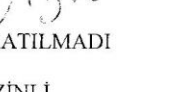
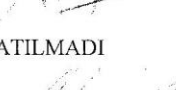
Sayı: B.30.2.HAC.0.20.05.04/ 1191

10 9 Aralık 2011

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 15 EYLÜL 2011 PERŞEMBE
Toplantı No : 2011/10
Proje No : HEK 11/104 (Değerlendirme Tarihi 11.08.2011)
Karar No : HEK 11/104-29

Üniversitemiz Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü öğretim üyelerinden Prof. Dr. Gülşen Köksal'ın sorumlu araştırmacısı olduğu, Prof. Dr. Meral Topçu ve Dyt. Bilge Çetin Darı ile birlikte çalışacakları olan HEK 11/104 kayıt numaralı ve *"Epilepsi Hastası Çocuklarda Ketojenik Diyetin Epileptik Nöbet Sayısı Üzerine Etkisinin Araştırılması"* başlıklı proje önerisi Komisyonumuzda değerlendirilmiş olup, uygun bulunmuştur.

1. Prof. Dr. Rüştü Onur (Başkan) 
2. Prof. Dr. Murat Yurdakök (Üye) 
3. Prof. Dr. İbrahim Haznedaroğlu (Üye) 
4. Prof. Dr. Arzu Topeli İskit (Üye) 
5. Prof. Dr. İnci Erdemli (Üye) KATILMADI
6. Prof. Dr. Haydar A. Demirel (Üye) İZİNLİ
7. Prof. Dr. Zafer Çehreli (Üye) KATILMADI
8. Prof. Dr. Osman Abbasoğlu (Üye) KATILMADI
9. Prof. Dr. Nurten Akarsu (Üye) 
10. Prof. Dr. Nüket Örnek Büken (Üye) KATILMADI
11. Prof. Dr. Alev Türker (Üye) 
12. Prof. Dr. Nilgün Sayınalp (Üye) 
13. Prof. Dr. S. Mehmet Mercanhgil (Üye) KATILMADI
14. Doç. Dr. Mutlu Hayran (Üye) 
15. Av. Meltem Onurlu (Üye) 

EK-2 Aydınlatılmış Onam Formu

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

EPİLEPSİ HASTASI ÇOCUKLARDA KETOJENİK DİYETİN EPİLEPTİK NÖBET SAYISI ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

(Hekimin Açıklaması)

Epilepsi hastalığıyla ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi “Epilepsi Hastası Çocuklarda Ketojenik Diyetin Epileptik Nöbet Sayısı Üzerine Etkisinin Araştırılması”dır.

Çalışma; H.Ü. Beslenme ve Diyetetik Bölümü’nden Sayın Prof. Dr. Gülden Köksal ile H.Ü. İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Nöroloji Bölümü’nden Sayın Prof. Dr. Meral Topçu, Dyt. Bilge (Çetin) Darı tarafından yürütülmektedir.

Çocuğunuzun da bu araştırmaya katılmasını öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, yapılan birçok çalışmada epilepsi hastası çocuklarda uygulanan ketojenik diyetin geçirilen nöbet sayısını önemli ölçüde azaltmış olarak tespit edilmesidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Prof. Dr. Meral Topçu veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından çocuğunuz muayene edilecek ve bulgular kaydedilecektir. Daha sonra Prof. Dr. Gülden Köksal ve Dyt. Bilge Darı tarafından çocuğunuzun beslenme alışkanlıkları öğrenilecek ve bireye özgü ketojenik diyeti hazırlanıp size verilecektir. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için çocuğunuzun kolundan 10-20 ml (1-2 tüp) kadar kan almamız gerekmektedir. Alınan kanda Serum açlık glikoz, BUN, KC fonksiyon testleri, total lipit profili gibi maddelerin miktarı ölçülecektir.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır. 3-) Yine az bir ihtimalle yanak içinden aldığımız sürüntü sonrası enfeksiyon gözlemlenebilir.

Bu çalışmada, uygulanacak olan ketojenik diyetle başlamadan önce ketozis oluşumu için çocuğunuz bir gün önceden 16 saat aç bırakılacaktır. Bu diyetin uygulanabilmesi için gerekli olan bir aşamadır. Verilen diyet 3 ay boyunca uygulanacaktır. Bu 3 ay boyunca çocuğunuzun durumunu öğrenmek için Dyt. Bilge Darı tarafından haftada 1 kez aranacaksınız. Sizden diyet boyunca çocuğunuzun geçirdiği haftalık nöbet sayısını kaydetmeniz istenecektir. Diyetin uygulanmasının sonunda, 3 ay sonra, çocuğunuzdan tekrar kan alınacak ve geçmiş değerlerle karşılaştırılacaktır.

Bu çalışmada belirtilen noktalara uyulmaması halinde çocuğunuz çalışma dışı bırakılacaktır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

H.Ü. Beslenme ve Diyetetik Bölümünden Sayın Prof. Dr. Gülten Köksal ve Çocuk Hastanesi Nöroloji Bölümü'nden Sayın Prof. Dr. Meral Topçu, Dyt. Bilge (Çetin) Darı tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya çocuğum “katılımcı” olarak davet edildi.

Bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güvence verildi.

Projenin yürütölmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim).*

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında herhangi bir sorunla karşılaştığımda; Prof. Dr. Gülden Köksal'ı iş telefonu 0.312.3051365 numaralı telefonda ve Dyt. Bilge (Çetin) Darı'yı 0.535.8231618 cep telefonundan arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değildim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmak konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmadım. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer almaya karar verdim. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllölük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen araştırmacı

Adı soyadı, unvanı: Dyt. Bilge Çetin (Darı)

Adres: Hacettepe Üniversitesi

Tel: 0535 823 16 18

İmza:

EK-3 Anket Formu

Anketi Uygulayan :

TARİH:

EPİLEPSİ HASTALARINDA KETOJENİK DİYETİN ETKİNLİĞİ

HASTA ADI SOYADI:

YAŞI:

CİNSİYET:

YAŞADIĞI ŞEHİR:

BOY:

AĞIRLIK:

1. HASTALIĞIN BAŞLANGIÇ YAŞI:.....,

2. AİLEDE EPİLEPSİ HASTASI VAR MI? -EVET -HAYIR
EVET İSE KİM?.....3. BİR YIL İÇİNDE EPİLEPSİ NEDENİYLE HASTANEYE YATIŞ VAR MI? VARSA KAÇ
KEZ?
- EVET - HAYIR4. BİR HAFTADA GEÇİRİLEN NÖBET
SAYISI:.....

5. NÖBET TİPİ:

- Bilinç kaybı
- Kasılmalar
- Çiğneme – dudak emme gibi istem dışı tekrarlayıcı hareketler
- Aşırı duygusal tepkiler
- Yere düşme
- İdrar veya dışkı kaçırmama
- Konuşma bozukluğu
- Uzun süre bir noktaya bakma

6. NÖBETİ BAŞLATAN VEYA KOLAYLAŞTIRAN ETMENLER VAR MI?

- Kola
- Çay, kahve
- Yorgunluk
- Uykusuzluk
- Ateşli hastalıklar
- İlaçların düzensiz kullanımı
- Gürültü
- Şiddetli ışıklar
- Aç kalmak

7. UYGULANAN TEDAVİ YÖNTEMİ:

.....

8. KULLANILAN İLAÇLARIN İSİMLERİ VE DOZLARI:

.....

9. İLAÇLARI DÜZENLİ KULLANIYOR MUSUNUZ? - EVET - HAYIR

- Hayır ise nedeni:

.....

10. İLAÇLARIN YAN ETKİLERİ:

- Bulantı
- Karın ağrısı
- İshal / kabızlık
- Uyku hali
- Sinirlilik / Huysuzluk
- Allerjik reaksiyon
- Deri döküntüleri

11. AİLENİN EĞİTİM DURUMU:

- Okuryazar - İlkokul - Ortaokul - Lise -Yüksekokul

12. AİLENİN KETOJENİK DİYET HAKKINDA BİLGİSİ: (daha önce ketojenik diyet hakkında bilgi alınmış mı? Ketojenik diyet uygulanmış mı? Uygulanmış ise yarar görülmüş mü?)

13. HASTANIN BESLENME DURUMU:

SABAHA KAHVALTI	
ARA ÖĞÜN	
ÖĞLE YEMEĞİ	
ARA ÖĞÜN	
AKŞAM YEMEĞİ	
ARA ÖĞÜN	

EK-4 Ketocal Diyet Mamasının Besin Ögesi Değerleri

Nutrients	Per 100 g	Per 100 mL*
Calories	720	144
Protein, g	15	3
Carbohydrate, g	3	0.6
Fat, g	72	14.4
Vitamins		
Vitamin A, IU (mcg)	1265 (380)	253 (76)
Vitamin D ₃ , IU (mcg)	208 (5.2)	41.6 (1)
Vitamin E, IU (mg α -T.E.)	11 (7.4)	2.2 (1.5)
Vitamin K, mcg	40	8
Thiamin, mg	0.64	0.13
Riboflavin, mg	0.64	0.13
Vitamin B ₆ , mg	0.64	0.13
Vitamin B ₁₂ , mcg	1.3	0.26
Niacin, mg	7.5	1.5
Folic Acid, mcg	190	38
Pantothenic Acid, mg	2.6	0.52
Biotin, mcg	12.5	2.5
Vitamin C, mg	60	12
Choline, mg	480	96
Inositol, mg	135	27
Minerals		
Calcium, mg	800	160
Phosphorus, mg	650	130
Magnesium, mg	110	22
Iron, mg	11	2.2
Zinc, mg	5.8	1.2
Manganese, mg	1.6	0.32
Copper, mcg	600	120
Iodine, mcg	82	16.4
Molybdenum, mcg	26	5.2
Chromium, mcg	19	3.8
Selenium, mcg	34	6.8
Sodium, mg	300	60
Potassium, mg	1080	216
Chloride, mg	500	100
Energy Distribution		
Fat	90%	
LCT	100%	
Carbohydrate	1.6%	
Protein	8.4%	
Osmolality, mOsm/kg	197	
* Recommended dilution of 4 mL of water to 1 g of powder		

EK-5 Ketojenik Diyet Menü Örnekleri

2120 KKAL’LİK KETOJENİK DİYET ÖRNEKLERİ

ÖRNEK-1

SABAH KAHVALTI: Yumurta (25 gr)

Sosis (20 gr)

Domates (20 gr)

Zeytin (5 adet)

Tereyağ (10gr)

10 ölçek mama + 200 ml su (kaynatılıp ılıtılmış 200 ml suya, 10 silme ölçek Ketocal mamayı ekleyip, iyice çalkalayarak veriniz.)

ÖĞLE YEMEĞİ: Dana kıyma (20 gr)

Mantar (40 gr) veya Pırasa (35 gr) veya Karnabahar (30 gr) veya Kabak (45 gr) veya Patlıcan (45 gr)

Domates (30 gr)

Kuru soğan (10 gr)

Sıvıyağ (30 gr)

Tüm malzemeleri 1 çay bardağı su (100 ml) ile pişirip veriniz. İçerisine çok az tuz, karabiber, sarımsak ekleyebilirsiniz.

7 ölçek mama + 140 ml su (kaynatılıp ılıtılmış 140 ml suya, 7 silme ölçek Ketocal mamayı ekleyip, iyice çalkalayarak veriniz.)

AKŞAM YEMEĞİ: Tavuk but eti (40 gr)

Domates (20 gr)

Sıvıyağ (30 gr)

Pirinç (15 gr)

Mayonez (35 gr)

Tavuk + domates + 20 gr sıvıyağı beraber pişiriniz. Pirinç ve 10 gr sıvıyağı beraber pişiriniz. Mayonezi yemeklerin yanında veriniz.

12 ölçek mama + 240 ml su (kaynatılıp ılıtılmış 240 ml suya, 12 silme ölçek Ketocal mamayı ekleyip iyice çalkalayarak veriniz.)

DİYETTE YAZANLAR HARİCİNDE GÜNDE 4 ÇAY BARDAĞI (400 ml) SU-ÇAY-MEYVE ÇAYI ŞEKERSİZ OLARAK İÇİRİLEBİLİR.

ÖRNEK-2

SABAH KAHVALTI:

15 ölçek mama + 300 ml su (kaynatılıp ılıtılmış 300 ml suya, 15 silme ölçek Ketocal mamayı ekleyip, iyice çalkalayarak veriniz.) + MAMANIN İÇERİSİNE 15 GRAM SIVIYAĞ EKLEYİP KARIŞTIRINIZ.

ÖĞLE YEMEĞİ: KIYMALI İSPANAK

Dana kıyma (15 gr)

Ispanak (60 gr)

Kuru soğan (20 gr)

Sıviyağ (30 gr)

Tüm malzemeleri 1 çay bardağı su (100 ml) ile pişirip veriniz. İçerisine çok az tuz, karabiber, sarımsak ekleyebilirsiniz.

+ Elma (25 gr)

+ Salatalık (60 gr)

AKŞAM YEMEĞİ: KREMALI SEBZELİ TAVUK ÇORBA

Tavuk but eti (haşlanıp didiklenmiş) (30 gr)

Kuru soğan (10 gr)

Kabak (15 gr)

Krema (50 gr)

Sıviyağ (20 gr)

Karabiber, sarımsak, tuz.

Kuru soğanı sıviyağ ile kavurun, içerisine rendelenmiş kabak ve sarımsağı ekleyin. Bir miktar pişirip haşlanmış tavukları ekleyin. 1-2 çay bardağı su ekleyip pişirin. En son süt kremasını da ekleyip servis yapabilirsiniz.

14 ölçek mama + 280 ml su (kaynatılıp ılıtılmış 280 ml suya, 14 silme ölçek Ketocal mamayı ekleyip iyice çalkalayarak veriniz.) + MAMANIN İÇERİSİNE 15 GRAM SIVIYAĞ EKLEYİP KARIŞTIRINIZ.

DİYETTE YAZANLAR HARİCİNDE GÜNDE 4 ÇAY BARDAĞI SU-ÇAY-MEYVE ÇAYI ŞEKERSİZ OLARAK İÇİRİLEBİLİR.

ÖRNEK-3

SABAH KAHVALTI:

15 ölçek mama + 300 ml su (kaynatılıp ılıtılmış 300 ml suya, 15 silme ölçek Ketocal mamayı ekleyip, iyice çalkalayarak veriniz.) + MAMANIN İÇERİSİNE 15 GRAM SIVIYAĞ EKLEYİP KARIŞTIRINIZ.

ÖĞLE YEMEĞİ: KIYMALI İSPANAK

Dana kıyma (15 gr)

Ispanak (60 gr)

Kuru soğan (20 gr)

Sıvıyağ (30 gr)

Tüm malzemeleri 1 çay bardağı su (100 ml) ile pişirip veriniz. İçerisine çok az tuz, karabiber, sarımsak ekleyebilirsiniz.

+ Salatalık (30 gr)

+ Yoğurt (25 gr)

+ Mayonez (35 gr)

(Yoğurt ile mayonezi karıştırıp yemekle beraber tüketebilir. Veya yoğurt + salatalık + mayonezi karıştırıp susuz cacık gibi tüketebilir.)

AKŞAM YEMEĞİ: KABAK YEMEĞİ

Dana kıyma (15 gr)

Kabak (60 gr)

Kuru soğan (20 gr)

Domates (25 gr)

Sıvıyağ (30 gr)

Çok az karabiber, sarımsak, tuz.

14 ölçek mama + 280 ml su (kaynatılıp ılıtılmış 280 ml suya, 14 silme ölçek Ketocal mamayı ekleyip iyice çalkalayarak veriniz.)

DİYETTE YAZANLAR HARİCİNDE GÜNDE 4 ÇAY BARDAĞI SU-ÇAY-MEYVE ÇAYI ŞEKERSİZ OLARAK İÇİRİLEBİLİR.

EK -6 Biyokimyasal Bulguların Referans Değerleri

AKŞ	70 – 110 mg/dL
Albumin	3.8 – 5.4 g/dL
ALT	<39 U/L
AST	<52 U/L
Total Kolesterol	<200 mg/dL
Trigliserid	<200 mg/dL
HDL Kolesterol	40 – 60 mg/dL
LDL Kolesterol	<130 mg/dL
Kalsiyum	8.8 – 10.8 mg/dL
Hemoglobin	11.7 – 15.5 g/dL

