

# Epilepside Diyet Tedavisine Güncel Yaklaşımlar

## Current Approaches to Diet Therapy in Epilepsy

**Zeynep CAFEROĞLU<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>Beslenme ve Diyetetik Bölümü,  
Erciyes Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Fakültesi,  
Kayseri, TÜRKİYE

Received: 28 Dec 2018

Received in revised form: 17 Mar 2019

Accepted: 19 Mar 2019

Available online: 21 Mar 2019

Correspondence:

Zeynep CAFEROĞLU

Erciyes Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Fakültesi,

Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Kayseri,

TÜRKİYE/TURKEY

zeynepcaferoglu@gmail.com

**ÖZET** Epilepsi, her yaşta insanı etkileyen kronik bir beyin hastalığıdır. Dünya genelinde yaklaşık 50 milyon insanın epilepsisi bulunmaktadır ve bu da epilepsiyi dünyadaki en yaygın nörolojik hastalıklardan biri yapmaktadır. Epilepsi tedavisinde hedef; nöbet sıklığını ve şiddetini azaltmak, mümkünse tam nöbet kontrolü sağlamak, tekrarlayan nöbetlerin oluşturacağı hasarları önlemek, hastanın günlük aktivitelerini yapabildiğini sağlamaktır. Çoğu nöbet bir veya daha fazla antiepileptik ilaç kullanılarak kontrol altına alınabilmektedir, ancak bir süre sonra bu ilaçlar nöbetler için yararlı olmayabilir ve bu durum, ilaca dirençli epilepsi olarak adlandırılmaktadır. Dirençli epilepsisi olan bireyler için özel diyet tedavileri düşünülebilir. Hipokrat zamanından günümüze epilepsi tedavisinde çeşitli diyetler kullanılmış olup, güncel literatürde kabul gören yaklaşım yüksek yağ ve düşük karbonhidrat içeriğine sahip olan ketojenik diyetlerdir. Ketojenik diyetlerin nöbet sıklığını azalttığı öne sürülmektedir. Farklı tipleri bulunan [klasik ketojenik diyet, orta zincir yağ asitleri (MCT) diyeti, modifiye MCT diyeti gibi] diyet tedavileri arasında, özellikle modifiye Atkins diyeti olmak üzere daha az kısıtlayıcı olan ketojenik diyetlere ilgi son zamanlarda artmıştır. Ayrıca, diyete omega-3 yağ asitlerinin eklenmesi, lizin kısıtlaması veya magnezyum desteği yapılması ve ketojenik parenteral nutrisyon gibi yeni diyet yaklaşımları ile ilgili araştırmalar da mevcuttur. Bu çalışmada, epilepsi tedavisinde kullanılan ketojenik diyet tipleri, nöbet kontrolündeki etkinlikleri, etki mekanizmaları ve olası yan etkileri ile diğer diyet tedavisi yaklaşımlarının açıklanması amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** İlaça dirençli epilepsi; ketojenik diyet; glisemik indeks; omega-3 yağ asitleri

**ABSTRACT** Epilepsy is a chronic brain disease that affects people of all ages. Approximately 50 million people worldwide have epilepsy, making it one of the most common neurological diseases in the world. The goal of the epilepsy treatment is to reduce the frequency and severity of the seizure, to ensure full seizure control if possible, to prevent the damage caused by recurrent seizures, to enable the patient to perform daily activities. Most seizures can be controlled using one or more anti-epileptic drugs, however after a while these drugs may not be useful for seizures, and this is called drug-resistant epilepsy. For individuals with resistant epilepsy, special dietary treatments may be considered. Various diets have been used in the epilepsy treatment from the time of Hippocrates to the present, and the approach adopted in the current literature is ketogenic diets with high fat and low carbohydrate content, and it is suggested that these diets reduce the frequency of seizures. Among the dietary treatments with different types [such as a classic ketogenic diet, medium chain triglycerides (MCT) diet, modified MCT diet], interest in less restrictive ketogenic diets, especially the modified Atkins diet, has recently increased. There are also researches on new dietary approaches such as dietary supplementation of omega-3 fatty acids, lysine restriction or magnesium supplementation and ketogenic parenteral nutrition. In this review, it is aimed to explain the ketogenic diet types used in the epilepsy treatment, their effectiveness in seizure control, their mechanisms of action and possible adverse effects, and other dietary treatment approaches.

**Keywords:** Drug resistant epilepsy; ketogenic diet; glycemic index; omega-3 fatty acids

Epilepsi Yunanca kökenli bir sözcük olup, “Tutmak”, “Ansızın yakanmak” anlamına gelmektedir ve antik çağlardan beri tanınan bir hastalıktır. Epileptik nöbetleri ve epilepsiyi tedavi etme deneyimleri, insanlığın ilk çağlarına kadar uzanır. Tarihin her devrinde epilepsinin nedeni ile ilgili yorumlara dayanılarak tedaviler uygulanmıştır. Önceleri bir

akıl hastalığı olarak kabul edilen epilepsinin kökeninde beyinle ilgili elektrik deşarjlarının rolünün olduğu ilk kez 1870 yılında Jackson tarafından bildirilmiş ve 1874 yılında epilepsinin ilk bilimsel tanımı yapılmıştır. Bu tarihte epilepsi “Beynin özellikle gri cevherinin akut ve lokal deşarjları” olarak tanımlanmıştır.<sup>1</sup> Ancak, epilepsinin sınıflandırılması, tanı ve tedavisi bilimsel ve yeterli olarak 20. yüzyılda yapılabilmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından epilepsi, “Vücutun bir bölümünü (parsiyel) veya tamamını (jeneralize) içerebilen istemsiz hareketin kısa epizodları olan ve bazen bilinç ve bağırsak veya mesane fonksiyon kontrolü kaybının eşlik ettiği tekrarlı nöbetlerle karakterize, kronik bir beyin hastalığı” olarak tanımlanmaktadır.<sup>2</sup> Bu nöbetlere, bir grup beyin hücresindeki (nöronlar) ani, genellikle kısa, aşırı elektriksel deşarjlar neden olur. Epilepsiden söz edilebilmesi için 2 veya daha fazla kez provoke edilmemiş nöbet geçirilmesi gerekmektedir. Bir kez geçirilen nöbet, epilepsi anlamına gelmez (Dünya genelindeki insanların %10’una yakını yaşamları boyunca bir kez nöbet geçirirler).<sup>2</sup> Yine DSÖ verilerine göre, dünya genelinde yaklaşık 50 milyon epilepsili birey yaşamaktadır ve genel popülasyonda tahmin edilen aktif epilepsi (Tekrarlayan nöbetler ya da tedavi gereksinimi gibi) oranı %0,4-1’dir. Bununla birlikte, düşük ve orta gelirli ülkelerde yapılan bazı araştırmalar bu oranın %0,7-1,4’e kadar yükseldiğini göstermiştir.<sup>2</sup> Dünya genelinde, her yıl 2,4 milyon kişinin epilepsi tanısı aldığı tahmin edilmektedir. Yüksek gelirli ülkelerde yıllık yeni vaka, genel popülasyonda 100.000’de 30 ile 50’dir. Düşük ve orta gelirli ülkelerde bu değer, kalıcı beyin hasarına neden olabilen koşullara maruz kalmanın yüksek riskine bağlı olarak sıklıkla iki kat daha fazladır. Dünyadaki epilepsi vakalarının yaklaşık %80’i düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır.<sup>2</sup>

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 yapabilmemesini sağlamak olmalıdır.<sup>3</sup> Epilepsi uzun süreli tedavi gerektiren

bir hastalıktır. İlaç tedavisi epilepsili hastalarda ilk uygulanan tedavi yöntemidir ve çoğu nöbet bir veya daha fazla antiepileptik ilaç kullanılarak kontrol altına alınabilmektedir. Ancak, bir süre sonra bu ilaçlar nöbetler için yararlı olmayabilir ve bu durum, ilaca dirençli epilepsi olarak adlandırılmaktadır. Dirençli epilepsisi olan bireyler için özel diyet tedavileri düşünülebilir.<sup>4,5</sup> Hipokrat zamanından günümüze epilepsi tedavisinde çeşitli diyetler kullanılmış olup, güncel literatürde kabul gören yaklaşım, yüksek yağ ve düşük karbonhidrat içeriğine sahip olan ketojenik diyetler (KD)’dir ve bu diyetlerin nöbet sıklığını azalttığı öne sürülmektedir.<sup>5</sup>

Bu çalışmada, epilepsi tedavisinde kullanılan KD tipleri, nöbet kontrolündeki etkinlikleri, etki mekanizmaları ve olası yan etkileri ile diğer diyet tedavisi yaklaşımlarının açıklanması amaçlanmıştır.

## ■ DİYET TEDAVİSİNİN TARİHÇESİ

Hipokrat zamanından günümüze epilepsinin tedavisinde değişik nitelikte diyetler kullanılmıştır. Epileptik nöbetler üzerine en iyi etkiyi, ketozisle birlikte görülen açlığın yaptığı gözlenmiştir. Bu nedenle, henüz ilaçla tedavi gelişmeden önce epilepsi tedavisinde yüksek yağlı, ketozisi ilerleten bir diyet uygulanmıştır.<sup>6</sup>

Fransız doktorlardan Guelpa ve Marie 1911 yılında, 20 hastayı 4 gün aç bırakarak nöbet kontrolünde bazı iyileşmeleri gözlemlemiş ve epilepside “Çok iyi beslenme”nin gerekliliğini vurgulayarak modern literatürde bir ilk olmuşlardır. Dr. Geyelin, 1921 yılında, “Bromit ve fenobarbital”ler ile epilepsinin kontrol altına alınmadığını rapor etmiş ve aynı yıl Mayo Klinik’te açlığın biyokimyasal etkilerini taklit etmek için yüksek yağ ve düşük karbonhidrat içeren diyet Dr. Wilder tarafından dirençli epilepsisi olan çocuklara uygulanmıştır. Mayo Klinik’te oluşturulan bu diyet günümüzde kullanılan diyetin çıkış noktasıdır. Fakat 1938 yılında difenilhidantoin gibi yeni ilaçların kullanılmaya başlamasıyla, diyet tedavisi doktorlar tarafından zor, kuralcı ve pahalı bulunmaya başlanmış ve popülaritesini yitirmiştir.<sup>6</sup>

“Charlie Foundation” adlı derneğin 1994 yılında kurulmasıyla, diyet tedavisine olan ilgi Amerika Birleşik Devletleri’nde yeniden canlanmış ve 3-4 yıl içerisinde tüm dünyaya yayılmıştır.<sup>7</sup> Derneğin kurulmasından buyana geçen yaklaşık 20 yıl, diyet tedavisi kullananlar için oldukça heyecan vericidir. Diyet tedavisine dair her yıl yaklaşık 100 yeni makale yayımlanmaktadır ve Medline, 1965 yılında ulaşılabilir olduğundan beri, epilepside kullanılan diyet tedavilerine dair 900’den fazla insan çalışması yayımlanmıştır.<sup>7,8</sup>

## FARKLI DİYET TEDAVİSİ TİPLERİ

İlk çalışmalarda, klasik KD olarak bilinen ve 1 g/kg/gün protein, 10-15 g/gün karbonhidrat içeren ve kalan enerjinin tamamının yağlardan sağlandığı bir diyet uygulanmıştır. “Ketojenik oran” terimi, diyetteki ketojenik besinlerin (diyet yağı) antike-tojenik besinlere (karbonhidratlar ve proteinler) oranını tanımlamak için kullanılmıştır. Sıklıkla kullanılan oranlar 3:1 ya da 4:1’dir. Yağ temel olarak tereyağı, mayonez, margarin, sıvı yağ, krema gibi uzun zincirli yağ asidi içeren besin kaynaklarından sağlanır. Karbonhidrat alımı sınırlanır ve temel kaynaklar genellikle sebze ve meyvelerin küçük porsiyonlarıdır. Protein alımı büyüme için gerekli olan minimum gereksinim düzeyindedir ve her öğünde yüksek biyolojik değere sahip kaynaklardan sağlanır.<sup>9,10</sup>

Klasik KD’nin ilk modifikasyonu, alternatif yağ kaynağı olarak orta zincirli yağ asitleri [medium chain triglycerides (MCT)]’nin kullanılmasıyla 1970’li yıllarda ortaya çıkmıştır. MCT, uzun zincirli yağ asitlerine göre daha etkin şekilde emilip, portal yolla karaciğere direkt olarak taşınmakta ve β-oksidasyonun ve keton cisimlerinin sentezinin gerçekleştiği mitokondriye transportunda karnitine ihtiyaç duymazlar. MCT’nin metabolizmasındaki bu farklılıklar, MCT’lerin daha hızlı ve daha fazla oksidasyonunu kolaylaştıracak ve uzun zincirli yağ asitlerine göre enerji sağlayan her ünite başına daha fazla keton oluşmasıyla sonuçlanacaktır. Bu ketojenik potansiyeldeki artış, diyetin içermesi gereken yağ miktarının daha az olması anlamına gelmektedir. Böylece daha fazla protein ve karbonhidrata izin ve-

rilebilir ve muhtemelen lezzet ve hastalar tarafından kabul edilebilirlik artabilir. Bu geleneksel MCT diyetinde, enerjinin %60’ı MCT’lerden sağlanmaktadır; bununla birlikte, özellikle diyare ve abdominal huzursuzluk olmak üzere sıklıkla gastrointestinal yan etkiler rapor edilmiştir. Bu endişeye yanıt olarak, 1989 yılında Schwartz ve ark., hem MCT hem de uzun zincirli yağ asitlerini içeren modifiye MCT KD geliştirmişlerdir. Bu diyet enerjinin %30’unu MCT veya emülsiyonlarından, diğer %30’unu ise tereyağı veya krema formundaki doymuş yağlardan sağlamaktadır ve John Radcliffe diyeti olarak bilinmektedir. Pratikte, ikisinin arasında bir MCT düzeyinin (enerjinin %40-50’si) başlanması muhtemelen gastrointestinal tolerans ve iyi ketozis arasında optimal dengeyi sağlayacaktır. MCT tüm ana ve ara öğünlerde bulunmalıdır ve bu, ticari olarak ulaşılabilen yağ veya emülsiyon formunda sağlanabilir.<sup>10</sup>

Son yıllarda, nöbetlerin tedavisinde kullanılmak üzere iki farklı diyet tipi daha geliştirilmiştir. Bunlardan biri olan Modifiye Atkins diyeti (MAD), ilk kez 2003 yılında rapor edilmiştir. Bu diyetle karbonhidratlar sınırlandırılmakta (15-20 g/gün) ve yüksek yağlı besinler artırılmaktadır, fakat protein veya toplam enerjinin miktarında sınırlama yoktur.<sup>9,10</sup> Daha az sınırlı bir diyet olan düşük glisemik indeks tedavisi (DGİT) ise ilk kez 2005 yılında tanımlanmıştır. Bu diyet, sadece glisemik indeksi 50’den düşük olan karbonhidratlı besinleri içermektedir ve amaç kan şekeriindeki artışı minimize etmektir. Protein, yağ ve enerji tüketimi izlenir, ancak izlem KD’deki kadar sıkı değildir. Spesifik öğün planı genellikle yapılmaz ve besinler tartılmaz, porsiyon ölçüsü temeline dayanır (Tablo 1).<sup>10,11</sup>

## DİYET TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ

Epilepside KD’nin etkinliği bilinmektedir.<sup>12</sup> Bu konuda yapılmış iki sistematik analiz mevcuttur. Bunlardan ilki, 1970 yılından beri yapılan 11 çalışmayı kapsamaktadır. Bu analizde, çocukların %15,8’inde nöbetlerin tamamen bittiği ve %55,8’inde ise nöbetlerde %50’den fazla azalma olduğu rapor edilmiştir ve dirençli epilepsisi olan çocuklarda diyetin etkili olduğunu söylemek için yeterli kanıtın olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>13</sup> On dört çalışmayı kapsayan

**TABLO 1:** Klinikte kullanılan dört temel diyetin sağladığı makro besin öğelerinin karşılaştırılması.<sup>10,11</sup>

| Diyet               | Ketojenik oran | Yağ  | Protein  | Karbonhidrat  |
|---------------------|----------------|--|--|---|
| Klasik KD           | 4:1            | Enerjinin %90'ı LCT  | Protein ve karbonhidrat toplamı için enerjinin %10'u |   |
| MCT diyeti          | 3:1            | Enerjinin %60'ı MCT, %11'i LCT                                 | Enerjinin %10'u                                      | Enerjinin %19'u   |
| Modifiye MCT diyeti | 3:1            | Enerjinin %30'u MCT, %41'i LCT                                 | Enerjinin %10'u                                      | Enerjinin %19'u   |
| MAD                 | 1:1            | Hesaplanmaz-yüksek yağlı besinler artırılır (yaklaşık %65 LCT) | Sınırsız (yaklaşık %25)                              | Günlük çocuklarda 10 g, erişkinlerde 15 g (yaklaşık %10)      |
| DGİT                | 0,6:1          | Enerjinin %60'ı LCT  | Enerjinin %20-30'u                                   | Günlük 40-60 g, sadece düşük glisemik indeksli (yaklaşık %10) |

DGİT: Düşük glisemik indeks tedavisi; KD: Ketojenik diyet; LCT: Uzun zincirli yağ asitleri; MAD: Modifiye Atkins diyeti; MCT: Orta zincirli yağ asitleri.

diğer sistematik analizde de aynı sonuca ulaşılmış ve toplam 972 hastanın %15,6'sında altı ay sonra nöbetlerin tamamen bittiği, %33'ünde ise nöbetlerde %50'den fazla azalma olduğu bildirilmiştir.<sup>14</sup> On dokuz çalışma ve toplam 1.084 hastayı kapsayan bir meta-analizde ise diyetin yaş veya nöbet tipinden bağımsız olarak hastaların üçte birinde nöbetleri >%90 azalttığı bulunmuştur. Diyete devam eden hastalarda tedavi başarısının odds oranı, devam etmeyenlere göre 2,25 olarak hesaplanmıştır.<sup>15</sup> Dirençli epilepsinin tedavisinde KD'nin başarısını destekleyen birçok çalışma olmasına rağmen, etkinliğinin kanıt düzeyi randomize kontrollü çalışmaların yetersizliği nedeni ile sınırlı kalmaktadır.<sup>10</sup>

KD ve benzer diyetlerin etkilerine ilişkin randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen etkinlik ve tolere edilebilirliğe dair kanıtları incelemek amacıyla, 2016 yılında yapılan bir cochrane analize, 427 çocuk ve adolesanı kapsayan 7 çalışma dâhil edilmiştir.<sup>5</sup> Analiz sonucunda, 4:1 KD grubunda üç ayın sonunda bildirilen nöbetlerin tamamen bitme oranının %55'e ve azalma oranının %85'e kadar ulaştığı rapor edilmiştir. MAD'de ise nöbetlerin tamamen bitme oranının %10'a ve nöbetlerin azalma oranının %60'a kadar olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, tüm KD varyasyonlarında kısa-dönem gastrointestinal semptomlardan, uzun-dönem kardiyovasküler komplikasyonlara kadar çeşitli yan etkiler kaydedilmiştir. Bu analizde, dirençli epilepsisi olan ya da cerrahi müdahale için uygun olmayan bireyler için KD'nin geçerli bir seçenek olmaya devam ettiği sonucuna

varılmıştır.<sup>5</sup> Aynı zamanda, MAD gibi diğer daha lezzetli diyetlerin nöbet kontrolünde klasik KD'ye benzer bir etkiye sahip olabileceği, fakat bunun için daha fazla araştırma yapılması gerektiği belirtilmiştir.<sup>5</sup> Ayrıca, yakın zamanda yapılan bir çalışmada, hiperkalsüri komplikasyonunun KD uygulayanlarda MAD'ye göre daha sık görüldüğü ve MAD'nin çocuklarda dirençli epilepsi tedavisi için birincil seçenek olarak düşünülebileceği önerilmiştir. Bununla birlikte, 1-2 yaş grubu KD uygulayan hastalarda nöbet sıklığı, anlamlı olarak daha az olduğundan, <2 yaş hastalarda diyet tedavisinin ilk seçeneği olarak klasik KD'nin daha uygun olduğu bildirilmiştir.<sup>16</sup>

Adölesan ve erişkinlerde KD kullanımını değerlendirmek amacıyla yapılan bir sistematik analizde şu sonuçlara ulaşılmıştır: (1) Klasik KD uygulayan adölesan ve erişkinlerin ortalama %49'unda nöbetler  $\geq$ %50 azalmış ve bunların %13'ünde ise tamamen bitmiştir, (2) MAD uygulayanların ortalama %27'sinde nöbetler  $\geq$ %50 azalmıştır ve bunların %6'sında tamamen bitmiştir, (3) MAD'nin tolere edilebilirliği KD ile benzerdir, (4) DGİT uygulayan adölesanların %43'ünde ve bir erişkinde (%100) nöbetler  $\geq$ %50 azalmıştır, (5) Diyete bağlılık oldukça düşüktür ve adölesanların %57'si iki ay veya daha kısa sürede diyeti bırakmıştır, (6) Herhangi bir yan etki rapor edilmemiştir.<sup>11</sup> Bu verilere dayanarak, DGİT'nin etkinliğinin KD veya MAD ile benzer olduğu, fakat yan etkileri olmamasına rağmen adölesan ve erişkinlerde diyete bağlılığın zor olabileceği söylenebilir.<sup>11</sup>

## DİYETİN ETKİ MEKANİZMASI

Yaklaşık 100 yıldır kullanılıyor olmasına rağmen KD'nin etki mekanizması (veya mekanizmaları) henüz tam olarak netleştirilememiş, ancak çeşitli hipotezler önerilmiştir.<sup>10,17</sup> Bu hipotezler, temel olarak diyetin etkinliğinin birçok durumun bir sonucu olduğu varsayımına dayanmaktadır ve bu durumlar arasında; Keton cisimlerinin veya çoklu doymamış yağ asitleri [polyunsaturated fatty acids (PUFA)]'nin doğrudan etkileri, beyin omurilik sıvısı (BOS)'ndaki biyojenik amin metaboliti ve aminoasit değişiklikleri, potasyum kanalları aktivasyonu, glutamaterjik yolak inhibisyonu, rapamisin yolak regülasyonunun memeli hedefi, glikoliz inhibisyonu ya da adenozin serum düzeyi değişiklikleri sayılabilir. Tüm bu faktörler nöronal mitokondriyal metabolizmadaki iyileşmeye katkıda bulunabilir.<sup>17</sup>

Orijinal formülasyonu bulunduğu beri, KD'nin açlıkla aynı mekanizma ile nöbetleri hafiflettiği varsayılmaktadır. Açlık sırasında, vücut, hormonal ve metabolik adaptasyonun çeşitli fazlarına geçer. Kaslar ve diğer dokular enerji kaynağı olarak glukoz yerine yağ asitlerini kullanmaya başlar. Bu yağ asitlerinin  $\beta$ -oksidasyonu, asetil koenzim A [acetyl coenzyme A (CoA)] oluşumuna neden olur. Daha sonra asetil-CoA, karaciğer mitokondrisinde keton cisimlerine (Asetoasetat,  $\beta$ -hidroksibütirat ve aseton) dönüşür. Yağ asitlerinin aksine keton cisimleri, kan-beyin bariyerini aşabilirler ve kanda düzeyleri arttığında, beyin, kalp ve kaslarda enerji kaynağı olarak kullanılabilirler. Kan keton düzeyleri, açlığın ilk 2 haftası boyunca artmayı sürdürür ve bu süreçte beyin enerji kaynağı olarak keton cisimlerini kullanmaya adapte olur.<sup>10</sup>

Kronik ketozis, beyinde glutamat ve gama-aminobütirik asit (GABA) sentezini artırır. Glutaminin direkt olarak antikonvülsan 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. Santral sinir sisteminde GABA düzeylerinin azaltılması veya reseptörlerin inhibasyonu konvülsiyona neden olabilir. Beyinde GABA düzeyini yükselten ilaçlar ise antikonvülsan etki yapar.

KD'nin beyinde GABA düzeylerini artırması ile antikonvülsan etki elde edilmektedir. Ayrıca, kronik ketoziste artan aseton düzeyinin de antikonvülsan etki gösterebileceği düşünülmektedir.<sup>18,19</sup>

KD uygulandığında, artmış yağ asitleri beyinde PUFA 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 uygulamasının, standart KD'lere göre daha yüksek  $\beta$ -hidroksibütirat düzeyleri ile sonuçlandığı ve nöbet kontrolünde etkili olduğu bildirilmiştir.<sup>20-22</sup>

Farklı bir görüşe göre ise KD'nin antikonvülsan etkisi nöron koruyucu etkisinden kaynaklanmaktadır. Nöroprotektif etki, serbest radikallerden veya hücre apoptozundan koruma ile gerçekleşebilecek bir etkidir. Ayrıca, KD glutatyon peroksidazı uyarır. Glutatyon peroksidaz hücre membranını lipit peroksidasyonundan korumaktadır. KD'nin, reaktif oksijen türlerini azaltan, beyin mitokondriyal birleştirilemeyen proteinlerin ekspresyonunu artırdığı bildirilmiştir.<sup>23,24</sup> Enerji metabolizması, mitokondriyal işlev ve gen çalışmalarında, KD'nin antioksidan mekanizma ile nöbet aktivitesine (nöroprotektif de olabilir) karşı koruyucu olduğu fikri desteklenmektedir.<sup>23,24</sup>

## HASTA SEÇİMİ

KD'ler, çocukluktan erişkinliğe tüm bireylerde epilepsiyi etkili bir şekilde tedavi edebilir. Geçmiş yıllarda, bebeklerin büyümesi için gereksinimler karşılansın iken ketozisi sürdürmede zorluk yaşanacağı düşünülmüş ve KD'ler 2 yaşından küçük çocuklar için önerilmemiştir. Ancak, yakın zamanda KD'lerin 6 hafta gibi çok küçük bebeklerde dahi güvenli ve etkili olduğunun gösterilmesi ile 2 yaşından küçük çocukların KD'ye başlamak için ideal bir yaş grubu olabileceğine dair ön kanıtlar bulunmaktadır.<sup>25</sup> Geleneksel olarak, KD'ler tipik olarak iki veya daha fazla antikonvülsan ilacın başarısızlığı olarak tanımlanan medikal direncin tespitinden

sonra “Son tedavi seçeneği” olarak düşünülmüştür. Etkinliği göz önüne alındığında, Uluslararası Ketojenik Diyet Çalışma Grubu, yönetimi zor epilepsi tedavisi için KD’lerin bir seçenek olarak daha önce düşünülmesi gerektiğini kuvvetle savunmaktadır. Grubun, KD’lerin epilepsi yönetiminde erken dönemde kullanılması gerektiğini düşündüğü birkaç spesifik durum vardır (Tablo 2). Ayrıca, KD’ler beyin enerji metabolizmasındaki farklı iki bozukluk olan glukoz transporter protein I [glucose transporter protein type-1 (GLUT-1)] yetersizliği sendromu ve piruvat dehidrogenaz yetersizliği için ilk tedavi seçeneği olabilir.<sup>25</sup> Angelman sendromu, Dravet sendromu, febril enfeksiyon-ilişkili epilepsi

sendromu, infantil spazmlar, miyoklonik-atonik epilepsi ve tuberous sclerosis kompleks için, KD daha erken başlanmalıdır. Bununla birlikte, KD’ler çeşitli spesifik bozukluklarda kontrendikedir (Tablo 3).<sup>25</sup> KD’ye metabolik adaptasyon, pirimer enerji kaynağı olarak karbonhidratlar yerine lipitlerin kullanımını içerdiğinden, yağ metabolizması bozukluğu olan bir hastada, açlık veya KD’lerin uygulanması ciddi bir kötüleşmeye neden olabilir. Bu nedenle, KD’ye başlamadan önce ciddi metabolik krizlere neden olabilecek yağ asit mitokondriyal transport bozuklukları ve β-oksidasyon bozuklukları gibi doğuştan metabolik bozukluklar dışlanmalıdır.<sup>25</sup>

**TABLO 2:** Ketojenik diyetin yararlı olarak rapor edildiği epilepsi sendromları ve durumları.<sup>25</sup>

| Ketojenik diyetin tutarlı bir şekilde ortalama %50 KD yanıtından (>%50 nöbet azalması olarak tanımlanan) daha yararlı (>%70) olarak rapor edildiği epilepsi sendromları ve durumları  |
|---|
| <p>Angelman sendromu<br/>           Kompleks 1 mitokondriyal bozukluklar<br/>           Dravet sendromu<br/>           Miyoklonik-atonik nöbetler olan epilepsi (Doose sendromu)<br/>           GLUT-1 yetersizliği sendromu<br/>           Febril enfeksiyon-ilişkili epilepsi sendromu<br/>           Sadece formula alan çocuklar (Bebekler ya da enteral yolla beslenen hastalar)<br/>           Ohtahara sendromu<br/>           Piruvat dehidrogenaz yetersizliği<br/>           Süper refrakter status epileptikus<br/>           Tuberous sclerosis kompleks<br/>           infantil spazmlar</p> |
| Ketojenik diyetin orta derecede yararlı olduğu rapor edilen durumlar (ortalama diyet tedavisi yanıtından daha iyi olmayan veya tek-merkezli vaka raporlarıyla sınırlı kalan)  |
| <p>Adenilosüksinat liyaz yetersizliği<br/>           CDKL5 ensefalopati<br/>           Kortikal malformasyonlar<br/>           Yer değiştiren fokal nöbetler ile bebeklik epilepsisi<br/>           Uyku sırasında sürekli diken-dalgalı epileptik ensefalopati<br/>           Glikojenozis Tip V<br/>           Juvenil miyoklonik epilepsi<br/>           Landau-Kleffner sendromu<br/>           Lafora vücut hastalığı<br/>           Lennox-Gastaut sendromu<br/>           Fosfofruktokinaz yetersizliği<br/>           Rett sendromu<br/>           Subakut sklerozan panensefalit</p>             |

GLUT-1: Glukoz transporter protein I; KD: Ketojenik diyet.

**TABLO 3: Ketojenik diyet kullanımının kontrendikasyonları.<sup>25</sup>**

| Kesin   |
|---|
| Karnitin yetersizliği (primer)  |
| Karnitin palmitoltransferaz I veya II yetersizliği                                    |
| Karnitin translokaz yetersizliği  |
| β-oksidasyon defektleri   |
| Orta-zincirli açıl dehidrogenaz yetersizliği  |
| Uzun-zincirli açıl dehidrogenaz yetersizliği  |
| Kısa-zincirli açıl dehidrogenaz yetersizliği  |
| Uzun-zincirli 3-hidroksiasil-CoA yetersizliği   |
| Orta-zincirli 3-hidroksiasil-CoA yetersizliği   |
| Piruvat karboksilaz yetersizliği  |
| Porfiri   |
| Göreceli  |
| Uygun beslenmenin sürdürülmesinde yetersizlik   |
| Nöro-görüntüleme ve video-EEG izlem ile tanımlanan cerrahi odak                       |
| Aile veya bakıcı uyumsuzluğu  |
| Propofol eş zamanlı kullanımı (propofol infüzyon sendromu riski daha yüksek olabilir) |

EEG: Elektroensefalografi.

## DİYET ÖNCESİ DEĞERLENDİRME VE DANIŞMANLIK

KD'nin güvenli olduğundan emin olmak ve başarı şansını maksimuma çıkarmak için, Uluslararası Ketojenik Diyet Çalışma Grubu'nun belirlediği ve diyet başlamadan önce yerine getirilmesi gereken önemli ön koşullar vardır (Tablo 4).<sup>25</sup>

### SPESİFİK DİYET SEÇİMİ VE HAZIRLIK

Seçilen spesifik KD, algılanan etkinlikten ziyade KD merkezinin uzmanlığı ile birlikte aile ve çocuğun durumuna göre bireyselleştirilmelidir. Enerji ve sıvı kısıtlaması artık önerilmemektedir. İki yaşından küçük çocuklara klasik KD başlanmalıdır ve formula bazlı KD bu yaş grubu için yararlı olabilir. MCT, MAD ve DGİT kullanımı için makul kanıtlar vardır ve çoğu merkez bu diyetleri KD için bir seçenek olarak sunmaktadır. MAD ve DGİT, adölesanlar için önerilmektedir; ancak merkezler, özellikle enteral beslenen bazı vakalar için klasik KD'yi tercih edebilirler (Tablo 5).<sup>25</sup>

Çeşitli çalışmalar KD'nin başlangıcında açlık evresinin gerekmediğini belirtse de birçok merkez belirli bir süre ile açlık evresini uygulamaktadır

(Tablo 6). Açlık evresinin, intravenöz olarak anti-konvülsan ilaç yüklemeye benzer etki yarattığı, dolayısıyla birçok çocukta olumlu sonuçlar alındığı belirtilmektedir.<sup>27</sup>

### DİYETE BAŞLAMA

Geleneksel KD protokolünün uygulanabilirliğini kolaylaştırmak için başarılı şekilde değiştirilebileceği kanıtlanmıştır.<sup>25</sup> Geleneksel protokolda yer alan açlık periyodu, daha hızlı bir yanıt istendiğinde uygun olabilir; fakat uzun dönem etkinlik için gerekli değildir ve daha çabuk yan etkilere neden olabilir. Ayrıca, çoğu merkez hâlâ KD'ye başlamak için rutin olarak hastaneye yatış yapmasına rağmen, ayaktan tedavi alırken de başlatılabilir. MAD ve DGİT, tipik olarak ayaktan ve açlık periyodu olmadan başlatılır.<sup>25</sup>

### İLAÇLAR VE KETOJENİK DİYET

KD ve antikönvülsanlar arasındaki pozitif etkileşime dair çok az kanıt bulunmakla birlikte, antikönvülsanların KD'nin etkinlik ya da yan etkilerini olumsuz yönde etkilediğine dair herhangi bir kanıt yoktur.<sup>25</sup> KD başarılı olursa, ilaçlar 1 aydan sonra azaltılabilir. Bununla birlikte, özellikle fenobarbital veya benzodiazepinler azaltılırken dikkatli olunması tavsiye edilmektedir.<sup>25</sup>

### DİYET DESTEKLERİ

Tüm çocuklara, günlük yeterli D vitamini ile birlikte kalsiyum ve multivitamin takviyesi verilmelidir (Tablo 7). Oral sitratların böbrek taşlarına karşı koruyucu olduğu bilinmektedir, fakat ampirik kullanımına dair karmaşık görüşler vardır.<sup>25</sup> D vitamini düzeyleri KD'de azalır, ancak yine de ampirik ekstra takviye konusunda birbirinden farklı görüşler vardır.<sup>25</sup> Günümüzde KD ile birlikte antasitlerin, laktatiflerin, probiyotiklerin, ekzojen ketonların, ek selenyumun veya karnitinin ampirik kullanımı için bir öneri yoktur.<sup>25</sup>

### DİYET UYGULANAN HASTALARIN İZLEMİ

KD uygulayan çocuklar ilk yıl 1, 3, 6, 9 ve 12. ayda görülmeli ve sonrasında klinik ziyaretler her 6 ayda bir sürdürülmelidir. Bebekler ve yüksek besinsel yetersizlik riski taşıyan diğer hastalar için daha sık ziyaretler gerekli olabilir. Tüm çocuklar tecrübeli bir

**TABLO 4:** Diyet öncesi değerlendirme önerileri.<sup>25</sup>

| Danışmanlık   |
|---|
| Nöbetlerin azalması, ilaçlar ve kognitif beklentilerin tartışılması<br>Ketojenik diyetin kullanımındaki potansiyel psikososyal ve finansal bariyerlerin belirlenmesi<br>Karbonhidrat içeren antikonvülsanların ve diğer ilaçların gözden geçirilmesi<br>Ailelere, onlara yönelik KD bilgilerini okumalarına dair önerilerde bulunulması<br>Varsa, çocuk yaşam uzmanının diyet öncesinde iletişime geçmesi   |
| Besinsel değerlendirme  |
| Başlangıç vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve ideal ağırlık<br>Bebeklerde baş çevresi<br>Gerekli olduğunda beden kitle indeksi<br>Besin tüketim kaydı: 3 günlük kayıt, besin tercihleri, alerjiler ve intoleranslar<br>Diyet formülasyonunun seçimi: İnfant, oral, enteral ya da kombinasyon<br>Hangi diyetle başlanacağına karar (klasik KD, MCT, MAD ya da DGİT)<br>Enerji, sıvı ve ketojenik oranın (ya da günlük MCT yağı veya karbonhidrat yüzdesinin) hesaplanması<br>Diyetsel referans alım temelinde vitamin ve mineral takviyelerinin seçimi |
| Laboratuvar değerlendirme   |
| Tam kan sayımı (plateletlerle birlikte)<br>Serum bikarbonatı da içeren elektrolitler, total protein, kalsiyum<br>Serum karaciğer ve böbrek testleri (albumin, BUN, kreatinin)<br>Açlık lipit profili<br>Serum açıl karnitin profili<br>D vitamini düzeyi<br>İdrar analizi<br>Antikonvülsan ilaç düzeyleri (uygulanabilirse)   |
| Yardımcı testler (opsiyonel)  |
| EEG<br>Beyin MRG<br>EKG (eğer kalp hastalığı hikâyesi varsa)<br>İdrar organik asitleri (tanı net değilse)<br>Serum aminoasitleri (tanı net değilse)   |

DGİT: Düşük glisemik indeks tedavisi; EEG: Elektroensefalografi; EKG: Elektrokardiyografi; KD: Ketojenik diyet; MAD: Modifiye Atkins diyeti; MCT: Orta zincirli yağ asitleri; MR: Manyetik rezonans görüntüleme.

pediatrik nörolog ve diyetisyen tarafından görülmeli ve her klinik ziyarette besinsel analizi, laboratuvar değerlendirmesi yapılmalı ve KD ve antikonvülsanların kesilme kararı hakkında tartışılmalıdır.<sup>25</sup>

### DIYET TEDAVİSİNİN KOMPLİKASYONLARI

Tüm medikal tedavilere benzer şekilde KD'nin de potansiyel yan etkileri vardır (Tablo 8). Diğerlerine göre ciddi yan etki riski düşüktür ve Uluslararası Ketojenik Diyet Çalışma Grubu, bu komplikasyonlara bağlı olarak, KD'nin çoğu çocukta kesilmesine gerek olmadığını belirtmektedir. Bununla birlikte,

klinisyenler bu potansiyel risklerin farkında olmalıdır. Bu sayede ailelere gerekli tavsiyelerde bulunabilir ve bu komplikasyonların gelişimi açısından çocukları izleyebilir.<sup>25</sup>

KD'nin başlangıcındaki kısa dönem komplikasyonlar dehidrasyon, hipoglisemi, asidoz, kusma, diyare ve yemeyi reddetmeyi kapsamaktadır. KD'nin sekonder yan etkileri olarak; metabolik bozukluklar [hiperürisemi (%2), hipokalsemi (%2), azalmış aminoasit düzeyleri, asidoz (%2-4)], gastrointestinal semptomlar [kusma, konstipasyon, diyare, abdominal ağrı (%12-50), iritabilite, letarji (%4-9) ve



**TABLO 5:** Diyet tedavisinin seçimi.<sup>26</sup>

| Diyet tedavisi          | En iyi adaylar   |
|-------------------------|--|
| Ketojenik (LCT) formülü | İnfanlar (mama ile beslenen)<br>G/J-tüple beslenen hastalar  |
| Ketojenik besinler      | Diyete ebeveynleri tarafından yönetilen küçük çocuklar<br>Diyet tedavisi gerektiren bozukluğu olan hastalar (Örneğin; orta veya ağır GLUT-1 eksikliği)<br>MAD'ye tam yanıt vermeyen hastalar |
| Ketojenik MCT           | LCT diyetinde belirgin konstipasyonu olan hastalar<br>LCT ile kombine edilebilir   |
| MAD                     | Adelösanlar/erişkinler<br>Daha kısıtlayıcı bir diyetle uyum sağlanamaması<br>Yaşlılarla ille benzer besinleri tüketmek isteyen hastalar<br>Diyetin karbonhidrat içeriği yüksek olan ülkeler  |
| DGİT                    | Yüksek yağlı diyeti lezzetsiz bulan hastalar<br>Daha kısıtlayıcı bir diyetle uyum sağlanamaması<br>Yaşlılarla ille benzer besinleri tüketmek isteyen hastalar                                |

DGİT: Düşük glisemik indeks tedavisi; G/J: Gastro/jejunal; GLUT-1: Glukoz transporter protein I; LCT: Uzun zincirli yağ asitleri; MAD: Modifiye Atkins diyeti; MCT: Orta zincirli yağ asitleri.

**TABLO 6:** Johns Hopkins Hastanesi ketojenik diyet protokolü.<sup>27</sup>

|   |
|---|
| <b>Diyete başlamadan 1 gün önce:</b> 24 saat için düşük karbonhidrat tüketimi sağlanır. Başvurduktan sonra çocuklar klinikte muayene edilir. Açlık evresi akşam saatinde başlar   |
| <b>1. Gün:</b> Hastanede açlık devam eder. Sıvılar 60-75 mL/kg ile sınırlandırılır. Her 6 saatte bir kan glukozu kontrol edilir. Karbonhidrat içermeyen ilaçlar kullanılır. Aileler eğitim programına alınarak sürekli eğitim verilir   |
| <b>2. Gün:</b> Akşam yemeği olarak 1/3 oranında "eggnog (çırpılmış yumurtayla şeker ve süttten yapılan bir içecek)" verilir. Kan glukozu akşam yemeğinden sonra kontrol edilir. Aileler idrar ketonunu sürekli olarak ölçmeye başlarlar |
| <b>3. Gün:</b> Planlanan ketojenik kahvaltı ve öğle yemeği 1/3 oranında verilir. Akşam yemeği 2/3 oranında "eggnog" olarak verilmeye devam edilir Eğitim programı tamamlanır  |
| <b>4. Gün:</b> Kahvaltı ve öğle yemeği 2/3 oranında verilmeye başlanır. Akşam yemeği tam olarak ketojenik diyet menüsü olarak uygulama yapılır  |
| <b>5. Gün:</b> Kahvaltı menüsü tam olarak verilir. Reçeteler hazırlanır ve izlem planlanır. Çocuk eve taburcu edilir  |

**TABLO 7:** Ketojenik diyet uygulanan çocuklar için destek önerileri.<sup>25</sup>

|  |
|--|
| <b>Evrensel öneriler</b>   |
| Multivitamin ve mineraller (ve iz elementler, özellikle selenyum)<br>Kalsiyum ve D vitamini (günlük RDA gereksinimlerini karşılayan)   |
| <b>Opsiyonel ekstra destekler</b>  |
| D vitamini (RDA'nın üzerinde)<br>Oral sitratlar (CitraK veya PolycitraK gibi)<br>Laksatifler: Miralax, mineral oil, glycerin suppository<br>Ek selenyum, magnezyum, çinko, fosfor, demir, bakır<br>Karnitin<br>MCT yağı ya da hindistan cevizi yağı (MCT kaynakları)<br>Tuz (bir yaşından büyüklerde kullanılacaksa modüler formülalara eklemek için sodyum) |

Listelenen tüm takviyeler, mümkünse karbonhidratsız preparatlar olarak sağlanmalıdır

MCT: Orta zincirli yağ asitleri; RDA: Önerilen diyet miktarı.

**TABLO 8:** Diyet tedavisinin kısa ve uzun dönem potansiyel yan etkileri.<sup>29</sup>

| Kısa dönem yan etkiler                           |
|--|
| Asidoz   |
| Konstipasyon                                     |
| Gastroözofageal reflü hastalığının şiddetlenmesi |
| Aşırı ketozis                                    |
| Yorgunluk  |
| Besin reddi                                      |
| Hipoglisemi                                      |
| Artmış nöbet sıklığı                             |
| Kusma  |
| Uzun dönem yan etkiler                           |
| Kemik kırılmaları                                |
| Azalmış kemik mineral yoğunluğu                  |
| Dislipidemi                                      |
| Böbrek taşları                                   |
| Yetersiz lineer büyüme                           |
| Sekonder karnitin yetersizliği                   |
| D vitamini yetersizliği                          |
| Ağırlık kaybı (ya da yetersiz ağırlık kazanımı)  |

yemeyi reddetme (%2,7-12)] rapor edilmiştir. Aynı zamanda, KD alan çocuklarda karnitin yetersizliği gösterilmiş ve %29-59'unda hiperkolesterolemi rapor edilmiştir.<sup>28</sup> Bununla birlikte yan etkilerin çoğu, özellikle hiperkolesterolemi (oran ya da yağ alımında değişiklik ile), mineral yetersizlikleri, asidozlar, konstipasyon ve ağırlık kaybı (ilave enerji ile) tedavi edilebilir. KD merkezlerindeki nörologlar ve diyetisyenlerin zihniyetlerindeki önemli bir değişim, bu yan etkiler oluşmadan önce önlenmesidir. Bir açlık oluşturmaksızın başlamanın ya da alternatif bir diyet kullanımının, özellikle kısa dönemde potansiyel yardımcı olabilir. Yan etkilerden korumanın bir yolu da kalsiyum, karnitin, selenyum, çinko ve D vitamini gibi desteklerin kullanımının rutinde yer alması olabilir (Tablo 9).<sup>7</sup>

### DIYETİN SONLANDIRILMASI

KD eğer başarısız olduysa 3 ay sonra, eğer başarılı olduysa 2 yıl sonra sonlandırılmalıdır. Daha kısa süreler, infantil spazmları ve status epileptikus olan hastalar için uygun olabilir, ancak GLUT-1 ve piruvat dehidrogenaz yetersizliği için daha uzun diyet süresi gereklidir ve dirençli epilepsi için bi-

reysel yanıtı göre karar vermek en uygunu olabilir. Nöbeti olmayan çocuklarda diyet sonlandırılmadan önce, rutin elektroensefalografi (EEG) ve klinik verilerin değerlendirmesi yapılmalıdır ve ailelere tekrarlama riski hakkında bilgilendirme yapılmalıdır. Diyet sonlandırılırken, Uluslararası Ketojenik Diyet Çalışma Grubu acil bir sonlandırma gerekmedikçe, genellikle 1-3 ay içerisinde aşamalı olarak kesilmesini önermektedir.<sup>25</sup>

### DIYET TEDAVİSİNDE YENİ UYGULAMALAR

**Diyete Omega-3 eklenmesi:** Omega-3 PUFA'nın epilepside potansiyel bir terapötik adjuvant olabileceği düşünülmektedir, ancak omega-3 tüketimi ile epileptik nöbetler arasındaki ilişkiye dair kanıtlar tutarsızdır. Son veriler, omega-3 yağ asitlerinin nöroprotektif ve antikonvülsan etkilere sahip olabileceğini düşündürmektedir. Hayvan modelleri, omega-3 yağ asitlerinin nöbet latensini artırarak ve/veya nöbet eşiğini yükselterek antikonvülsan etki gösterdiklerini bildirmiştir. İnsan çalışmaları ise hâlâ oldukça azdır, ancak anti-epileptik ajan olmaları ve ani kardiyak ölüm kaynaklı kardiyovasküler mortalite riskini azaltmaları gibi bazı umut verici etkileri rapor edilmiştir. Ayrıca, omega-3 yağ asitleri antiinflamatuvar ve antioksidan bir ortam sağlayan sinyal yollarını aktive eder.<sup>31</sup> Bununla birlikte, 2018 yılında yapılan sistematik analizde elde edilen sonuçlar, omega-3 yağ asitlerinin epilepsideki olumlu etkilerini desteklememektedir. Bu analize, yaş ortalamaları 31,01±14,99 yıl olan 230 hasta dâhil edilmiştir ve ortalama çalışma süresi 22±15,27 haftadır. Omega-3 yağ asidi takviyeleri, farklı çalışmalarda toplam dokosaheksaenoik asit (DHA) ve eikosapentaenoik asit (EPA) (1100 mg/gün), toplam EPA, DHA ve alfa-linolenik asit (5 g/gün); ve sadece EPA (565 mg/gün) olarak tanımlanmıştır. Analize dâhil edilen dokuz çalışmadan dördünde, omega-3 yağ asitleri ve epileptik nöbetler arasında anlamlı bir pozitif ilişki olduğu bildirilirken, bu çalışmaların gücü ve kalitesinin düşük olduğu belirtilmiştir. Diğer taraftan, geriye kalan beş çalışmada anlamlı bir etki gösterilmemiştir. Bu nedenle, omega-3 yağ asitlerinin epileptik nöbetler üzerine yararlı etkilerinin olduğunu söylemek için henüz erken ol-

**TABLO 9: Yan etkiler, izlemi ve önerilen müdahaleler.<sup>30</sup>**

| Yan etki   | UKDMR testi  | Müdahale  |
|--|--|---|
| Laboratuvar bulguları değerlendirme sıklığı              | Q 3 ay-yıl 1<br>Q 6 ay-yıl 2<br>Q 3-6 ay   | Bir yaşından küçükse aylık değerlendir<br>Eğer herhangi bir problem varsa daha sık değerlendir  |
| Hiperlipidemi  | Lipit profili Q 3 ay   | Yağ kaynağını değiştir, sıvı yağı artır, doymuş yağları azalt<br>Protein kaynağını değiştir, kolesterolü azalt<br>Omega-3 yağ asitlerini ekle<br>Oranı azaltmayı düşün                        |
| Kardiyak hastalıklar                                     | Selenyum-tam kan ve plazma, Q 3-6 ay   | Ek selenyum desteği yap<br>Düzeyleri izle   |
| Büyüme geriliği  | Her ziyarette vücut ağırlığı ve boy uzunluğu ölçümü<br>Serebral palsili çocuklarda daha kısa bacak boyu<br>Prealbumin/albumin Q 3-6 ay | Protein ve enerjiyi artır. Değişim oldu mu?<br>Büyümede devam eden yavaşlama<br>Oranı azaltma zamanı mı?<br>Endokrinoloji değerlendirdi mi? IGF-1? Büyüme hormonu?                            |
| Gastrointestinal bozukluklar                             | GÖRH<br>Konstipasyon<br>Karaciğer yağlanması/pankreatit  | H2 blokerleri, pompa inhibitörleri<br>Sıvıyı artır<br>Sıvı yağ alımını artır, posa ekle<br>Lavman x 3-5 gün<br>Karaciğer fonksiyon testleri, Q 3-6 ay<br>Abdominal ağrı varsa amilaz ve lipaz |
| Nefrolitiazis  | İdrar multistix ev takibi  | Hidrasyonu artır  |
| Ürik asit taşları  | İdrar Ca/Cr oranı Q 3-6 ay<br>İdrar analizi ve kültürü<br>Renal USG, abdomen tomografisi   | İdrar pH'sini nötralize etmek için sitratları ekle<br>Nefroloji/üroloji değerlendirmesi   |
| Elektrolit, vitamin, mineral, iz element yetersizlikleri | Q 3-6 ay<br>CMP, Mg, PO4<br>D vitamini Q 6 ay  | Mevcut diyetin analizi ve destekler<br>Kanda düzeyi düşükse doğru destek  |
| Kemik sağlığı  | Osteopeni, osteoporoz, kırık hikâyesi,<br>AEI'ler ve serebral palsy<br>Yıllık DEXA   | DEXA AP ve tüm vücut. Eğer anormallik varsa<br>kalsiyum alımını, D vitamini düzeyini ve alımını,<br>Mg düzeyini ve alımını kontrol et<br>Destekleri ayarla. Endokrinolojiden yardım al        |

AEI: Anti-epileptik ilaç; AP: Anterior posterior; CMP: Kapsamlı metabolik panel; DEXA: Dual energy X-ray absorptiometry; GÖRH: Gastroözofageal reflü; UKDMR: Uluslararası Ketojenik Diyet Mutabakat Raporu; USG: Ultrasonografi.

duğu ve daha ileri çalışmaların gerektiği sonucuna varılmıştır.<sup>32</sup>

**Ketojenik Parenteral Nutrisyon:** Ketojenik parenteral nutrisyon (KPN), enteral alım geçici olarak sınırlandırıldığında ya da imkânsız hâle geldiğinde endikedir, ancak bu konudaki kanıta dayalı öneriler yetersizdir.<sup>33</sup> Dirençli epilepsisi olan çocuklarda KPN'nin rolünü ve güvenilirliğini değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada, çeşitli gastrointestinal bozukluklar nedeni ile bağırsaklardan besin ögesi emiliminin mümkün olmadığı ve komple bağırsak istirahatına gereksinim duyan 10 hasta de-

ğerlendirilmiştir. KPN'de lipidin diğer makro besin öğelerine oranı 4:1 (ya da 3:1) olacak şekilde hazırlanmış ve ortalama 4,1±1,5 gün devam edilmiştir. Çalışmanın sonucunda, gastrointestinal sistemin kullanılmasının mümkün olmadığı hastalarda, nöbet kontrolü için ketozisin sürdürülmesinde nispeten güvenli bir kısa-dönem uygulaması olabileceği rapor edilmiştir.<sup>33</sup> Yakın zamanda yapılan bir çalışmaya, %76'sı hâlihazırda oral bir KD alan ve cerrahi girişim, status epileptikus, kusma, besin reddi ve yenidoğanda enteral beslenme başlangıcı gibi KPN endikasyonu olan 17 çocuk (ortanca yaş=

1,84 yıl) dâhil edilmiştir. Parenteral ketojenik oranı ortalama  $0,9 \pm 0,3$  (0,6-1,5)'tür ve istenilen ketozis düzeyine (plazma beta-hidroksibütirat düzeyi  $\geq 2$  mmol/L) 10 çocukta (ortanca 2,9 mmol/L) ulaşılmıştır. Ketozis derecesi ile nöbetlerin azalması arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmiş olup, 41 güne kadar uygulanan KPN sırasında sadece hafif ve geçici yan etkiler görülmüştür. Elde edilen bu veriler ile 3,5-4,0 g/kg/gün yağ içeren KPN'nin güvenli ve etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca, hastaların yaklaşık yarısında ketozis, oral KD sırasında olduğundan daha düşük olmasına rağmen nöbetler kontrol altında kalmıştır.<sup>34</sup> KPN'nin uzun dönem etkilerini gösteren ise sadece bir olgu raporu mevcuttur. Bu raporda, dirençli epilepsisi olan 19 yaşındaki bir kız hastaya 1:1 oranında KPN ile ortalama ketojenik oran 1.17:1 olacak şekilde sınırlı miktarda enteral beslenme başlanmış ve uzun süre takip edilmiştir. Üçüncü ayın sonunda, nöbetleri tamamen bitip herhangi bir yan etki gözlenmezken, sekizinci ayda hasta, sebebi bilinmeyen bir ateş nedeni ile hastaneye yatırılmış ve ventilatöre bağlanmıştır. Bu durumda hastanın metabolik stabilitesi bozulduğundan KPN sonlandırılmıştır.<sup>35</sup> KPN'nin kısa ve uzun dönem etkinliği ve güvenliliğine ilişkin kanıt düzeyinde rehberler oluşturabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Lizin kısıtlı diyet:** Antiquitin (ATQ) eksikliğinin neden olduğu piridoksine bağlı epilepsili [pyridoxine-dependent epilepsy (PDE)] hastaların %75'i, nöbet kontrolüne rağmen gelişimsel gecikme ve/veya zihinsel gerilikten (IQ <70) muzdardır.<sup>36</sup> PDE için ilk diyet müdahalesi, ATQ eksikliği olan 7 çocukta piridoksin tedavisine ek olarak, diyetle lizin kısıtlamasının biyokimyasal parametreler, nöbet kontrolü ve gelişimsel/kognitif sonuçlar üzerindeki etkinliği ve güvenirliliğini değerlendirmek amacıyla 2012 yılında yapılan gözlemsel bir çalışmada rapor edilmiştir. Sonuçlar, şunları göstermektedir: bu çocuklarda diyetle lizin kısıtlaması (kanıt düzeyi IV); (1) Kısa-dönem herhangi bir yan etki olmaksızın iyi tolere edilir, (2) Farklı vücut bölümlerindeki potansiyel nörotoksik biyobelirteçlerin azalmasına yol açar, (3) Nöbet kontrolü ve nörogelişimsel sonuçlar için potansiyel yararı vardır.<sup>37</sup> PDE'de lizin kısıtlı diyet uygula-

masının ve izleminin standartlaştırılması amacıyla, 2015 yılında uluslararası PDE Konsorsiyumu Konsensüs Önerileri yayımlanmıştır.<sup>36</sup> Bu öneriye göre;

1. Diyet lizin kısıtlaması yardımcı bir tedavidir, farmakoterapinin yerine geçmez.

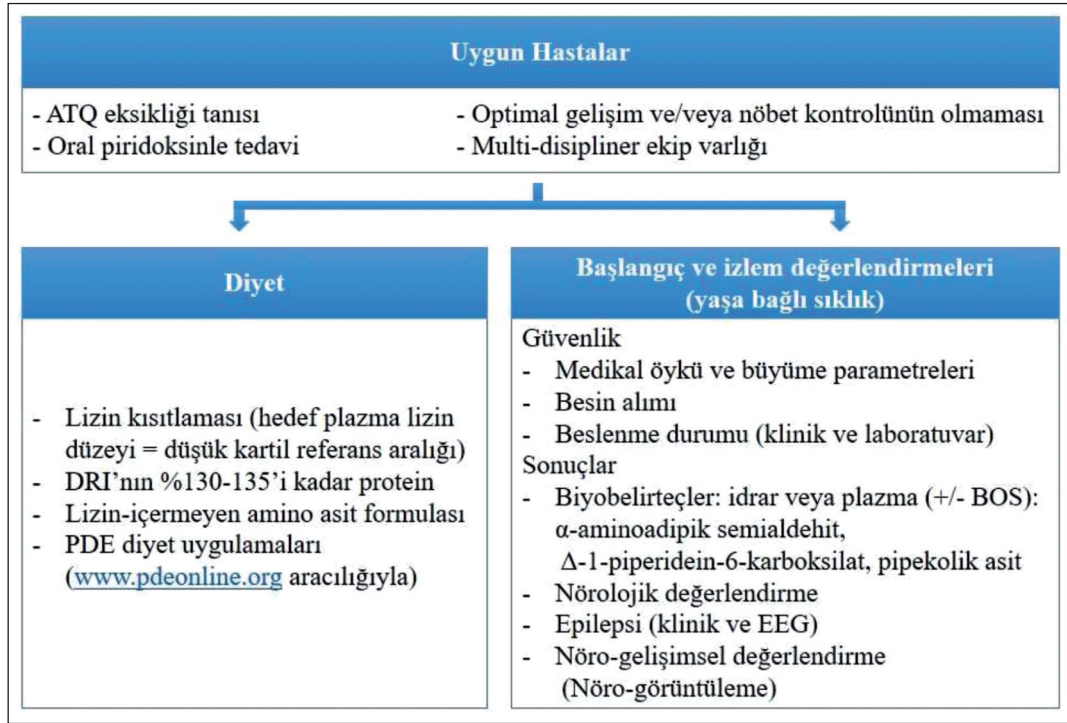
2. Yaş ve cinsiyete bakılmaksızın tüm ATQ eksikliği olan hastalar uygundur (piridoksin monoterapisi, nöbetlerin durması ve normal davranış ve gelişimin olduğu tam bir semptomatik çözüm ile sonuçlanmadığı sürece).

3. Başlama ve tedavi süresi: Lizin kısıtlaması, ideal olarak erken bebeklik döneminde mümkün olduğunca erken başlamalıdır. Yan etkiler olmaksızın tolere edilirse, hasta lizin kısıtlı diyetle devam etmelidir. Diyetin optimal süresi hâlâ belirlenmeye çalışılmaktadır.

4. Diyet ve izlem: Şekil 1'de görülmektedir.

5. Sonlandırma: Lizin içermeyen amino asit formülüne ulaşılamaması veya intolerans durumunda ya da ciddi yan etkiler (besinsel, nörolojik veya diğer) varlığında diyet sonlandırılmalıdır. Bu durumda, doğal protein kaynaklarından sınırlı bir diyet düşünülebilir.<sup>36</sup>

Ayrıca, yakın zamanda yapılan bir çalışmada, yeni bir kombine terapötik yaklaşım önerilmiştir: Farmakolojik piridoksin kullanımına ek olarak, nörotoksik metabolit birikimine yol açan substratı sınırlandırmak için lizin kısıtlı bir diyet ve beyin lizin akışı ve karaciğer mitokondriyal alımı ile rekabet etmesi için L-arjinin kullanımınıdır. Bu üçlü tedavinin uygulandığı altı PDE'li hastada, nörotoksisite ile ilişkili BOS, plazma ve idrar biyobelirteçleri azalmıştır. Zaten lizin kısıtlı diyet ve piridoksin ile tedavi edilen çocuklara arjinin takviyesi yapılması, toksik metabolitleri daha da azaltmıştır ve bazı katılımcılarda nörogelişimsel sonuçları iyileştirdiği görülmüştür.<sup>38</sup> Bununla birlikte, lizin kısıtlı diyetin yararlarına ilişkin kanıtlar sınırlı kalmaktadır. Ek olarak, lizin kısıtlaması hastalara ve ailelerine yük getirir ve sosyal ve kültürel geleneklerle çatışabilir. Ayrıca, düzenli klinik takip, diyet protokolleri ve laboratuvar testleri ile bir uzman ve (metabolik) diyetisyen tarafından izlem gerektirir.<sup>36</sup>



ŞEKİL 1: Piridoksinle bağlı epilepsili hastalarda lizin kısıtlı diyet için konsorsiyum önerileri.<sup>36</sup>

ATQ: Antiquitin; BOS: Beyin omurilik sıvısı; DRI: Diyet referans alımı; EEG: Elektroensefalografi; PDE: Piridoksinle bağlı epilepsi.

**Magnezyum desteği:** Magnezyumun anti-konvülsan aktivitesi birkaç olası mekanizma ile açıklanabilir: (1) Epilepsi gelişiminde, yüksek inflamatuvar belirteç düzeylerinin rol oynadığı gösterilmiştir ve yüksek magnezyum alımının inflamasyon riskini azalttığı görülmektedir; (2) Magnezyum, nöronal membran akışkanlığı ve N-metil-D-aspartat reseptörünün yönetimi için gereklidir; (3) Magnezyum, GABA gibi nörotansmitterlerin işlevlerinde ve beyin-türevli nörotrofik faktörün ekspresyonunda önemli rol oynar.<sup>39,40</sup> Yapılan insan çalışmalarında, magnezyum eksikliğinin nöbetlere neden olmasının yanı sıra epileptik hastalarda sağlıklı kontrollere göre magnezyum düzeylerinin daha düşük olduğu bulunmuştur.<sup>41,42</sup> Yakın zamanda yapılan ve 60 çalışma içeren bir meta-analizde, epilepsili ve ateşli nöbeti olan hastaların magnezyum düzeylerinin kontrollerden farklı olmadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, saç magnezyum konsantrasyonlarının, hem tedavi edilmemiş hem de tedavi edilen epilepsi hastalarında kontrollere göre anlamlı derecede daha düşük olduğu bulunmuştur.<sup>43</sup> Bu ne-

denle, kan magnezyum düzeyinin toplam vücut magnezyum içeriğinin iyi bir göstergesi olmayabileceği ve magnezyum ile bir hastalık riski arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için diyetle magnezyum alımının daha iyi bir kriter olabileceği önerilmiştir.<sup>43</sup> Çok yakın zamanda yayımlanan bir çalışmada, 2.442 erkek 22,4 yıl takip edilmiş ve önerilen miktarda diyetle magnezyum alımı (>350 mg/gün) olanlarda epilepsi riski düşük bulunmuştur.<sup>40</sup> Ayrıca, 22 ilaca-dirençli nöbet vakasının analizinde, oral magnezyum desteğinin 12 aylık takipte nöbet sayısında anlamlı düşüş sağladığı (3-6 aylık ilk izlemede 15,3±13,2'den 10,2±12,6 nöbet gün'ü/ay'a ve 6-12 aylık ikinci izlemede 7,8±10,0 nöbet gün'ü/ay'a) ve bu sayede dirençli epilepsi tedavisinde yararlı bir yardımcı takviye olabileceği gösterilmiştir.<sup>44</sup>

## SONUÇ VE ÖNERİLER

KD'ler dirençli epilepsisi olan bireyler için alternatif bir tedavidir. Yüksek yağ ve düşük karbonhidrat içeriğine sahip bu diyetlerin nöbet sıklığını azalt-

mada etkili olduğu gösterilmiştir, ancak diğer tüm medikal tedavilerde olduğu gibi potansiyel yan etkileri mevcuttur. Bu nedenle, tedavi mutlaka deneyimli bir ekip tarafından uygulanmalı ve düzenli izlemi sağlanmalıdır. Ayrıca, bu diyetlerin çok kısıtlı olması, yiyecek miktarlarının oldukça az olması, genel beslenme alışkanlıklarına benzememesi gibi çeşitli nedenlerle hasta tarafından kabulü ve uygulanması oldukça güçtür. Bu doğrultuda hastalara yardımcı olmak için çeşitli öneriler geliştirilebilir. Bunlar; yiyeceklerin hacimce daha fazla görünmesi için küçük tabakların tercih edilmesi; yemekleri daha lezzetli hale getirmek için baharatların kullanılması, kremanın, su yerine şekersiz soda ile karıştırılarak hastaların daha çok seveceği hâle getirilmesi, yağın farklı yiyeceklerin içerisinde görülmeyecek şekilde verilmesi (elma püresi, krem peynir), ailenin tükettiği yiyeceklerin ketojenik yiyeceklere benzetilmesi vb.'dir Yine de diyete uyumda güçlük yaşayan özellikle, erişkin hastalar

için ise daha az kısıtlayıcı olan MAD gibi alternatif diyet tedavileri düşünülebilir.

### **Finansal Kaynak**

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

### **Çıkar Çatışması**

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

### **Yazar Katkıları**

*Bu çalışma tamamen yazarın kendi eseri olup başka hiçbir yazar katkısı alınmamıştır.*

## KAYNAKLAR

- Karakokan A. [Nervous system diseases]. Karakokan A, Aslan FT, editörler. Dahili ve Cerrahi Hastalıklarda Bakım. 2. Baskı. Adana: Nobel Kitapevi; 2011. p.1193-7.
- World Health Organization. Epilepsy. Fact sheets. 8 February 2018.
- Türkdoğan D. [Epilepsy treatment]. Aysun S, Anlar B, Altunbaşak Ş, Dede G, Serdaroğlu A, editörler. Çocuk Nöroloji. 1. Baskı. Ankara: Alp Ofset Matbaacılık; 2006. p.373-86.
- Gül G, Çokar Ö. [Therapeutic approach in patient with epilepsy]. Yeni N, Gürses C, editörler. Epilepsi Çalışma Grubu Tanı ve Tedavi Rehberi 2015. Akara: Türk Nöroloji Derneği; 2015. p.27-33.
- Martin K, Jackson CF, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. Cochrane Database Syst Rev. 2016;2:CD001903. [Crossref]
- Özenoğlu A, Sökülmez P. [Nutritional therapy in neurological diseases]. Alphan MET, editör. Hastalıklarda Beslenme Tedavisi. 1. Baskı. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi; 2013. p.745-806.
- Kossoff EH, Wang HS. Dietary therapies for epilepsy. Biomed J. 2013;36(1):2-8. [Crossref] [PubMed]
- Kessler SK, Neal EG, Camfield CS, Kossoff EH. Dietary therapies for epilepsy: future research. Epilepsy Behav. 2011;22(1):17-22. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Kverneland M, Molteberg E, Iversen PO, Veierød MB, Taubøll E, Selmer KK, et al. Effect of modified Atkins diet in adults with drug-resistant focal epilepsy: a randomized clinical trial. Epilepsia. 2018;59(8):1567-76. [Crossref] [PubMed]
- Neal EG, Cross JH. Efficacy of dietary treatments for epilepsy. J Hum Nutr Diet. 2010;23(2):113-9. [Crossref] [PubMed]
- Payne NE, Cross JH, Sander JW, Sisodiya SM. The ketogenic and related diets in adolescents and adults--a review. Epilepsia. 2011;52(11):1941-8. [Crossref] [PubMed]
- Levy RG, Cooper PN, Giri P. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. Cochrane Database Syst Rev. 2012;14(3):CD001903. [Crossref]
- Lefevre F, Aronson N. Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: a systematic review of efficacy. Pediatrics. 2000;105(4):E46. [Crossref] [PubMed]
- Keene DL. A systematic review of the use of the ketogenic diet in childhood epilepsy. Pediatr Neurol. 2006;35(1):1-5. [Crossref] [PubMed]
- Henderson CB, Filloux FM, Alder SC, Lyon JL, Caplin DA. Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: meta-analysis. J Child Neurol. 2006;21(3):193-8.
- Kim JA, Yoon JR, Lee EJ, Lee JS, Kim JT, Kim HD, et al. Efficacy of the classic ketogenic and the modified Atkins diets in refractory childhood epilepsy. Epilepsia. 2016;57(1):51-8. [Crossref] [PubMed]
- Sariego-Jamardo A, Garcia-Cazorla A, Artuch R, Castejón E, Garcia-Arenas D, Molero-Luis M, et al. Efficacy of the ketogenic diet for the treatment of refractory childhood epilepsy: cerebrospinal fluid neurotransmitters and amino acid levels. Pediatr Neurol. 2015;53(5):422-6. [Crossref] [PubMed]
- Likhodii S, Nylen K, Burnham WM. Acetone as an anticonvulsant. Epilepsia. 2008;49 Suppl 8:83-6. [Crossref] [PubMed]
- Masino SA, Rho JM. Mechanisms of ketogenic diet action. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, eds. Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies. 4<sup>th</sup> ed. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012. p.1483-515. [Crossref]
- Fuehrlein BS, Rutenberg MS, Silver JN, Warren MW, Theriaque DW, Duncan GE, et al. Differential metabolic effects of saturated versus polyunsaturated fats in ketogenic diets. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(4):1641-5. [Crossref] [PubMed]

21. Fraser DD, Whiting S, Andrew RD, Macdonald EA, Musa-Veloso K, Cunnane SC. Elevated polyunsaturated fatty acids in blood serum obtained from children on the ketogenic diet. *Neurology*. 2003;60(6):1026-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Schlanger S, Shinitzky M, Yam D. Diet enriched with omega-3 fatty acids alleviates convulsion symptoms in epilepsy patients. *Epilepsia*. 2002;43(1):103-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Cheng CM, Hicks K, Wang J, Eagles DA, Bondy CA. Caloric restriction augments brain glutamic acid decarboxylase-65 and -67 expression. *J Neurosci Res*. 2004;77(2):270-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Cardenas-Rodriguez N, Huerta-Gertrudis B, Rivera-Espinosa L, Montesinos-Correa H, Bandala C, Carmona-Aparicio L, et al. Role of oxidative stress in refractory epilepsy: evidence in patients and experimental models. *Int J Mol Sci*. 2013;14(1):1455-76. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
25. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*. 2018;3(2):175-92. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
26. Kelley SA, Hartman AL. Metabolic treatments for intractable epilepsy. *Semin Pediatr Neurol*. 2011;18(3):179-85. [[Crossref](#)]
27. Kossoff EH. More fat and fewer seizures: dietary therapies for epilepsy. *Lancet Neurol*. 2004;3(7):415-20. [[Crossref](#)]
28. Ballaban-Gil KR. Complications of the ketogenic diet. In: Stafstrom CE, Rho JM, eds. *Epilepsy and The Ketogenic Diet*. 1<sup>st</sup> ed. New Jersey: Humana Press; 2004. p.123-8. [[Crossref](#)]
29. Lee PR, Kossoff EH. Dietary treatments for epilepsy: management guidelines for the general practitioner. *Epilepsy Behav*. 2011;21(2):115-21. [[Crossref](#)]
30. Bergqvist AG. Long-term monitoring of the ketogenic diet: do's and don'ts. *Epilepsy Res*. 2012;100(3):261-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Tejada S, Martorell M, Capó X, Tur JA, Pons A, Sureda A. Omega-3 fatty acids and epilepsy. In: Patel VB, ed. *The Molecular Nutrition of Fats*. 1<sup>st</sup> ed. London, United Kingdom; San Diego, CA: Academic Press; 2019. p.261-70. [[Crossref](#)]
32. Pourmasoumi M, Vosoughi N, Derakhshandeh-Rishehri SM, Assaroudi M, Heidari-Beni M. Association of omega-3 fatty acid and epileptic seizure in epileptic patients: a systematic review. *Int J Prev Med*. 2018;9:36. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
33. Jung DE, Kang HC, Lee JS, Lee EJ, Kim HD. Safety and role of ketogenic parenteral nutrition for intractable childhood epilepsy. *Brain Dev*. 2012;34(8):620-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Dressler A, Haiden N, Trimmel-Schwahofer P, Benninger F, Samueli S, Gröppel G, et al. Ketogenic parenteral nutrition in 17 pediatric patients with epilepsy. *Epilepsia Open*. 2018;3(1):30-9. [[Crossref](#)] [[PMC](#)]
35. Roan M. Management of long-term ketogenic parenteral nutrition. *ICAN*. 2011;3(5):282-7. [[Crossref](#)]
36. van Karnebeek CD, Stockler-Ipsiroglu S, Jaggamantri S, Assmann B, Baxter P, Buhas D, et al. Lysine-restricted diet as adjunct therapy for pyridoxine-dependent epilepsy: the PDE Consortium Consensus Recommendations. *JIMD Rep*. 2014;15:1-11. [[Crossref](#)] [[PMC](#)]
37. van Karnebeek CD, Hartmann H, Jaggamantri S, Bok LA, Cheng B, Connolly M, et al. Lysine restricted diet for pyridoxine-dependent epilepsy: first evidence and future trials. *Mol Genet Metab*. 2012;107(3):335-44. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Coughlin CR 2nd, van Karnebeek CD, Al-Hertani W, Shuen AY, Jaggamantri S, Jack RM, et al. Triple therapy with pyridoxine, arginine supplementation and dietary lysine restriction in pyridoxine-dependent epilepsy: neurodevelopmental outcome. *Mol Genet Metab*. 2015;116(1-2):35-43. [[Crossref](#)]
39. Kirkland AE, Sarlo GL, Holton KF. The role of magnesium in neurological disorders. *Nutrients*. 2018;10(6):E730. [[Crossref](#)] [[PMC](#)]
40. Yary T, Kauhanen J. Dietary intake of magnesium and the risk of epilepsy in middle-aged and older Finnish men: a 22-year follow-up study in a general population. *Nutrition*. 2018;58:36-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. Yuen AW, Sander JW. Can magnesium supplementation reduce seizures in people with epilepsy? A hypothesis. *Epilepsy Res*. 2012;100(1-2):152-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Osborn KE, Shytle RD, Frontera AT, Soble JR, Schoenberg MR. Addressing potential role of magnesium dyshomeostasis to improve treatment efficacy for epilepsy: a reexamination of the literature. *J Clin Pharmacol*. 2016;56(3):260-5. [[Crossref](#)]
43. Saghazadeh A, Mahmoudi M, Meysamie A, Gharedaghi M, Zamponi GW, Rezaei N. Possible role of trace elements in epilepsy and febrile seizures: a meta-analysis. *Nutr Rev*. 2015;73(11):760-79. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. Abdelmalik PA, Politzer N, Carlen PL. Magnesium as an effective adjunct therapy for drug resistant seizures. *Can J Neurol Sci*. 2012;39(3):323-7. [[Crossref](#)]