

Çocukluk çağı epilepsilerinde ketojenik diyet uygulamaları

Ketogenic diet practices in childhood epilepsies

Aycan ÜNALP

SBÜ, Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

ÖZ

Ketojenik diyet çocukluk çağına dirençli epilepsilerinin nonfarmakolojik tedavisinde etkili olması için geliştirilmiştir. Buna ilaveten glukoz transport bozukluğu-1 sendromu gibi bazı metabolik hastalıkların tedavisinde 1. seçenek tedaviyi oluşturmaktadır. Büyüme ve laboratuvar değerlerinin yakından izlenmesi gereklidir. Bu nedenle bu çocuklarla ilgilenen çocuk hekimlerinin de diyetle ilgili yeterli bilgisinin olması gerekmektedir. Ketojenik diyetin nöbetleri kontrol edici etkisinin mekanizması halen aktif olarak araştırılmaktadır fakat birçok teori öne sürülmüştür. Aralık 2006'da Charli Derneği ketojenik diyet kullanımında deneyimli olan 9 ülkeden 26 pediatrik epileptolojist ve diyetisyenlerden oluşan bir komisyon ile panel yapmıştır. Bu grup KD'in klinik yönetimiyle ilgili konsensus geliştirdi. Bu makalede KD'in nöbete karşı olan etki mekanizmaları, klinik endikasyon ve kontrendikasyonları tartışılacaktır. Hasta seçimi, KD öncesi danışma ve değerlendirme, KD tipinin seçilmesi, uygulama, eklemeler, izlem ve yan etkilerin yönetimi basamaklarından oluşmaktadır. KD alan çocuğun izlenmesi sırasında pediatrik nörolog, pediatrist ve diyetisyenin birlikte göstereceği çaba KD tedavisinin başarısını ve oluşabilecek yan etkilerin tanınması, korunması ve giderilmesinde esastır. Bu derlemede, genel pediatristlerin KD kullanan çocukların bakımıyla ilgili bilmeleri gereken becerileri arttırarak çocuğun aile ve bakıcılarına danışma vermesini sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Ketojenik diyet, çocukluk çağı, dirençli nöbet, konsensus

ABSTRACT

Ketogenic diet is a non-pharmacologic treatment developed to be effective in childhood-resistant epilepsy. It is also the first-line treatment for many of these metabolic diseases such as deficiency of glucose transporter 1. Growth and laboratory values need to be closely monitored. For this reason, pediatricians interested in these children should also have adequate knowledge of the diet. The mechanism of the seizure-controlling effect of ketogenic diet is still actively being investigated, but many theories have been proposed. In December 2006, the Charli Association organized a panel with a commission of 26 pediatric epileptologists and dietitians from 9 countries experienced in the use of ketogenic diet. This group has developed a consensus on the clinical management of KD. In this article, the mechanism of neuroprotective action of KD, clinical indications and contraindications will be discussed. Patient selection consists of phases of counseling and evaluation before use of KD, selection of the type of KD, its administration, supplementations, follow-up and management of side effects. The combined effort of the pediatric neurologist, pediatrician and dietician during the monitoring of the child receiving KD is essential in the recognition, protection and elimination of the success of the KD treatment and its possible side effects. In this review, general pediatricians will be able to provide advice to the child's family and caregivers by increasing the skills they need to know about the care of children using KD.

Keywords: Ketogenic diet, childhood, refractory seizure, consensus

Alındığı tarih: 20.06.2017

Kabul tarihi: 18.07.2017

Yazışma adresi: Prof. Dr. Aycan Ünalp, Atatürk Mah. No: 354, Kent Apt., Kat: 6, Daire: 12, Alsancak - 35310 - İzmir - Türkiye
e-mail: aycanunalp67@gmail.com

Epilepsi Tedavisinde Ketojenik Diyet Uygulamaları

Epilepsi yineleyen epileptik nöbetlerle karakteri-

ze, beyindeki elektrikli aktivite değişikliği sonucu olarak davranış veya motor hareketlerde bozukluklarla seyreden bir hastalıktır. Epilepsi tüm dünyada en sık görülen ciddi nörolojik bir durumdur, popülas-

yonda prevelansı %1 olarak tahmin edilmektedir. Epilepsili kişilerin %65'inde nöbetler antiepileptik ilaçlarla (AEİ) kontrol edilebilir ⁽¹⁾. Fakat hastaların %35'inde tedaviye rağmen, nöbetler devam eder ve bunlar ilaca dirençli epilepsi (İDE) grubunu oluşturur. Epilepsili hastalarda standart ilk seçenek tedavi epilepsinin tipine göre seçilen AEİ'dir. Hangi ilacın uygulanacağıyla ilgili kılavuzlar olmakla beraber, hala mekanistik yaklaşım veya semiyolojik/sendromik tanımlamara göre rasyonel ilaç seçimleri yapılmaktadır ⁽²⁾. Nöbetlerin erken kontrol edilmesi gelişimsel olarak daha iyi sonuçların alınmasına yol açarken, ne yazık ki infantil dönemde başlayan nöbetlerin bazıları nöbet kontrolü açısından kötü bir prognoza sahiptir ^(3,4). Bu grup çocuk düzenli klinik takip, medikal tedavi ve destek tedavileriyle hastanelere büyük bir yük getirmektedir. Özellikle İDE'ler uzun sürede medikal ve bakım servislerine en fazla mali yükü getiren hastalar olmaktadır ⁽⁵⁾.

Ketojenik diyet (KD) yağlardan zengin, karbonhidratı (KH) düşük olan ve açlığın vücutta yaptığı etkiyi taklit eden bir diyettir. Açlığın epilepside kullanılması Hipokrat zamanına kadar uzanmaktadır. KD orijinal protokolü Mayo Klinikte 1921'de geliştirilmiş ⁽⁶⁾ ve daha sonra John Hopkins Hastanesinde popülerize olmuştur ⁽⁷⁾. KD'te başlıca enerji kaynağını yağlar oluşturur ve geleneksel olarak hastanede 48 saat açlığı takiben başlanır. 1940'lardan sonra yeni AEİ'lerin geliştirilmesiyle KD kullanımı azalmıştır. Etkinliği geliştirilmiş olan bu yeni AEİ'lerin değişik yan etkilerinin olduğu gözlenmiştir ve bazı hastalar hala dirençli olmaya devam etmektedirler ⁽⁸⁾. 1992'lerden sonra aile destek gruplarının da desteğiyle KD yeniden klinik uygulamada önem kazanmaya başlamıştır.

Etki Mekanizmaları:

KD'in nöbet kontrolüyle ilgili etki mekanizmaları hala aktif olarak araştırılmaktayken, bu konuda bir çok teori öne sürülmüştür. Antikonvülzan etkisinin anlaşılması güç olmakla beraber, KD'te glikolizisten yağ asidi oksidasyonuna global bir geçiş olmakta, keton cisimleri ve yağ asitleri hem kan hem de beyinde artmaktadır. KD karaciğerde yağ metabolizmasına yol açarak 3 keton cisimciği (KC) oluşturur; beta-

hidroksibutirat (BHB), asetoasetat, ve aseton. Keton cisimleri kan-beyin bariyerini geçer ve beyin ana enerji kaynağını oluşturur. Ketozis sırasında beyinin majör uyarıcı nörotransmitteri olan glutamatın sinaptik salınımı artar ve bunun da gama-aminobutirik aside dönüşümü, majör inhibitör nörotransmitter, nöronal inhibisyona yol açar ⁽⁹⁾. KD keton cisimleri veya PUFA'lar yoluyla ATP üretimini arttırmakta, serbest oksijen radikalleri üretimini azaltmakta ki her ikisi de mitokondrial bütünlüğü korumakta- ve nöroprotektif etkiye sahip olduğuna dair veriler giderek artmaktadır ⁽¹⁰⁾. KD epileptogenezis ile ilişkili olan mitokondrial disfonksiyonu da iyileştirir ⁽¹¹⁾. KD'in antikonvülzan etkisinin rapamisin patway inhibisyonu da yaparak oluştuğu ileri sürülmektedir ⁽¹²⁾.

Bundan daha da önemlisi BHB hem epigenetik (sözgelimi histon deasetilazların inhibisyonu) ve hem de anti-inflamatuvar (sözgelimi hidroksikarboksilik asit reseptörlerinin periferel modülasyonu ve NOD-benzeri reseptör protein 3 veya NRLP3 inflamazom inhibisyonu) aktivite ortaya çıkartır. BHB'nin son 2 etkisi direkt olarak iktogenezis ve/veya epileptogenez ile ilişkilidir ve kanıtlar nöroinflamasyonun azalmasının nöbet aktivitesini bloke edebileceğini göstermektedir ⁽¹³⁾. Adenozin trifosfat (ATP)-duyarlı potasyum (KATP) kanalları, veziküler glutamat taşıyıcısı (VGLUT), panneksin kanalları ve adenozin reseptörleri halen KD ve diğer metabolik tedavilerin etki mekanizmalarıyla ilgili olarak araştırılan konulardır ⁽¹⁴⁾.

Hasta Seçimi:

İki veya üç ilaca yanıtız olan epilepsiler İDE olarak tanımlanmaktadır. İDE'de çıkarılabilecek epileptik odak varsa epilepsi cerrahisi en iyi tedavidir, ancak böyle bir şansı olmayan çocuklar için KD en iyi tedavi seçeneği olabilir. KD geleneksel olarak miyoklonik, atonik ve Lennox-Gastaut sendromundaki gibi mikst tip nöbetlerin tedavisinde etkilidir fakat fokal nöbetleri de içerecek şekilde nöbet tipleri ile etkinlik arasında istatistik olarak fark bulunmamıştır ^(10,15).

Glukoz transporter-1 eksikliği sendromu (GLUT-1) ve piruvat dehidrogenaz eksikliği (PDHD) gibi bazı metabolik hastalıklar için KD ilk tedavi seçeneğini oluşturur. Bazı epilepsi sendromlarında ve tuberosk-

leroziste KD erken başlanabilir ⁽¹⁶⁾.

Önceden KD gelişimin çok kritik bir dönemi olması ve besin yetersizliğinin yüksek risk taşıdığı 2 yaş altındaki çocuklarda kullanılmazken, son zamanlarda epileptik infantlarda KD'in gayet iyi bir şekilde tolere edildiği ve etkili olduğu gösterilmiştir ⁽¹⁷⁾. 2016 yılında uluslararası bir konsensüs tarafından infantil epilepsili çocuklarda KD kullanımıyla ilgili bir kılavuz raporlanmıştır ⁽¹⁸⁾.

Ketojenik Diyetin Etkinliği:

KD bazı epilepsi ve genetik sendromlarda özellikle yararlı olmaktadır (Tablo 1). Miyoklonik epilepsiler, infantil dönemin ciddi miyoklonik epilepsisi (Dravet sendromu) ve miyoklonik-astatik epilepsisi (Doose sendromu) KD'e iyi yanıt verirler ⁽¹⁶⁾. Kortikosteroid ve diğer ilaçlara dirençli olan West sendromunda da KD yararlıdır. Bir çok merkez tarafından KD'in Lennox-Gastaut sendromu, Lafora hastalığı, Rett sendromu, yavaş uykuda status epileptikus (ESES), Landau-Kleffner sendromunda yararlı olduğu gösterilmiştir ^(19,20).

Tablo 1. KD'in yararlı olduğu epilepsi sendromları ve durumlar.

Glukoz transporter protein 1 eksikliği (GLUT-1)
Piruvat dehidrogenaz eksikliği (PDHD)
Miyoklonik-astatik epilepsi (Doose sendromu)
Tuberosis sklerosis kompleks
Rett sendromu
Ciddi miyoklonik epilepsi (Dravet sendromu)
İnfantil spazm
Yalnızca formüle kullanan çocuklar (infant veya enteral beslenen hastalar)
Mitokondrial hastalıklar
Glikozenozis tip-5
Landau-Kleffner sendromu
Lafora cisim hastalığı

Diyet Öncesi Değerlendirme ve Danışma:

KD birçok spesifik hastalıkta kontrendikedir. Yağ asidi transport ve oksidasyon hastalıklarında KD veya açlık sırasında ciddi bozulma (katabolik kriz) meydana gelir, koma ve ölüme yol açabilir. KD başlanmadan önce metabolik hastalıklar taranmalı ve olmadığı gösterilmelidir (Tablo 2).

Diyete başlamadan önce polikliniğe başvuru yapıldığında öncelikle nöbet tipi belirlenir, komplike fak-

Tablo 2. KD kullanımının kontrendike olduğu durumlar.

1-Absolü

Karnitin eksikliği (primer)
Karnitin palmitoil transferaz (CPT) 1 ve 2 eksikliği
Karnitin translokaz eksikliği

B-oksidasyon defektleri

Orta-zincirli açıl dehidrogenaz eksikliği (MCAD)
Uzun- zincirli açıl dehidrogenaz eksikliği (LCAD)
Kısa-zincirli açıl dehidrogenaz eksikliği (SCAD)
Piruvat karboksilaz eksikliği

Porfiri

2-Relatif

Nörogörüntüleme ve video-EEG monitorizasyonu ile cerrahi odak saptanması
Aile veya bakıcının uyum yetersizliği

Tablo 3. KD öncesinde yapılması önerilen değerlendirmeler.

1-Öneriler

Nöbet azalması, ilaçlar ve bilişsel beklentilerin tartışılması
KD kullanılması için psikososyal bariyerlerin belirlenmesi
Antikonvülzan ve diğer ilaçların karbonhidrat içeriğinin gözden geçirilmesi

KD ile ilgili aileye yönelik bilgilerin okunması önerilir.

2-Beslenmenin değerlendirilmesi

Ağırlık, boy, boya göre ideal kilo
Vücut kitle indeksi (BMI)
Beslenme öyküsünün alınması: Üç günlük besin alımı, gıda tercihi, allerji, intolerans
Diyet formülasyonunun belirlenmesi: Oral, formüle, enteral veya kombinasyon
Diyetin tipi: MCT, Modifiye Atkins veya düşük glisemik indeks diyeti

Kalori, sıvı ve ketojenik diyet oranının hesaplanması

Besin eklemelerinin referanslara göre hesaplanması

3-Laboratuvar değerlendirmesi

Tanım kan sayımı
Elektrolitler, bikarbonat, total protein, kalsiyum, çinko, selenyum, magnezyum ve fosfat
Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri (albümin, AST, ALT, kan üre nitrojen, kreatinin)

Açlık lipidprofili

Serum açilkarnitin profili

Tam idrar

İdrar kalsiyum/kreatinin

Antiepileptik ilaç kan düzeyi (gerekliyse)

Kan aminoasitleri

İdrar organik asitleri

4-İlave (isteğe bağlı) testler

Renal USG ve nefroloji konsültasyonu (böbrek taşı öyküsü varsa)

EEG

MRI

BOS (kesin etiyoloji saptanamamışsa)

EKG (EKO) kalp hastalığı öyküsü varsa

törler değerlendirilir (böbrek taşı, dislipidemi, karaciğer hastalığı, büyüme geriliği, gastroözofajial reflü, oral alımın kötü olması, konstipasyon, kardiyomiopati ve kronik metabolik asidoz). KD ekibi tüm kullanılan ilaçları KH içeriği açısından gözden geçirir ve daha düşük veya KH içermeyen ürünle değiştirir.

Uluslararası ketojenik diyet çalışma grubunun KD'ye başlamadan önce yapılmasını önerdiği bazı ön koşullar vardır (Tablo 3) ⁽²¹⁾. KD'ye başlamadan önce psikososyal olarak ailenin hazır olduğunun belirlenmesi gerekir. Ailenin çocuğuna KD uygularken rolünü anladığından emin olunmalıdır. Özellikle diyete kesin uyulması, KH'lardan kaçınılması gerektiği, multivitamin ve mineral eklenmesi gerektiği vepotansiyel yan etkilerin farkında olmaları gerekir. Çocuğun davranış ve kişisel özellikleri, ilaç allerjileri, yiyecek intoleransı, kültürel veya yöresel seçenekler öğünler planlanırken göz önünde bulundurulmalıdır.

KD başlamadan önce birçok laboratuvar tetkiklerinin yapılması gerekmektedir. Epilepsinin etiyojisi belli değilse tanısal olarak progresif epileptik ensefalopatilere yönelik kan ve idrar metabolik testleri ve BOS incelemesi (glukoz, protein, laktat, amino asitler, nörotransmitterler) yapılmalıdır. Cerrahi gereksiniminin değerlendirilmesi açısından EEG ve MRI ile değerlendirme yapılması önerilir.

Diyete başlamadan önce KD ekibiyle ailenin beklentisinin tartışılması KD'in başarısını etkiler. Her çocuk için beklenti gerçekçi bir şekilde saptanmalı ve minimum 3 aylık tedaviden sonra tedaviye

devam kararı yine değerlendirilmelidir. Aile eğitiminde öğünlerin hazırlanması, hasta olduğunda nasıl yönetileceği, besinsel eklemeler öğretilmelidir. Uzun ve kısa sürede meydana gelebilecek komplikasyonları aile bilmeli ve tedaviye başlanmadan önce onam formu alınmalıdır (Tablo 5).

KD ekibinde sosyal hizmet uzmanı bulunması ailenin gereksinimlerini belirleyebilir, kaynakları toplayabilir, diğer ailelerle iletişim ve destek oluşturulmasını sağlayabilir. Hatta son zamanlarda bir eczacının da ekipte yer almasının yararlı olacağı belirtilmektedir.

Ketojenik Diyet Tipleri:

KD uzun zincirli yağ asitleri (LCT) veya orta zincirli yağ asitlerine (MCT) dayalı olmak üzere 2'ye ayrılabilir. Klasik KD geleneksel bir tedavi şeklidir ve bu konuda daha fazla bilgi bulunur fakat bazı hastalarda MCT daha çok yeğlenir. Klasik KD'de yağlar LCT'dir ve başlıca standart yiyeceklerden sağlanır. Protein büyüme için gerekenin en az miktarında verilir ve KH'lar kısıtlanır. MCT'ler oktanoik ve dekanolik asitler hücre içine daha kolay taşındıkları için LCT'lerden daha ketojeniktirler. Bu ketojenik potansiyelleri nedeniyle MCT diyetinde daha az total yağ gerekir, böylece daha fazla KH ve protein eklenebilir. Son 20 yıldır yapılan çalışmalar her iki diyet arasında etkinlik ve tolerabilite açısından önemli bir fark olmadığını göstermiştir ^(17,22).

Klasik KD, yağların proteinle birlikte KH'lara gram olarak oranlarının hesaplanmasıyla yapılır. En sık kullanılan oranlar 3 veya 4 g yağa 1 g proteinle birlikte KH olacak şekilde oranlanır (3:1 ya da 4:1). Bu enerjinin %90'nın yağlardan geldiğini ve %10'unun proteinle birlikte karbohidratlardan geldiğini gösterir.

Kalori gereksinimi yaşa göre gereksiniminin %80-90'ına azaltılır. Önceden yapılan sıvı gereksiniminin normalin %90'na kısıtlanması artık kullanılmamaktadır.

MCT diyetinde kalorinin %60'ı MCT'lerden sağlanır. Bu düzeyde MCT gastrointestinal rahatsızlığa yol açabilir; karın ağrısı, diyare ve kusma gibi. LCT diyeti de daha fazla konstipasyona yol açabilir.

Tablo 4. Ketojenik diyetin yan etkileri.

Erken ve Geç Başlangıçlı	Geç Başlangıçlı
Gastrointestinal bozukluklar	Büyüme geriliği
Dehidratasyon	Hepatik yetmezlik
Enfeksiyon hastalıkları	Gastroözofajial reflü
Sepsis	Mineral eksikliği
Lipoid aspirasyon pnömonisi	Vitamin eksikliği
Hepatit	Osteopeni
Akut pankreatit	Renal taş
Biyokimyasal bozukluklar	Kardiyomiopati
Lipid profil anormalliği	QT aralığı uzaması
Semptomatik hipoglisemi	Demir eksikliği
Persistan metabolik asidoz	Sekonder hipokarnitinemi
Hipoproteinemi	Optik nöropati
Yineleyen hiponatremi	Bazal ganglion zedelenmesi
Hiperürisemi	

Bunun yanı sıra MCT'ler klasik KD'e eklenerek keton artışı ve laksatif etkilerinden yararlanılabilir.

Son yıllarda epilepsi için 2 yeni diyet tedavisi daha geliştirilmiştir; modifiye Atkins diyeti (MAD) ve LGIT⁽²³⁻²⁵⁾. Bu tedavilerin başlanması için hastane yatışı ve gıdaların içeriğinin ve porsiyonların tartılması gerekmez. Öğünlerin hesaplanması diyetisyenin daha az zamanını alır fakat daha iyi bir aile uyumu gerekir.

MAD klasik KD'e benzer ve 1:1 ketojenik oranı kullanılır⁽²⁴⁾. Başlangıç günlük KH içeriği 10 g, 1-3 ay sonra 15-20 g/güne artış yapılır. Protein, sıvılar ve kalori kısıtlanmaz, günlük yemek planı yapmak daha kolaydır⁽³⁵⁾.

LGIT total günlük KH alımını 40-60 g/gün düzeyinde tutulması fakat kan glukozunda küçük değişiklikler yapacak şekilde KH tipinin düzenlenmesi (düşük glisemik indeks <50) esasına dayanır⁽²³⁾. Bu diyetlerin adolesan ve erişkinler tarafından uygulanması klasik KD'e göre daha kolaydır ve benzer etkinliğe sahiptirler. Hangi diyetin başlanacağı çocuğun gereksinimi ve alışkanlıklarına göre seçilir ve KD ekibinin tecrübesi de bunu etkiler. Likid ve formüla bazlı KD henüz katı gıdalara geçmemiş olan infant ve enteral olarak beslenen hastalarda yeğlenir⁽²¹⁾. Sonuçta MAD ve LGIT benzer etki ve daha iyi torabiliteye sahiptirler⁽²⁵⁾.

Diyetin Başlanması:

KD geleneksel olarak açlık periyodundan sonra başlanır, KH içeren sıvılar verilmez ve kan şekeri izlenir. Açlık 12 saatten 48 saate kadar uzatılabilir idrar ketonları yeterince artana kadar fakat çocuklarda 72 saate kadar uzatılmamalıdır⁽⁷⁾. Hipoglisemi, asidoz, bulantı, kusma, dehidratasyon, letarji gelişebileceği için çoğu merkez hastayı yatırır, böylece aile eğitimi daha yoğun bir şekilde yapılabilir (evde öğünlerin hesaplanması, tartılması, düzenlenmesiyle ilgili). Hastanın yağ artışını tolere edebilmesi için diyet 1:1, 2:1, 3:1 ve 4:1 olarak günlük artış olacak şekilde yapılır. Yapılan retrospektif ve prospektif çalışmalar açlığın ketozis oluşturmak için gerekli olmadığı, daha sıklıkla ve ciddiyette yan etki yaptığı ve KD'i yavaş arttırma protokollerinin 3 ay sonunda

nöbet kontrolünü aynı şekilde sağladığı bildirilmektedir⁽²⁶⁾.

KD'i optimal koşullarda uygulamak için KD eğitimi almak ve software programı kullanarak gıdaların bileşiminin incelenmesi önemlidir. KD'in uygulanması için Keto Calculator gibi bir bilgisayar programının kullanılması olasıdır ve hem zamandan tasarruf sağlar hem de hataları önler⁽²⁷⁾. Çocuğa bakan kişiye diyetin hesaplanması ve gıdaların tüketimiyle ilgili bilgi vermesi açısından iyi eğitilmiş bir diyetisyenin olması önemlidir.

İlaçlar ve Ketojenik Diyet:

KD ile ilaçlar arasında farmakodinamik etkileşim olduğunu gösteren yeterli veri yoktur. KD ile birlikte AEİ verilmesinin daha fazla veya daha az nöbetten koruyucu etkisi yoktur. KD non-farmakolojik tedavilerle sözelimi, VNS ile sinerjik etki gösterir⁽²⁸⁾. İlaç kan düzeyleri KD ile değişmez. Valproik asit idiosenkretik olarak hepatotoksiste yapabileceği için çünkü bu ilaç kısa zincirli bir yağ asididir geçmişte KD ile birlikte kullanılmasından kaçınılmıştır. Ancak yeni klinik bulgular idiosenkretik reaksiyonlardan daha çok sekonder karnitin eksikliğine yalnızca KD veya valproik asit nedeniyle gelişebilen bağlı olarak kötüleşme olabileceğini göstermiştir⁽²⁹⁾.

KD geçici fakat klinik asemptomatik metabolik asidoz da yapabilir. Karbonik anhidraz inhibitörleri (KAİ) KD'e eklendiğinde (topiramet ve zonisamid gibi) metabolik asidoz kötüleşebilir, tedavinin başlangıcında serum bikarbonat düzeyleri düşebilir. Bu AEİ'leri alan çocuklarda bikarbonat izlenmeli ve semptomatik olduğunda (kusma, letarji) tedavi verilmelidir. KAİ'nin renal taş oluşturu potansiyelleri de KD ile birlikte kullanıldığında artmaktadır⁽³⁰⁾. İdrar kalsiyum/kreatinin oranı bazalde ve her 3 ayda bir izlenmelidir. Oral sitratların böbrek taşından koruyucu olarak ampirik kullanımı ile ilgili prospektif çalışmalar yoktur.

AEİ'lerin kesilmesi KD'in başlıca amaçlarından biridir ve başarılı olduktan birkaç ay içinde başlanır⁽³¹⁾. Fenobarbital ve benzodiazepinler kesilirken nöbet artışı daha fazla olabilir, bu nedenle daha dikkatli olunmalıdır. AEİ'lerin dışında KH veya şeker içeren

diğer ilaçlara da dikkat etmek ve alternatifleriyle değiştirmek gerekir.

Ketojenik Diyetle Eklenmesi Önerilen Vitamin ve Mineraller:

Dengeli beslenmede vitamin ve mineraller yeterliyken KD'te meyve, sebze, tahıllar ve kalsiyum içeren gıdalar kısıtlanmış olduğundan vitamin ve mineral eklenmesi gereklidir. KD'te kalsiyum ve D vitamini azdır ve epilepsili çocuklarda da D vitamini düzeyleri düşüktür bu nedenle hem D vitamini hem de kalsiyum eklenmelidir ⁽³²⁾. Çinko, bakır, selenyum ve fosfor düşük saptanırsa eklenir, normalse standart multivitamin olarak verilir. Karbonhidratı olmayan veya az miktarda olan multivitaminler kullanılmalıdır.

Gastrointestinal motilite bozukluğu KD'in sık olan etkisidir. Gastroözofajial reflü bulguları varsa ampirik olarak eklenmesinin yararlı olduğuyula ilgili yeterli veri olmamakla beraber, H2 reseptörblokerleri ve proton pompa inhibitörleri verilir. Konstipasyon da siktir, ailelerin liften zengin sebzeleri yeğlemesi, yeterli sıvı ve gerekirse laksatif kullanmaları önerilir.

Karnitin kullanımıyla ilgili olarak tüm dünyada değişkenlikler vardır. Sekonder hipokarnitinemi düşük insidanda olmakla beraber, hepatit, kardiyomyopati gibi ciddi sistemik komplikasyonlara yol açabilir. Hipokarnitinemi durumunda jeneralize güçsüzlük, aşırı yorgunluk, kas gücünün azalması gibi birçok dirençli epilepsili hastada görülebilen semptomlar söz konusu olabilir. Uzun süre valproat gibi AEİ'ların kullanımı, beslenme durumunun yetersiz olması ve uzun süre KD kullanımı özellikle küçük çocuklarda sekonder hipokarnitinemi nedenidirler ⁽²⁹⁾. Karnitin düzeyleri bazalde ve kontrollerde ölçülmeli ve düşük düzeyler saptandığında veya semptomlar ortaya çıkınca eklenmelidir.

Ketojenik Diyet Alan Çocuğun Takibi:

KD alan bir çocuk düzenli olarak KD uygulamayı bilen bir diyetisyen ve çocuk nöroloğunun takibinde olmalıdır. En az 3 ay aralarla çocuk görülmelidir, 1 yaşın altındaki çocukların daha sık takip edilmesi gerekebilir. Serebral palsi, büyüme persantilleri geri

olan çocuklar, KD'i yürütmekte güçlük çeken veya KD başlandıktan hemen sonra hastalık geçiren çocuklarda daha dikkatli olunması gerekir. Bir yıldan sonra 6 ayda 1, kontrol yeterli olabilir.

Konsensus grubu aileler tarafından rutin olarak haftada birkaç kez idrar ketonu takibi önermektedir. Serum BHB düzeyinin nöbet kontrolüyle daha iyi körele olduğunu gösteren kısıtlı veri olmasına rağmen, idrar ketonunun nöbet kontrolü ile körele olmadığı durumlarda (nöbet kontrolü olduğu halde, idrar ketonunun yüksek olmadığı, idrarda yüksek keton düzeyine rağmen, nöbetlerin kötüleştiği durumlarda) ve rutin KD klinik kontrollerinde kanda BHB düzeyi ölçümünün daha değerli olduğu düşünülmektedir.

Tam fizik muayene, ağırlık ve boy ölçümünün yanı sıra laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır. KD'in yeterli protein ve kalori sağladığını göstermesi açısından total protein ve albumine özellikle dikkat edilmelidir. Açlık kolesterol ve trigliserit düzeyleri tipik olarak yükseleceğinden izlenmelidir. Birçok merkez rutin olarak renal USG, EKO veya kemik mineral dansite ölçümü yapmamaktadır. Ancak bazı merkezler izlemde EEG kontrolü yaparak KD etkinliğini izlemektedir. KD alırken her 3 ayda bir kilo ve boy ölçülerek büyümenin yeterliliği kontrol edilmelidir. Aşırı kilo alma veya vermenin nöbet kontrolü üzerine etkisi gösterilmemiştir.

KD oranı ve eklenen MCT yağı nöbet kontrolü ve ketozis azalırsa artırılırken, diyet tolere edilemezse, lipidler artarsa, lineer büyüme bozulursa, letarjiye yol açan fazla ketozis oluşursa azaltılır. Yeterli sıvı alımı idrar dansite ölçümü (<1015) ile kontrol edilebilir.

Her klinik vizitte ve 2 yıllık tedavinin sonunda hasta KD'in yarar ve zararları yeniden ele alınarak değerlendirilir. Aileyi de işin içine katarak çocuğa ne kadar süreyle KD'in uygulanacağına karar verilir.

Ketojenik Diyetin Yan Etkileri:

Metabolik anormallikler KD'in minör yan etkileridir, hiperürisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, amino asit düzeylerinde düşme ve asidozu içerir. Gastrointestinal bulgular kusma, konstipasyon, diyare ve karın ağrısı %12-50 çocukta olabilir ⁽³³⁾. KD'in

yağlardan zengin olan içeriği gastrik boşalma zamanını uzatarak kusmaya yol açabilir. Konstipasyon fibrilden yoksul yiyecek alımına bağlı olabilir. KD oranının 3:1 olması 4:1'e göre daha iyi tolere edilir⁽³⁴⁾. İzlem sırasında hipertrigliseritemi ve hiperkolesterolemi görülebilir (Tablo 4)⁽³⁵⁾.

Renal taş %3-7 çocukta olabilir, ürik asit, kalsiyum oksalat, kalsiyum fosfat veya mikst tipte olabilir. Potasyum sitrat kullanımı riski azaltabilir. Tedaviyi kesmek gerekmez ender olarak litotripsi gerekir⁽³⁶⁾.

KD'in çocuklardaki büyüme üzerindeki etkisi çelişkilidir. Retrospektif bir çalışmada, %86'nın büyümesinin yavaş olduğu bildirilmiştir. Bu etki diyet anındaki ağırlık, boy ve kalori alımından bağımsızdır⁽³⁷⁾.

Kardiak anomali olarak kardiyomiyopati ve QT uzunluğu bildirilmiştir. Bunların mekanizması tam bilinmiyor, ancak bir hastada selenyum eksikliğine bağlı kardiyomiyopati bildirilmiştir⁽³⁸⁾. Uzun süreli dislipideminin damarsal yapılar ve aterom oluşumu üzerine etkisi açıkça belli değildir. Yapılan bir çalışmada, KD ile kolesterol, LDL ve trigliseritler ortalama 12 ay sonra anlamlı derecede artmış olmasına rağmen, karotis intima-media kalınlığı, aorta ve karotis arterlerinin elastikiyeti üzerinde bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir⁽³⁹⁾. Doppler EKO çalışmaları kardiyomiyopatinin saptanması açısından gerekli olabilir. Satüre olmamış yağların daha fazla kullanılması, MCT eklenmesi, KD oranının düşük tutulması ve karnitin eklenmesi dislipideminin risklerinden korunmak için yararlı olabilir⁽⁴⁰⁾.

Hepatit ve pankreatit fatal komplikasyonlardır, valproat kullananlarda dikkat edilmelidir⁽⁴¹⁾. Uzun süreli etkileriyle ilgili çok fazla bilgi olmamakla beraber, kemik kırılması riski vardır. Uzun süre KD veya AEİ kullanan epilepsili çocuklarda kemik mineral dansitometri-DEXA yapılması kemik sağlığı açısından yararlı olabilir. KD'in yan etkileri ve yararları her çocuk için kendi içinde değerlendirilmelidir.

Yapılan bir çalışmada, KD uygulanan çocukların %80'inde başlangıçta hafif kolayca tedavi edilebilen yan etkiler görülmüştür. Bunlar kusma, yiyecek reddi ve hipoglisemi şeklindeydi ve %53'ünde meyve suyu verilmesi gibi medikal bir tedavi gerekli olmuştu. Küçük çocuklarda başvuruda yineleyen hipoglisemi

şeklinde daha çok yan etki görüldüğü fakat yan etkilerin şiddetiyle 3 ay sonunda nöbet azalması arasında korelasyon saptanmadığı bildirildi⁽⁴²⁾.

Özel Durumlar:

KD alan çocuklarhastaneye veya acile başvurduklarında özel bir bakıma gereksinimleri olur. Dekstroz içeren sıvıların verilmesi nöbetlerin yinelemesine yol açacağından kaçınılmalıdır. Propofol alan çocuklarda KD propofol infüzyon sendromuna yol açabileceğinden kullanılmamalıdır⁽⁴³⁾. Genel cerrahi sırasında hipoglisemi ve metabolik asidoz gelişimi açısından dikkatli olmak gerekir⁽⁴⁴⁾.

Ketojenik Diyetin Kesilmesi:

KD'in kesilmesi çocuğun diyet yanıtına göre değişir. Çoğu aileler istemese de KD ilk 3 ayda etkili olmadıysa kesilmesi önerilmektedir. KD etkiliyse hızla çalışır, %75 çocuk 14 günde yanıt verir, KD'in etkisini değerlendirmek için daha kısa zaman bile yeterlidir⁽⁴⁵⁾. İlk birkaç günde nöbetler kötüleşirse KD AEİ'larda olduğu gibi acilen kesilmelidir.

Çocukta >%50 nöbet kontrolü varsa KD 2 yıl sonra kesilmelidir. Tama yakın nöbet kontrolü olan çocuklarda (örn. >%90 nöbet azalması) ve yan etkiler azsa 6-12 yıl KD yararlı olabilir. Glut-1 eks., PDHD ve tuberosklerozisi olan çocuklar daha uzun bir süre KD'e gereksinim duyabilirler⁽⁴⁶⁾. Rekürrens oranı EEG'de epileptik anormallik, nörogörüntüleme yapısal anormallik olan ve tuberosklerozisli çocuklarda yüksektir⁽⁴⁶⁾. Endikasyonu varsa yoğun bakımda KD aniden kesilebileceği gibi genellikle KD oranı yavaşça azaltılarak 2-3 ayda kesim yapılır. KD'i kesmeden önce ailelere tahmini rekürrens oranı verebilmek için EEG yapılmalıdır, ki bu genellikle %20 civarındadır. Nöbet artışı olursa KD önceki orana yine çıkılabilir.

Her ilaçta olduğu gibi KD'in de yan etki yapma olasılığı vardır. Ancak bunların çok az bir kısmı ciddi komplikasyonlardır ve çoğu çocukta KD'in kesilmesi gerekmez. Fakat doktorların bunların farkında olması, aileleri bilgilendirmesi ve bu komplikasyonların gelişimi açısından çocuğu izlemesi

gereklidir.

Sonuçta, her geçen gün daha fazla çocuk KD tedavisini kullandığı için her çocuk hekiminin bu diyetle ilgili yeterli bilgiye sahip olması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med* 2011;365:919-26. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1004418>
2. Cardinali S, Canafoglia L, Bertoli S, Franceschetti S, Lanzi G, Tagliabue A, Veggiotti P. A pilot study of a ketogenic diet in patients with Lafora body disease. *Epilepsy Res* 2006;69:129-34. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2006.01.007>
3. Chevrie JJ, Aicardi J. Convulsive disorders in the first year of life: neurological and mental outcome and mortality. *Epilepsia* 1978;19:67-74. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1978.tb05013.x>
4. Deonna T, Perez ER. Cognitive and behavioural disorders of epileptic origin in children. Cambridge, Cambridge University Press, 2005. p. 241.
5. Groesbeck DK, Bluml RM, Kossoff EH. Long-term use of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2006;48:978-81. <https://doi.org/10.1017/S0012162206002143>
6. Wilder RM. The effect of ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Bulletin* 1921;2:307-308.
7. Freeman JM, Kossoff EH, Freeman JB, Kelly MT. The ketogenic diet: a treatment for epilepsy in children and others. 4th ed. Demos, New York, 2006.
8. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342:314-319. <https://doi.org/10.1056/NEJM200002033420503>
9. Yudkoff M, Daikhin Y, Melo TM, Nissim I, Sonnewald U, Nissim I. The ketogenic diet and brain metabolism of amino acids: relationship to the anticonvulsant effect. *Ann Rev Nutr* 2007;27:415-430. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.27.061406.093722>
10. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, Buchhalter JR, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia* 2009;50(2):304-17. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01765.x>. Epub 2008 Sep 23.
11. Gano LB, Patel M, Rho JM. Ketogenic diets, mitochondria, and neurological diseases. *J Lipid Res* 2014;55:2211-2228. <https://doi.org/10.1194/jlr.R048975>
12. Mc Daniel SS, Rensing NR, Thio LL, Yamada KA, Wong M. The ketogenic diet inhibits the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway. *Epilepsia* 2011;52:e7-e11. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.02981.x>
13. Simeone TA, Simeone KA, Rho JM. Ketone Bodies as Anti-Seizure Agents. *Neurochem Res* 2017 Apr 10. <https://doi.org/10.1007/s11064-017-2253-5>. [Epub ahead of print].
14. Kawamura MJ, Ruskin DN, Masino SA. Metabolic Therapy for Temporal Lobe Epilepsy in a Dish: Investigating Mechanisms of Ketogenic Diet using Electrophysiological Recordings in Hippocampal Slices. *Front Mol Neurosci* 2016;9:112. eCollection 2016.
15. Maydell BV, Wyllie E, Akhtar N, Kotagal P, Powaski K, Cook K, Weinstock A, Rothner AD. Efficacy of the ketogenic diet in focal versus generalized seizures. *Pediatr Neurol* 2001;25(3):208-12. [https://doi.org/10.1016/S0887-8994\(01\)00310-1](https://doi.org/10.1016/S0887-8994(01)00310-1)
16. Stenger E, Schaeffer M, Cances C, Motte J, Auvin S, Ville D, Maurey H, Nabbout R, de Saint-Martin A. Efficacy of a ketogenic diet in resistant myoclonic-astatic epilepsy: A French multicenter retrospective study. *Epilepsy Res* 2017;131:64-69. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.02.005>. Epub 2017 Feb 20.
17. Neal EG, Cross JH. Efficacy of dietary treatments for epilepsy. *J Hum Nutr Diet* 2010;23(2):113-9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-277X.2010.01043.x>
18. van der Louw E, van den Hurk D, Neal E, Leidecker B, Fitzsimmon G, Dority L, Thompson L, Marchió M, Dudzińska M, Dressler A, Klepper J, Auvin S, Cross JH. Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2016;20(6):798-809. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.07.009>. Epub 2016 Jul 17.
19. Zhang Y, Wang Y, Zhou Y, Zhang L, Yu L, Zhou S. Therapeutic effects of the ketogenic diet in children with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Res* 2016;128:176-180. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2016.11.003>. Epub 2016 Nov 9.
20. Kelley SA, Kossoff EH. How effective is the ketogenic diet for electrical status epilepticus of sleep? *Epilepsy Res* 2016;127:339-343. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2016.09.018>. Epub 2016 Sep 23.
21. Kang HC, Kim YJ, Kim DW, Kim HD. Efficacy and safety of the ketogenic diet for intractable childhood epilepsy: Korean multicentric experience. *Epilepsia* 2005;46:272-279. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.48504.x>
22. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, Whitney A, Cross JH. A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia* 2009;50(5):1109-17. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01870.x>. Epub 2008 Nov 19.
23. Pfeifer HH, Thiele EA. Low-glycemic-index treatment: a liberalized ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy. *Neurology* 2005;65:1810-1812. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000187071.24292.9e>
24. Kossoff EH, McGrogan JR, Bluml RM, Pillas DJ, Rubenstein JE, Vining EP. A modified Atkins diet is effective for the treatment of intractable pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2006;47:421-424. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00438.x>
25. Kossoff EH, Turner Z, Bluml RM, Pyzik PL, Vining EP. A randomized, crossover comparison of Daily carbohydrate limits using the modified Atkins diet. *Epilepsy Behav* 2007b;10:432-436. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.01.012>
26. Bergqvist AG, Schall JI, Gallagher PR, Cnaan A, Stallings VA. Fasting versus gradual initiation of the ketogenic diet: a prospective, randomized clinical trial of efficacy. *Epilepsia* 2005;46:1810-1819. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.00282.x>
27. Zupec-Kania B. Keto Calculator: a web-based calculator for the ketogenic diet. *Epilepsia* 2008;49(Suppl 8):14-6. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01824.x>
28. Kossoff EH, Pyzik PL, Rubenstein JE, Bergqvist AG,

- Buchhalter JR, Donner EJ, Nordli DR Jr, Wheless JW. Combined ketogenic diet and vagus nerve stimulation: rational polytherapy? *Epilepsia* 2007a;48:77-81. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00903.x>
29. Coppola G, Epifanio G, Auricchio G, Federico RR, Resicato G, Pascotto A. Plasma free carnitine in epilepsy children, adolescents and young adults treated with old and new antiepileptic drugs with or without ketogenic diet. *Brain Dev* 2006b;28:358-365. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2005.11.005>
30. Kossoff EH, Pyzik PL, Furth SL, Hladky HD, Freeman JM, Vining EPG. Kidney stones, carbonic anhydrase inhibitors, and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2002a;43:1168-1171. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.11302.x>
31. Kossoff EH, Pyzik PL, McGrogan JR, Rubenstein JE. Impact of early versus late anticonvulsant reduction after ketogenic diet initiation. *Epilepsy Behav* 2004b;5:499-502. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.03.011>
32. Bergqvist AG, Schall JI, Stallings VA. Vitamin D status in children with intractable epilepsy, and impact of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2007;48:66-71. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00803.x>
33. Kang HC, da Chung E, Kim DW, Kim HD. Early and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia* 2004;45:1116-1123. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.10004.x>
34. Seo JH, Lee YM, Lee JS, Kang HC, Kim HD. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet according to lipid: nonlipid ratios- comparison of 3:1 with 4:1 diet. *Epilepsia* 2007;48:801-805. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01025.x>
35. Kwiterovich PO Jr, Vining EP, Pyzik P, Skolasky R Jr, Freeman JM. Effect of a high fat ketogenic diet on plasma levels of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in children. *JAMA* 2003;290:912-920. <https://doi.org/10.1001/jama.290.7.912>
36. Sampath A, Kossoff EH, Furth SL, Pyzik PL, Vining EPG. Kidney Stones and the ketogenic diet: risk factors and prevention. *J Child Neurol* 2007;22:375-378. <https://doi.org/10.1177/0883073807301926>
37. Williams S, Basualdo-Hammond C, Curtis R, Schuller R. Growth retardation in children with epilepsy on the ketogenic diet: a retrospective chart review. *J Am Diet Assoc* 2002;102:405-407. [https://doi.org/10.1016/S0002-8223\(02\)90093-3](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(02)90093-3)
38. Bergqvist AG, Chee CM, Lutchka L, Rychik J, Stallings VA. Selenium deficiency associated with cardiomyopathy: a complication of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2003;44:618-620. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2003.26102.x>
39. Özdemir R, Güzel O, Küçük M, Karadeniz C, Katipoglu N, Yılmaz Ü, Yılmaz MM, Meşe T. The effect of the ketogenic diet on the vascular structure and functions in children with intractable epilepsy. *Pediatr Neurol* 2016;56:30-4. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.10.017>. Epub 2015 Nov 26.
40. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Rho JM. Ketogenic diets: an update for child neurologists. *J Child Neurol* 2009;24:979-988. <https://doi.org/10.1177/0883073809337162>
41. Stewart WA, Gordon K, Camfield P. Acute pancreatitis causing death in a child on the ketogenic diet. *J Child Neurol* 2001;16(9):682. <https://doi.org/10.1177/088307380101600910>
42. Lin A, Turner Z, Doerrer SC, Stanfield A, Kossoff EH. Complications During Ketogenic Diet Initiation: Prevalence, Treatment, and Influence on Seizure Outcomes. *Pediatr Neurol* 2017;68:35-39. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.007>. Epub 2017 Jan 16.
43. Baumeister FA, Oberhoffer R, Liebhaber GM, et al. Fatal propofol infusion syndrome in association with ketogenic diet. *Neuropediatrics* 2004;35:250-252. <https://doi.org/10.1055/s-2004-820992>
44. Valencia I, Pfeifer H, Thiele EA. General anesthesia and the ketogenic diet: clinical experience in nine patients. *Epilepsia* 2002;43:525-529. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.12501.x>
45. Kossoff EH, Laux LC, Blackford R, Morrison PF, Pyzik PL, Turner Z, Nordli DL Jr. When do seizures improve with the ketogenic diet? *Epilepsia* 2008b;49:329-333. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01417.x>
46. Martinez CC, Pyzik PL, Kossoff EH. Discontinuing the ketogenic diet in seizure-free children: recurrence and risk factors. *Epilepsia* 2007;48:187-190. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00911.x>