

17. BÖLÜM

EPİLEPSİDE NUTRİSYON

Özlem ÖZTÜRK TAN¹

GİRİŞ

Epilepsi M.Ö. 2000 yıllarından beri tarif edilmekte olan, Yunan dilinde ‘epilepsia’ yani ‘nöbet’ anlamına gelen, insanlık tarihi kadar eski nörolojik bir hastalıktır ⁽¹⁾. Epilepsi, dünya üzerinde yetmiş milyondan fazla insanı etkilemektedir ve bu hastaların %80’i gelişmekte olan ve gelişmemiş ülkelerde bulunmaktadır ^(1,2).

Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (International League Against Epilepsy-ILAE)’ne göre epilepsi nöbeti beyin içerisinde anormal veya senkron nöronal aktiviteye bağlı olarak geçici bulguların ortaya çıkması şeklinde tanımlanmaktadır ⁽³⁾. Epilepsi hastalığı ise 1) yirmi dört saat ara ile en az iki spontan veya refleks özellikli nöbetin olması, 2) en az bir spontan veya refleks nöbet ve 10 yıl içinde nöbet geçirme riskinin olması veya 3) epilepsi sendromlarından birinin varlığı gibi durumlardan bir tanesine sahip olunması ile tanımlanmaktadır ^(1,4).

Gelişmiş ülkelerde insidansı 50/100.000 olarak saptanmıştır ⁽⁵⁾. Bimodal dağılımı olan epilepsinin; infant dönemi ve 50 yaş üstünde görülme sıklığında artış bildirilmiştir. Etiyolojide genetik, yapısal, metabolik, enfeksiyöz ve bilinmeyen birçok sebep suçlanmaktadır. İleri yaşlarda serebrovasküler hastalık en sık karşımıza çıkan risk faktörüdür ⁽²⁾.

¹ Uzm. Dr., Ankara Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniği, ozlemozturktan@gmail.com

Normal bir beyin dokusunun moleküler ve yapısal değişikliklere maruz kalarak zamanla epileptik bir beyin dokusu haline dönüşmesi ve spontan nöbet geliştirme özelliği kazanmasına epileptogenez denmektedir. Epilepsi nöbetlerinin temelinde paroksizmal depolarizasyon kayması (PDK) olarak bilinen kortikal nöronların membran potansiyellerindeki bozukluklar suçlanmaktadır. Eksitator nörotransmitter (glutamat ve aspartat) ile inhibitör nörotransmitterler (gama aminobütirik asit- GABA) arasındaki dengesizlik ve membran iyon kanallarındaki bozukluklar PDK'nın gelişiminden sorumlu tutulmaktadır ⁽⁶⁾.

Epileptik nöbetlerin nörobiyolojik, bilişsel ve psikososyal sonuçları bulunmakla birlikte etkin ve uygun maliyetli tedavilerle mortalite ve morbidite engellenebilmektedir ^(2,3). Üçte bir hastada uygun antiepileptik tedavi kullanımına rağmen nöbetler devam edebilmektedir.

Epilepside farklı mekanizmalarla etki oluşturan antiepileptik ilaçlar, cerrahi yöntemler, nörostimülasyon ve özel diyet uygulamaları gibi değişik tedavi modaliteleri bulunmaktadır ⁽⁴⁾.

Bu bölümde epilepsi ile ilişkili olduğu saptanan temel nutrisyonel moleküller (aminoasitler, vitaminler, eser elementler) ve dirençli epilepsi olgularında alternatif tedavi yöntemi olarak kullanılan özel diyetler ele alınacaktır.

AMİNOASİTLER

Glutamat

Glutamat erişkin memeli beyinde baskın eksitator nörotransmitterdir ve moleküler düzeyde birçok işlevin yürütülmesinde kritik rol oynamaktadır. Presinaptik nöronda hücre içine kalsiyum girişiyle depolarizasyon başlar ve glutamat vezikülleri postsinaptik aralığa açılır. Glutamat, postsinaptik nöronda bulunan ionotropik ve metabotropik reseptörler ile kendi eksitator aktivitesini düzenler.

Yapılan çalışmalarda post sinaptik nöronda bulunan ionotropik hızlı eksitator nörotransmisyonundan sorumlu alfa amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asid (AMPA), yavaş eksitator potansiyellerden sorumlu N-metil-D-aspartat (NMDA) ve pre-postsinaptik metabotropik glutamat reseptörlerinin (mGluR) epileptik nöbet gelişiminde önemli olduğu saptanmıştır.

Epileptik nöbetler ekstraselüler glutamatın artışına ve böylece oksidatif hasarın artmasına yol açmaktadır. Kronik nöbetler glutamat reseptörlerinin nöronal ve glial ekspresyonunu ve geri alımını değiştirerek epileptogeneze neden olurlar ^(7,8).

Daha önce yapılan birçok çalışmada beyinde ekstraselüler alanda glutamat artışı veya postsinaptik glutamat reseptörlerinin stimülasyonunun nöbetleri tetiklediği gösterilmiştir.

Monosodyum glutamat ilk kez 1908 yılında Kikunae Ikeda tarafından glutamatın sodyum tuzu olarak üretilmiştir ve endüstriyel gıda sektöründe diğer tatların genel algısını dengelemede ve aroma artırıcı olarak kullanılmaktadır ⁽⁹⁾.

Çeşitli hayvan çalışmalarında monosodyum glutamatın sistemik uygulaması ile yeni doğan maymunlarda (4g/kg), erişkin kedilerde (8g/kg) ve erişkin farelerde (3.4g/kg) ciddi konvülsyonlara ve nöronal hasara yol açtığı bildirilmiştir ⁽⁹⁾. Monosodyum glutamatın kan beyin bariyerini geçerek nöbet oluşturabilmesi için yüksek konsantrasyonlara ihtiyaç duyulmasına karşın kainik asit ve domoik asit gibi glutamat reseptör agonistlerinin düşük sistemik konsantrasyonlarda dahil ciddi nöbet ve nöronal hasara neden olabileceği bildirilmiştir ^(8,9).

Gama Amino Bütirik Asit (GABA)

GABA, glutamik asit dekarboksilaz ile glutamattan sentezlenen santral sinir sisteminin en önemli inhibitör özellikli nörotransmitterdir ⁽¹⁰⁾. Barbitüratlar, benzodiyazepinler, gabapentin ve vigabatrin gibi bir çok antikonvülzan ilacın etki mekanizmasında GABAerjik sistem bulunmaktadır ⁽¹¹⁾. Nutrisyonel kaynaklar veya ekzojen GABA alımı kan beyin bariyeri engeli nedeniyle beyinde etkin konsantrasyona ulaşamamaktadır ⁽⁹⁾. Ekzojen kaynakları soya fasulyesi, kuru fasulye, acı bakla, bezelye, domates, karabuğday, mantar, patates gibi besin kaynaklarıdır ⁽¹²⁾.

Karnozin

Karnozin sıklıkla homokarnozin formuyla ölçülebilen, beta alanin ve L-histidinden karnozin sentetaz ile oluşan dipeptit bir aminoasittir. Memelilerde kas ve beyin dokusunda yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır ve kan beyin bariyerini kolaylıkla geçtiği bildirilmiştir.

Daha önceki çalışmalarda karnozinin; antiinflamatuvar etkinlik, serbest radikal temizleyici ve olfaktör bulbusda nörotransmitter etkinlik ve antikonvülzan gibi özellikleri bildirilmiştir. Antikonvülzan özelliğinin etki mekanizması tam bilinmese de GABAerjik sistem üzerinden etkili olduğu düşünülmektedir ^(13,14).

Taurin

Taurin başlıca karaciğer ve böbrekte üretilirken; beyin retina kalp ve plasentada da farklı konsantrasyonlarda bulunan; beyin gelişiminde, optik ve immün sistemde, osmotik regülasyonda ve üreme sisteminde etkin rol oynayan bir amino asittir. Santral sinir sisteminde inhibitör özellikli, hücre membranının hi-perpolarizasyonuna neden olarak nöronal uyarılabilirliği inhibe eder.

Başlıca inek sütünde, deniz tarağı, istiridye ve midye gibi kabuklu deniz ürünlerinde, tavuk ve hindi etinde bulunmaktadır. Taurin için günlük tolere edilebilir limitler 1000-2000mg/kg olarak saptanmıştır. 4- aminopiridin ile nöbet tetiklenen fare modelinde 2,6 mg/kg dozlarında antikonvülzan etkinlik göstermiştir ^(15,16). Ancak antikonvülzan etkinlik açısından yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Karnitin

Karnitin yağ asitlerinin mitokondri membranından taşınmasında rol alan, yüksek enerji gereksinimin olduğu dokularda yoğun olarak endojen sentezlenen bir aminoasittir. Primer karnitin eksikliği nadir olup kırmızı et ve süt ürünleri temel kaynaklarıdır.

Genellikle doğumsal metabolizma hastalıkları veya ilaçlara bağlı olarak ikincil eksiklik tablosu saptanır. Sıklıkla valproik asit kullanımına bağlı gelişen karaciğer hepatotoksitesi ve hiperamonyemi tablosunda karnitin eksikliği bildirilmiştir. 10 yaşından küçük olmak, düşük vücut ağırlığı, yetersiz et ve süt ürünleri tüketmek, birden fazla nörolojik engellilik yaratan patolojiye sahip olmak, birden fazla antikonvülzan tedavi almak, hiperamonyemi, tüp yoluyla yada parenteral beslenme, hipoglisemi ve metabolik asidoz gibi risk faktörlerinden birden fazlasına sahip olan epilepsi hastalarında karnitin tedavisi önerilmektedir ^(17,18). Önerilen L-karnitin dozu 100mg/kg/gün olup maksimum 2gr/gün şeklindedir ⁽¹⁷⁾.

VİTAMİNLER

Vitamin D₃ (Kolekalsiferol)

Vitamin D, deride 7-dehidrokolesterolden ultraviyole ışığın etkisiyle üretilen steroid yapılı bir prohormondur. D vitamini ihtiyacının 95% kadarı güneş ışınlarının etkisiyle deride sentezlenmektedir. D vitamininin deride sentezlenen formu kolekalsiferol (vitamin D3), besinlerle alınan formu ergokalsiferol (vitamin

D2)'dür. Böbrek dışı dokularda da 1-alfa hidrosilaz enzimi aracılığıyla 25-hidroksi kolekalsiferolden aktif D vitamini sentezi gerçekleşmektedir.

Vitamin D'nin temel fonksiyonları ise kendi sekresyonunun düzenlenmesi, immün fonksiyonların regülasyonu, hücre proliferasyon ve farklılaşmasının düzenlenmesi şeklinde sayılabilmektedir. Literatürde vitamin D düzeylerinin hipertansiyon, obezite, diyabet, hipertrigliseridemi ile ters ilişkili olduğu gösterilmiştir ⁽¹⁹⁾.

Yapılan insan ve hayvan çalışmalarında vitamin D eksikliği saptanan hastalarda uygun dozlarda yapılan replasman sonrasında nöbet sıklığında azalma bildirilmiştir. Ancak yapılan çalışmalar oldukça düşük hasta sayısı ile yapıldığından bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır ⁽²⁰⁾. Epileptik hastalarda 400 UI/gün vitamin D; osteoporoz ve fraktür riski açısından önerilmektedir ⁽²¹⁾.

Vitamin E

Vitamin E antioksidan özelliği belirgin olan ve en aktif metaboliti α tokoferol üzerinden etkili yağda çözünen bir vitamindir. E vitamini ıspanak, brokoli gibi yeşil yapraklı sebzelerde, tohumlarda, fındık ve bitkisel yağlarda sıklıkla bulunmaktadır.

Daha önceki çalışmalarda 3 ay boyunca günde 400 IU dozunda E vitamini alınmasının kontrol grubuna göre 60 % oranında nöbet sıklığını azalttığı bildirilmiştir. Ancak bazı çift kör yapılan çalışmalarda ise nöbet sıklığı açısından anlamlı fark bildirilmemiştir ^(20,22,23).

Vitamin B6

Vitamin B6 santral sinir sistemi için önemli rol oynayan, diyetdeki kaynakları balık (ton balığı ve somon balığı), et (sığır ciğeri, domuz eti, kuzu eti ve tavuk), süt ürünleri (peynir ve yoğurt), tahıllar (mayalı ekme ve bisküviler), sebzeler (havuç, soğan ve domates) ve meyveler (çilek, elma, karpuz ve muz) olan suda çözünebilir bir vitamindir ⁽²³⁾.

Hücre içi konsantrasyonu magnezyum düzeyleriyle ilişkili olup toplam 5 çeşit moleküler formu bulunmaktadır. Bunlardan kandaki aktif formu piridoksal 5 fosfattır. Santral sinir sisteminde GABA, glisin, histamin, dopamin, serotonin gibi birçok nörotransmitterin yapısında bulunur.

Hem eksitator hem inhibitör nörotransmitterlerin yapısında olduğu için eksikliğinde veya replasman tedavisinde belirgin antiepileptik etkinlik saptanmamıştır ^(20,23).

İnfanıl dönemde tanı alan, geleneksel antiepileptik tedavilere yanıtızsız, otozomal resesif geçişli bir epileptik ensefalopati sendromu olan piridoksin bağımlı epilepsi (PBE)'de tedavide vitamin B6 kullanılmaktadır. PBE'nin prevalansı yaklaşık olarak 1:276.000 ile 1:700.000 arasında görülmektedir. PBE hastalarında tanımlanan klinik özellikler anormal fetal hareketler, perinatal hipoksik-iskemik hasar, irritabilite, kas tonusu değişiklikleri, solunum sıkıntısı, abdominal distansiyon, hepatomegali, hipotermi, şok ve asidozdur. PBE'li hastaların çoğunda bozukluğa, α -aminoadipik semialdehit dehidrojenazın enzim aktivitesindeki eksiklik neden olur ve tedavisi farmakolojik dozlarda yaşam boyu piridoksin takviyesini içerir. Optimal doz henüz tam olarak tanımlanmamıştır. Çoğu hastada, idame dozlarının çocuklarda 15- 30 mg/kg/gün oral yolla veya yenidoğanlarda 200 mg/gün, yetişkin hastalarda 500 mg /gün kadar olması gerektiği kabul edilmektedir ⁽²⁴⁾.

ESER ELEMENTLER

Çinko (Zn)

Vücutta demirden sonra en fazla bulunan temel bir eser elementtir. Santral sinir sisteminde kritik rolleri olan histidin, sistein, aspartat ve glutamik asit gibi aminoasitlerin metabolizmasında etkin rol oynarken, NMDA reseptörü ve T tipi kalsiyum kanallarının kofaktörü olarak bilinmektedir. Kırmızı ve beyaz et, ıstiridye, fındık, kepekli tahıllar, süt ürünleri belli başlı nutrisyonel kaynaklarıdır ⁽²⁵⁾.

Bu nedenle çinko homeostazisindeki değişiklikler nörodejeneratif hastalıklar ve duyu durum bozuklukları ile ilişkilendirilmektedir. Epileptik nöbetler üzerine bazı çalışmalarda prokonvülzan ve bazı çalışmalarda antikonvülzan etkinlik bildirilmiştir.

Valproat monoterapisi kullanan hastalarda serum ve saçtaki çinko konsantrasyonunun kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde azaldığı saptanmıştır. Febril konvülyon geçirenlerde ise serum ve beyin omurilik sıvısındaki çinko konsantrasyonları nöbet geçirmeyenlere göre daha düşük saptanmıştır ^(23,25).

Selenyum (Se)

Selenyum omurgalı canlılarda glutatyon peroksidaz, tioredoksin redüktaz ve metiyonin sülfoksit redüktaz gibi antioksidasyonda etkili birçok enzimin kofaktörü olan eser bir elementtir ⁽²⁶⁾.

Selenyum eksikliğinin, duygudurum bozuklukları, Parkinson hastalığı, Alzheimer tipi demans, epilepsi gibi bazı hastalıkların patogeneğinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Selenyum desteğinin oral uygulaması ile medikal tedaviye dirençli epileptik hastalarda nöbet sıklığında azalma bildirilmiştir. Ayrıca serum selenyum düzeyleri epileptik hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha düşük seviyelerde saptanmıştır ⁽²⁷⁾.

Magnezyum (Mg)

Vücutta dördüncü sıklıkta bulunan, 300'den fazla enzimin yapısında olan, eksikliğinde NMDA reseptörlerinin aktivitesini artırarak nöbet eşliğini düşürmesine karşın, oral yoldan düzenli alındığında dirençli nöbet sıklığını azaltabildiği gösterilen eser bir elementtir.

Serum magnezyum düzeylerinde tedavisiz hastalar ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca tekli ya da çoklu antiepileptik tedavi kullanan hastaların serum magnezyum seviyelerinde de belirgin fark saptanmamıştır. Sadece valproik asit kullanan hastaların saçlarında saptanan magnezyum düzeylerinde sağlıklı kontrollere göre düşüklük izlenmiştir ^(23,28).

Bakır (Cu)

Bakır, histidin, sistein, aspartat ve glutamik asit gibi aminoasitlerin metabolizmasında etkin rol oynayan ve düzeylerindeki değişiklikler sonucunda birçok nörodejeneratif hastalığa (Alzheimer hastalığı, Menkes hastalığı, Wilson hastalığı ve ailesel amyotrofik lateral skleroz) neden olan önemli bir eser elementtir ^(25,26). Ayrıca sinaptik iletişimde ve nöronal uyarılabirlikte etkili olan bazı iyon ve voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının yapısında bulunur. Bakır eksikliği, hücrelerdeki oksidatif stresi tetikleyerek hücre hasarı gelişmesine aracılık eder ⁽²⁹⁾.

Daha önceki çalışmalarda tedavisiz epilepsi hastaları ile sağlıklı kontroller arasında serum bakır seviyelerinde anlamlı fark bulunamamıştır. Sadece fenitoin monoterapi alan hastalarda serum bakır seviyelerinin kontrollere göre yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca çoklu antiepileptik tedavi alan hastalarda serum bakır seviyesi yüksek saptanmıştır. Epilepsi hastalarında saçta saptanan bakır düzeyi sağlıklı kontrollere göre daha düşük bulunmuştur. Febril konvülzyon geçirenlerde de serum bakır seviyeleri yüksek saptanmıştır. Sonuç olarak epilepsi hastalarında bakır seviyeleri değişkenlik gösterirken bazı ilaçlar bu seviyeleri etkilemektedir ⁽²⁵⁾.

MELATONİN

Melatonin (N-asetil-5- medoksitriptamin) ilk kez 1956 yılında Lerner ve arkadaşları tarafından hayvan pineal bezinden izole edilen amfilik bir moleküldür. Periferik dolaşıma göre beyinde ventriküler sistemde daha yüksek konsantrasyonlarda saptanan melatonin esansiyel bir aminoasit olan triptofandan sentezlenir ve hücre yüzeyindeki özel MT1 ve MT2 reseptörlerine bağlanır. Yapılan çalışmalar melatoninin; sirkadiyen ritmin sürdürülmesi, antiinflamatuvar ve antioksidan etkinlik gibi özelliklere sahip olduğunu göstermiştir⁽³⁰⁾.

Melatonin epilepsi üzerine etkisinin gece olan pik konsantrasyonlarında kalsiyum-kalmodulin kompleksini bloke ederek hücre içi kalsiyum girişini azaltması, NMDA reseptörlerini inhibe etmesi ve beyinde GABA konsantrasyonunun artışına neden olması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir^(30,31).

Yapılan hayvan ve insan çalışmalarında melatonin; diğer antikonvülzan tedavilerle birlikte ya da tek başına kullanıldığında epileptik nöbet ve elektroensefalografi (EEG)'de diken-yavaş dalga kompleks sıklığında azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. Ancak farelerdeki çalışmalarda kronik melatonin kullanımının uzun süreli bellekte bozulmalara neden olduğu saptanmıştır. Ayrıca ekzojen alınan melatoninin, beyinde istenilen konsantrasyonlara ulaşamaması ve tedavi süresi ile ilgili belirsizlikler gibi kısıtlılıkları mevcuttur^(30,32).

OMEGA 3 ÇOKLU DOYMAMIŞ YAĞ ASİTLERİ (ÇDYA)

Omega 3 ÇDYA'leri ekzojen alınması gerekir ve deniz balıklarında (somon, uskumru, ton balığı) ve kabuklu yemişlerde (badem ve ceviz gibi) ve tohumlarda (keten ve çiya tohumu, soya fasulyesi) yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır. Başlıca alfa-linolenik asit (ALA), eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosahekzaenoik asittir (DHA).

Daha önce yapılan bazı çalışmalarda omega 3 ÇDYA kullanımının nöbet sıklığını azalttığı (0,6-2g/gün) bazı çalışmalarda ise etkinliğinin olmadığı gösterilmiştir.

Kardiyak hücre membranında hiperpolarizasyona neden olarak aritmi gelişmesini engellediği ve bu sayede epilepside ani beklenmedik ölüm oranını azaltabileceği bildirilmiştir. Bu alanda yapılan çalışmalar oldukça sınırlı olup daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır⁽²³⁾.

KETOJENİK DİYET

Hipokrat döneminden bu yana epilepside de nöbet kontrolü için özel diyetler ve uzun süreli aç kalma kullanılan yöntemlerdendir ⁽³³⁾. 1900'lü yılların başında iki Parisli bilim insanı Guelpa ve Marie epilepsi tedavisinde uzun süreli açlık ve düşük kalorili vejetaryen bir diyet tedavisini önermişlerdir ^(34,35). Ancak diyet uyumunun zorluğu ve etkin antiepileptik tedavilerin ortaya çıkmasından sonra diyet tedavileri önemini kaybetmiştir ve genellikle medikal tedaviye dirençli epileptik hastalarda kullanılmıştır. Son yıllarda diyet uyumunu artırabilmek için yapılan çalışmalarda epilepsi tedavisinde kullanılan diyet modalitelerinde alternatifler de tanımlanmıştır. Bunlar 1) Klasik ketojenik diyet, 2) modifiye Atkins Diyeti 3) Düşük Glisemik indeks tedavisi şeklinde incelenebilir (Bakınız Tablo 1) ⁽³⁶⁾.

Tablo 1: Normal diyet ve epilepsi tedavisinde kullanılan diyetlerin içerikleri (%)
⁽³⁴⁾

Diyet	Yağ	Karbonhidrat	Protein
Normal diyet	20-35%	50-70%	15-20%
Klasik ketojenik diyet (4:1)	90%	2-4%	6-8%
Modifiye Atkins diyeti	60-65%	5-10%	25-35%
Düşük glisemik indeks diyeti	60-70%	20-30%	10-20%

İlk kez 1921'de Wilder ve Winter klasik ketojenik diyeti uygulamışlardır. Klasik ketojenik diyet yüksek yağlı ve kısıtlı karbonhidrat alımına dayalı bir diyet olup birincil amacı uzun süreli açlık durumunu taklit ederek keton üretimini artırmak ve bunu yaparken de büyüme ve gelişmeyi sürdürmek için gerekli kalori alımını sağlayabilmektir ⁽³⁴⁾.

Karbonhidrat alımını kısıtlayarak vücuttaki yağların yıkılmasına yol açarak, lipit katabolizma ürünleri asetoasetat, aseton ve β -hidroksibütirat gibi keton ürünlerinin oluşması tipiktir. Klasik ketojenik diyetle yağ/karbonhidrat oranı 3/1 veya 4/1 oranında yani günlük ihtiyaç duyulan enerjinin %90'ı yağdan sağlanmaktadır. Diyetin efektif yapıldığının göstergesi üriner ketozisin sağlanması ile kontrol edilmektedir (80-160 mg/dl). Ketonların nöbetleri azaltıcı etki mekanizması GABA sentezini artırmak; glutamat, norepinefrin veya adenosin salınımını azaltarak hücre membranının hiperpolarizasyonunu sağlayarak santral sinir sisteminde uyarılabilirliği inhibe etmek şeklinde olduğu düşünülmektedir ^(37,38).

Ketojenik diyet tedavileri, sıklıkla çocukluk çağında karşımıza çıkan medikal tedaviye dirençli epilepsi sendromlarında tercih edilmektedir. Daha önceki çalışmalarda glikoz transporter 1 eksikliği, infantil spazm (West sendromu), absans epilepsi, myoklonik astatik epilepsi (Doose sendromu), infant döneminin ciddi myoklonik epilepsisi, tuberoskleroza bağlı nöbetlerde, mitokondriyal bozukluklarda, Lennox-Gestaut sendromunda, Sturge Weber sendromunda ve Rett sendromunda nöbet sıklığını azalttığı gösterilmişti. Ayrıca ketojenik diyet tedavisinin, vagal sinir stümlasyonu ve zonisamid tedavisi ile birlikte kullanıldığında sinerjistik etkinliği olduğu bildirilmiştir ^(34,37,39).

Diyet tedavilerinin; çocukluk çağı dirençli nöbetlerin eşlik ettiği epilepsi sendromlarında, epilepsinin diyet tedavisinin fayda sağlayabileceği obezite veya diyabet gibi hastalıklarla birlikte bulunduğu durumlarda veya anti epileptik tedaviye ulaşmanın pahalı ve güç olduğu gelişmekte olan ülkelerde alternatif tedavi olarak kullanılması önerilmektedir ⁽³⁴⁾.

Yapılan randomize kontrollü çalışmalar ve meta analizler sonucunda anti epileptik tedaviye dirençli epileptik nöbetleri olan çocukların yaklaşık yarısında nöbetlerin sıklığında %50 oranında azalma saptanmıştır ⁽⁴⁰⁾. Çocuklarda diyet uyumu daha fazlayken, ergenlerde ve erişkinlerde klasik ketojenik diyetle uyumun azaldığı görülmüştür. Bu nedenle modifiye Atkins ve düşük glisemik indeks diyetlerinin uyumu daha kolay olduğu için erişkinlerde sıklıkla tercih edilmektedir. Etkinlik açısından klasik ketojenik diyetle göre başarı oranı azalsa da karşılaştırılmalı yapılan çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ^(34,41).

Ketojenik diyet sonucunda hastalarda kabızlık, hiperlipidemi, asidoz, hiperketozis, nefrolityazis, kilo kaybı ve karbonhidrat alımının azalmasına bağlı olarak bakır, selenyum, tiyamin ve karnitin eksikliği, hipoglisemi, hiponatremi ve hipomagnezemi görülebilmektedir ^(34,40).

Ketojenik diyet; pankreatit, karaciğer yetmezliği, primer karnitin eksikliği, karnitin palmiotoil transferaz 1 ve 2 eksikliği, karnitin transkolaz eksikliği, beta oksidasyon bozuklukları, pirüvat karboksilaz eksikliği ve porfiri saptanan hastalarda kontrendikedir ⁽⁴²⁾.

Epileptik nöbetlerin tedavisinde kullanılan diyet tedavileri multidisipliner izlemler gerektirmekte olup, tedavi öncesinde bazal değerlendirmeler yapılmalıdır. Bu değerlendirmeler boy, kilo ölçümleri, metabolik parametreler, lipit profili, idrarda kalsiyum ve kreatinin düzeylerine bakılması, 3 aylık periyotlarda aynı değerlendirmelerin tekrar edilmesi şeklinde önerilmektedir. Uzun dönem izlemde ise özellikle çocuk ve ergenlerde 5 yılda bir kemik dansitometrisi, çinko ve selenyum seviyelerinin kontrolleri önerilmektedir ⁽³⁴⁾.

ÖZET

Epilepsi tedavisinde hastalığın tarihsel süreci boyunca ve günümüzde de nutrisyonel tedaviler oldukça popüler olup bu alanda birçok çalışma yapılmaktadır. 20. yüzyılın başlarından itibaren antiepileptik ilaçların kullanıma girmesi ile epileptik nöbetlerin kontrolünde, hastaların mortalite ve morbidite oranlarında belirgin düşüşler saptanmıştır. Ancak çoklu antiepileptik ilaç kullanımına rağmen %30 hastada hala nöbet kontrolü sağlanamamaktadır. İşte bu grup hastada nutrisyonel tedaviler hala güncelliğini korumaktadır. Ancak ketojenik diyet ve nadir görülen pridoksin bağımlı epilepside pridoksin replasmanı dışında epilepsi tedavisinde etkinliği kanıtlanmış nutrisyonel bir molekül bulunmamaktadır. Bu nedenle nutrisyonel yaklaşımların epilepsi tedavisindeki yerini daha iyi anlayabilmek için yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Magiorkinis E, Sidiropoulou K, Diamantis A. Hallmarks in the history of epilepsy: Epilepsy in antiquity. *Epilepsy & Behavior*. 2010;17(1):103-108. doi:10.1016/j.yebeh.2009.10.023
2. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *The Lancet*. 2019;393(10172):689-701. doi:10.1016/S0140-6736(18)32596-0
3. Saxena S, Li S. Defeating epilepsy: A global public health commitment. *Epilepsia Open*. 2017;2(2):153-155. doi:10.1002/epi4.12010
4. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies: Definition of Drug Resistant Epilepsy. *Epilepsia*. 2009;51(6):1069-1077. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x
5. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017;88(3):296-303. doi:10.1212/WNL.0000000000003509
6. Kubista H, Boehm S, Hotka M. The Paroxysmal Depolarization Shift: Reconsidering Its Role in Epilepsy, Epileptogenesis and Beyond. *IJMS*. 2019;20(3):577. doi:10.3390/ijms20030577
7. Chapman AG. Glutamate and Epilepsy. *The Journal of Nutrition*. 2000;130(4):1043S-1045S. doi:10.1093/jn/130.4.1043S
8. Barker-Haliski M, White HS. Glutamatergic Mechanisms Associated with Seizures and Epilepsy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(8):a022863. doi:10.1101/cshperspect.a022863
9. Eid T, Gruenbaum SE, Dhaher R, Lee T-SW, Zhou Y, Danbolt NC. The Glutamate–Glutamine Cycle in Epilepsy. In: Schousboe A, Sonnewald U, eds. *The Glutamate/*

- GABA-Glutamine Cycle*. Vol 13. *Advances in Neurobiology*. Springer International Publishing; 2016:351-400. doi:10.1007/978-3-319-45096-4_14
10. M, Pearce RA. GABAA,slow: causes and consequences. *Trends in Neurosciences*. 2011;34(2):101-112. doi:10.1016/j.tins.2010.10.005
 11. Petroff OAC. Book Review: GABA and Glutamate in the Human Brain. *Neuroscientist*. 2002;8(6):562-573. doi:10.1177/1073858402238515
 12. Briguglio M, Dell'Osso B, Panzica G, et al. Dietary Neurotransmitters: A Narrative Review on Current Knowledge. *Nutrients*. 2018;10(5):591. doi:10.3390/nu10050591
 13. Matsukura T, Tanaka H. Applicability of zinc complex of L-carnosine for medical use. *Biochemistry Mosc*. 2000;65(7):817-823.
 14. Kozan R, Sefil F, Bağırıcı F. Anticonvulsant effect of carnosine on penicillin-induced epileptiform activity in rats. *Brain Research*. 2008;1239:249-255. doi:10.1016/j.brainres.2008.08.019
 15. Oja SS, Saransaari P. Taurine and epilepsy. *Epilepsy Research*. 2013;104(3):187-194. doi:10.1016/j.eplepsyres.2013.01.010
 16. Pasantes-Morales H, Arzate ME. Effect of taurine on seizures induced by 4-aminopyridine. *J Neurosci Res*. 1981;6(4):465-474. doi:10.1002/jnr.490060404
 17. Coulter DL. Carnitine deficiency in epilepsy: Risk factors and treatment. *J Child Neurol*. 1995;10 Suppl 2:S32-39.
 18. Vivo DC, Bohan TP, Coulter DL, et al. l-Carnitine Supplementation in Childhood Epilepsy: Current Perspectives. *Epilepsia*. 1998;39(11):1216-1225. doi:10.1111/j.1528-1157.1998.tb01315.x
 19. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(2):153-165. doi:10.1007/s11154-017-9424-1
 20. Wilson MP, Plecko B, Mills PB, Clayton PT. Disorders affecting vitamin B₆ metabolism. *J Inherit Metab Dis*. Published online March 20, 2019:jimd.12060. doi:10.1002/jimd.12060
 21. Dobson R, Cock HR, Brex P, Giovannoni G. Vitamin D supplementation. *Pract Neurol*. 2018;18(1):35-42. doi:10.1136/practneurol-2017-001720
 22. Ogunmekan AO, Hwang PA. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Clinical Trial of D- α -Tocopheryl Acetate (Vitamin E), as Add-On Therapy, for Epilepsy in Children. *Epilepsia*. 1989;30(1):84-89. doi:10.1111/j.1528-1157.1989.tb05287.x
 23. Kim J-E, Cho K-O. Functional Nutrients for Epilepsy. *Nutrients*. 2019;11(6):1309. doi:10.3390/nu11061309
 24. Serin HM, Yılmaz S, Şimşek E, et al. Dirençli Epilepsinin Tedavi Edilebilir Bir Nedeni: Piridoksin Bağımlı Epilepsi. *Turkish Journal of Pediatric Disease*. Published online May 13, 2020:1-4. doi:10.12956/tchd.568456
 25. Kozłowski H, Janicka-Kłos A, Brasun J, Gaggelli E, Valensin D, Valensin G. Copper, iron, and zinc ions homeostasis and their role in neurodegenerative disorders (metal uptake, transport, distribution and regulation). *Coordination Chemistry Reviews*. 2009;253(21-22):2665-2685. doi:10.1016/j.ccr.2009.05.011
 26. 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):760-779. doi:10.1093/nutrit/nuv026

27. Ramaekers V, Calomme M, Vanden Berghe D, Makropoulos W. Selenium Deficiency Triggering Intractable Seizures. *Neuropediatrics*. 1994;25(04):217-223. doi:10.1055/s-2008-1073025
28. 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*. 2019;58:36-39. doi:10.1016/j.nut.2018.06.019
29. Scheiber I, Dringen R, Mercer JFB. Copper: Effects of Deficiency and Overload. In: Sigel A, Sigel H, Sigel RKO, eds. *Interrelations between Essential Metal Ions and Human Diseases*. Vol 13. Metal Ions in Life Sciences. Springer Netherlands; 2013:359-387. doi:10.1007/978-94-007-7500-8_11
30. Vishnoi S, Raisuddin S, Parvez S. Glutamate Excitotoxicity and Oxidative Stress in Epilepsy: Modulatory Role of Melatonin. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 2016;35(4):365-374. doi:10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2016016399
31. León J, Macías M, Escames G, et al. Structure-Related Inhibition of Calmodulin-Dependent Neuronal Nitric-Oxide Synthase Activity by Melatonin and Synthetic Kynurenes. *Mol Pharmacol*. 2000;58(5):967-975. doi:10.1124/mol.58.5.967
32. Borowicz KK, Kamiński R, Gasior M, Kleinrok Z, Czuczwar SJ. Influence of melatonin upon the protective action of conventional anti-epileptic drugs against maximal electroshock in mice. *European Neuropsychopharmacology*. 1999;9(3):185-190. doi:10.1016/S0924-977X(98)00022-4
33. Zanchin G. Considerations on “the sacred disease”; by Hippocrates. *Journal of the History of the Neurosciences*. 1992;1(2):91-95. doi:10.1080/09647049209525520
34. Cervenka MC, Kossoff EH. Dietary Treatment of Intractable Epilepsy: *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2013;19:756-766. doi:10.1212/01.CON.0000431396.23852.56
35. Höhn S, Dozières-Puyravel B, Auvin S. History of dietary treatment: Guelpa & Marie first report of intermittent fasting for epilepsy in 1911. *Epilepsy & Behavior*. 2019;94:277-280. doi:10.1016/j.yebeh.2019.03.018
36. Wells J, Swaminathan A, Paseka J, Hanson C. Efficacy and Safety of a Ketogenic Diet in Children and Adolescents with Refractory Epilepsy—A Review. *Nutrients*. 2020;12(6):1809. doi:10.3390/nu12061809
37. Morrison PF, Pyzik PL, Hamdy R, Hartman AL, Kossoff EH. The influence of concurrent anticonvulsants on the efficacy of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2009;50(8):1999-2001. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02053.x
38. Gietzen DW, Lindström SH, Sharp JW, Teh PS, Donovan MJ. Indispensable Amino Acid-Deficient Diets Induce Seizures in Ketogenic Diet-Fed Rodents, Demonstrating a Role for Amino Acid Balance in Dietary Treatments for Epilepsy. *The Journal of Nutrition*. 2018;148(3):480-489. doi:10.1093/jn/nxx030
39. Prezioso G, Carlone G, Zaccara G, Verrotti A. Efficacy of ketogenic diet for infantile spasms: A systematic review. *Acta Neurol Scand*. 2018;137(1):4-11. doi:10.1111/ane.12830
40. Henderson CB, Filloux FM, Alder SC, Lyon JL, Caplin DA. Efficacy of the Ketogenic Diet as a Treatment Option for Epilepsy: Meta-analysis. :7.

41. Kossoff EH, Rowley H, Sinha SR, Vining EPG. A Prospective Study of the Modified Atkins Diet for Intractable Epilepsy in Adults. *Epilepsia*. 2008;49(2):316-319. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01256.x
42. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, 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):175-192. doi:10.1002/epi4.12225