

## 1. BÖLÜM

# KETOJENİK DİYET TEDAVİSİNİN TARİHSEL GELİŞİMİ

Ünsal YILMAZ<sup>1</sup>

Epilepsi her yaşta başlayıp ömür boyu devam edebilen, yaşam boyu prevalansı % 0.8'e ulaşan ve uzun süreli ilaç tedavisi gerektiren en sık nörolojik hastalıktır.<sup>1</sup> Çocukluk çağında başlayan epilepsi hastalarının yaklaşık üçte birinde çok sayıda antiepileptik ilaç tedavisine rağmen nöbet kontrolü sağlanamamaktadır.<sup>2</sup> Bu hastalarda nöbetlerin devam etmesinin yanında, antiepileptik ilaçların yan etkileri, bilişsel bozulma, uyku sorunları, aile ve iş yaşamında zorluklar ve ani ölüm gibi pek komorbid bozukluk da görülebilmektedir.<sup>3</sup> Bu nedenle epilepsi tedavisi eski çağlardan bugüne üzerinde yoğun çalışmaların, tartışmaların ve gelişmelerin olduğu bir alan olmuştur.

Antik çağda epilepsi hastaları, bazı dönemlerde doğa üstü güçleri olduğuna inanılıp kutsal oldukları düşünülse de, çoğu zaman lanetlenmiş, kirli ruhlu oldukları düşünülmüş; bu nedenle de zulüm görmüş ve sosyal yaşamdan izole edilmiştir. Buna bağlı olarak tedavide daha çok çeşitli dinsel törenler, büyü tedavisi gibi doğa üstü yöntemler kullanılmıştır. Bunun yanında ilk akla yatkın, bilimsel tedaviler, her tür mineral ile bitkisel ve hayvansal hemen tüm maddelerin diyetle eklenmesi veya diyetten çıkarılması şeklinde diyet tedavileri olmuştur. Yine epilepsinin ilahi, şeytani veya doğa üstü nedenlerle oluştuğu düşünüldüğü için, hastalar daha çok büyücüler ve din adamları tarafından tedavi edilmiştir.<sup>4</sup> İlk kez, Yunanlı bir hekim ve filozof olan Hippocrates (M.Ö 460-370), epilepsinin doğa üstü bir hastalık olmadığı, kalıtılan beyin hastalığından kaynaklandığı, bu nedenle de doğa üstü yöntemlerle tedavi edilemeyeceği ve tıbbi tedavi yöntemlerinin uygulanması gerektiğini ileri sürmüştür.<sup>5,6</sup> Buna bağlı olarak tedavide ılık ve kuru iklimde yaşamak, egzersiz ve banyo, yüksek ses gibi tetikleyici uyarılardan kaçınmak gibi yöntemleri kullanmıştır. Yine Hippocrates ilk kez aç kalmanın, bedeni temizleyerek epilepsi nöbetleri üzerinde olumlu etkisi olduğunu iddia etmiştir. Ancak tıptaki bu nispeten akla yatkın bilimsel dönem uzun sürmemiş ve önceki inanışların hakim olduğu uzun bir tarihsel dönem başlamıştır.

<sup>1</sup> Prof. Dr., SBÜ İzmir Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD; SBÜ Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi EAH Çocuk Nörolojisi Bölümü, drunsalyilmaz@yahoo.com

Ülkemizde ise KD tedavisi 2010'lu yıllara kadar sadece birkaç merkezde ve çok az sayıda hastada uygulanabilmişken, 2013 yılından itibaren Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde multidisipliner bir şekilde uygulanmaya başlanmıştır. Böylece ülkemizde daha fazla hasta bu tedaviye ulaşabilmiş ve KD tedavisi yaygınlaşmaya başlamıştır. Ancak halen çok az sayıda merkezde yapılabiliyor olması nedeniyle bu tedaviyi uygulamak isteyen merkezlere yardımcı olmak amacıyla bu kitap hazırlanmıştır.

Ketojenik diyet tedavisi başlangıçta diğer antiepileptik ilaçlara cevap vermeyen hastalarda son seçenek olarak kullanılırken, son yıllarda daha erken dönemde kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle tuberoskleroz, West Sendromu, Lennox-Gastaut Sendromu gibi hastalıklarda bir veya iki antiepileptik ilaca cevap vermeyen hastalarda fazla vakit geçirmeden ikinci tercih olarak önerilmektedir.<sup>36</sup>

Ketojenik diyet tedavisi, 1990'lı yıllarda epilepside kullanımının yaygınlaşmasını takiben, son yıllarda pek çok epilepsi dışı nörolojik ve nörolojik olmayan hastalıklarda da kullanımı başlamıştır. Ketojenik diyet tedavisi halen başta epilepsi, epilepsinin eşlik ettiği ve etmediği nörolojik hastalıklar, santral sinir sistemi tümörleri başta olmak üzere neoplastik hastalıklar, diyabet, obezite ve psikiyatrik hastalıklar olmak üzere pek çok farklı hastalıklarda kullanılmaktadır.<sup>37,38</sup> 02 Mart 2021 tarihi itibarıyla klinik araştırmalar veri tabanında KD tedavisi ile ilgili 36'sı epilepsi, 35'i neoplastik hastalıklar üzerine olmak üzere kayıtlı 169 çalışma bulunmaktadır.<sup>39</sup> Araştırmaların bu kadar yoğun olması, önümüzdeki yıllarda KD tedavisi kullanım alanları ile ilgili daha fazla kanıta dayalı bilgi elde edebileceğimizi göstermektedir.

## KAYNAKLAR

1. 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
2. Sillanpää M, Schmidt D. Natural history of treated childhood-onset epilepsy: prospective, long-term population-based study. *Brain*. 2006;129(Pt 3):617-624. doi:10.1093/brain/awh726
3. Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol*. 2016;15(1):106-115. doi:10.1016/S1474-4422(15)00225-2
4. Gross RA. A brief history of epilepsy and its therapy in the western hemisphere. 1992;12:65-74.
5. Temkin O. The falling sickness: a history of epilepsy from the Greeks to the beginnings of modern neurology. 2nd edn. Johns Hopkins Press, Baltimore, MD, 1971.
6. Hippocrates(?), *The Sacred Disease*. In: G.E.R. Lloyd (Ed.), *Hippocratic Writings*, Penguin Books, Harmondsworth, 1978, pp. 237-251
7. Eadie MJ. Sir Charles Locock and potassium bromide. *J R Coll Physicians Edinb*. 2012;42(3):274-279. doi:10.4997/JRCPE.2012.317
8. Locock, C., Discussion of a paper by E.H. Sieveking: analysis of 52 cases of epilepsy observed by the author.

9. Yasiry Z, Shorvon SD. How phenobarbital revolutionized epilepsy therapy: the story of phenobarbital therapy in epilepsy in the last 100 years. *Epilepsia*. 2012;53 Suppl 8:26-39. doi:10.1111/epi.12026
10. Kim J. Clinical Neurophysiology Practice Ketogenic diet : Old treatment , new beginning. *Clin Neurophysiol Pract*. 2017;2:161-162. doi:10.1016/j.cnp.2017.07.001
11. Huisjen D. (2000) Today's parallel bible. Zondervan Corp., Grand Rapids, MI; Mark 9:14-29, 2306-2308.
12. Guelpa G, Marie A. (1911) La lutte contre l'épilepsie par la de' sintoxication et par la re'e'ducation alimentaire. *Rev Ther Medico-Chirurgicale* 78:8-13.
13. Höhn S, Dozières-puyravel B, Auvin S. Epilepsy & Behavior History of dietary treatment : Guelpa & Marie fi rst report of intermittent fasting for epilepsy in 1911. *Epilepsy Behav*. 2019;94:277-280. doi:10.1016/j.yebeh.2019.03.018
14. Freeman JM, Kelly MT, Freeman JB. (1994) The epilepsy diet treatment: an introduction to the ketogenic diet. Demos, New York.
15. Wilkinson JF. (1997) Look at me. *Smithsonian* 28:136-151.
16. Conklin HW. Cause and treatment of epilepsy. *J Am Osteopath Assoc*. 1922;26:11-14.
17. Geyelin HR. (1921) Fasting as a method for treating epilepsy. *Med Rec* 99:1037-1039.
18. Penfield W, Erickson TC. (1941) Epilepsy and cerebral localization: a study of the mechanism, treatment, and prevention of epileptic seizures. Charles C. Thomas, Baltimore. pp. 504-509.
19. Wheless JW. History of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2008 Nov;49 Suppl 8:3-5
20. Woodyatt RT. (1921) Objects and method of diet adjustment in diabetics. *Arch Intern Med* 28:125-141.
21. Gamble JL, Ross GS, Tisdall FF. The metabolism of fixed base during fasting. *J Biol Chem*. 1923;57:633-695.
22. Wilder RM. The effect of ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Bull*. 1921;2:307.
23. Peterman MG. (1925) The ketogenic diet in epilepsy. *JAMA* 84:1979-1983.
24. McQuarrie I, Keith HM. Epilepsy in children: relationship of variations in the degree of ketonuria to occurrence of convulsions in epileptic children on ketogenic diets. *Am J Dis Child*. 1927;34(6):1013-1029.
25. Livingston S. (1972) Comprehensive management of epilepsy in infancy, childhood and adolescence. Charles C. Thomas, Springfield, IL, pp. 378-405.
26. Wick JY. The history of benzodiazepines. *Consult Pharm J Am Soc Consult Pharm*. 2013;28(9):538-548. doi:10.4140/TCP.n.2013.538
27. Huttenlocher PR, Wilbourn AJ, Signore JM. Medium-chain triglycerides as a therapy for intractable childhood epilepsy. *Neurology*. 1971;21(11):1097-1103. doi:10.1212/wnl.21.11.1097
28. Schwartz RH, Eaton J, Bower BD, Aynsley-Green A. Ketogenic diets in the treatment of epilepsy: short-term clinical effects. *Dev Med Child Neurol*. 1989;31(2):145-151. doi:10.1111/j.1469-8749.1989.tb03972.x
29. Livingston S, Pauli LL, Pruce I. Ketogenic diet in the treatment of childhood epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 1977;19:833-834.
30. Kinsman SL, Vining EP, Quaskey SA, Mellits D, Freeman JM. Efficacy of the ketogenic diet for intractable seizure disorders: review of 58 cases. *Epilepsia*. 1992;33(6):1132-1136. doi:10.1111/j.1528-1157.1992.tb01770.x
31. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(6):500-506. doi:10.1016/S1474-4422(08)70092-9
32. Kossoff EH, Krauss GL, McGrogan JR, Freeman JM. Efficacy of the Atkins diet as therapy for intractable epilepsy. *Neurology*. 2003;61(12):1789-1791. doi:10.1212/01.wnl.0000098889.35155.72
33. Pfeifer HH, Thiele EA. Low-glycemic-index treatment: a liberalized ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy. *Neurology*. 2005;65(11):1810-1812. doi:10.1212/01.

wnl.0000187071.24292.9e

34. Muzykewicz DA, Lyczkowski DA, Memon N, Conant KD, Pfeifer HH, Thiele EA. Efficacy, safety, and tolerability of the low glycemic index treatment in pediatric epilepsy. *Epilepsia*. 2009;50(5):1118-1126. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01959.x
35. Kossoff EH, Dorward JL, Turner Z, Pyzik PL. Prospective study of the modified atkins diet in combination with a ketogenic liquid supplement during the initial month. *J Child Neurol*. 2011;26(2):147-151. doi:10.1177/0883073810375718
36. Rubenstein JE, Kossoff EH, Pyzik PL, Vining EPG. Experience in the Use of the Ketogenic Diet as Early Therapy. 2005:31-34.
37. Weber DD, Aminzadeh-Gohari S, Tulipan J, Catalano L, Feichtinger RG, Kofler B. Ketogenic diet in the treatment of cancer - Where do we stand? *Mol Metab*. 2020;33:102-121. doi:10.1016/j.molmet.2019.06.026
38. Verrotti A, Iapadre G, Pisano S, Coppola G. Ketogenic diet and childhood neurological disorders other than epilepsy: an overview. *Expert Rev Neurother*. 2017;17(5):461-473. doi:10.1080/14737175.2017.1260004
39. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?recrs=&cond=ketojenic+diet&term=&cntry=&state=&city=&dist=>. Eriřim:02.03.2021.