

Review

Effect of Ketogenic Diet in Treatment of Refractory Epilepsy

Athena Sharifi Razavi^{1*}, Nasim Tabrizi¹, Narges Karimi¹, Hamed Cheraghmakani¹

1. Department of Neurology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

*. Corresponding Author: E-mail: athena.sharifi@yahoo.com

(Received 3 February 2015; Accepted 13 May 2015)

Abstract

Epilepsy is a chronic disease with onset in infancy affecting 0.5-1% of the population. One third of the patients are refractory to antiepileptic drugs and they pose a challenge for the health care team. Ketogenic diet is an effective treatment for refractory epilepsy. The ketogenic diet is a very low carbohydrate, high fat, and low to adequate protein diet that includes some restriction of total calories ($\approx 75\%$ of age recommendations). The amount of protein is based on age requirement, carbohydrates are only 5 to 10 g/day, and the remaining calories come from fat. The ratio of fat to protein plus carbohydrate ranges from 2 : 1 to 4 : 1. The mechanism of the ketogenic diet is not well understood. Its benefit may be related to acidosis, ketosis, calorie restriction and decrease in blood glucose, dehydration, or increase in certain lipids. A ketogenic diet limits blood glucose, and produces ketone bodies from β -oxidation of lipids. Studies have explored changes in ketone bodies and/or glucose in the effects of the ketogenic diet, and glucose is increasingly implicated in neurological conditions. Some studies reveal that a ketogenic diet sensitizes glucose-based regulation of excitability via purinergic mechanisms in the hippocampus. Adverse effects of the ketogenic diet include constipation and worsening of reflux, acidosis, unexplained fatigue and renal calculi. The potential adverse effect of decreased growth is most likely to occur in the youngest children.

Keywords: Epilepsy, Treatment, Diet, Ketogenic.

J Clin Exc 2015; 3(2): 85-94 (Persian).

تأثیر رژیم غذایی کتوژنیک در درمان صرع مقاوم

آتنا شریفی رضوی^{۱*}، نسیم تبریزی^۱، نرگس کریمی^۱، حامد چراغمانی^۱

چکیده

صرع بیماری مزمنی است که می‌تواند از دوران شیرخوارگی شروع شود و شیوع آن حدود ۱-۰/۵ درصد جمعیت عمومی می‌باشد. یک سوم بیماران به درمان‌های دارویی ضد تشنج مقاوم هستند که منجر به ایجاد چالش در زمینه درمان و مراقبت‌های آنها می‌گردد. رژیم کتوژنیک درمان موثری برای موارد مقاوم به درمان است. رژیم کتوژنیک شامل یک رژیم غذایی با کربوهیدرات بسیار پایین، چربی بالا و پروتئین به میزان حداقل ضروری است و روی هم رفته میزان کالری دریافتی به حدود ۷۵ درصد مطلوب بر اساس سن کاهش می‌یابد. میزان پروتئین دریافتی بر اساس سن بیمار متفاوت است، کربوهیدرات به میزان ۱۰-۵ گرم در روز توصیه می‌شود و مابقی کالری مورد نیاز توسط چربی‌ها تامین می‌گردد. نسبت چربی به کربوهیدرات به اضافه پروتئین بین ۲ به ۱ تا ۴ به ۱ مناسب است. مکانیسم اثر رژیم کتوژنیک هنوز بخوبی شناخته نشده است. به نظر می‌رسد فواید آن مرتبط با اسیدوز، کتوز، محدودیت کالری و کاهش گلوکز خون باشد. رژیم کتوژنیک منجر به کاهش گلوکز خون و تولید اجسام کتون توسط بتا اکسیداسیون چربی‌ها می‌شود. برخی مطالعات نشان داده‌اند که رژیم کتوژنیک با مکانیسم پورینریژیک، تنظیم تحریک پذیری وابسته به گلوکز را در هیپوکامپ تحت تاثیر قرار می‌دهد. عوارض جانبی رژیم کتوژنیک شامل یبوست، تشدید ریفلاکس، اسیدوز، خستگی و سنگ کلیه می‌باشد. همچنین، از عوارض بالقوه آن می‌تواند کندی رشد در کودکان کوچکتر باشد.

واژه‌های کلیدی: صرع، درمان، رژیم، کتوژنیک.

مقدمه

رژیم کتوژنیک یک رژیم حاوی چربی بالا، کربوهیدرات پایین و پروتئین محدود شده است که از سال ۱۹۲۱ برای درمان بیماران با صرع مقاوم به درمان استفاده شده است (۸،۷،۶). استفاده از رژیم غذایی کتوژنیک اخیراً در سایر بیماری‌های نورولوژیک مانند پارکینسونیسم، آلزایمر و آمیوتروفیک لترال اسکلروزیس مورد توجه قرار گرفته است (۹).

صرع یکی از شایع‌ترین بیماری‌های نورولوژیک می‌باشد، حدود ۱ درصد از مردم کل جهان مبتلا به صرع فعال هستند (۱). بیشترین درمان‌های بکار رفته در صرع انواع داروهای ضد تشنج می‌باشند با این حال، ۳۰-۴۰ درصد بیماران صرعی تشنجاتی دارند که با داروهای ضد تشنج کنترل نمی‌گردد (۳،۲). در بیماران با صرع مقاوم به درمان که کاندید جراحی نیستند می‌توان از روش‌های دیگری از جمله تحریک عصبی و رژیم کتوژنیک استفاده نمود (۵،۴).

۱. گروه نورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.

* نویسنده مسئول: مازندران، ساری، بلوار پاسداران، مرکز آموزشی درمانی بوعلی ساری، بخش مغز و اعصاب.

E-mail: athena.sharifi@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۲/۲۳

تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۴/۱/۲۶

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۱۱/۱۴

رژیم غذایی باید برای هر شخص بصورت جداگانه و براساس وضعیت اجتماعی، اقتصادی و فرهنگ غذایی خانواده تنظیم گردد.

مکانیسم عملکرد

مکانیسم دقیق رژیم کتوژنیک علی‌رغم تحقیقات فراوان هنوز بطور کامل شناخته نشده است. بررسی‌هایی که بر روی مدل‌های حیوانی انجام شده مشخص نموده که مکانیسم آن از مکانیسم داروهای ضد تشنج متفاوت است.

رژیم کتوژنیک منجر به کاهش قندخون و تولید اجسام کتون در اثر بتا‌اکسیداسیون چربی می‌گردد. در مطالعه‌ای بر روی موش‌ها مشخص شده که تحریک‌پذیری هیپوکامپ با مکانیسم تنظیمی وابسته به گلوکز، کاهش می‌یابد (۱۱).

یکی از مکانیسم‌های مطرح شده افزایش استون و استواستات^۱ است. این مواد در مدل‌های حیوانی خاصیت ضد تشنجی داشته‌اند. همچنین در MRS^۲ مغز بیماران صرعی که پاسخ مناسبی به رژیم کتوژنیک داده‌اند، افزایش سطح استون مشخص شده است (۹).

مکانیسم دیگری که اخیراً مورد توجه قرار گرفته است، نقش اسیدهای چرب اشباع نشده است. پس از درمان با رژیم کتوژنیک سطح اسیدهای چرب اشباع نشده خاصی مانند آراشیدونیک اسید و دوکوزاهگزنوئیک اسید^۳، در سرم و مغز بالا می‌رود.

این مواد منجر به بیان پروتئین‌های خاصی در میتوکندری‌ها شده که باعث کاهش تولید انواع اکسیژن فعال می‌شود. با توجه به اینکه شرایط استرس اکسیداتیو می‌تواند مستعدکننده تشنج باشد، کاهش رادیکال‌های آزاد با مکانیسم ذکر شده می‌تواند از بروز تشنج جلوگیری کند (۱۲). کاپریک اسید^۴ نیز که جزء

با توجه به شیوع نسبتاً بالای انواع صرع مقاوم و مشکلات عدیده بوجود آورنده برای بیمار و خانواده بیمار، و از طرفی در دسترس نبودن، هزینه سنگین و عوارض ناشی از روش‌های جراحی، استفاده از یک روش آسان و کم هزینه مانند تغییر در رژیم غذایی می‌تواند یک روش جایگزین مفید باشد. لذا، این مطالعه با هدف بررسی میزان موفقیت رژیم غذایی کتوژنیک در درمان صرع مقاوم و همچنین توضیح محتویات، چگونگی استفاده و عوارض آن؛ صورت پذیرفت.

روش مطالعه

این مقاله مروری با استفاده از جستجو در بانک‌های علمی معتبر جهانی از جمله Science Direct, Scopus, PubMed و با در نظر گرفتن واژه‌های کلیدی Ketogenic, Diet Epilepsy و Treatment، از بین مقالات منتشر شده بین سال‌های ۲۰۱۵-۱۹۹۰ صورت پذیرفت. کلیه مطالعات کارآزمایی بالینی، مقطعی و مروری سیستماتیک که با مطالعه عنوان و خلاصه مقاله مرتبط با مطالعه حاضر بودند ارزیابی شدند. مقالات به زبان غیرانگلیسی از مطالعه حذف شدند. روی هم رفته ۸۹ مقاله با مشخصات فوق یافت شد و پس از مطالعه دقیق ۳۰ مقاله که طراحی مناسب و اطلاعات دقیق‌تر و مورد اعتمادتری داشتند جهت نگارش این مقاله مروری انتخاب شدند.

محتویات رژیم کتوژنیک

رژیم کتوژنیک کلاسیک محتوی نسبت ۴ به ۱ از چربی به هیدرات کربن به علاوه پروتئین می‌باشد و ۹۰ درصد کالری مورد نیاز در این رژیم از چربی تهیه می‌شود. نسبت‌های پائین‌تر مثل ۳ به ۱ نیز ممکن است مورد استفاده قرار گیرد بخصوص در کودکان کوچکتر. کل کالری مصرفی در روز به ۸۰-۹۰ درصد کالری مورد نیاز برای سن و جنس تقلیل می‌یابد. محدودیت مایعات برای کاهش عوارض، توصیه نمی‌شود (۱۰).

^۱-Acetoacetate

^۲- Magnetic Resonance Spectroscopy

^۳-Docosahexenoic Acid

^۴-Caproic Acid

اسیدهای چرب می‌باشد، در مطالعات حیوانی اثرات ضد تشنجی از خود نشان داده است (۱۴،۱۳).

مکانیسم دیگر مطرح شده بهبود انرژی‌رسانی به مغز با رژیم کتوزنیک است. افزایش ذخیره انرژی در مغز می‌تواند مقاومت به تشنج را افزایش دهد. در مطالعات انجام شده توسط SPECT در بیماران درمان شده با رژیم کتوزنیک بهبود متابولیسم انرژی مشخص شده است (۹).

یکی دیگر از مکانیسم‌های مشخص شده در مطالعات حیوانی، اثر نوروپروتکتیوی اجسام کتونی با افزایش تولید گابا می‌باشد (۱۵).

کارایی رژیم کتوزنیک

کارایی رژیم کتوزنیک از بسیاری از داروهای ضد تشنج بهتر است. عموماً، نیمی از بیمارانی که تحت درمان با رژیم کتوزنیک قرار می‌گیرند، حداقل ۵۰ درصد کاهش در فرکانس تشنج‌ها را تجربه می‌کنند (۹). در مطالعه‌ای Ghazavi و همکاران در سال ۲۰۱۴، ۴۰ کودک با صرع مقاوم را تحت درمان با رژیم کتوزنیک قرار دادند و بیش از ۵۰ درصد کاهش در فرکانس تشنجات را پس از ۳ ماه از درمان گزارش نمودند (۱۶).

Nei M و همکاران در همان سال تاثیر رژیم کتوزنیک را روی ۲۹ بیمار با تشنج مقاوم به درمان، بررسی نمودند، ۵۲ درصد بیماران کاهش فرکانس تشنج را تجربه کردند، ۳۱ درصد هیچگونه بهبودی نداشتند و در ۱۰ درصد افزایش فرکانس تشنج‌ها گزارش شد (۱۷).

در مطالعه Zhu DN و همکاران در سال ۲۰۱۴، ۲۰ بیمار با صرع مقاوم، رژیم کتوزنیک با روش شروع با روزه‌داری دریافت نمودند. ۶ بیمار (۳۰ درصد) عاری از تشنج شدند، ۱۳ بیمار (۶۵ درصد) کاهش فرکانس تشنجات داشتند و عوارض جانبی در کلیه افراد، خفیف بود (۱۸).

Li HF و همکاران در سال ۲۰۱۳ در یک متآنالیز اثر درمانی رژیم کتوزنیک را مورد بررسی قرار دادند.

از میان ۳۸ مطالعه بررسی شده، میزان موفقیت رژیم کتوزنیک در مطالعات گذشته نگر ۵۸/۴ درصد پس از ۳ ماه، ۴۲/۸ درصد پس از ۶ ماه و ۳۰/۱ درصد پس از ۱۲ ماه بود. در مطالعات آینده‌نگر این مقادیر به ترتیب ۵۳/۹، ۵۳/۲ و ۵۵ درصد، گزارش شد (۱۹).

Neal EG و همکاران اثر رژیم کتوزنیک را بر روی ۱۴۵ کودک با تشنج مقاوم به درمان بررسی کردند. ۷۳ نفر رژیم کتوزنیک دریافت کردند و ۷۲ نفر در گروه کنترل قرار گرفتند. پس از ۳ ماه فرکانس تشنج‌ها در ۳۸ درصد افراد گروه رژیم کتوزنیک بیش از ۵۰ درصد کاهش یافت در حالیکه در گروه کنترل این رقم تنها ۶ درصد بود (۲۰).

انتخاب بیماران مناسب

رژیم کتوزنیک باید برای تمامی بیماران با صرع مقاوم که به ۲ یا ۳ داروی ضد تشنج مناسب، پاسخ نداده‌اند، مدنظر قرار گیرد (۲۱). بعضی از سندرم‌های صرعی پاسخ مناسبی به رژیم کتوزنیک می‌دهند مانند: اسپاسم شیرخواران، صرع میوکلونیک آستاتیک و سندرم دراوت^۵ (۲۲،۲۳).

در بعضی از مراکز حتی از رژیم کتوزنیک به عنوان درمان خط اول در اسپاسم شیرخواران، استفاده می‌شود. در کمبود گلوکز ترانسپورتر^۶ و کمبود پیرووات دهیدروژناز، رژیم کتوزنیک درمان انتخابی است. سایر بیماری‌هایی که از رژیم کتوزنیک سود می‌برند شامل سندرم رت^۷، توبروس اسکروز و لافورا بادی^۸ می‌باشد (۲۴). در سندرم وست مقاوم به ACTH نیز می‌توان از رژیم کتوزنیک سود برد (۲۵).

در بعضی موارد نیز استفاده از رژیم کتوزنیک ممنوع می‌باشد مانند: نقایص اکسیداسیون اسیدهای چرب، کمبود پیرووات کربوکسیلاز، کمبود اولیه

⁵-Dravet

⁶-Glucose Transporter-1

⁷-Rett

⁸-Lafora Body

امکان آماده‌سازی بیمار و خانواده‌اش را فراهم می‌کند؛ می‌باشد (۲۶).

معایب این روش شامل استرس روانی، احتمال هایپوگلیسمی و دهیدراتاسیون، هزینه بستری در بیمارستان و آزمایش خون‌های متعدد، است.

شروع بدون روزه‌داری: این روش نیز به اندازه روش اول موثر است. در روش بدون روزه‌داری، رژیم کتوژنیک به تدریج شروع می‌شود. ابتدا کالری کلی با نسبت ۱ به ۱ از چربی تقسیم بر کربوهیدرات به علاوه پروتئین شروع شده و به تدریج این نسبت به ۲ به ۱، ۳ به ۱ و نهایتاً ۴ به ۱ تغییر می‌یابد. در این روش احتمال کاهش وزن، هایپوگلیسمی، نیاز به درمان اسیدوز و دهیدراتاسیون کمتر است.

عدم نیاز به بستری شدن جهت شروع رژیم کتوژنیک نیز از مزایای دیگر روش شروع بدون روزه داری می‌باشد (۹).

عوارض رژیم کتوژنیک

مانند سایر روشهای درمان ضد تشنج، رژیم کتوژنیک نیز دارای عوارضی می‌باشد که ممکن است در طی شروع یا در طی درمان نگهدارنده، ایجاد گردد. دهیدراتاسیون ممکن است در زمان شروع ایجاد شود، لذا، محدودیت در مصرف مایعات نباید اعمال گردد. هایپوگلیسمی نیز از عوارض دیگر در طی شروع درمان است. استفراغ نیز از عوارض مراحل اولیه محسوب می‌گردد. یبوست یکی از شایع‌ترین عوارض فاز نگهدارنده است. افزایش فیبر در رژیم غذایی و با استفاده از لاکتولوز می‌توان یبوست را کاهش داد (۲۱). رژیم حاوی چربی بالا می‌تواند ریفلاکس گاسترواژوفازیال را تشدید نماید.

با توجه به اینکه میزان بعضی از ویتامین‌ها و ریزمغذی‌ها در رژیم کتوژنیک کم می‌باشد درمان با مکمل‌ها از جمله منیزیم، روی، سلنیوم، ویتامین D و

کارنتین، پورفیری و بسیاری از بیماری‌های میتوکندریال. همچنین، احتمال پاسخ دادن به رژیم کتوژنیک در بیماران با صرع‌های فوکال کمتر است (۹).

آماده‌سازی قبل از شروع رژیم

پس از کاندید کردن بیمار برای رژیم کتوژنیک، باید مشاوره با خانواده بیمار برای آمادگی شروع رژیم صورت پذیرد. خطاهای مادرزادی متابولیسم باید قبل از شروع رژیم غربالگری شوند. پارامترهای رشد در کودکان باید بررسی شوند. سپس متخصص تغذیه میزان کالری روزانه مورد نیاز را محاسبه کرده و رژیم را براساس عادات غذایی خانواده تنظیم می‌نماید. در صورتیکه بیمار از کورتیکواستروئید استفاده می‌کند، باید حداقل ۱ هفته قبل از شروع رژیم کتوژنیک، قطع گردد. ارزیابی‌های پایه‌ای از جمله آزمایشات هموگرام، الکترولیت‌های سرم، کلسیم، فسفات، تست‌های عملکرد کبد و کلیه، پروفایل چربی‌ها و نسبت کلسیم به کراتینین ادرار؛ ضروری می‌باشند (۹).

شروع رژیم

رژیم کتوژنیک را می‌توان به ۲ صورت شروع با روزه‌داری و بدون روزه‌داری، آغاز نمود (۶).

شروع با روزه‌داری: در این روش بیمار پس از بستری ناشتا مانده و بجز آب، غذایی مصرف نمی‌کند، قندخون بیمار هر ۶ ساعت چک می‌شود. در صورت گلوکز ۴۰-۲۵ بدون علائم هایپوگلیسمی، نیاز به درمان ندارد. ناشتایی به مدت ۳۶ ساعت یا تا زمان مثبت شدن کتون ادرار، ادامه می‌یابد. در روز اول شروع تغذیه بیمار یک سوم کالری در نظر گرفته شده را دریافت می‌کند. در روز دوم، بیمار دو سوم کالری و در روز سوم کل کالری را دریافت می‌کند. در روز پنجم بیمار قابل ترخیص است. مزایای روش شروع با روزه‌داری، زمان سریعتر برای ایجاد کتوز، امکان بهتر غربالگری اختلالات متابولیک زمینه‌ای و بستری در بیمارستان که

ویتامین های گروه B؛ می تواند از کمبود این مواد جلوگیری کند (۲۴).

مشکلات رشدی از جمله کاهش وزن و قد، در کودکانی که بصورت طولانی مدت تحت درمان با رژیم کتوژنیک بوده اند، گزارش شده است. کاهش دانسیته استخوانی نیز یکی دیگر از عوارض رژیم کتوژنیک می باشد (۲۷).

سنگ کلیه در ۱۰-۳ درصد بیماران رخ می دهد و با هیدراتاسیون مناسب و پرهیز از داروهای ایجاد کننده سنگ کلیه، می توان این عارضه را کاهش داد. اندازه گیری دوره ای نسبت کلسیم به کراتینین ادرار برای غربالگری احتمال ایجاد سنگ کلیه، بکار می رود (۲۸). استفاده از سیترات پتاسیم خوراکی می تواند شیوع سنگ کلیه را کاهش دهد (۲۹).

افزایش کلسترول و تری گلیسیرید، بخصوص در ۶ ماه اول شروع درمان ممکن است، رخ دهد. آریتمی قلبی و طولانی شدت فاصله QT نیز از عوارض نادر رژیم کتوژنیک می باشند (۹).

پیگیری و ارزیابی بیماران

بیماران پس از شروع درمان باید ماهانه تا ۳ ماه و سپس هر ۶-۳ ماه ویزیت شوند. داروهای ضد تشنج در طی شروع رژیم ادامه می یابند، در صورتیکه تشنجات کاملاً قطع شدند یا فرکانس آنها به طور قابل توجهی کاهش پیدا کرد، داروی ضد تشنج به تدریج قطع می گردد (۲۱).

در طی هر ویزیت باید پارامترهای رشد در کودکان بررسی شود؛ تست های خونی و تست ادرار باید هر ۶ ماه تکرار شوند.

قطع رژیم

برای ارزیابی اثربخشی، رژیم کتوژنیک باید حداقل به مدت ۳ ماه ادامه یابد. در صورت کاهش تشنجات به میزان بیشتر از ۵۰ درصد، رژیم بهتر است

حداقل به مدت ۲ سال ادامه یابد. در بیماری که سالها تحت درمان رژیم کتوژنیک بوده می توان رژیم را بصورت ناگهانی و یا بتدریج قطع نمود. در صورت عود تشنجات پس از قطع رژیم، بهتر است رژیم دوباره شروع شده یا داروی ضد تشنج برای بیمار تجویز نمود (۹).

نتیجه گیری

رژیم کتوژنیک یک روش موثر و قابل تحمل، با شروع اثر سریع در موارد صرع مقاوم به درمان است؛ بخصوص در مواردی که کاندید جراحی نمی باشند. این رژیم با مکانیسم های متفاوت در درمان انواع تشنجات و سندرم های صرعی موثر است (۳۰). کارایی رژیم کتوژنیک از بسیاری از داروهای ضد تشنج بهتر است. عموماً، نیمی از بیمارانی که تحت درمان با رژیم کتوژنیک قرار می گیرند، حداقل ۵۰ درصد کاهش در فرکانس تشنجات را تجربه می کنند. عوارض این رژیم اندک و شامل یبوست، تشدید ریفلاکس، اسیدوز، خستگی و سنگ کلیه می باشد. همچنین، از عوارض بالقوه آن می تواند کندی رشد در کودکان کوچکتر باشد.

در نتیجه، افزایش آگاهی پزشکان و کارشناسان تغذیه از موارد استفاده رژیم کتوژنیک، چگونگی استفاده، عوارض بالقوه و چگونگی پیگیری بیماران؛ ضروری بوده و می تواند گام مفیدی در درمان صرع مقاوم به درمان محسوب گردد.

References

1. Engel J Jr. Approaches to refractory epilepsy. *Ann Indian Acad Neurol*. 2014 Mar;17(Suppl 1):12-17.
2. Kobau R, Zahran H, Thurman DJ, Zack MM, Henry TR, Schachter SC, et al. Epilepsy surveillance among adults-19 states, Behavioral Risk Factor Surveillance System, 2005. *MMWR Surveill Summ*. 2008;57:1-20.
3. Lauritzen F, Eid T, Bergersen LH. Monocarboxylate transporters in temporal lobe epilepsy: roles of lactate and ketogenic diet. *Brain Struct Funct*. 2015 Jan;220(1):1-12.
4. Banerjee TK, Das SK. Refractory epilepsy. *J Assoc Physicians India*. 2013 Aug;61(8 Suppl):52-54.
5. López González FJ, Rodríguez Osorio X, Gil-Nagel Rein A, Carreño Martínez M, Serratos Fernández J, Villanueva Haba V, et al. Drug-resistant epilepsy: Definition and treatment alternatives. *Neurologia*. 2014 Jun 26. pii: S0213-4853(14)00120-0.
6. Sinha SR, Kossoff EH. The ketogenic diet. *Neurologist*. 2005 May;11(3):161-170.
7. Parakh M, Katewa V. Non-pharmacologic management of epilepsy. *Indian J Pediatr*. 2014 Oct;81(10):1073-1080.
8. Levy RG, Cooper PN, Giri P. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Mar 14;3:CD001903. doi: 10.1002/14651858.
9. Sharma S, Jain P. The ketogenic diet and other dietary treatments for refractory epilepsy in children. *Ann Indian Acad Neurol*. 2014 Jul-Sep;17(3): 253-258.
10. Suo C, Liao J, Lu X, Fang K, Hu Y, Chen L, et al. Efficacy and safety of the ketogenic diet in Chinese children. *Seizure*. 2013 Apr;22(3):174-178.
11. Kawamura M Jr, Ruskin DN, Geiger JD, Boison D, Masino SA. Ketogenic diet sensitizes glucose control of hippocampal excitability. *J Lipid Res*. 2014 Nov;55(11):2254-2260.
12. Sullivan PG, Rippey NA, Dorenbos K, Concepcion RC, Agarwal AK, Rho JM. The ketogenic diet increases mitochondrial uncoupling protein levels and activity. *Ann Neurol*. 2004 Apr;55(4):576-580.
13. Wlaź P, Socala K, Nieoczym D, Zarnowski T, Zarnowska I, Czuczwar SJ, et al. Acute anticonvulsant effects of capric acid in seizure tests in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2015 Mar 3;57:110-116.
14. Socala K, Nieoczym D, Pieróg M, Wlaź P. Role of the adenosine system and glucose restriction in the acute anticonvulsant effect of caprylic acid in the 6Hz psychomotor seizure test in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2015 Mar 3;57:44-51.
15. Zhang Y, Zhang S, Marin-Valencia I, Puchowicz MA. Decreased carbon shunting from glucose toward oxidative metabolism in diet-induced ketotic rat brain. *J Neurochem*. 2015 Feb;132(3):301-312.
16. Ghazavi A, Tonekaboni SH, Karimzadeh P, Nikibakhsh AA, Khajeh A, Fayyazi A. The Ketogenic and Atkins Diets Effect on Intractable Epilepsy: A Comparison. *Iran J Child Neurol*. 2014 Summer;8(3): 12-17.
17. Nei M, Ngo L, Sirven JI, Sperling MR. Ketogenic diet in adolescents and adults with epilepsy. *Seizure*. 2014 Jun;23(6):439-442.
18. Zhu DN, Xie MM, Wang JH, Wang J, Ma DY, Sun L, et al. Therapeutic effect of ketogenic diet for refractory epilepsy in children: a prospective observational study. *Zhongguo Dang Dai ErKeZaZhi*. 2014 May;16(5):513-517.
19. Li HF, Zou Y, Ding G. Therapeutic Success of the Ketogenic Diet as a Treatment Option for Epilepsy: a Meta-analysis. *Iran J Pediatr*. 2013 Dec;23(6):613-620.
20. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008 Jun;7(6):500-506.
21. Hsieh DT, Pfeifer HH, Thiele EA. Dietary management of epilepsy. *Am Fam Physician*. 2012 Dec 1;86(11):1000-1001.
22. Imai K, Ishihara E, Ikeda H. Dietary therapy of epilepsy. *Nihon Rinsho*. 2014 May;72(5):875-880.

23. Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer E, Mühlebner A, Gröppel G, Reiter-Fink E, et al. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet in Dravet syndrome - Comparison with various standard antiepileptic drug regimen. *Epilepsy Res.* 2015 Jan;109:81-89.
24. Kossoff EH, Hartman AL. Ketogenic diets: new advances for metabolism-based therapies. *Curr Opin Neurol.* 2012 Apr;25(2):173-8.
25. Hirano Y, Oguni H, Shiota M, Nishikawa A, Osawa M. Ketogenic diet therapy can improve ACTH-resistant West syndrome in Japan. *Brain Dev.* 2015 Jan;37(1):18-22.
26. Rogovik AL, Goldman RD. Ketogenic diet for treatment of epilepsy. *Can Fam Physician.* 2010 Jun;56(6):540-542.
27. Vestergaard P. Effects of Antiepileptic Drugs on Bone Health and Growth Potential in Children with Epilepsy. *Paediatr Drugs.* 2015 Apr;17(2):141-150.
28. Choi JN, Song JE, Shin JI, Kim HD, Kim MJ, Lee JS. Renal stone associated with the ketogenic diet in a 5-year old girl with intractable epilepsy. *Yonsei Med J.* 2010 May;51(3):457-459.
29. Hallböök T, Sjölander A, Åmark P, Miranda M, Bjurulf B, Dahlin M. Effectiveness of the ketogenic diet used to treat resistant childhood epilepsy in Scandinavia. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015 Jan;19(1):29-36.
30. 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 May;50(5):1118-26.

سوالات

۱- در رژیم کتوژنیک کلاسیک نسبت چربی به هیدرات کربن به علاوه پروتئین، به چه میزان است؟

الف) ۴ به ۱

ب) ۲ به ۱

ج) ۱ به ۱

د) ۱ به ۲

۲- کدامیک از انواع تشنج پاسخ مناسبی به رژیم کتوژنیک نمی‌دهد؟

الف) اسپاسم شیرخواران

ب) صرع فوکال

ج) صرع میوکلونیک

د) سندرم دراوت

۳- در کدام بیماری زیر رژیم کتوژنیک درمان انتخابی تشنج محسوب می‌گردد؟

الف) لافورا بادی

ب) سندرم رت

ج) سندرم دراوت

د) کمبود پیرووات دهیدروژناز

۴- در کدام بیماری زیر استفاده از رژیم کتوژنیک ممنوع است؟

الف) پورفیری

ب) توبروس اسکروز

ج) سندرم وست

د) لافورا بادی

۵- کدام عارضه زیر ممکن است در شروع رژیم کتوژنیک ایجاد شود؟

الف) سنگ کلیه

ب) درد کولیکی شکم

ج) دهیدراتاسیون

د) سنگ کیسه صفرا

۶- کدامیک از موارد زیر از عوارض رژیم کتوژنیک محسوب نمی‌شود؟

الف) سنگ کلیه

ب) یبوست

ج) کاهش دانسیته استخوانی

د) نارسایی کبدی

۷- قبل از شروع رژیم کتوزنیک انجام کدامیک از آزمایشات زیر، ضروری نیست؟

الف) الکتrolیت‌های سرم

ب) آلکالن فسفاتاز

ج) کلسیم سرم

د) کراتینین

۸- علاوه بر تشنج، استفاده از رژیم کتوزنیک در کدام بیماری زیر موثر شناخته شده است؟

الف) سارکوئیدوز

ب) پورقیری

ج) آلزایمر

د) بیماریهای میتوکندریال

۹- کالری محاسبه شده در رژیم کتوزنیک، چند درصد کل کالری مورد نیاز بر اساس سن و جنس است؟

الف) ۱۰۰-۱۵۰

ب) ۸۰-۹۰

ج) ۴۰-۵۰

د) ۶۰-۷۰

۱۰- کدام مورد جزء مکانسیم‌های احتمالی اثرات ضد تشنجی رژیم کتوزنیک نمی‌باشد؟

الف) کاهش تحریک پذیری هیپوکامپ

ب) افزایش استون در مغز

ج) کاهش تولید رادیکال‌های آزاد

د) کاهش تولید گابا