

## تاثیر رژیم کتوزیک بر صرع مقاوم کودکان

محمد برزگر: گروه کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط

E-mail: mm\_barzegar@yahoo.com

علیرضا استاد رحیمی: گروه تغذیه، دانشکده بهداشت و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز  
شکوفه اسلامپور: مرکز آموزشی درمانی کودکان  
شهلا شهبازی: مرکز آموزشی درمانی کودکان

دریافت: ۸۷/۱/۳۱، پذیرش: ۸۷/۱۰/۴

### چکیده

**زمینه و اهداف:** رژیم کتوزیک متشکل از چربی زیاد با پروتئین و کربوهیدرات کم، برای صرع مقاوم کودکان به کار برده می شود. این مطالعه به منظور تعیین اثر رژیم کتوزیک در صرع مقاوم به درمان دارویی کودکان انجام شده است.

**روش و بررسی:** از سال ۱۳۸۱ لغایت ۱۳۸۵، چهل و سه کودک در حیطه سنی ۲ تا ۱۴ سال با صرع مقاوم تحت درمان رژیم کتوزیک قرار گرفته و بصورت آینده نگر پیگیری شدند. میزان پاسخ به درمان (کاهش بیش از ۵۰ درصد در حملات تشنجی)، میزان تحمل رژیم کتوزیک و عوارض جانبی آن بررسی شد.

**یافته ها:** تعداد ۴۳ کودک با میانگین سنی ۵/۸ سال، که علیرغم مصرف متوسط ۶/۶ قلم داروی ضد صرع، به طور متوسط هر ماه ۳۰ حمله تشنجی داشتند تحت درمان رژیم کتوزیک قرار گرفتند. میانگین مدت رژیم حدود ۱۱ ماه (حیطه ۳ هفته تا ۳۰ ماه) بود.

در ماه اول ۹۳٪، ماه سوم ۷۴٪، ماه ششم ۵۱٪ و ماه دوازدهم ۴۰٪ و حدود ۳۵٪ بیماران بیش از یکسال رژیم را ادامه دادند. در ماه اول ۷۷٪، ماه سوم ۶۵٪، ماه ششم ۴۴٪ و ماه دوازدهم ۳۵٪ بیماران، کاهش بیش از ۵۰ درصد در حملات تشنج داشتند. ارتباط آماری معنی داری بین سن، جنس، اتیولوژی، تیپ تشنج و تاثیر رژیم کتوزیک وجود نداشت.

تفاوت آماری معنی داری بین افزایش ارقام دارویی ضد تشنج قبل از شروع رژیم و عدم پاسخ به درمان در ماه دوازدهم وجود داشت ( $P=0/007$ ). بین تعداد حملات تشنج قبل از دریافت رژیم و میزان پاسخگویی در ماه دوازدهم درمان، رابطه معنی داری وجود داشت ( $P=0/041$ ). اکثر عوارض خفیف و گذرا بوده ولی در ۶ بیمار (۱۴ درصد) منجر به قطع رژیم شد.

**نتیجه گیری:** رژیم کتوزیک یک روش درمانی جایگزین برای صرع مقاوم کودکان در نظر گرفته شود.

**کلید واژه ها:** صرع مقاوم، رژیم کتوزیک، اثر بخشی.

### مقدمه

در صورتی که حملات تشنج بدون عامل برانگیزنده، دو بار یا بیشتر تکرار شوند، صرع تلقی می شوند (۱). خوشبختانه اکثر موارد حملات تشنجی با مصرف داروهای ضد تشنج بخوبی کنترل می شوند، معهذرا در ۳۰-۱۰ درصد موارد علیرغم استفاده از داروهای ضد تشنج، این حملات کنترل نشده و ادامه می یابند (۲). اکثر مولفین به مواردی از صرع که با وجود استفاده از دو داروی ضد تشنجی به صورت منفرد یا تاوام حداقل به مدت ۶ ماه به طور مطلوب کنترل نشود، صرع مقاوم اطلاق می نمایند (۳). علیرغم عرضه داروهای ضد صرع جدید در طی دو دهه گذشته، هنوز درصد قابل توجهی از موارد صرع به این داروها نیز پاسخ

نمیدهند. نتایج مطالعات متعدد دلالت بر این دارد که در صورتی که حملات تشنجی به دو نوع داروی ضد تشنج پاسخ نداده باشد، شانس پاسخ آن با داروهای ضد تشنجی بعدی بطور بارزی کاهش می یابد (۴-۵). رویکردهای غیر دارویی برای درمان صرع مقاوم، شامل استفاده از درمان جراحی صرع، استفاده از تحریک عصب واگ و استفاده از رژیم کتوزیک می باشند.

رژیم کتوزیک متشکل از چربی زیاد با محدودیت پروتئین و کربوهیدرات می باشد، که ضمن تامین کالری و پروتئین کافی برای رشد نرمال، یک وضعیت کتوزیس مزمن ایجاد می کند. در شرایط معمولی، مغز اغلب انرژی خود را از طریق متابولیسم گلوکز تامین

صرع مقاوم در بخش اعصاب مرکز آموزشی و درمانی کودکان تبریز انجام شده است.

### مواد و روش ها

در یک مطالعه مداخله ای، کودکان با صرع مقاوم باحائزبودن شرایط زیر: محدوده سنی ۱۵-۲ سال، تشنجات بیمار با استفاده از حداقل دوداروی ضد تشنجی حداقل به مدت ۶ ماه، کنترل نشده باشد، بیمار حداقل یک حمله تشنج در هفته داشته باشد و اختلال مزمن نظیر بیماری کبدی، دیابت و بیماری نورولوژی پیشرونده نداشته باشد، بصورت تصادفی توسط متخصص اعصاب کودکان انتخاب و وارد مطالعه می شدند.

روز قبل از بستری مصاحبه با والدین و یا مراقبین اصلی کودک درمورد رژیم کتوژنیک توسط کارشناس تغذیه و کارشناس ارشد پرستاری برای اطمینان از آموزش پذیری و پذیرش خانواده و کودک بعمل می آمد. در صورت اطمینان از آموزش پذیری، کودک بستری می شد. اطلاعات دموگرافیک، وزن، قد، دور سر و جزئیات تاریخچه تشنج، وضعیت تکاملی کودک و نتایج معاینه کامل عصبی در پرسشنامه پایه جمع آوری می گردید.

آزمایشات BUN، CBC، کراتی نین، کلسترول، تری گلیسرید، اسید اوریک، آنزیمهای کبدی، آنالیز و کشت ادرار در روز اول بستری و بصورت دوره ای در ماه سوم، ششم و دوازدهم انجام می شد. نوار مغزی و سونوگرافی کلیه ها و مجاری ادراری از نظر سنگ های ادراری روزاول بستری و ماه ششم و دوازدهم بعمل می آمد. تیپ رژیم کتوژنیک اعمال شده در این مطالعه نوع کلاسیک رژیم کتوژنیک، جان هاپکینز بود، که در این رژیم به ازاء هر ۴ گرم چربی یک گرم کربوهیدرات و پروتئین (نسبت ۴ به ۱) استفاده می شود (۱۶). رژیم کتوژنیک با دوره ناشتایی با آب شروع می شد. در طی مرحله رژیم آب، به بیمار ۶۰۰-۸۰۰ میلی لیتر (۶۵ میلی لیتر بازای هر کیلو گرم) در روز، مایعات فاقد قندو کالری داده می شد. قند خون و کتون ادرار هر ۱۲ ساعت اندازه گیری و ثبت می شد. در صورت بروز هیپوگلیسمی به بیمار ۴۰ سی سی آب پر تغال داده می شد. مدت رژیم آب ۷۲-۴۸ ساعت طول می کشید. در صورتی که کتون ادرار به ۳ یا ۴ مثبت می رسید و یا کودک ۱۰ درصد وزن روز بستری را از دست میداد، رژیم غذایی شروع می شد. با توجه به وزن کودک میزان کالری ۷۵-۷۰ کیلوکالری برای هر کیلوگرم وزن بدن محاسبه و به نسبت ۴ از چربی و ۱ از پروتئین بعلاوه کربوهیدرات، میزان کل کالری لازم حساب می شد. در روز اول یک وعده، روز دوم دو وعده و روز سوم سه وعده غذا به کودک داده می شد. فاصله مصرف سه وعده غذای روزانه نسبتا مساوی و در فواصل غذا به کودک آب و چای بدون کربوهیدرات داده می شد. در دوره نگهدارنده رژیم، روزانه ۸۰۰-۱۲۰۰ میلی لیتر آب داده می شد. در طی بستری به والدین در مورد نحوه تهیه غذا و اندازه گیری کتون ادرار در منزل آموزش داده می شد. در صورتی که کودک رژیم را در طی بستری

می کند، ولی تحت شرایط خاصی نظیر ناشتایی، اجسام کتون، بتاهدروکسی بوتیرات و آستو استات نیز می توانند بعنوان منبع انرژی مغز مورد استفاده قرار گیرند (۶).

در رژیم کتوژنیک منبع عمده انرژی مغز از گلوکز به چربی تغییر می یابد. توانایی کودکان برای ایجاد کتوزیس ۵-۴ برابر بیشتر از بالغین می باشد (۷). علیرغم استفاده طولانی از رژیم کتوژنیک برای صرع مقاوم و احراز تاثیر آن در کنترل حملات تشنج، مکانیسم دقیق اثر آن بطور کامل و واضح شناخته نشده است. معهدا مطالعات در مدل های حیوانی و شواهد بدست آمده از بیماران دلالت بر این دارد که کتوزیس ایجاد شده برای کنترل حملات ضروری، ولی کافی نیست، و احتمالا مکانیسم های دیگری نظیر: تحریک سیستم مهاری گابا، تعدیل آستانه تشنج به واسطه اسیدوزیس همراه با کتوزیس و اثر تثبیت کنندگی مستقیم کتون بادیها روی سیستم عصبی نیز دخیل می باشند (۸).

رژیم کتوژنیک در دهه های ۳۰-۱۹۲۰ بطور وسیعی برای درمان صرع مقاوم مورد استفاده قرار گرفت (۹). با عرضه داروهای ضد صرعی جدید، به مدت چند دهه استفاده گسترده از آن به فراموشی سپرده شد. با وجود عرضه داروهای ضد تشنج بیشتر، میزان صرع مقاوم به دارو بطور قابل ملاحظه ای کاهش نیافت. فلذا مجددا از دهه ۱۹۹۰ استفاده از این رژیم برای صرع مقاوم مورد توجه قرار گرفته، و در حال حاضر در بیش از ۴۱ کشور مورد استفاده است (۱۰). این رژیم از سال ۱۳۷۹ در مرکز آموزشی درمانی کودکان، به کار برده می شود. میزان موفقیت این رژیم در درمان صرع مقاوم، در مطالعات مختلف، متفاوت گزارش شده است. در بررسی لیونگستون در ۷۵-۶۰ درصد کودکان حملات تشنج، بیش از ۵۰ درصد کاهش داشته است (۱۱). در یک مطالعه آینده نگر توسط Freeman در ۱۵۰ کودک با صرع مقاوم، میزان پاسخ (کاهش بیش از ۵۰ درصد در حملات تشنج) در ۴۴ درصد بیماران گزارش شده است (۱۲). در چندین مطالعه دیگر میزان پاسخ ۳۳-۴۴ درصد گزارش شده است (۱۳-۱۴).

عوارض جدی کمی در این رژیم گزارش شده، عوارض زودرس در شروع رژیم شامل دزهیدراتاسیون، هیپوگلیسمی، تهوع، استفراغ و بی اشتهایی، اغلب گذرا هستند. عوارض دیررس شامل سنگهای کلیوی، عفونت های ادراری، هیپراوریسمی و هیپرکلسترولمی، کاهش شدید وزن، هیپوپروتئینی و یبوست می باشند (۱۵). از درمانهای جایگزین برای صرع مقاوم شامل جراحی صرع و تحریک عصب واگ در حال حاضر در کشور ما رایج نمی باشند. استفاده از رژیم کتوژنیک با توجه به قابل اجرا بودن و هزینه پایین آن (در مقایسه با داروهای ضد صرعی جدید) یک جایگزین مناسب برای موارد صرع مقاوم کودکان می باشد. با توجه به اینکه بخش اعصاب مرکز آموزشی درمانی کودکان تبریز در حال حاضر تنها بخش فوق تخصصی اعصاب کودکان در شمال غرب کشور می باشد، اکثر موارد صرع مقاوم به این مرکز ارجاع می شوند. این مطالعه به منظور تعیین میزان تاثیر و ایمن بودن رژیم کتوژنیک برای

### یافته ها

از فروردین ۱۳۸۱ لغایت اسفند ۱۳۸۵، پنجاه کودک با صرع مقاوم حائز شرایط بستری شدند. هفت بیمار بعلت قطع رژیم در طی دو هفته اول شروع آن، از مطالعه حذف و ۴۳ بیمار در تجزیه و تحلیل نهایی لحاظ گردیدند. بیست و پنج بیمار (۵۸/۱ درصد) مذکر و هیجده بیمار (۴۱/۹ درصد) مونث بودند. میانگین سن شروع تشنج در بیماران  $2 \pm 1/77$  سالگی (محدوده نوزادی تا ۱۰ سالگی) بود. میانگین سنی کودکان در شروع رژیم  $4 \pm 3/8$  سالگی (محدوده ۲ تا ۱۴ سالگی) بود. ۶۲/۸ درصد بیماران در شروع رژیم ۵ سال یا کمتر داشتند. میانگین دفعات حمله تشنجی در بیماران  $54/7 \pm 31/2$  بار در ماه (محدوده ۴ تا ۳۰۰) بود، حدود ۵۰ درصد بیماران بیش از ده حمله در ماه داشتند. حدود ۷۸ درصد بیماران بیش از یک نوع حمله تشنجی داشتند. بطور متوسط هر بیمار  $1/9 \pm 6/6$  قلم داروی ضد تشنج قبل از رژیم کتوزنیک تجربه کرده بود (محدوده ۴ تا ۱۲ قلم)، حدود ۷۰ درصد بیماران ۶ قلم یا بیشتر امتحان کرده بودند. از نظر اتیولوژی تشنج: ۷ مورد (۱۶/۳ درصد) ایدیوپاتیک، ۱۷ مورد (۳۹/۵ درصد) کریپتوزنیک و ۱۹ مورد (۴۴/۲ درصد) سمپتوماتیک بودند. میانگین طول مدت رژیم کتوزنیک  $9/4 \pm 10/9$  ماه (محدوده ۳ هفته تا ۳۰ ماه) بود. پانزده بیمار (۳۴/۹ درصد) بیش از یکسال رژیم را ادامه دادند. وضعیت تداوم رژیم و پاسخگویی تشنجات بیمار در پیگیری های متوالی در جدول ۱ نشان داده شده است. ارتباط آماری معنی داری بین میزان پاسخگویی به رژیم کتوزنیک و جنس، سن، اتیولوژی و تیپ تشنج بیمار وجود نداشت. تفاوت آماری معنی داری بین افزایش اقلام دارویی ضد تشنج قبل از شروع رژیم و عدم پاسخ به درمان وجود داشت. بیمارانی که ۵ قلم یا کمتر داروی ضد تشنج قبل از شروع رژیم امتحان کرده بودند، شانس بیشتری برای کنترل تشنج در ماه ششم ( $P=0/05$ ) و ماه دوازدهم ( $P=0/007$ ) داشتند. بین تعداد حملات تشنجی قبل از دریافت رژیم و میزان پاسخگویی رابطه آماری معنی دار وجود داشت. در بیمارانی که ۱۰ بار یا بیشتر حمله تشنجی در ماه داشتند با اختلاف معنی داری در ماه ششم ( $P=0/014$ ) و ماه دوازدهم ( $P=0/041$ ) حملات تشنج بهتر کنترل شده بود. صرف نظر از وضعیت کنترل تشنج، اکثر والدین از بهبود رفتار و عملکرد شناختی کودکان در طی رژیم کتوزنیک ابراز رضایت می کردند (ارزیابی روان شناختی انجام نشد).

بیمارستان تحمل می نمود، بعد از حصول اطمینان از آموزش پذیری والدین، همراه با جزوه آموزشی مکتوب مرخص می شد. علاوه بر رژیم غذایی، مکملهای کلسیم، آهن، مولتی ویتامین برحسب وزن بیمار تجویز می شد. داروهای ضد صرعی کودک در طی مدت یک ماه اول رژیم از نظر تعداد و مقدار ثابت نگهداشته می شد. فقط در صورتی که بیمار قرص استازولامید مصرف می کرد، قطع می شد. بعد از ماه اول رژیم بر اساس میزان پاسخگویی بیمار به رژیم، بطور غیر سیستماتیک بر اساس ارزیابی نورولوژیست بتدریج تا به حداقل رسیدن اقلام دارویی کاهش می یافت. کتون ادرار در دو ماه اول هر هفته و بعد از آن هر دو هفته یک بار توسط والدین اندازه گیری و ثبت می شد. والدین حملات تشنج کودک را نیز ثبت می کردند. بیماران در طی ماه اول بعد از ترخیص هر هفته و در ماههای بعد هر ماه بصورت دوره ای، حداقل به مدت یکسال، ویزیت و پیگیری شدند. به والدین بیمار توصیه شد که کودک در طی رژیم از مصرف داروهای حاوی قند حتی المقدر اجتناب نماید. میزان اثر بخشی رژیم: مطلوب (کاهش حملات تشنج بیش از ۹۰ درصد)، موثر (کاهش حملات تشنج بین ۹۰-۵۰ درصد) و بی تاثیر (کاهش حملات کمتر از ۵۰ درصد) در مقایسه با یک ماه قبل از شروع رژیم، طبقه بندی شد. در موارد زیر رژیم کتوزنیک قطع می گردید: بعد از دوماه از شروع رژیم حملات تشنج کمتر از ۵۰ درصد کاهش یافته بود، بروز عوارض جانبی خطیر (عفونت، افزایش چربی های خون و...)، در صورتی که بعد از دوره بستری در بیمارستان، کودک در منزل تهوع و استفراغ داشته و از خوردن کامل وعده های غذایی امتناع می نمود. اتیولوژی صرع بصورت ایدیوپاتیک (معاینه عصبی، تکامل شناختی - حرکتی و بررسی های آزمایشگاهی نرمال) کریپتوزنیک (معاینه عصبی و بررسی های آزمایشگاهی نرمال ولی از نظر تکامل حرکتی و شناختی تاخیر نسبت به سن) سمپتوماتیک (علت واضح برای حملات تشنج بیمار وجود داشت) تقسیم بندی شدند. تیپ حملات بصورت تونیک، آتونیک، پارشیل، تونیک کلونیک ژنرالیزه و افسانس طبقه بندی شد. از پدر بیمار رضایت برای تجویز رژیم کتوزنیک اخذ شد. اطلاعات جمع آوری شده با استفاده از برنامه نرم افزاری SPSS 12 با استفاده از آزمون آماری مربع کای ۲ آنالیز شد. برای مقایسه میانگین ها از آزمون t مستقل استفاده شد. مقادیر  $P \leq 0/05$  معنی دار تلقی شدند.

جدول ۱: وضعیت تداوم رژیم و کنترل تشنج بیمار در ۴۳ بیمار تحت درمان رژیم کتوژنیک

وضعیت کنترل تشنج	مدت رژیم			
	ماه اول	ماه سوم	ماه ششم	ماه دوازدهم
تعداد(۴۰) درصد(۹۳)	تعداد(۳۲) درصد(۷۴/۴)	تعداد(۲۲) درصد(۵۱/۲)	تعداد(۱۷) درصد(۳۹/۵)	
مطلوب (بیش از ۹۰٪)	۱۸	۱۴	۸	۱۸/۶
موثر (۹۰٪-۵۰)	۱۰	۵	۷	۱۶/۳
بی اثر (کمتر از ۵۰٪)	۴	۳	۲	۴/۷

## بحث

اداره صرع مقاوم یکی از چالش های بزرگ در نورولوژی کودکان می باشد. حملات تشنج کنترل نشده خطراتی نظیر افزایش میزان مرگ و میر، عدم اعتماد به نفس کافی، افزایش اضطراب و افسردگی و مشکلات اجتماعی نظیر انگ صرعی بودن، محدودیت انتخاب شغل و ورزش برای بیمار به همراه دارد. بنابراین درمان موثر برای کنترل حملات تشنج برای ارتقاء سلامت فرد حیاتی می باشد. با وجود عرضه داروهای ضد صرعی جدید در طی یک دهه گذشته، هنوز درصد قابل توجهی از موارد صرع مقاوم به این داروها نیز پاسخ نمی دهند. در دهه ۱۹۲۰ میلادی که فنوبیتال و بروماید تنها داروهای ضد تشنج در دسترس بودند، رژیم کتوژنیک برای درمان صرع مورد توجه قرار گرفت (۹). برای اولین بار در همان موقع این رژیم برای صرع کودکان در دانشگاه جان هاپکینز آمریکا مورد استفاده قرار گرفت که هنوز نیز در آن مرکز به عنوان یک روش درمانی مورد استفاده می باشد. در مطالعه Livingston در ۵۴ درصد بیماران تحت رژیم کتوژنیک حملات تشنج قطع و در ۲۶ درصد دیگر حملات بطور بارزی کاهش یافت (۱۱). در مطالعه ما در پایان یکسال حدود ۳۵ درصد بیماران کاهش بیشتر از ۵۰ درصد در حملات تشنج نشان دادند که در بیش از نیمی از این بیماران حملات بیش از ۹۰ درصد کاهش یا کاملاً متوقف شده بود. میزان پاسخ دهی بررسی ما (۳۵ درصد) با نتایج مطالعات اخیر که میزان موفقیت رژیم ۴۴-۳۳ درصد گزارش شده سازگاری دارد (۱۴-۱۳). در مطالعه ای در کره جنوبی در ۱۹۹ کودک با صرع مقاوم میزان کنترل تشنج در پایان یکسال ۴۱ درصد، در استرالیا (۱۹) ۳۶ درصد، در برزیل (۱۹) ۳۳ درصد و در مطالعه اخیر در آمریکا (۱۲) ۴۴ درصد و در بیمارستان مفید تهران (۲۱) ۳۲ درصد گزارش شده است. اخذ نتایج بهتر در مطالعات اولیه نظیر Livingston، ممکن است بیانگر محدودیت اقلام دارویی ضد تشنج موجود در دهه های ۱۹۶۰-۱۹۵۰ باشد که بیماران با صرع مقاوم خفیف تر وارد مطالعه شده اند، لذا پاسخ دهی بهتری حاصل شده است. در بررسی ما، رژیم کتوژنیک برای بیماران با صرع بسیار مقاوم استفاده شده است. از طرف دیگر تفاوت میزان پاسخ دهی در مطالعات مختلف می تواند مربوط به معیارهای متفاوت انتخاب بیماران باشد.

در مطالعه ما رابطه آماری معنی داری بین کاهش دریافت اقلام دارویی و پاسخ مناسب به رژیم و وجود داشت، به عبارت دیگر

عوارض جانبی به صورت دزهدراتاسیون در ۱۲ بیمار (۲۸ درصد) در طی مرحله رژیم آب بروز کرد، که تمام موارد با افزایش مایعات دریافتی بصورت خوراکی برطرف و رژیم ادامه یافت. هیپوگلیسمی (قند خون کمتر از ۳۰ میلیگرم در صد) در ۱۰ بیمار (۲۳ درصد) در مرحله رژیم آب بروز کرد که فقط دو مورد آن با علائم بالینی همراه بود که با اضافه کردن ۴۰ میلی لیتر آب میوه طبیعی، علائم برطرف و رژیم ادامه یافت. تهوع و استفراغ در ۷ بیمار (۱۶ درصد) و اسهال بدون تب در دو بیمار در دو هفته اول شروع رژیم بروز کرد که فقط در یک مورد استفراغ مقاوم، رژیم قطع و در بقیه موارد با کاهش مقدار و افزایش دفعات مایعات در موارد تهوع و استفراغ و افزایش مایعات دریافتی در موارد اسهالی، علائم برطرف و رژیم ادامه یافت. بیماری عفونی در ۵ بیمار (۱۱/۶ درصد) شامل دو مورد پنومونی، یک مورد اوتیت میانی حاد، یک مورد عفونت ادراری و یک مورد اسهال خونی بروز کرد. فقط در بیمار با اسهال خونی بعلت تب بالا، استفراغ و نیاز به افزایش مایعات و آنتی بیوتیک تریقی، رژیم قطع گردید. در یک بیمار در آزمایشات دوره ای در ماه ششم تری گلیسرید ۲۱۰۰ میلیگرم در صد و کلسترول ۸۵۰ میلیگرم درصد بود، که رژیم قطع شد. در پیگیری سه ماه بعد، سطح کلسترول و تری گلیسرید به مقادیر نرمال نسبت به سن رسید. در یک بیمار بعلت بروز افسردگی شدید در کودک، علیرغم قطع کامل حملات تشنجی، با مشاوره روان پزشکی رژیم قطع گردید. دو هفته بعد کودک به وضعیت رفتاری طبیعی برگشت. بیوست در ۱۴ بیمار (۳۲/۵ درصد) بروز کرد که با افزایش فیبر رژیم و مایعات دریافتی (در صد مجاز) علائم تخفیف پیدا کرد و رژیم ادامه یافت. رشد ناکافی در دو بیمار (۵ درصد) در ماه ششم درمان منجر به قطع رژیم گردید. ۴ ماه بعد وضعیت رشدی هر دو کودک به حد نرمال نسبت به سن رسید. در یک بیمار در ماه دوازدهم در سونوگرافی دوره ای کلیه ها هیدرونفروز کلیه چپ همراه با عفونت ادراری مشاهده شد که با مشاوره نفرولوژیست، رژیم قطع گردید و در پیگیری کودک علائم برطرف گردید. بطور کلی در ۲۷ بیمار (۶۲/۸ درصد) تا پایان یکسال، رژیم کتوژنیک قطع گردید، علل آن شامل: عدم تاثیر آن در ۱۳ مورد (۳۰/۲ درصد)، عدم تحمل رژیم در ۸ مورد (۱۸/۶ درصد) و عوارض ناشی از رژیم در ۶ مورد (۱۴ درصد) بودند.

مدرسه عادی می رود بیشتر خود را نشان می دهد. تلاش برای فراهم نمودن تنوع غذایی بیشتر با تهیه کتاب آشپزی برای این بیماران با استفاده از ابتکارات خود والدین به شرطی که نسبت رژیم حفظ شود می تواند موجب افزایش تحمل رژیم در کودکان با سن بالاتر شود.

عوارض جانبی خطر منجر به قطع رژیم در ۱۴ درصد بیماران مشاهده شده که نسبتا کم بوده و مشابه مطالعات دیگر می باشد (۲۰-۱۸). باید یاد آوری شود که خطرات و عوارض جانبی رژیم، باید با سمیت داروهای ضد تشنج و تداوم حملات تشنج مقایسه شود. در این بررسی مشابه سایر مطالعات والدین از بهبود رفتار و مهارت های شناختی کودکان ابراز رضایت می کردند. اینکه چه مقدار از این بهبود رفتار و شناخت مربوط به کاهش ارقام دارویی و یا اثر مستقیم رژیم بود، معلوم نمی باشد.

در این بررسی عوارض ناشی از ناشتایی نظیر هیپوگلیسمی، کم آبی، تهوع و استفراغ نسبتا شایع بوده معهدا به غیر از یک مورد استفراغ مقاوم که منجر به قطع رژیم شد بقیه موارد گذرا بودند. برای کم کردن عوارض ناشی از ناشتایی و کاهش هزینه های بستری، در بعضی از پروتکل ها مرحله ناشتایی (رژیم آب) را حذف کرده و برای بیمار بصورت سرپایی رژیم کتوزنیک شروع می شود (۲۲).

### نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که رژیم کتوزنیک در کنترل صرع مقاوم کودکان موثر می باشد. معهدا تلاش بیشتر برای افزایش میزان پذیرش بیماران برای استفاده وسیع آن ضروری است.

### تقدیر و تشکر

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه به جهت حمایت مالی از این طرح و کارکنان زحمت کش آشپزخانه بیمارستان کودکان برای فراهم کردن غذای بیماران در طی بستری و پرستاران بخش اعصاب در مراقبت از بیماران تشکر و قدر دانی می شود.

هرچه ارقام دارویی افزایش می یافت میزان پاسخ دهی به درمان کمتر می شد. البته احتمال حضور عوامل مداخله گر نظیر مقاوم بودن تشنج که منجر به مصرف داروهای بیشتر شده بایستی مطرح شود. در مطالعه ما ارتباطی بین سن و پاسخ به درمان وجود نداشت. اگر چه در مطالعه Freeman بیماران زیر ۸ سال پاسخ دهی بهتری داشته اند (۱۲) معهدا در بیشتر مطالعات ارتباطی بین سن و میزان پاسخ به رژیم یافت نشده است (۲۱-۱۸، ۱۳). در این مطالعه، ارتباط معنی داری بین اتیولوژی صرع و جنسیت بیمار و پاسخ به درمان وجود نداشت که با نتایج مطالعات دیگر سازگاری دارد (۲۱-۱۸، ۱۴). در این مطالعه ارتباط معنی داری بین تعداد حملات تشنج و پاسخ به رژیم در ماه دوازدهم مشاهده شد. به این معنی که هر قدر تعداد حملات تشنج بیشتر بود احتمال موفقیت رژیم بیشتر بود ( $P=0/041$ ).

در بررسی ما ۳۹/۵ درصد بیماران به مدت یکسال رژیم را ادامه دادند. در مطالعات دیگر این میزان ۵۷-۳۰ درصد گزارش شده است (۲۱-۱۶). در اکثر مطالعات نشان داده شده که همبستگی بین کنترل حملات تشنج و تحمل رژیم وجود دارد. در مطالعه ما حدود ۹۰ درصد بیمارانی که رژیم را به مدت یکسال ادامه دادند، کنترل تشنج بیش از ۵۰ درصد با رژیم داشتند. واقعیت امر این است که تداوم هر روش درمانی مزمن ارتباط زیادی با تاثیر مثبت آن در کنترل علائم بیماری داشته و هر قدر روش درمانی موثر تر باشد به همان اندازه بیمار و والدین تمایل بیشتری به ادامه درمان خواهند داشت. عدم تحمل رژیم در این مطالعه در ۱۸/۶ درصد موارد، علت قطع رژیم کتوزنیک بود. با توجه به اینکه در کشور ما در مقایسه با کشورهای غربی، مواد کربوهیدراتی نظیر نان و برنج قسمت اصلی وعده های غذایی را تشکیل می دهد، لذا حفظ وضعیت نسبت چربی به غیر چربی در حد ۴ به ۱ سخت بوده و ذائقه بسیاری از بیماران آن را پذیرش نمی کند. در یک مطالعه مشکلات اصلی در مورد پذیرش رژیم کتوزنیک دشواری در حذف برنج، عدم تحمل نسبت بالای چربی و محدودیت در تنوع غذایی بخصوص میان وعده ها گزارش شده است. خوشبختانه موانع فرهنگی و اعتقادی مانعی برای رژیم کتوزنیک نبودند (۱۰). این عدم تحمل در کودکان با سن بالای ۷ سال که کودک به

## References

- Engel J. Introduction: what is epilepsy? In: Engel J, Pedly TA. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia; Lippincott-Raven, 1997; PP: 2.
- Berg AT, Shirar S, Levy SR, Testa FM, Smith-Rapaport S, Beckerman B. Early development of intractable epilepsy in children: a prospective study. *Neurology* 2001; **56**:1445-1452.
- Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2002; **342**:314-319.
- Camfield PR, Camfield CS. Antiepileptic drug therapy: when is epilepsy truly intractable? *Epilepsia* 1996; **37**:S60-S65.
- Sillanpaa M. Remission of seizures and predictors of intractability in long term follow-up. *Epilepsia* 1993; **34**:930-936.
- Owen OE, Morgan AP, Kemp HG, Sullivan JM, Herrera MG, Cahill GF. Brain metabolism during fasting. *J Clin Invest* 1967; **46**:1589-95.

7. Haymond MW, Howard C, Ben-Galim E, De Vivo DC. Effects of ketosis on glucose flux in children and adults. *Am J Physiol* 1983; **245**: 373-378.
8. Schwartzkroin PA. Mechanisms underlying the anti-epileptic efficacy of ketogenic diet. *Epilepsy Res* 1999; **37**(3): 171-180.
9. Wilder RM. The effects of ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Proc* 1921; **2**(3):307-308.
10. Kossoff EH, McGrogan JR. Worldwide Use of the Ketogenic Diet. *Epilepsia* 2005; **46**(2):280-289.
11. Livingston S. *Dietary treatment for epilepsy*. 1<sup>st</sup> ed. Singapore, Carles Press ,1963; PP: 123-270.
12. Freeman JM, Vining EPG, Pillas DJ, Pyzik PL, Casey JC , Kelly MT. The efficacy of the ketogenic diet-1998: A prospective evaluation of intervention in 150 children. *Pediatrics* 1998; **102**:1356-1363.
13. Hopkins IJ, Lynch BC. Use of ketogenic diet in epilepsy in childhood. *Aust Paediat J* 1970: 25-29.
14. Hassan AM, Keene DC, Whiting S : Ketogenic diet in treatment of refractory epilepsy in childhood. *Pediatr Neurol* 1999; **21**:548-552
15. Kang HC, Chung DE, Kim DW, Kim HD. Early and late-onset complication of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia* 2004; **45**:1116-1123.
16. Freeman JM, Kelly MT, Freean JB. The Ketogenic Diet: A treatment for epilepsy. 3<sup>rd</sup> eds. New York : *Demos Medical Publishing* 2000:31-45.
17. John M, Pellock W, Edwin Dodson, Blaise F. Commission on classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1998, **30**(4):389-399
18. 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.
19. Mackay MT, Bicknell-Royle, Nation J, Humphrey M, Harvey S. The ketogenic diet in refractory childhood epilepsy. *J Paediatr Child Health* 2005; **41**:353-357.
20. Fretias A, Da Paz JA, Casella EB, Marques-Dias MJ. Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr* 2007; **65**:381-384.
21. Mostagimi Gomi P, Ashrafzadeh F, Gofrani M. Effecting Childhood epilepsy. *J Medical Council of Islamic Republic of Iran*. 2000; 18(4): 288-294.
22. Vaisleib I, Buchhalter JR, Zupanc MI. Ketogenic diet: Outpatient initiation, without fluid, or caloric restrictions. *Pediatr Neurol* 2004; **31**:198-202