



# Çocukluk Çağı Dirençli Epilepsilerinde Ketojenik Diyet Uygulamalarının Etkisi

## *The Effect of Ketogenic Diet Treatment in Drug-resistant Epilepsies of Childhood*

© Gizem Özata Uyar, © Nevin Şanlıer

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

### Öz

Epilepsi önemli bir sağlık sorunudur. Son yıllarda dirençli epileptik çocuk ve adolesanlarda ketojenik diyet (KD) uygulamalarına olan ilgi giderek artmaktadır. KD 2-3 çeşit antikonvülzan ilaçla nöbet kontrolü sağlanamadığı durumlarda son çare tedavi yöntemi olarak düşünülmektedir. Proteinden sınırlı, düşük karbonhidrat ve yüksek yağ içeriğine sahip KD uygulamaları daha önceleri son çare olarak uygulanırken günümüzde sıklıkla kullanılan bir tedavi haline gelmiştir. Diyetteki karbonhidrat içeriğinin düşük ve yağ içeriğinin yüksek olması nedeniyle kanda keton cisimlerinin artışı söz konusudur. Keton cisimlerinin artışıyla beyin keton cisimlerini enerji kaynağı olarak kullanmakta ve epileptik nöbetlerde azalma görülmektedir. Çocukluk döneminde epilepsi tedavisi süresince yapılan beslenme tedavisi normal büyüme ve gelişmeyi sağlamalıdır. Bunun için de diyetle uyumun tam olması oldukça önemlidir. Bu derlemede çocukluk çağı dirençli epilepsilerinde KD'nin etkisi, yeri ve önemi irdelenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Çocukluk çağı, ilaca dirençli epilepsi, ketojenik diyet

### Abstract

Epilepsy is an important health issue. The interest in ketogenic diet (KD) treatment in children and adolescents with drug-resistant epilepsy has increased in recent years. It was thought that KD was a last option of treatment in patients who were unresponsive to 2 or 3 anticonvulsant drugs. KD with limited protein, low carbohydrate, and high fat content was thought as a last option of treatment, previously. However, nowadays it is the most selected therapy worldwide in epileptic children and adolescents. Ketone bodies are elevated in the blood due to low carbohydrate and high lipid content of KD. Through the elevation of ketone bodies, the brain uses ketone bodies as energy sources, which results in decreased in epileptic seizures. Medical nutritional therapy during treatment of childhood epilepsies should also provide normal growth and development. For this reason, full compliance with the diet is important. The effect, place, and importance of ketogenic nutrition therapy in drug-resistant epilepsies of childhood are discussed in this review.

**Keywords:** Childhood, drug-resistant epilepsy, ketogenic diet

### Giriş

#### Ketojenik Diyet

Epilepsi, çocukluk çağının en sık rastlanan nörolojik hastalıklarından birisi olup, olguların yaklaşık dörtte biri antiepileptik ilaç tedavisine direnç göstermektedir. Epileptik nöbetler yetişkin bireylerdekinden farklı olarak henüz nöronal farklılaşmasını tamamlamamış çocukta bilişsel ve psikososyal gelişimi aksattığı gibi normal gelişim kapasitesine de ulaşmayı engeller (1). İki ya da üç çeşit antikonvülzan ilaçla nöbet kontrolü sağlanamayan hastalarda ketojenik diyet (KD) son çare olarak uygulanan bir tedavi yöntemi olarak görülmektedir (2).

Klasik KD 1920'li yıllarda geliştirilmiş olup dirençli epileptik bireylerde kullanılan etkin bir tedavi yöntemidir (3). KD proteinden sınırlı, düşük karbonhidrat ve yüksek yağ içeriğine sahip (4) uzun zincirli trigliserit (LCT) diyeti olarak da bilinmektedir. Beslenmeyle alınan diyet enerjisinin büyük çoğunluğu yağlardan karşılanmaktadır. Protein alımı gereksinimin alt sınırında tutulurken karbonhidrat alımı ciddi oranda kısıtlanmaktadır (5).

Klasik KD'de yağın gram cinsinden karbonhidrat ve proteine oranı 4:1 olarak belirlenmiştir. Klasik KD'de (4:1) enerjinin %90'ı yağlardan karşılarken, %10'u ise protein ve karbonhidratlardan sağlanmaktadır (6). Böyle bir beslenme tarzında adolesan, çocuk

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Gizem Özata Uyar, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 553 927 50 27 E-posta: gizemozata91@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9022-6956

**Geliş Tarihi/Received:** 25.04.2016 **Kabul Tarihi/Accepted:** 02.10.2016

©Telif Hakkı 2018 Türk Nöroloji Derneği

Türk Nöroloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

ve infantlarda yeterli protein sağlamak için 3:1 (%86 yağ) ve 2:1 (%83 yağ) oranları kullanılmaktadır. Bir yaş altı çocuklar hipoglisemiye daha yatkın olduklarından bu diyetin genellikle 1 yaş üstü çocuklarda uygulanmasının daha doğru olduğu düşünülmektedir (2).

KD'nin en önemli özelliği karaciğerde keton cisimcikleri üretimine neden olmasıdır. Keton cisimcikleri, enerji kullanımı ve beyin gelişimi için glukozu alternatif bir yakıt olarak görülmektedir (7). Kan glukozunun düşmesi ve karaciğerde yağ asitlerinin  $\beta$ -oksidasyona uğramasıyla keton cisimcikleri [aseton, asetoasetat ve  $\beta$ -hidroksi bütirat (BHB)] oluşmaktadır. Keton cisimcikleri enerji için substrat kaynağı olmalarının yanı sıra beyin gelişiminde, hücre membranlarında ve lipidlerin biyosentezinde görev almaktadırlar (8).

Çocukluk çağı epilepsilerinde KD'nin en etkili tedavilerden biri olduğu savunulmaktadır (5). KD'nin enerji ve besin ögesi içeriği bireye özgü olarak hesaplanması ve besinlerin sıkı bir şekilde tartılması gerekmektedir (4). Diyet uygulamasında sıvı kısıtlaması son yıllarda gerekli görülmemektedir. Çünkü sıvı alımının yeterli olması dehidratasyonun önlenmesinde, böbrek taşı ve konstipasyon oluşumunda koruyucu bir role sahiptir (5).

### Ketojenik Diyetin Kullanım Alanları ve Kontrendikasyonları

KD geçmişten günümüze epilepsi cerrahisinin uygun olmadığı ve geleneksel antikonvülzan tedavinin başarısız olduğu hastalarda uygulanan bir yöntemdir (9).

KD'nin yararlı etkilerinin gözlenebileceği çeşitli spesifik durumlar vardır (5). Ancak KD bazı durumlarda kontrendikedir.

KD'in yararlı olduğu epilepsi sendromları ve durumlar ile kontraendike olduğu durumlar Tablo 1'de gösterilmiştir (2). Diyetle temel enerji kaynağı olarak karbonhidratların yerini yağlar aldığından yağ metabolizması bozukluğu olan hastalarda ciddi sorunlar gelişebilmektedir. Bu nedenle KD'ye başlamadan önce çocuklarda yağ asit oksidasyon ve transport bozukluğu var olma durumuna karşı tarama yapılmasında fayda vardır (2).

### Ketojenik Diyet Etki Mekanizmaları

KD uygulamasının epileptik nöbetleri baskıladığına dair görüşler belirsizliğini korumaktadır (5). Ancak KD'nin çoklu mekanizmalar aracılığıyla etki ettiği düşünülmektedir (10). Bunlar;

**Keton cisimlerinin önemi:** KD uygulamalarında kandaki BHB düzeylerine bakılarak klinik değerlendirme yapılmaktadır. Yapılan çalışmalarda ketonemi ve antikonvülzan etki arasında nedensel bir ilişki kurulmaya çalışılmıştır. Plazma BHB düzeylerinde anlamlı yükselmeler gözlenirse de (7,11) BHB düzeyleri ve nöbet kontrolü arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır (8). Dravet sendromlu fareler üzerinde yapılan bir çalışmada farelere KD uygulandığında BHB seviyelerinin standart diyetle beslenen farelere göre daha yüksek olduğu ve epilepsi kontrolünün daha iyi sağlandığı sonucuna ulaşılmıştır (12).

Fare modellerinde uygulanan KD oranının geleneksel KD'ye göre daha yüksek olması (6:1) (toksik etkisi göz ardı edildiğinde) diyetin daha etkili olmasıyla sonuçlanmıştır (13). Ancak yapılan insan çalışmalarında, Modifiye Atkins diyetinin (MAD) ve düşük glikemik indeks "low glycemic index" (LGI) tedavisinin daha az ketozis oluştursa da klasik KD'ye benzer etki gösterdiği ifade

Tablo 1. Ketojenik diyetin yararlı olduğu epilepsi sendromları ve durumlar ile kontraendike olduğu durumlar (2)

Kullanım alanları	Kesin kontrendikasyonlar
GLUT-1 eksikliği	Primer karnitin eksikliği
PDHD	CPT 1 ya da 2 eksikliği
Miyoklonik astatik epilepsi (Doose sendromu)	Karnitin translokaz eksikliği
Tüberoskleroz kompleksi	$\beta$ -oksidasyon defektleri
Rett sendromu	Orta-zincirli acil-KoA dehidrojenaz eksikliği (MCAD)
Bebeklikte ciddi miyoklonik epilepsi (Dravet sendromu)	Uzun-zincirli acil-KoA dehidrojenaz eksikliği (LCAD)
İnfanıl spazmlar	Kısa-zincirli acil-KoA dehidrojenaz eksikliği (SCAD)
Sadece formula alan çocuklar (infantlar ya da enteral beslenen hastalar)	Uzun zincirli 3-hidroksi açıl-KoA dehidrojenaz eksikliği
	Orta zincirli 3-hidroksi açıl-KoA dehidrojenaz eksikliği
	Pirüvat karboksilaz eksikliği
	Porfiriyalar
<b>Yararın düşünülmediği</b>	<b>Rölatif kontrendikasyonlar</b>
Bazı mitokondriyal bozukluklar	Yeterli beslenmenin sürdürülmesinde güçlük
Glikogenozis tip 5	EEG ya da görüntüleme yöntemleri ile cerrahi odak saptanan hastalar
Landau Kleffner sendromu	Ebeveyn ya da bakıcıda uyumsuzluk
Lafora hastalığı	
SSPE	
GLUT-1: Glikoz transport-1, PDHD: Pirüvat dehidrojenaz eksikliği, SSPE: Subakut sklerozan panensefalit, CPT: Karnitin palmitoil transferaz, KoA: Koenzim A, EEG: Elektroensefalografi	

edilmiştir. Ketozis düzeylerinin yüksekliğinin insanlarda temel mekanizma olmadığı düşünülmektedir (14,15,16,17).

**Çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) rolü:** PUFA'dan, dokosaheksaenoik asit (DHA) ve araşidonik asidin, kardiyovasküler fonksiyonları ve kalp sağlığını önemli bir şekilde etkilediği düşünülmektedir (7). Son çalışmalarda PUFA'ların rolü üzerine odaklanılmıştır. KD tedavisinden sonra araşidonik asit ve DHA içeren PUFA'ların hem beyinde hem de serumda yükseldiği bulunmuştur (18). PUFA'ların da nöronal membran uyarılabilirliğini düzenlediği ve bu etkiyi voltaj kapılı sodyum ve kalsiyum kanallarını stabilize ederek gerçekleştirdiği düşünülmektedir (10). Ayrıca yüksek araşidonik asit seviyelerinin nöbet kontrolünü sağladığı, yüksek PUFA seviyelerinin ise nöbetlerde etkin olmadığını gösteren bazı çalışmalar olmasına rağmen PUFA'ların antikonvülzan etkinliği üzerinde de durulmaktadır (19,20,21). Yağ asitlerinin eşleşmemiş mitokondriyal protein ekspresyonunu ve aktivasyonunu düzenlediği bilinmektedir. Mitokondriyal eşleşmemiş proteinlerin aktivasyonu iç mitokondriyal membran karşısındaki proton gradiyentinde azalma ile sonuçlanır ki bu da serbest oksijen radikallerinin üretimini azaltmaktadır. Serbest oksijen radikallerindeki azalma ise epileptik nöbet aktivitesini önleyebilmektedir (22).

**Anti-enflamatuvar etki ve eksitotoksiteden koruma:** KD'nin anti-enflamatuvar ve eksitotoksiteden koruma hücre ölümüne karşı koruyucu etkileriyle ilgili birçok teori bulunmaktadır. Nöronal hasardan hipokampüsteki glutamat toksisitesi sorumlu tutulmaktadır. KD'nin bu toksisiteyi azaltarak etki gösterdiği düşünülmektedir (10).

**Nörometabolitler ve reseptörlerindeki değişiklikler:** KD nörometabolit seviyelerini değiştirerek nöbet kontrolüne etki edebilmektedir. *In vivo* çalışmalarda yüksek BHB seviyelerinin beyinde "glutamatın endojen antagonisti" (kynurenic acid) sentezini artırarak antikonvülzan etki sağladığı gösterilmiştir (23). Başka bir çalışmada da asetoasetat BHB'nin, glutamatın aspartata transaminasyonunu ve gama-aminobütirik asite dönüşümünü artırarak etki gösterdiği ifade edilmektedir (10).

**Pozitif enerji dengesi:** Ratların KD tüketmeleri sağlandığında biyoenerjik substratların (örneğin; adozin trifosfat) total seviyelerinin yükselerek hücre membranlarını stabilize ettiği ve nöbet gibi yüksek enerji gereken durumlarda bu durumun koruyucu olabileceği söylenmektedir (10).

**Antioksidan mekanizmalar:** Keton cisimlerinin koenzim Q10 seviyelerini azaltarak serbest radikal oluşumunu engellediği gösterilmiştir. Aynı zamanda keton cisimlerinin ratların hipokampusunda glutatyon peroksidaz aktivitesini arttırdığı böylece lipid peroksidasyonunu engellediği tespit edilmiştir (10).

## Ketojenik Diyetin Etkililiği

Çocukluk çağı dirençli epilepsilerinde KD'nin etkililiği retrospektif, prospektif ve metaanaliz çalışmalarında gösterilmiştir (5,24,25,26,27). Sistematik bir derlemede dirençli epileptik çocuklarda KD'nin etkililiğini değerlendiren 11 çalışma incelenmiştir. Çocukların %16'sında hiç nöbet gözlenmezken, %32'sinin nöbetlerinde %90'dan fazla, %56'sının ise nöbetlerinde %50'den fazla azalma saptanmıştır (5). Cochrane derlemesinde 4 randomize kontrollü çalışma (28,29,30,31) ele alınmıştır.

Bu çalışmalarda toplam 289 çocuk ve adolesan bireyde KD'nin epileptik nöbetlere olan etkisine bakılmıştır. Çocuklarda KD tedavisinin kısa ve orta vadede epileptik nöbetlerde azalmaya neden olduğu sonucuna varılmıştır (25). Handerson ve ark. (27) tarafından 19 çalışmayı kapsayan bir metaanalizde ortalama yaşları 5,78±3,43 yıl olan 1084 çocuk değerlendirilmeye alınmıştır. Çocukların 1/3'ünün nöbetlerinde %90'dan fazla azalma, yarısında ise %50'den fazla azalma gözlenmiştir. Çin'de 317 çocuğun değerlendirildiği bir çalışmada KD'yi; 3, 6 ve 12 ay uygulayan bireylerde sırasıyla %35, %26,2 ve %18,6'sında %50'den fazla nöbet sayısında düşüş olduğu bildirilmiştir (32). Keene (26) yaptıkları çalışmada diyet tedavisine başlandıktan sonra hastaların ortalama %15,6'sının nöbet geçirmediğini, %33'ünün nöbet sıklığında %50'den fazla azalma olduğunu göstermişlerdir. Hindistan'da yapılan prospektif bir çalışmada dirençli epilepsisi olan 27 çocuğun %55'ine 6 ay, %37'sine 1 yıl boyunca KD uygulanmış ve 6 ay uygulanan dört çocukta (%15) nöbetler tamamen kesilirken, %48'inin nöbetlerinde %50'den fazla azalma gözlenmiştir. KD'yi bir yıl uygulayan beş çocukta (%18,5) nöbetler tamamen kesilirken, %37'sinde nöbetlerde %50'den fazla azalma saptanmıştır (33). Yapılan bir başka çalışmada KD tedavisi uygulanan 18 yaşından küçük 61 hastanın 29'undan (%48) 3 ay içinde cevap alınmıştır. İki çocuk tedavinin ikinci ayından itibaren nöbetsiz döneme girmiş, iki sene hiç nöbet geçirmemiştir. Elli yedi hastanın 6 aylık takip verilerine göre 24'ü (%42) tedaviye cevap vermiştir (34). Dirençli epilepsisi olan 10 çocuğa 6 ay süresince KD uygulanmış ve diyetle başlandıktan itibaren 5-7 gün içerisinde 5 hastanın nöbetlerinde %50-75 azalma olduğu, 2 hastada ise nöbetlerin tamamen durduğu tespit edilmiştir. Üç hastanın ise nöbetlerinde %50'nin altında azalma olması ve yan etkilerin gözlenmesi nedeniyle diyet uygulamasına son verilmiştir. Yedi hastada ise altı aydan üç yıla kadar ortalama bir buçuk yıl süre ile diyet uygulamasına devam edilmiş ve hastaların tamamında 4 ay içerisinde nöbetler devam etse de yaşam kalitelerinde herhangi bir kötüleşmenin olmadığı bildirilmiştir (35). KD uygulanan 1,5 yaşından küçük 58 bebek ve 1,5 yaşından büyük 57 çocuğun diyetle yanıtının değerlendirildiği bir başka çalışmada bebeklerde 3. ve 6. ayın sonunda nöbetsizlik oranı sırasıyla %34,5 ve %32,7; çocuklarda ise sırasıyla %19 ve %17,5 olarak tespit edilmiştir (36).

KD'nin pek çok antiepileptik ilaçtan daha etkili olduğu, KD uygulanan hastaların yarısının nöbet sıklığında en az %50 azalma olduğu bildirilmektedir (4). Bu diyetler dirençli epilepsilerde iyi bir tedavi seçeneği olarak düşünülmektedir. Ayrıca diyet uygulanması sonlandırıldıktan sonra nöbet tekrarında azalma gözlenebilmektedir. Ancak uzun vadede sağlık üzerine etkisini gösteren yeterli çalışma bulunmamaktadır (37).

## Diyet Öncesi Hazırlık

KD'ye başladıktan sonra diyetin mutlaka takibinin yapılması gerekir. Bunun için de beslenme tedavisi danışmanlık hizmetleri çok önemlidir. Laboratuvar bulgularının takibi yapılarak beslenme programında gerekli düzenlemelerin yapılmasında fayda vardır (Tablo 2). Aileye KD uygulamasıyla ilgili eğitim verildikten sonra diyet tedavisine başlanmalıdır. Özellikle etiolojisi bilinmeyen epilepsi hastaları metabolik hastalıklar açısından taranmalı, KD'nin önemli komplikasyonlarından biri olan böbrek taşı riski de araştırılmalıdır (aile hikayesi). Diyetle uyum çok önemli olduğundan ailenin tüm üyelerini kapsayacak

şekilde (özellikle kardeşler ve annene gibi büyük aile üyeleri) beslenme danışmanlık hizmeti verilmesi çok önemlidir (4). Hastanın büyüme ve beslenme anamnezleri gözden geçirilerek diyetisyen/beslenme uzmanı hastanın günlük enerji ve besin ögesi ihtiyacını saptamalıdır. Ciddi nörolojik bozukluğu olan çocukların yutma ve çiğneme kabiliyetleri ve gastro-özofajial reflü durumları değerlendirilmelidir (5). Ailenin besin tercihleri, sosyokültürel ve ekonomik durumu göz önünde bulundurularak beslenme programı hazırlanmalıdır. Çocukların ilaçlarındaki karbonhidrat içerikleri gözden geçirilerek karbonhidratsız olanlarla yer değiştirilmelidir (4). Tedavi süresince bireylerde tıbbi ve beslenme durumlarının açık bir şekilde incelenmesi ve izlenmesi zorunludur (Tablo 2) (2).

### Ketojenik Beslenme Tedavisinin Başlangıcı

Hastanın tüketeceği beslenme örüntüsü, sıvı ve enerji içeriği, uygulanacak KD oranına diyetisyen ve hekim karar vermelidir. Uygulamadan önce tam bir diyet öyküsü alınır. KD'de asıl protokol açlık uygulamasıyla diyet başlanmasıdır (4). Beslenme tedavisine başlamadan bir gün önce karbonhidrat alımı kısıtlanmalı (38) ve 24 saat için düşük karbonhidrat tüketimi sağlanmalıdır. Hastaneye başvurduktan sonra çocukların klinikte muayenesi yapılmalı ve açlık evresine akşam saatinde başlanmalıdır (39). Ketojenik beslenme tedavisinin başlangıcı için hastanın 6 saatte bir kan şekeri kontrol edilerek su içmesine izin verilmelidir. Kan

glikoz seviyesi 25-40 mg/dL kadar düşerse ve hastada semptom (aşırı letarji, ciddi kusma) görülmezse herhangi bir tedaviye gerek yoktur (4,38). Çocuklarda kan glikoz seviyesi semptomatik olursa 30 mL portakal suyu verilerek kan glikozu takip edilmelidir (4). Ketojenik beslenme tedavisine başlarken dünyada en çok uygulanan, Amerika'daki John Hopkins Hastanesi'nin protokolü göz önünde bulundurulmaktadır. Bu protokole göre;

1. gün; hastanede açlık devam ederken sıvılar 60-75 mL/kg ile sınırlandırılmaktadır. Her 6 saatte bir kan glikozu kontrol edilmekte, karbonhidrat içermeyen ilaçlar kullanılmakta ve aileler beslenme eğitimi programına alınarak sürekli eğitilmektedir.

2. gün; kahvaltıda ve öğle yemeğinde, planlanan KD'nin 1/3'lük bölümü krema kıvamında yumurtalı bir karışım (eggnog) olarak verilmelidir. Kan glikozu akşam yemeğinden sonra kontrol edilmeli ve aileler idrar ketonunu sürekli olarak ölçmeye başlamalıdır.

3. gün; planlanan ketojenik kahvaltı ve öğle yemeği 1/3 oranında, akşam yemeği 2/3 oranında 1/3'lük kısmı krema kıvamında yumurtalı bir karışım olarak verilmelidir. Eğitim programı tamamlanmalıdır.

4. gün; kahvaltı ve öğle yemeğinde KD ile verilmesi planlanan enerjinin 2/3'ü krema kıvamında yumurtalı bir karışım olarak verilirken akşam yemeğinde tam olarak KD menüsü uygulanmalıdır.

Tablo 2. Ketojenik diyet öncesi öneriler\* (2)

Danışmanlık	Beslenme durumunun değerlendirilmesi
Nöbetlerin azalması, tıbbi ve kognitif beklentiler	Referans vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve boya göre ideal ağırlık
Ketojenik diyet uygulamasına olası psikososyal engellerin tanımlanması	Uygun BKİ
Karbonhidrat içeriği için antikonvülzanların ve diğer ilaçların değerlendirilmesi	Beslenme hikayesi: 3 günlük besin tüketim kaydı, besin seçimleri, besin alerjileri ve intolerans
Ketojenik diyet bilgisi aileye yönelik olarak tavsiye edilmeli	Beslenme programında gerekli görüldüğünde oral, enteral ya da kombinasyon düzenlemelerinin yapılması
<b>Laboratuvar değerlendirme</b>	Hangi diyetle başlanacağını karar verilmesi (MCT, klasik ketojenik diyet, modifiye Atkins diyeti ya da düşük glisemik indeks)
Tam kan sayımı	Enerji, sıvı ve ketojenik oranın hesaplanması (ya da MCT yağ yüzdesi)
Elektrolitler (serum bikarbonat, total protein, kalsiyum, çinko, selenyum, magnezyum ve fosfat)	Gereksinimler dikkate alınarak supplemantasyonun belirlenmesi
Serum karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri (albümin, ALT, AST, BUN, kreatinin)	<b>Ek testler (isteğe bağlı)</b>
Açlık lipid profilleri	Böbrek ultrasonu ve nefroloji konsültasyonu (böbrek taşı hikayesi varsa)
Serum asil karnitin profili	EEG
İdrar tahlilleri	MRG
İdrar kalsiyum ve kreatinin	Serebrospinal sıvı (etiyoloji tespiti açık değilse)
Antikonvülzan ilaç seviyeleri (gerekliyse)	EKG (kalp hastalığı hikayesi varsa)
İdrar organik asitleri	
Serum aminoasitleri	

BKİ: Beden kitle indeksi, MCT: Orta zincirli trigliserit, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, BUN: Kan üre azotu, EEG: Elektroensefalografi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, EKG: Elektrokardiyografi

\*KD uygulamasının ilk yılında en az üç ayda bir kez takibi yapılması gereken parametreler



5. gün; kahvaltı menüsü tam olarak verilmelidir. Beslenme planı hazırlanıp izlem programı hazırlanarak çocuk eve taburcu edilmelidir (39).

Hastada 36 saat açlık veya üriner ketonun pozitif olması beklenmektedir. Beslenmenin ilk gününde enerji alımının 1/3'ünü alacak şekilde planlanmalı; ikinci gününde total enerjinin 2/3'ü uygulanmalı ve üçüncü gününde enerjinin tamamı karşılanmalıdır. Hastalar beşinci günde taburcu edilebilmektedir (4,38).

Bergqvist ve ark. (40) ise çocuklarda açlık uygulanarak KD'ye başlamanın herhangi bir etkisinin olmadığı sonucuna varmışlardır. KD uygulamasına kademeli olarak başladığında hem epileptik nöbetlerde hem de beklenen yan etkilerde azalma gözlenmiştir. Açlık olmadan diyetin kademeli başlangıcı diyetin daha kolay uygulanmasına, hastanede kalış süresinin kısalmasına, tıbbi ve aile harcamalarında azalmaya neden olmaktadır. Açlık olmadan başlangıçtaki diyet oranı 1:1 (yağ: karbonhidrat + protein) olarak enerjinin tamamı karşılanıp, günlük oranlar 2:1, 3:1 ve son olarak 4:1 olarak arttırılabilmektedir (4). Diğer yandan açlık uygulanarak KD'ye başlangıcın da önemli avantajları bulunmaktadır. Açlığın keton oluşumunun daha kısa sürede olmasında ve metabolik bozukluğun altında yatan durumun değerlendirilmesinde önemli avantaj sağladığı bilinmektedir. Açlık uygulaması hastaneye yatış gerektirdiğinden aileye bu süre zarfında diyetin nasıl uygulanacağına öğretilmesine de imkan sağlar (41). Aynı zamanda bazı hastalarda açlıktan sonra oluşan nöbetlerdeki azalmanın intravenöz antikonvülzan ilaç tedavisinin yüklenme dozuna benzer şekilde olacağı üzerinde durulmaktadır (38). Açlığın dezavantajı; fizyolojik stres, hipoglisemi ve dehidratasyon riski, uygun olmayan hastane koşulları ve ücreti, tekrar eden kan testlerini içermektedir. KD ile epilepsi atakları tam olarak engellenemeyen pediatrik popülasyonlarda "aralıklı açlık" yöntemi KD ile beraber uygulanmıştır. Bu kombine tedaviyle epilepsi atak sıklığında geçici bir düzelmeye olduğu bildirilmiştir (42).

### Klasik Ketojenik Diyet Uygulamasının Hesaplanması

KD tedavisinde bireyin günlük enerji ve besin ögesi gereksinimi hesaplanırken ketozisin devam etmesi sağlanmalı, büyüme ve gelişmeyi yakalamak amaçlanmalıdır. Yüksek enerji içeren diyet alımında hızlı bir şekilde vücut ağırlığında artış gözlenirken düşük enerjili diyetlerde yetersiz ketozis oluşumu ve büyümede yavaşlama gözlenebilmektedir. Hızlı vücut ağırlık artışı ve azalışlarından kaçınılmalıdır (43). Enerji gereksinimi hesaplanırken besin tüketim kayıtları, vücut ağırlığı, boy uzunluğu, fiziksel aktivite düzeyi, nöbet düzeyi ve medikal tedavi alma durumları göz önünde bulundurulmalıdır (6). Çocuklarda günlük enerji gereksinimi hesaplanmasında boya göre vücut ağırlığı ana parametredir. Eğer çocuk düşük vücut ağırlığına sahipse başlangıç hedef enerjisi olarak şu anki vücut ağırlığı kullanılmalıdır. Aşırı kiloluysa boya göre vücut ağırlığına yakın bir değerle hesaplama yapmak daha doğru olmaktadır (43).

### Ketojenik Diyet Oranın Belirlenmesi

KD oranı yağın miktarının karbonhidrat ve protein miktarına oranı olarak tanımlanır (43). Bebeklerde ve adölesanlarda

genellikle 3:1 oranı, diğer çocukluk dönemlerinde ise 4:1 oranıyla diyet başlanır (44). Büyümenin hızlı olduğu 2 yaş altı ve adölesan dönemde protein ihtiyacını karşılamak için KD oranının daha düşük olması önerilmektedir (43,45). Günlük diyet ünitesi sayısı; total enerji gereksinimine bir diyet ünitesindeki enerjinin bölünmesiyle bulunmaktadır. Total karbonhidrat, protein ve yağ miktarı günlük önerilen düzeylere göre gram cinsinden hesaplandıktan sonra üç ya da dört ana öğüne eşit olarak bölünmektedir. Dördüncü öğün de bireyin atıştırma sevmeye durumuna göre düzenlenmekte ve her bir öğün için bu diyet oranının sabit kalması gerekmektedir (10). Oranlar ketozisin derecesini düzenlemeye yöneliktir ve daha yüksek KD oranları daha iyi ketozis oluşumuna neden olmaktadır (43,44,46). Aynı yaş ve vücut ağırlığına sahip iki bireyin enerji metabolizmasında ve harcamasındaki farklılıktan dolayı KD oranı aynı olsa da ketozis dereceleri farklı olabilir (43). Farklı KD oranlarının etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, 38 çocuk her bir grupta 19 kişi olacak şekilde iki gruba ayrılmıştır. Üç ay boyunca bir gruba 4:1 oranında KD uygulanırken diğer gruba 2,5:1 oranında KD uygulanmış ve her iki gruptaki çocukların nöbetlerinde %50'den fazla azalma saptanmıştır. Düşük orandaki KD uygulamasının yüksek olan kadar etkili olduğu ve daha az yan etkilere neden olabileceği sonucuna varılmıştır (45). Seo ve ark. (31) dirençli epileptik çocuklarda 3:1 ve 4:1 KD uygulaması arasındaki farklılıkları değerlendirdikleri çalışmalarında oranı 4:1 olan çocuklarda 3:1 oranına göre daha etkin anti-epileptik etkinlik görüldüğünü bulmuşlardır. KD oranı 4:1 olan çocuklarda remisyon sağlanmasına rağmen 3:1 oranının (gastrointestinal sistem semptomlarının daha az olması sebebiyle) 4:1 oranına göre daha iyi tolere edilebildiği sonucuna varmışlardır. Klasik KD üniteleri aşağıda verilmiştir (Tablo 3) (43).

**Örnek:** Günlük diyet oranı 4:1 olmasına karar verilen ve günlük enerji gereksinimi 1300 kalori (kcal) olan bir bireyin toplam diyet birimi hesaplaması 1300 kcal: 40 kcal/diyet ünitesi=32,5'tir.

### Diyetle Alınması Gereken Yağ Miktarının Hesaplanması

Diyet ünitesi hesaplandıktan sonra, günlük toplam yağın gram cinsinden değeri; diyet oranıyla günlük toplam diyet ünitesi biriminin çarpılması ile bulunur.

**Örnek:** Günlük enerji gereksinimi 1300 kcal olan bireyin günlük toplam diyet ünitesi 32,5 birim olarak bulunmuştur. Diyet oranı da 4:1 olduğundan  $32,5 \times 4 = 130$  g günlük toplam yağ miktarıdır (43).

Tablo 3. Klasik ketojenik diyet üniteleri (43)

Ketojenik diyet oranı	Her bir ünitenin enerji (kcal) değeri	Her bir diyet ünitesine yağ (g)	Her bir diyet ünitesine karbonhidrat + protein (g)
2:1	22	2	1
3:1	31	3	1
4:1	40	4	1
5:1	49	5	1

## Günlük Karbonhidrat ve Protein Gereksiniminin Hesaplanması

KD hesaplamasında büyüme ve doku yapımı için gerekli olan protein ihtiyacını karşılamak önemlidir. Yaşa göre önerilen günlük alım düzeylerinde (DRI) belirtilen gereksinimlere göre hesaplama yapılmaktadır. KD oranıyla toplam diyet birimi çarpılarak karbonhidrat ve protein miktarının toplamı bulunmaktadır. Protein gereksinimi bulunan toplam miktardan çıkarıldığında geriye karbonhidrat miktarı kalmaktadır.

**Örnek:** Yedi yaşında 23 kg olan bir çocuğun protein gereksinimi  $23 \text{ kg} \times 0,95 \text{ g/kg}$  (DRI)=22 g/gün'dür.  $32,5 \text{ diyet ünitesi} \times 1 = 32,5 \text{ g'dır}$  (karbonhidrat + protein).

Çocuğun protein gereksinimi toplam miktardan çıkarılarak  $(32,5 - 22 \text{ g} = 10,5 \text{ g})$  günlük karbonhidrat miktarı hesaplanmaktadır (43).

## Ketojenik Diyet Alternatifler

KD uygulamasına başlarken tedavinin yan etkilerini önlemek için farklı metodlar bulunmaktadır. Alternatif diyet tedavileri daha fazla enerji, sıvı ve protein alımına izin veren MAD, orta zincirli trigliserit (MCT) diyeti ve LGI tedavisidir (5). Dirençli epilepsi hastalarında KD'lerin yararlı olduğu ve diyetin etkinliğinin pek çok yeni antiepileptik ilaçlardan daha iyi olduğu ifade edilmektedir. Yapılan bir metaanaliz çalışmasında MAD ve LGI tedavisinin geleneksel KD ile elde edilen ketozise göre çok düşük derecede ketozis oluşturduğu ancak etkinliğinin KD'ye yakın olduğu gösterilmiştir (10).

## Orta Zincirli Trigliserit Diyeti

MCT diyetinin kullanımına 1970 yılında alternatif bir yağ kaynağı olarak başlanmıştır (47). MCT yağ LCT yağdan daha fazla keton üretebilmektedir (28,48,49). Uzun zincirli yağların  $\beta$  oksidasyonu için mitokondri membranına taşınmasında karnitine gerek duyulurken, orta zincirli yağ asitleri (C:6-12) karnitine gerek duyulmamaktadır. MCT metabolizmasındaki değişiklikler bu yağların daha hızlı ve daha fazla okside olmasını sağlamaktadır. Bu nedenle uzun zincirli yağ asitlerine oranla enerji başına oluşan keton sayısı MCT bazlı diyetle daha fazladır (50). Klasik KD'de orana göre hesaplama yapılırken MCT diyetinde yüzdeye göre hesap yapılmaktadır (48). Epilepsi tedavisinde total enerjinin %60'ı MCT yağdan karşılanmaktadır (48,49). MCT yağın bu seviyesi çocuklarda gastrointestinal yan etkilere, abdominal kramplara, diyareye ve kusmaya neden olduğundan MCT diyet uygulamasının dirençli epilepsili çocuklarda kullanımı daha azdır (6,48,49). Yapılan çalışmalarda yan etkileri nedeniyle enerjinin %30'u MCT yağdan olacak şekilde düşürülmüş, %30'u LCT yağ ile desteklenmiştir. Gastrointestinal tolerans ve ketozis için total enerjinin %40-50'sinin MCT yağdan sağlanmasının daha uygun olduğu görülmüştür (6,49,51). MCT diyetle yağ olarak ya da emülsiyon sıvı şeklinde verilebilmektedir. MCT tüm öğünlerde ve atıştırılmalıklarda bulunabilmekte, sütle karıştırılarak tüketimi kolaylaşmakta, jölelere (pelte), çorbaya, patates püresine ve soslara eklenebilmekte, hamur işlerinde kullanılabilir. Ayrıca sütle karıştırılıp yatmadan önce tüketildiğinde geceleyin ketozis görülmesine yardımcı olabileceği düşünülmektedir (6). Genellikle enerjinin %10'u proteinden, %15-19'u karbonhidrattan

gelmektedir (49). Neal ve ark. (29) klasik KD ve MCT diyet arasındaki farkı değerlendirdikleri randomize kontrollü çalışmalarında 45 çocuğun klasik KD'yi, 49'unun MCT diyetini (hastaların %45'i dirençli epileptik) 3, 6 ve 12 ay süresince tüketmelerini sağlamışlar ve gruplar arasında bir farklılık gözlemlemişlerdir. Ayrıca nöbetlerde %50 ve %90'dan fazla azalmanın her iki grupta benzer olduğu ama farklılığın anlamlı olmadığını saptamışlardır. Bir başka çalışmada dirençli epileptik 16 çocuğa MCT diyet uygulanmış ve çocukların %64,3'ünün nöbetlerinde %50'den fazla azalma olduğu, %28,6'sının nöbet geçirmediği tespit edilmiştir (52).

MCT diyetinin klasik KD'ye göre daha fazla karbonhidrat alımına izin vererek lezzetin artmasını sağladığı, özellikle sebze ve meyvelerde daha fazla besin çeşiti ve daha büyük porsiyon tüketimine imkan sağladığı bilinmektedir. Klasik KD ile karşılaştırıldığında daha fazla miktarda ve çeşitlilikte besin tüketimi çocuklarda daha az mikrobeyin supplementi alımına ve büyümenin daha iyi gerçekleşmesine neden olmaktadır. Ayrıca böbrek taşı oluşumu, hipoglisemi, ketoasidoz, konstipasyon, düşük kemik yoğunluğu ve büyüme geriliği daha az görülmektedir. Ancak maliyet açısından MCT yağın pahalı olduğu gerçeği de unutulmamalıdır (4,53).

## Modifiye Atkins Diyeti

MAD klasik KD'den daha az kısıtlı olması ve daha fazla lezzetli olmasından dolayı John Hopkins Hastanesi'nde geliştirilmiştir (54). MAD yüksek yağ alımına izin verirken karbonhidrat alımını sınırlamaktadır (55). Klasik KD'nin aksine protein ve enerji alımında sınırlama yapılmamaktadır (48,55). Aynı zamanda diyetle başlamak için açlığa gerek duyulmamaktadır. Diyetin bileşimine bakıldığında %60'ı yağ, %30'u protein ve %10'u karbonhidrat içermektedir (55). Herhangi bir öğün planlama ya da miktar sınırlaması gerektirmez (55,56). Çocuklarda karbonhidrat sınırlaması başlangıçta 10 g/gün iken bir sonraki ayda 15 g/güne ve nöbet kontrolünün sağlanmasına bağlı olarak 20-30 g/güne de çıkarılabilmektedir (56). MAD'nin ketojenik oranı 0,9:1 (yağ:karbonhidrat + protein) şeklinde olduğundan standart 4:1 KD oranından daha düşüktür. MAD ilk kez dirençli epilepsisi olan 20 çocuğa uygulanmış ve çocukların 13'ünün nöbetlerinde %50'den fazla, 7'sinin nöbetlerinde %90'dan fazla azalma gözlenmiştir (57). Bir başka çalışmada ise otuz iki dirençli epilepsisi olan çocuğa MAD uygulanmış, 1 ayın sonunda çocukların 24'ünde %50'den fazla, 11'inde %90'dan fazla nöbetlerde azalma tespit edilmiştir (58). Günümüze kadar yapılan çalışmalarda çok az yan etki gözlenmiştir. John Hopkins Hastanesi pedyatrik ve yetişkin bireylerin çalışmalarında düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol düzeylerinde artış saptanmamıştır (30,57). Protein alımındaki yükseklik nedeniyle kan üre azotu düzeylerinde artış gözlenmesine rağmen serum kreatinin düzeylerinde artış gözlenmemiştir (59). KD ile karşılaştırıldığında MAD'nin etkinliği konusunda soru işaretleri bulunmaktadır. Bu nedenle daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (56).

## Düşük Glisemik İndeks Diyeti

LGI tedavisinin epilepside kullanımı 2005 yılında rapor edilmiştir (15). LGI'de 40-60 g/güne kadar karbonhidrat alımı

sınırlandırılırken total enerjinin %60'ı yağdan, %20-30'u ise proteinden gelmektedir (48). Tüm karbonhidratlı besinlerin glisemik indeksi 50'nin altında tutulmaktadır (48,49). LGI diyetindeki oran klasik KD'deki 1:1 oranına benzerdir (15). Spesifik öğün planları yapılmamaktadır, besin seçimi ve bireysel hedeflere yönelik öneriler yapılmaktadır. Örnek menü düzenlenerek her bir öğünde protein, karbonhidrat ve yağların nasıl dengeli alınacağı diyetisyen tarafından açıklanmalıdır (15,48). Glisemik indeksi yüksek besinlerin (karpuz, patates vb.) kan glikozunda önemli artışlara yol açtığı LGI'li besinlerin (elma, salatalık, tam tahıllı ekmekler) ise postprandiyal kan glikozu ve insülin profillerini düşürdüğü tespit edilmiştir (60). Yetmiş altı çocuğa LGI diyeti 1, 3, 6, 9 ve 12 ay süresince uygulanmış ve çocuklar takip edilmiştir. Bu bireylerin epileptik nöbetlerinde sırasıyla %42, %50, %54, %64 ve %66'sında >%50 düşüş gözlenmiştir (61). Bir başka çalışmada dirençli epilepsisi olan çocuklara LGI tedavisi uygulandığında 20 hastanın yarısında epileptik nöbetlerde >%90 azalma saptanmıştır (15). Öğün hazırlamanın daha kolay olması, detaylı öğün planlamaya gerek olmaması, porsiyonlar için gramaj hesabına gerek duyulmaması gibi durumlar uygulanabilirlik açısından avantaj sağlamaktadır. Azalmış yağ içeriği ve daha serbest karbonhidrat içeriği sebebiyle diyetler daha lezzetlidir. Hastalar ev dışında özel öğün tercih etmeye gerek duymadan besinlere ulaşabilmektedir. Bu durum da bireylerde daha az psikososyal problemler görülmesine neden olmaktadır (61). Klinikte sıklıkla kullanılan dört temel ketojenik beslenme planlarının karşılaştırılması Tablo 4'te sunulmuştur (5).

### Ketojenik Diyet Uygulamasında Takviye Kullanımı

Günlük beslenme planında yeterli vitamin ve mineral alımı dengeli bir beslenme örüntüsüyle söz konusudur ancak ketojenik bir diyetle sebze, meyve, zenginleştirilmiş tahıllar ve kalsiyum içeren besinlerin alımı sınırlıdır. Özellikle B vitamini suplementasyonuna ihtiyaç duyulabilmektedir (62). Aynı zamanda KD uygulamasında besinlerle kalsiyum alımı ve D vitamini seviyelerinde düşüklük nedeniyle hem D vitamini

hem de kalsiyum desteğinin yapılması önemlidir. Karbonhidrat içermeyen ya da çok az içeren multivitamin ve minerallerin rutinde kullanımı gereklidir (5,62). Dünya çapında karnitin supplementasyonu pek çok merkezde tartışmalıdır. İkincil hipokarnitinemi, kardiyomyopati, hepatit gibi ciddi sistemik komplikasyonlara yol açabilmektedir (63). Ancak karnitin rutinde kullanımının yararlı etkisi üzerine daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (2).

### Ketojenik Diyet Uygulamasının Yan Etkileri

Diğer epilepsi tedavilerinde olduğu gibi KD'ye başlangıçta ve diyetin devamında bazı yan etkiler görülebilmektedir. KD'nin başlangıç fazında dehidratasyon görülebilmektedir. Açlık boyunca düşük kan glikoz seviyeleri çocuklarda çoğunlukla asemptomatiktir. Çocuklarda düşük kan glikoz seviyesi semptomatik olursa 30 mL portakal suyu verilerek kan glikozu takip edilebilmektedir. Kusma ise diyetle başlangıç fazında yaygın bir yan etkidir (4).

KD uygulamaları çocuklarda büyümenin gecikmesi açısından en yaygın karşılaşılan sorunlardan birisidir. Bu tarz diyetlerin uygulanmasından sonra çocukların hem vücut ağırlık kazanımları hem de boy uzunluklarının beklenen değerlerin daha altında olduğu rapor edilmiştir (64). Büyüme yeterli enerji alımına bağlıdır. Çocuklarda protein/enerji oranının 1,5 g/100 kkal tutulmasıyla büyüme geriliği önlenmektedir (65).

Gastrointestinal dismotilite KD'nin diğer bir yan etkisidir. Gastro-özofajial reflü nedeniyle H<sub>2</sub> reseptör blokerleri veya proton pompa inhibitörlerine başlanmaktadır. Aynı zamanda konstipasyona yatkınlık nedeniyle ailelere yüksek posa içeren sebzeler, yeterli sıvı alımı ve gerektiğinde karbonhidrat içermeyen laksatif kullanımı hakkında bilgi verilmelidir (2).

Böbrek taşları %3-10 arasında görülmektedir ve yeterli hidrasyon sağlanması bu durumu engelleyebilmektedir (66). Hematüri, kalsiüri ya da ağrı durumunda böbrek sonografisi uygulanabilmekte ve kreatinin ile spot idrar kalsiyumu takipte yardımcı olabilmektedir. Yapılan son çalışmalarda KD uygulanan çocuklarda potasyum sitrat kullanımının koruyuculuğunu değerlendirmiş ve çalışma sonucunda oral potasyum sitrat kullanımıyla böbrek taşı prevalansında önemli düşüşler saptanmıştır (%3,2-10) (67).

Serum kolesterol ve trigliserit seviyeleri özellikle ilk 6 ay boyunca artabildiğinden takip edilmesi gereklidir (4). Kwiterovich ve ark. (68) lipid profili üzerine KD'nin etkisini belirlemek için yaptıkları bir çalışmada 6 aylık izlem sonunda plazma total kolesterol, LDL, çok düşük yoğunluklu lipoproteinler ve trigliserit seviyelerinde önemli artış, yüksek-yoğunluklu lipoprotein düzeylerinde ise önemli azalma tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada ise KD'nin hiperlipidemili çocuklarda başarılı bir şekilde uygulanabildiği bildirilmiştir (69).

Antiepileptik ilaçlar D vitamini düzeylerini etkilediğinden Ca emilimini azaltabilmektedir. Aynı zamanda direkt olarak kemik 'turnover'ını da etkileyerek riketse ve osteomalasiye neden olabilmektedir. KD nöbetleri azaltarak düşmelerin önüne geçmektedir. En önemlisi de antiepileptik ilaç kullanımını azaltarak buna bağlı oluşacak kırıkları engellemektedir. Ancak uzun dönem KD uygulamalarında da osteopeniye yatkınlığın artabileceği düşünülmektedir (70).

Tablo 4. Klinik kullanımda 4 temel ketojenik beslenme planlarının karşılaştırılması (1000 kkal/gün) (5)

Beslenme planlarının türü	Yağ (g)	Protein (g)	Karbonhidrat (g)
Klasik uzun zincirli trigliserit			
4:1	100	17	8
3:1	96	18	14
2:1	92	20	26
1:1	77	37	40
MCT yağ diyeti	78	25	50
Düşük glisemik indeks tedavisi	67*	40-60*	40-60
Modifiye Atkins diyeti	72*	68-78*	10-20

\*Yaklaşık değerler, MCT: Orta zincirli trigliserit



KD uygulamasının akut dönemde bulantı, kusma, hipoglisemi ve aşırı ketozise bağlı letarji görülürken kronik dönemde konstipasyon, ağırlık kaybı, vitamin-mineral yetersizlikleri (D vitamini, Se, Ca), pankreatit, böbrek taşları, uzamış QT aralıkları, kardiyomiopati, kısa boy, osteopeni, albümin ve karnitin seviyelerinde düşüklük ve anormal lipid profili gözlemlenmektedir (10).

### Ketojenik Diyetin Gelecekte Kullanımı

KD nörodejenerasyon veya metabolik düzensizlik ile karakterize diğer nörolojik bozukluklar için nöroprotektif olabilmektedir (71). Klinik araştırmalar Alzheimer hastalığı, amiyotrofik lateral skleroz, migren ve beyin tümörlerinde devam etmektedir (5,72). KD'nin otizm, bipolar bozukluk, depresyon, diyabet, narkolepsi, obezite, inme, travmatik beyin hasarı, Parkinson hastalığı, uyku bozuklukları ve şizofreni gibi epileptik olmayan durumlarda da kullanımını literatürde yayınlanmıştır (5,73). KD uygulamasının epilepsideki yararlı etkisini diğer nörolojik bozukluklarda da sağladığı ancak bu etkiyi hangi mekanizmayla gerçekleştirdiği bilinmemektedir (74).

### Sonuç ve Öneriler

Epilepsili pek çok bireyde farmakolojik tedaviye yanıt varken hastaların yaklaşık %20-30'unda ilaca direnç söz konusudur. KD dirençli epilepsili çocukların nöbet sıklıklarını azaltmakta, pek çok antiepileptik ilaçtan daha etkili olabilmektedir. Bazı epileptologlar çocukluk çağı epilepsilerinde KD'nin en etkili tedavilerden biri olduğunu savunmaktadır. KD'lerin genel olarak kısıtlı bir diyet örüntüsünün olması, suplemantasyon ihtiyacı, biyokimyasal bulgular ve olası yan etkiler diyetin sürdürülebilirliği konusunu gündeme getirmektedir. Ailelere verilecek olan danışmanlık hizmeti uzun süre gerekmede olup beslenme eğitimi diyet başarısının en önemli parçasını oluşturmaktadır. Bu nedenle KD'ye başlamak için bireylerin ilgili ve eğitim düzeylerinin yüksek olması ön koşuldur. KD'nin etkililiğine rağmen diyetle uyumun zorluğundan dolayı aile ve hastalar açısından diyetle devam güçleşmektedir. Hem diyetisyenler/beslenme uzmanları hem de nörologlar tarafından KD'lerin uygulanması konusunda farkındalığın arttırılarak uygulamaların yaygınlaştırılması sağlanmalıdır. Tedavinin ortaya çıkarılabileceği yan etkiler nedeni ile uygulama süresi boyunca mutlaka doktor, diyetisyen gerekirse psikolog denetimi olmalı ve diyeti uygulayacak aileye diyet tedavisi hakkında etkin ve sürekli eğitim verilmeli hatta belirli aralıklarla denetlemeler yapılmalıdır. Aynı zamanda KD kısıtlamalarına psikososyal problemler de eşlik edebilmektedir. Bireylerin akrabalarından farklı besin tüketmelerinden dolayı sosyal izolasyonlar meydana gelebileceği de göz ardı edilmemelidir. Bu nedenlerden dolayı KD tarifeleri geliştirilerek katı olan bu diyetle alternatifler sunulması ve çeşitlilik sağlanması diyetin uygulanabilirliğini kolaylaştırmaktadır. KD'nin uzun dönem uygulanmasındaki etkilerini inceleyecek daha fazla çalışmanın yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

### 1400 Kalorilik 4:1 Oranlı Ketojenik Beslenme Planı

Yaklaşık 7 yaşındaki bir çocuğun besin tüketimleri, vücut ağırlığı ve protein gereksinimi değerlendirildikten sonra 1400 kkal bir diyet uygun görülerek aşağıdaki örnek menü hazırlanmıştır (normal vücut ağırlığına sahip).

#### Kahvaltı

##### Karışık omlet

Yumurta (42 g)

Yeşil biber (26 g)

Domates (25 g)

Mantar (34 g)

Zeytinyağı (31 mL)

#### Öğle yemeği

##### Tarhana çorba

Kuru tarhana (8 g)

Domates (15 g)

Zeytinyağı (24 g)

4:1 oranında aromasız ketocal formula (15 g)

#### Akşam yemeği

##### Etlı mantar sote

Dana eti (30 g)

Mantar (19 g)

Kuru soğan (10 g)

Yeşil biber (14 g)

Domates (20 g)

Zeytinyağı (33 g)

#### 1 Ara öğün

##### Çikolatalı smoothie

4:1 oranında vanilya aromalı Ketojenik toz tıbbi formula (32 g)

Kakao (3 g)

Zeytinyağı (12 mL)

Tatlandırıcı (4 g)

#### Etik

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

#### Yazarlık Katkısı

Konsept: G.Ö.U., N.Ş., Dizayn: G.Ö.U., N.Ş., Veri Toplama veya İşleme: G.Ö.U., N.Ş., Analiz veya Yorumlama: G.Ö.U., N.Ş., Literatür Arama: G.Ö.U., Yazan: G.Ö.U.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

### Kaynaklar

1. Franzon RC, Montenegro MA, Guimarães CA, Guerreiro CA, Cendes F, Guerreiro MM. Clinical, electroencephalographic, and behavioral features of temporal lobe epilepsy in childhood. *J Child Neurol* 2004;19:418-423.
2. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia* 2009;50:304-317.
3. Bailey EE, Pfeifer HH, Thiele EA. The use of diet in the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005;6:4-8.
4. Sharma S, Jain P. The ketogenic diet and other dietary treatments for refractory epilepsy in children. *Ann Indian Acad Neurol* 2014;17:253-



- 258.
5. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Rho JM. Ketogenic diets: an update for child neurologists. *J Child Neurol* 2009;24:979-988.
  6. Shaw V, Lawson M. *Clinical Paediatric Dietetics*. 3rd ed. British Journal of Nutrition. pp. 604;2007. Available from: <https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/3A4DB36B5217C01C4FDAFD04971C0C9E/S0007114507871698a.pdf/div-class-title-target-target-shaw-v-and-lawson-m-editors-span-class-italic-clinical-paediatric-dietetics-span-3rd-ed-oxford-blackwell-publishing-2007-59-50-hardback-pp-604-isbn>
  7. Bough KJ, Rho JM. Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2007;48:43-58.
  8. Masino SA, Rho JM. *Mechanisms of ketogenic diet action*. 4th ed. Bethesda. National Center for Biotechnology Information (US), 2012.
  9. Rubenstein JE, Kossoff EH, Pyzik PL, Vining EP, McGrogan JR, Freeman JM. Experience in the use of the ketogenic diet as early therapy. *J Child Neurol* 2005;20:31-34.
  10. Dhamija R, Eckert S, Wirrell E. Ketogenic diet. *Can J Neurol Sci* 2013;40:158-167.
  11. Thavendiranathan P, Mendonca A, Dell C, et al. The MCT ketogenic diet: effects on animal seizure models. *Exp Neurol* 2000;161:696-703.
  12. Dutton SB, Sawyer NT, Kalume F, et al. Protective effect of the ketogenic diet in Scn1a mutant mice. *Epilepsia* 2011;52:2050-2056.
  13. Bough KJ, Yao SG, Eagles DA. Higher ketogenic diet ratios confer protection from seizures without neurotoxicity. *Epilepsy Res* 2000;38:15-25.
  14. Chen W, Kossoff EH. Long-term follow-up of children treated with the modified Atkins diet. *J Child Neurol* 2012;27:754-758.
  15. Pfeifer HH, Lyczkowski DA, Thiele EA. Low glycemic index treatment: implementation and new insights into efficacy. *Epilepsia* 2008;49(Suppl 8):42-45.
  16. Coppola G, Veggliotti P, Cusmai R, et al. The ketogenic diet in children, adolescents and young adults with refractory epilepsy: an Italian multicentric experience. *Epilepsy Res* 2002;48:221-227.
  17. Klein P, Janousek J, Barber A, Weissberger R. Ketogenic diet treatment in adults with refractory epilepsy. *Epilepsy Behav* 2010;19:575-579.
  18. Taha AY, Ryan MA, Cunnane SC. Despite transient ketosis, the classic high-fat ketogenic diet induces marked changes in fatty acid metabolism in rats. *Metabolism* 2005;54:1127-1132.
  19. Bromfield E, Dworetzky B, Hurwitz S, et al. A randomized trial of polyunsaturated fatty acids for refractory epilepsy. *Epilepsy Behav* 2008;12:187-190.
  20. Auvin S. Fatty acid oxidation and epilepsy. *Epilepsy Res* 2012;100:224-228.
  21. DeGiorgio CM, Miller P, Meymandi S, Gornbein JA. n-3 fatty acids (fish oil) for epilepsy, cardiac risk factors, and risk of SUDEP: clues from a pilot, double-blind, exploratory study. *Epilepsy Behav* 2008;13:681-684.
  22. 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;55:576-580.
  23. Chmiel-Perzyńska I, Kloc R, Perzyński A, Rudzki S, Urbańska EM. Novel aspect of ketone action:  $\beta$ -hydroxybutyrate increases brain synthesis of kynurenic acid in vitro. *Neurotox Res* 2011;20:40-50.
  24. Lefevre F, Aronson N. Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: A systematic review of efficacy. *Pediatrics* 2000;105:46.
  25. Levy RG, Cooper PN, Giri P, Weston J. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *The Cochrane Library* 2012.
  26. Keene DL. A Systematic Review of the Use of the Ketogenic Diet in Childhood Epilepsy. *Pediatr Neurol* 2006;35:1-5.
  27. Henderson CB, Filloux FM, Alder SC, Lyon JL, Caplin DA. Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: meta-analysis. *J Child Neurol* 2006;21:193-198.
  28. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:500-506.
  29. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, et al. A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:1109-1117.
  30. 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* 2007;10:432-436.
  31. 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.
  32. Suo C, Liao J, Lu X, et al. Efficacy and safety of the ketogenic diet in Chinese children. *Seizure* 2013;22:174-178.
  33. Sharma S, Gulati S, Kalra V, Agarwala A, Kabra M. Seizure control and biochemical profile on the ketogenic diet in young children with refractory epilepsy--Indian experience. *Seizure* 2009;18:446-449.
  34. Thammongkol S, Vears DF, Bicknell-Royle J, et al. Efficacy of the ketogenic diet: which epilepsies respond? *Epilepsia* 2012;53:55-59.
  35. Caraballo RH, Flesler S, Armeno M, et al. Ketogenic diet in pediatric patients with refractory focal status epilepticus. *Epilepsy Res* 2014;108:1912-1916.
  36. Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer E, et al. The ketogenic diet in infants--Advantages of early use. *Epilepsy Res* 2015;116:53-58.
  37. Caraballo R, Vaccarezza M, Cersósimo R, et al. Long-term follow-up of the ketogenic diet for refractory epilepsy: Multicenter Argentinean experience in 216 pediatric patients. *Seizure* 2011;20:640-645.
  38. Hartman AL, Vining EP. Clinical aspects of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2007;48:31-42.
  39. Kossoff EH. More fat and fewer seizures: dietary therapies for epilepsy. *Lancet Neurol* 2004;3:415-420.
  40. Bergqvist AG, Schall JL, 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.
  41. Freeman J, Veggliotti P, Lanzi G, Tagliabue A, Perucca E; Institute of Neurology IRCCS C. Mondino Foundation. The ketogenic diet: From molecular mechanisms to clinical effects. *Epilepsy Res* 2006;68:145-180.
  42. Hartman AL, Rubenstein JE, Kossoff EH. Intermittent fasting: a "new" historical strategy for controlling seizures? *Epilepsy Res* 2013;104:275-279.
  43. Stafstrom CE, Rho J. *Epilepsy and the ketogenic diet*. Springer Science & Business Media, 2004.
  44. Wirrell EC. Ketogenic ratio, calories, and fluids: do they matter? *Epilepsia* 2008;49(Suppl 8):17-19.
  45. Raju KN, Gulati S, Kabra M, et al. Efficacy of 4:1 (classic) versus 2.5:1 ketogenic ratio diets in refractory epilepsy in young children: A randomized open labeled study. *Epilepsy Res* 2011;96:96-100.
  46. Nylen K, Likhodii S, Abdelmalik PA, Clarke J, Burnham WM. A comparison of the ability of a 4:1 ketogenic diet and a 6.3:1 ketogenic diet to elevate seizure thresholds in adult and young rats. *Epilepsia* 2005;46:1198-1204.
  47. Huttenlocher PR. Ketonemia and seizures: metabolic and anticonvulsant effects of two ketogenic diets in childhood epilepsy. *Pediatric Res* 1976;10:536-540.
  48. Liu YM, Wang HS. Medium-chain triglyceride ketogenic diet, an effective treatment for drug-resistant epilepsy and a comparison with other ketogenic diets. *Biomed J* 2013;36:9-15.
  49. Miranda MJ, Turner Z, Magrath G. Alternative diets to the classical ketogenic diet--Can we be more liberal? *Epilepsy Res* 2012;100:278-285.
  50. Stafstrom CE. Dietary approaches to epilepsy treatment: old and new options on the menu. *Epilepsy Curr* 2004;4:215-222.
  51. Neal EG, Cross JH. Efficacy of dietary treatments for epilepsy. *J Human Nutr Diet* 2010;23:113-119.
  52. Chomtho K, Suteerajitrakool O, Chomtho S. Effectiveness of Medium Chain Triglyceride Ketogenic Diet in Thai Children with Intractable Epilepsy. *J Med Assoc Thai* 2016;99:159-165.
  53. Liu YM. Medium-chain triglyceride (MCT) ketogenic therapy. *Epilepsia* 2008;49(Suppl 8):33-36.
  54. Kumada T, Miyajima T, Oda N, Shimomura H, Saito K, Fujii T. Efficacy and tolerability of modified Atkins diet in Japanese children with medication-resistant epilepsy. *Brain Dev* 2012;34:32-38.
  55. Sharma S, Jain P. The modified Atkins diet in refractory epilepsy. *Epilepsy Res Treat* 2014;404202:1-6.
  56. Kossoff EH, Dorward JL. The modified Atkins diet. *Epilepsia* 2008;49(Suppl 8):37-41.
  57. 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.
58. 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;26:147-151.
  59. Kossoff EH, Rowley H, Sinha SR, Vining EP. A prospective study of the modified Atkins diet for intractable epilepsy in adults. *Epilepsia* 2008;49:316-319.
  60. Bell SJ, Sears B. Low-glycemic-load diets: impact on obesity and chronic diseases. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2003;43:357-377.
  61. 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;50:1118-1126.
  62. 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.
  63. Berry-Kravis E, Booth G, Sanchez AC, Woodbury-Kolb J. Carnitine levels and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2001;42:1445-1451.
  64. Peterson SJ, Tangney CC, Pimentel-Zablah EM, Hjelmgren B, Booth G, Berry-Kravis E. Changes in growth and seizure reduction in children on the ketogenic diet as a treatment for intractable epilepsy. *J Am Diet Assoc* 2005;105:718-725.
  65. Nation J, Humphrey M, MacKay M, Boneh A. Linear growth of children on a ketogenic diet: does the protein-to-energy ratio matter? *J Child Neurol* 2014;29:1496-1501.
  66. Kossoff EH, Pyzik PL, Furth SL, Hladky HD, Freeman JM, Vining EP. Kidney Stones, Carbonic Anhydrase Inhibitors, and the Ketogenic Diet. *Epilepsia* 2002;43:1168-1171.
  67. Sampath A, Kossoff EH, Furth SL, Pyzik PL, Vining EP. Kidney Stones and the Ketogenic Diet: Risk Factors and Prevention. *J Child Neurol* 2007;22:375-378.
  68. 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.
  69. Liu YM, Lowe H, Zak MM, Kobayashi J, Chan VW, Donner EJ. Can children with hyperlipidemia receive ketogenic diet for medication-resistant epilepsy? *J Child Neurol* 2013;28:479-483.
  70. Bergqvist AG. Long-term monitoring of the ketogenic diet: Do's and Don'ts. *Epilepsy Res* 2012;100:261-266.
  71. Barañano KW, Hartman AL. The ketogenic diet: uses in epilepsy and other neurologic illnesses. *Curr Treat Options Neurol* 2008;10:410-419.
  72. Kossoff EH, Hartman AL. Ketogenic diets: new advances for metabolism-based therapies. *Curr Opin Neurol* 2012;25:173-178.
  73. Freeman JM, Kossoff EH, Hartman AL. The ketogenic diet: one decade later. *Pediatrics* 2007;119:535-543.
  74. Polsky D, Weiner J, Bale JF Jr, Ashwal S, Painter MJ. Specialty care by child neurologists: A workforce analysis. *Neurology* 2005;64:942-948.