

DERLEME / REVIEW

Ketojenik Diyetin Dirençli Epilepsi Üzerine Etkisine Güncel Bakış

Current Overview of the Ketogenic Diet Effect on Refractory Epilepsy

Gizem ALACA¹, Gülşah KANER², Gamze YURTDAS²¹İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yaşlı Sağlığı Anabilim Dalı²İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

Geliş tarihi/Received: 16.05.2021

Kabul tarihi/Accepted: 01.09.2021

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Gizem ALACA, Dyt.-YL Öğr.

Balatçık, Havaalanı Şosesi Cd. No:33/2, 35620

Atatürk Osb/Çiğli/İzmir

E-posta: dyt.gizemalaca@gmail.com

ORCID: 0000-0001-6991-8344

Gülşah KANER, Doç. Dr.

ORCID: 0000-0001-5882-6049

Gamze YURTDAS, Arş. Gör. Dr.

ORCID: 0000-0001-5410-7231

Öz

Epilepsi; nöbetler ile karakterize bir hastalıktır. Epilepsi hastalarının çoğunda nöbetler anti epileptik ilaçlar kullanılarak kontrol edilebilmektedir ancak dirençli epilepsi olarak adlandırılan epilepsi türünde, ilaçlar nöbet kontrolü üzerine etkili değildir. Buna ek olarak, bazı hastalarda ilaçların istenmeyen yan etkileri, antiepileptik ilaç kullanımının kesilmesine neden olmaktadır. Bu ve benzeri durumlarda, farmakolojik bir tedavi türü olmayan ketojenik diyet, alternatif tedavi yöntemi olarak önerilmektedir. Ketojenik diyetin epilepsi tedavisinde etkin rol oynayabileceğini düşündüren temel gerçeklik ise, nöronlar için ana enerji substratı olan glikoz yerine, açlık gibi bazı durumlarda keton cisimlerinin kullanılıyor olmasıdır. Keton cisimlerinin oluşmasını sağlayan ancak ketojenik diyetle uygulama kolaylığı ve esnekliği sağlanması adına farklı ketojenik diyet türleri oluşturulmuştur. Dirençli epilepsi tedavisinde hastaların tolere edebilirliğine göre bu ketojenik diyet yaklaşımları kullanılabilir. Bu derlemede, ketojenik diyet ve türlerinin dirençli epilepsi üzerine etkisinin derlenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Ketojenik diyet, epilepsi, beslenme.

Abstract

Epilepsy is a disease characterized by seizures. In most patients with epilepsy, seizures can be controlled using anti-epileptic drugs, but in the type of epilepsy called resistant epilepsy, drugs are not effective on seizure control. In addition, the undesirable side effects of antiepileptic drugs in some patients lead to the cessation of antiepileptic use. In these and similar cases, the ketogenic diet, which is not a pharmacological treatment type, is considered as an alternative treatment method. The basic reality suggesting that the ketogenic diet can play an effective role in the treatment of epilepsy is that instead of glucose, which is the main energy substrate for neurons, ketone bodies are used in some cases such as hunger. Again, different ketogenic diets have been created to enable the formation of ketone bodies and provide ease and flexibility to the ketogenic diet. Depending on the tolerability of patients in the treatment of epilepsy, one of these ketogenic diet variations can be used. This review was conducted to evaluate the effect of ketogenic diet on epilepsy.

Keywords: Ketogenic diet, epilepsy, nutrition.

1. Giriş

Epileptik nöbetleri ve epilepsiyi tedavi etme deneyimleri, insanlığın ilk çağlarına kadar uzanır. Tarihin her devrinde epilepsinin nedeni ile ilgili yorumlara dayanılarak tedaviler uygulanmıştır. "Beynin özellikle gri cevherinin akut ve lokal deşarjları" olarak tanımlanan epilepsi, 24 saat aralıklarla iki veya daha fazla tetiklenmiş nöbet geçirilmesi ve beyinde gelecekte nöbet geçirme olasılığını artıran bir bozukluğun bulunması ile karakterizedir (1). Epilepsi dünya genelinde, ayaktan tedavi başvuruları içinde baş ağrısından sonra en sık gözlenen ikinci nörolojik bozukluktur (2). Dünya çapında, her yıl tahmini beş milyon kişiye epilepsi tanısı konmaktadır. Yüksek gelirli ülkelerde, her yıl 100.000 kişiden 49'unun; düşük ve orta gelirli ülkelerde ise her 100.000 kişiden 139'unun epilepsi tanısı aldığı tahmin edilmektedir (2). Ülkemizde ise 750 bin epilepsi tanılı birey bulunmaktadır (3). Epilepsi her yaşta başlayabilir ancak genellikle çocukluk çağında ya da 60 yaşın üzerinde tanı konduğu bildirilmektedir (4). Altta yatan birçok

mekanizma epilepsiye yol açabilse de, küresel olarak vakaların yaklaşık %50'sinde hastalığın nedeni henüz bilinmemektedir. Epilepsinin bilinen nedenleri arasında, doğum öncesi veya perinatal nedenlerden kaynaklanan beyin hasarı (oksijen kaybı veya doğum sırasında travma, düşük doğum ağırlığı), ilişkili beyin malformasyonları ile birlikte gelişen doğuştan anormallikler veya genetik durumlar, ciddi kafa travması, beyne giden oksijen miktarını sınırlayan inme, menenjit, ensefalit veya nörosistiseroz gibi beyin enfeksiyonları, belirli genetik sendromlar ve beyin tümörleri yer almaktadır (2). Epilepsi hastalığında görülen nöbetler, beynin çalışma şeklini geçici olarak etkileyen elektriksel aktivite patlamaları olarak kabul edilmekle birlikte, bilişsel, psikolojik ve sosyal bozukluklara neden olmaktadır (4). Bilişsel sorunların ciddiyeti, epilepsi başlangıcındaki yaşa, nöbet tipine, ilaç kullanımına ve epilepsinin etiyolojisine bağlı olarak değişmektedir. Özellikle sık nöbet geçiren ve çok sayıda ilaç kullanan hastalar bilişsel problemlerden daha çok etkilenmektedir (4,5).

Epilepsi, genellikle ömür boyu sürebilmektedir. Ancak bazı hastalarda nöbetsizlik sağlanarak tedaviler sonlandırılabilir (4). Antiepileptik ilaçlar, nöbetlere neden olan beynin küçük bir bölümünü çıkarmak için cerrahi operasyon uygulanması, vücudun içine nöbetleri kontrol etmeye yardımcı olabilecek bir cihaz yerleştirme prosedürü ve ketojenik diyet (KD) epilepsi tedavisinde kullanılan yöntemlerdir (4). Her ne kadar epilepsi tedavisinin temelini antiepileptik ilaçlar oluştursa da, ilaca dirençli, inatçı veya dirençli epilepsi olarak adlandırılan bir epilepsi türünün tedavisinde, diğer epilepsi türlerinden kullanılan antiepileptik ilaçlar etkili değildir (5). Ayrıca, bazı hastalarda antiepileptik ilaçların yan etki göstermesi, hastaların antiepileptik ilaçları yan etkilerinden dolayı kullanmak istememeleri gibi nedenler ilaca ek/alternatif tedaviler geliştirme ihtiyacını doğurmuştur. Ketojenik diyet de bu uygulamalardan biri olarak epilepsi tedavisinde, dünya çapında bilinen ve sık uygulanan bir yöntemdir (6).

Bu derlemede, dirençli epilepsi tedavisinde kullanılan KD'nin, epilepsi üzerindeki etkisini inceleyen literatür gözden geçirilerek konuya ilişkin uygulama ve sonuçların ortaya konulması amaçlanmıştır.

1.1. Ketojenik Diyet ve Türleri

Ketojenik diyet, vücutta ketozis oluşturma amacı çerçevesinde, temel olarak yağdan zengin, düşük oranda karbonhidrat ve protein içeren bir diyet türüdür (7). Ketojenik diyet, ağırlıklı olarak yoğun krema, tereyağı, mayonez, bitkisel yağ, peynir ve yumurtadan oluşmakta; et, balık, fındık, meyve ve sebze ile desteklenmektedir (1). Klasik ketojenik diyet (KKD) yağın gram cinsinden karbonhidrat ve proteine oranı, 4:1 olarak belirlenmiştir (1). Bu formülasyonuyla KKD, keton cisimciklerinin oluşmasına katkı sağlamaktadır. Temel olarak diyetin enerjisinin %90'ı yağdan, %7'si proteinden ve %3'ü karbonhidratlardan sağlanması planlanmıştır ancak diyeti tolere etmekte zorlanan bireylerde bu oran 3:1 ve 2:1 şeklinde uygulanarak diyetin protein ve karbonhidrat içeriği artırılabilir (1,7). Ancak, diyetin lezzetinin sınırlı olması, bazı hastaların diyeti tolere edememesi ve uygulama zorluğu sebebiyle araştırmacılar diyeti modifiye ederek bu problemleri çözmek istemişlerdir. Ketojenik diyete alternatif olarak ortaya çıkan KD türleri aşağıda özetlenmiştir.

1.1.1. Orta Zincirli Triglycerid Diyeti

Klasik ketojenik diyete orta zincirli yağ asitleri (Medium chain triglyceride- MCT) eklenerek ketozisin artırılması hedeflenmiştir. Orta zincirli yağ asitleri gastrointestinal sistemde pasif yolla emilerek uzun zincirli yağ asitlerine göre daha güçlü ketojenik etki sağlamaktadır. Orta zincirli yağ asitlerinin kullanımı, KKD'ye göre daha yüksek oranda karbonhidrat ve protein kullanılmasına olanak sağlamaktadır. 1970'lerde Dr. Huttenlocher tarafından açıklanan orijinal MCT diyetinde, günlük toplam enerjinin %60'ının MCT'den, %40'ının karbonhidrat ve proteinden gelmesi planlanmıştır. Bu oranlarda ortaya çıkan tolerans sorunları nedeniyle diyet, Dr. Ruby Schwartz ve arkadaşları tarafından 1989'da Matthew's Friends'te modifiye edilmiştir. Modifiye edilen MCT diyetinde, günlük enerjinin %30'unun MCT'den; %30'unun da uzun zincirli yağ asitlerinden gelmesi planlanmıştır (8). Londra Çocuk Sağlığı Enstitüsü, toplam enerjinin %30'unun MCT'den sağlanması

durumunda yeterli oranda keton üretilmediğini, enerjinin %60'nın MCT'den karşılanması durumunda ise yan etkilerin ortaya çıkabileceğini bildirmiştir (8). Her hastanın toleransı farklı olduğundan, önerilen MCT yüzdesi çocuktan çocuğa değişkenlik göstermektedir. Çoğu durumda MCT'den gelen enerjinin diyetin toplam enerjisinin %40'ı ile başlanır, ancak ketozisi korumak için %45-50'ye çıkarılması gerekebilir (8). Orta zincirli triglycerid diyetinde, KKD'ye göre böbrek taşı, hipoglisemi, düşük kemik yoğunluğu, konstipasyon, ketoasidoz daha az görülür. Lipit düzeyleri üzerinde olumlu etkileri vardır. Kramp, bulantı, diyare gibi gastrointestinal yan etkilerine rağmen diyetin uygulanması yaygınlaşmaktadır (1).

1.1.2. Modifiye Atkins Diyeti (MAD)

Modifiye Atkins Diyeti'nde, KKD'ye göre daha yüksek oranlarda karbonhidrat kullanılmasına izin verilmektedir. MAD'da, bazı otoriteler tarafından enerji kısıtlaması yapılması gerekliliği savunulsa da enerji kısıtlamasına gerek olmadığı yönünde görüş de mevcuttur (9). Klasik ketojenik diyetle olduğu gibi protein miktarında bir sınırlandırma bulunmamaktadır ancak protein miktarının ketozisi destekleyecek şekilde planlanması önerilmektedir (10). Günlük karbonhidrat tüketimi çok kısıtlıdır, alınabilecek karbonhidrat, herhangi bir zamanda yağlarla tüketilebilir (11). İlk ay için çocuklarda hedeflenen karbonhidrat miktarı 10 g/gün, adolesan ve yetişkinler için 15-20 g/gündür. Nöbet kontrolüne bağlı olarak günde 25-30 grama kadar artırılabilir. Bu diyet; %60 yağ, %30 protein ve %10 oranında karbonhidrat içermekte; hastaların başlangıçta laboratuvar bulguları ve beslenme durumları değerlendirmeleri yapılmakta ve üriner keton düzeyleri haftalık olarak kontrol edilmektedir (10). Diyet uygulanmaya başladıktan sonra yapılan 3. ve 6. ayda tüm bulgular yeniden değerlendirilmektedir (1).

1.1.3. Düşük Glisemik İndeks Diyeti

Klasik ketojenik diyetin lezzet açısından tüketim zorluğu düşük glisemik indeks diyetinin (Low Glycemic Index Treatment- LGIT), epilepsi hastalarında kullanımını düşündürmüştür. Glisemik indeks (GI), besinlerin kan şekerini artırma eğilimini temsil ederek, karbonhidrat içeren besinlerin kan şekerini etkileme hızlarına göre sınıflandırılmalarını sağlar (12). Besinlere 0 ve 100 arasında değerler verilir; sindirilen glikoz = 100'e endekslenmiştir (12). Diğer KD türlerinden farklı olarak sadece GI'leri glikoza göre 50'den az olan karbonhidratlı yiyeceklere izin verilmektedir. Düşük glisemik indeks diyetinde, enerjinin %60'ı yağlardan, %30'u protein ve %10'u (40-60 g/gün) düşük glisemik indeksli karbonhidratlardan sağlanmaktadır (12).

1.2. Ketojenik Diyetin Kontrendikasyonları

Ketojenik diyet geçmişten günümüze epilepsi cerrahisinin uygun olmadığı ve geleneksel antikonvülzan tedavinin başarısız olduğu hastalarda uygulanan bir yöntemdir (13). Ketojenik diyetin kontrendike olduğu durumlar Tablo 1'de gösterilmiştir. Diyetle temel enerji kaynağı olarak karbonhidratların yerini yağlar aldığından yağ metabolizması bozukluğu olan hastalarda ciddi sorunlar gelişmektedir. Bu nedenle KD'ye başlamadan önce çocuklarda yağ asit oksidasyon ve transport bozukluğu var olma durumuna karşı tarama yapılmasında fayda vardır (14).

Tablo 1. Ketojenik Diyetin Kontrendikasyonları¹⁴

Primer Karnitin Eksikliği
Karnitin Palmitoil Transferaz (CPT) 1 ya da 2 eksikliği
Karnitin translokaz eksikliği
β -oksidasyon defektleri
Orta-zincirli acil-KoA dehidrogenaz eksikliği (MCAD)
Uzun-zincirli acil-KoA dehidrogenaz eksikliği (LCAD)
Kısa-zincirli acil-KoA dehidrogenaz eksikliği (SCAD)
Uzun-zincirli 3-hidroksi açıl-KoA dehidrogenaz eksikliği
Orta-zincirli acil-KoA dehidrogenaz eksikliği
Pirüvat karboksilaz eksikliği
Porfiriyalar

1.3. Ketojenik Diyetin Etki Mekanizmaları

Ketojenik diyetin nöro-koruyucu etki mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen temeli, non-glikolitik enerji substratlarının nöron fonksiyonlarında değişiklik yapabileceği düşüncesidir (15). Ketojenik diyetin birçok mekanizma ile epilepsi üzerine etkili olduğu belirtilmektedir (16). Bu mekanizmalar aşağıda özetlenmiştir.

1.3.1. Keton Cisimleri

Keton cisimleri (asetoasetat ve β -hidroksibutirat (β OHB)) hepatositlerin matrisinde gerçekleşen yağ asidi oksidasyonunun yan ürünleridir. Keton cisimlerinin rolü hakkında birçok teori bulunmakla birlikte antikonvülsan etkisi ise tartışmalıdır. Keton cisimleri ile sinaptik iletim ve nöbet kontrolü arasındaki ilişkiye dair, farklı sonuçlara ulaşılan çalışmalar mevcuttur (17, 18).

1.3.2. Nöronal Metabolizma ve Sinaptik Fonksiyon

Ketojenik diyetin fonksiyonuyla ilgili bir başka hipotez ise nöronal metabolizma, mitokondrial fonksiyon ve enerji rezervleriyle ilgilidir (16). Normal koşullarda, nöronlar için olağan substrat glikozdur. Beyin kılcal damar endotel tabakası, kan-beyin bariyerinden glikoz difüzyonunu kolaylaştırır (19). Glikoz metabolizması, nöbet aktivitesi için gerekli olan ve hızla elde edilebilen enerjiyi üretir. Bu nedenle, KD hastalarında kan şekeri seviyeleri düşüktür ve beyin enerji için keton cisimlerini kullanmaya başlar. Bu anaerobik metabolizma, enerji mevcudiyetini, dolayısıyla nöbetleri azaltır. Glikoz metabolizmasındaki azalmanın antikonvülsan özelliği, 2-deoksi-D-glukoz uygulamasının nöbet eşliğini yükselttiği deneysel modellerde gösterilmiştir (20). Aynı zamanda KD'nin antikonvülsan etkisinin, glikoz infüzyonuyla tersine çevrilebildiği de bilinmektedir (21). Bu verilere dayanarak, sadece keton cisimlerinin değil, glikoz seviyelerinde azalmanın da KD'nin antikonvülsan etki göstermesinde etkili bir mekanizma olduğu düşünülmektedir. Öte yandan, kronik ketozis de, KD'nin antikonvülsan özelliklerinde rol oynayabilir çünkü kronik ketozisin, sinapsların stabilizasyonu ve uyarılabilirliğinin azaltılması yoluyla beyin enerji rezervini yükselttiği gösterilmiştir (22). Enerji rezervi, KD'nin anti-epileptik etkisinde dikkate alınması gereken önemli bir unsur olan mitokondri ile doğrudan ilişkilidir (23,24).

Deneysel bir modelde, KD ile beslenen sıçanların, enerji depolarında bir artış olmasını sağlayacak şekilde

mitokondrilerinde biyogenez meydana geldiği görülmüştür. Mitokondriyal metabolizmadaki bu artış da, adenosin trifosfat (ATP) üretiminde artışa neden olur ve bu da ATP- duyarlı potasyum kanallarını aktive ederek nöronal uyarılabilirliği azaltır (24). Bu aktivasyon, adenosin A1 reseptörleri ve gama-aminobütirik asit (GABA) reseptörleri ile ilişkili olabilir (25,26).

1.3.3. Nörotransmitter İşlevi

Ketojenik diyet kaynaklı sinaptik stabilizasyon, keton metabolizmasının bir sonucu olan amino asitlerdeki değişikliklerle ilişkilidir. Ketojenik diyetin, majör inhibe edici nörotransmitter olan GABA konsantrasyonuna etki ettiği öne sürülmüştür. Klinik uygulamada, KD uygulanan hastaların beyin omurilik sıvılarında (BOS) GABA düzeylerinin arttığına dair kanıt mevcuttur (27). Keton cisimleri tarafından sağlanan aspartat seviyelerindeki düşüş, GABA sentezine yol açar (28). GABA'nın yanı sıra adenosin A1 gibi diğer nörotransmitterlerin de KD'nin anti-nöbet etkisinde rol oynayabileceği belirtilmiştir (29).

1.3.4. Bağırsak Mikrobiyotası, İnflamasyon ve Genetik

Bağırsak mikrobiyotasının rolü son zamanlarda özellikle bazı inflamatuvar hastalıklar olmak üzere, çeşitli hastalıklar üzerinde etkisi nedeniyle incelenmektedir (16). Birkaç metabolik yolun bağırsak mikrobiyotası tarafından modüle edildiği bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada, bağırsak mikrobiyotasının anti-nöbet üzerine etkili olduğu gösterilmiş; KD'nin, bağırsak mikrobiyotasının alfa çeşitliliğinde azalma ve yararlı bakteriler arasında sayılan *Akkermansia muciniphila* ve *Parabacteroides spp* bakterilerinde artış sağlayarak mikrobiyotayı değiştirdiği bulunmuştur. Mikrobiyotadaki bu değişimin de kandaki gamma-glutamyl aminoasit düzeyini azaltarak beyinde GABA/glutamat düzeyini artırdığı sonucuna ulaşılmıştır (30).

Ketojenik diyetin etkinliği ile ilişkili olarak çalışılan diğer bir mekanizma ise inflamasyondur. (16). İnflamatuvar sitokinlerin epilepsideki rolü bilinmekle beraber, proinflamatuvar sitokinlerin de KD ile ilişkili olduğuna yönelik kanıt mevcuttur. Ratlarda uygulanan KD tedavisinin beyinde, interleukin 1 β ve diğer proinflamatuvar sitokinleri azalttığı görülmüştür (31).

Genetik açıdan ise, metabolik ve epigenetik modifikasyonlar arasında ilişki bulunmaktadır. Bir çalışmada, β OHB'nin, sınıf I histon deasetilazları inhibe ettiği gözlemlenmiştir (32). Ketojenik diyet ile β OHB'nin yükselmesi, özellikle oksidatif stres direnç faktörleriyle bağlantılı olan gen transkripsiyonunda değişikliklere neden olur (32).

Tüm bu mekanizmalar, KD'nin ve modifikasyonlarının ketozis olmadan bile etkili olabileceğini göstermektedir. Daha da önemlisi KD'nin, farklı epilepsi türlerinin ve bilişsel ve psikiyatrik bozukluk gibi komorbiditelerin tedavisinde faydalı olabilecek geniş bir etki yelpazesine sahip olduğu görülmektedir (16).

1.4. Ketojenik Diyetin Etkinliği

Ketojenik diyetin, özellikle dirençli epilepsili çocukların tedavisinde etkin olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (33-37). Bu çalışmaların sonucunda KD'nin olumlu etkilerinin olduğunu gösterilmesi, adölesan ve yetişkinlerde de KD uygulaması çalışmalarının artmasını sağlamıştır.

Bu yaş gruplarında yapılan çalışmalarda da KD'nin nöbetleri azaltma, nöbetsizlik üzerine etkin olduğu ortaya konmuştur (38-40). Ketojenik diyet türlerinden MAD'ın KKD kadar etkili olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (41, 42). Yetmiş çalışmanın dahil edildiği bir meta analizde, MAD ve KKD arasında nöbet sıklığının azalması bakımından fark bulunamamış; her ikisinin de uygulanmaya başlandıktan sonraki 3. ayda >%50 ve 6. ayda >%90 oranında nöbetlerde azalma sağladığı sonucuna ulaşılmıştır (43). Yapılan retrospektif bir çalışmada, 6 ay boyunca MAD tedavisi alan 10 çocuğun yarısından fazlasının nöbetlerinin %65 oranında azaldığı; %20'sinde ise nöbet görülmediği tespit edilmiştir (44). Ketojenik diyetin etkinliğinin incelendiği 711 çocuğun dahil edildiği bir başka meta analiz çalışmasında, MAD uygulanan çocukların %25'inin nöbetlerinin sonlandığı, %60'ınnsa nöbetlerinde azalma olduğu sonucuna ulaşılmıştır (45). Çocukların yanı sıra, dirençli epileptik yetişkin ve adolesanlarda da MAD'ın etkinliği kanıtlanmıştır (16). Bu hasta gruplarında karbonhidrat alımı genellikle 15-20 g/gün civarındadır; diyete uyum ve nöbet azalma oranları çocuk popülasyona göre daha düşüktür (46,47). Yakın zamanda yayınlanan bir meta-analizde, 15-86 yaş arası, dirençli epilepsili hastalarda MAD'nin etkinliğini değerlendiren 8 çalışma dahil edilmiştir. Meta-analiz sonucunda, katılımcıların %20-70'inin nöbetlerinde %50'den fazla azalma görüldüğü, %7-30'unda nöbet görülmediği saptanmıştır. Ayrıca, hastaların %13-80'inin diyeti bıraktığı bildirilmiştir (40). Düşük glisemik indeks diyetinin, fokal ve generalize epilepsi türlerinin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (16). Düşük glisemik indeks tedavisi uygulamasının 3-14 aylık periyotta gerçekleştirilmesiyle, nöbet kontrolü sağladığı ve bu etkisinin en az 1 yıl sürdüğü tespit edilmiştir (48,49). Yetişkin ve çocuk olmak üzere toplam 932 katılımcıyı içeren, KD ve modifikasyonlarının uygulandığı 13 çalışmanın dahil edildiği bir meta analiz çalışmasından çıkarılan sonuçlara göre bu diyetlerin etkinliğinin net olmadığı; yetişkin katılımcıların hiçbirinde nöbetlerin tamamen sonlanmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Çocuklarda ise, 3 aylık 4:1 KKD uygulaması sonrasında %55'inin nöbetlerinin tamamen sonlandığı; %85'inin ise nöbetlerinde azalma olduğu tespit edilmiştir (45).

1.5. Ketojenik Diyetin Yan Etkileri

Her yaş grubunda KD uygulama sürecinde birtakım yan etkiler görülebilmektedir. Bu yan etkiler genellikle hafif düzeyde ve yönetilebilirdir. Başlangıçta hastanın diyeti tolere etmesi ve diyete uyumu zor olabilmektedir. Bu dönemde dehidratasyona yol açan bulantı ve kusma gibi yan etkiler oluşabilmekte; sıklıkla konstipasyon görülebilmekteyken diyare daha çok MCT kullanan hastalarda görülmektedir (50). Klasik ketojenik diyet uygulanan hastalarda konstipasyon tedavisi için laksatifler kullanılabilir. Hastalarda semptomatik hipoglisemi görülebilir; basit karbonhidrat içeren bir besin/sıvı verilmesiyle (30 mL portakal suyu gibi) hipoglisemi kontrol altına alınmaktadır (1). Serum lipit düzeylerinin yükselmesi tedavinin başlarında veya sonlarında ortaya çıkabilmektedir. Hastalarda hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemi ile karşılaşılabilir; bu durum sıklıkla kontrol altına alınarak herhangi bir müdahaleye

gereksinim duyulmamaktadır (51). Dislipidemiyenin uzun dönemdeki etkileri bilinmemekteyken KD oranının azaltılmasıyla birlikte kan bulgularının kolaylıkla normal sınırlar içerisine girmesi sağlanmaktadır. Nefrolitiazis, hastalarda görülen yan etkilerden birisidir (52). Bu hastalarda idrarın alkaliye kayması, üriner kalsiyum/kreatinin oranının artmasını önlemekte ve/veya nefrolitiazis riskini azaltmaktadır (1). Protein ve enerjinin yeterli düzeyde alınmaması özellikle gelişme çağındaki çocuklarda büyümeyi yavaşlatacağı için bu gruptaki hastaların takip edilmesi gerekmektedir. Osteoklastik aktivitenin artması ve kalsiyum emiliminin azalması sebebiyle osteopeni görülebilmektedir (53). Klasik ketojenik diyet tedavisi uygulanan hastalarda özellikle valproik asit (antiepileptik ilaç etken maddesi) gibi ilaçların kullanımıyla birlikte sekonder karnitin eksikliği görülebilmektedir (54). Klasik ketojenik diyet uygulaması sonucu görülen yan etkilerin hafif düzeyde ve kolayca kontrol altına alınabilmesi, diyetin tolere edilebilir durumunu artırmaktadır (1).

1.6. Ketojenik Diyetle Suplementasyon

Ketojenik diyetle süt ve ürünleri ile meyve, sebze ve tahıllar sınırlandırılmaktadır. Dolayısıyla bu besin gruplarının iyi birer kaynağı oldukları B vitaminleri ve kalsiyum gibi mikro besin öğeleri, KD'de yeterli düzeyde alınamamaktadır (55). Ketojenik diyetle temel mikro besin öğesi alımlarının, Diyet Referans Alımları (DRI) ile karşılaştırıldığında oldukça düşük düzeyde olduğu görülmektedir (1). Ketojenik diyetlerin yağ içeriğinin yüksek ve mikro besin öğesi içeriğinin düşük olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, KD uygulaması ile supleman kullanımının gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Önerilen suplemanlar Tablo 2'de yer almaktadır (55). Özellikle D vitamini ve kalsiyumun, KD bileşiminde yer alan besinlerde yüksek miktarlarda bulunmaması, epilepsili çocuklarda D vitamini düzeylerinin azalmış olduğuna ilişkin kanıtların bulunması, antikonvulsan ilaçların D vitamini metabolizmasını etkilemesi sonucu antikonvulsan ilaç kullanan hastalarda osteopeni ve osteoporoz riskinin yükselmesi nedenlerinden dolayı takviye edilmeleri gereklidir (56,57). Selenyum, üzerinde çalışılan bir diğer besin öğesidir. Ketojenik diyetin 12-16 ay uygulanması sürecinde selenyum düzeylerinin düştüğü ve bu düşüşün, kardiyomiyopati ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (58-60).

Tablo 2. Ketojenik Diyet Tedavisinde Suplement Önerileri⁵⁵

Evrensel Öneriler
Mineral içeren multivitamin (özellikle selenyum içeren)
Kalsiyum ve D vitamini
Opsiyonel Ekstra Suplementler
Oral Sitratlar
Laksatifler
Selenyum, magnezyum, çinko, fosfor, demir, bakır
Karnitin

2. Sonuç ve Öneriler

Ketojenik diyet başlangıcında hastanın diyeti tolere etmesi ve diyete uyumu zor olabilmektedir. Bu dönemde dehidratasyona yol açan bulantı ve kusma gibi yan etkiler oluşabilmektedir, ancak bu yan etkiler hafif düzeydedir. Ketojenik diyet, dirençli epilepsili çocukların tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Etkinliği oldukça iyi olmasına rağmen KD uygulaması yapan dünya çapında seçilmiş birkaç merkez bulunmaktadır. Dirençli epilepsili çocuklarda denendiği ve olumlu sonuçlarının gözlemlendiği pek çok çalışmanın olması, KD'nin adölesan ve yetişkinlerde de etkinliğinin değerlendirildiği çalışmaların artışı sağlamıştır. Yapılan çalışmalar sonucu, KD'nin yetişkin ve adölesan popülasyonunda, çocuklarda görülenlere benzer bir yanıt oranı ile kullanılabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

Ketojenik diyet uygulamasına iki yıl boyunca devam ederek nöbet ataklarını engelleyen epilepsi hastalarının bir kısmının diyet tedavisini bıraktıktan sonra da nöbet yaşamadığı tespit edilmiştir. Etki mekanizmaları henüz net olmamasına rağmen dirençli epilepsi tedavisinde ketojenik diyet türlerinin kısa ve uzun dönemde yararlı sonuçlar gösterdiği bildirilmiştir. Dirençli epilepsi tedavisinde KD'nin etkinliğini değerlendiren daha fazla sayıda klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

3. Alana Katkı

Ketojenik diyet, yıllardır epilepsi tedavisinde kullanılan, farmakolojik olmayan tedavi yöntemlerinden biridir. KD'nin etki mekanizmalarının netleştirilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu derleme, KD'nin etkinliğinin bulunduğu bir alanı gözden geçirme fırsatı sunmaktadır.

Çıkar Çatışması

Bu makalede herhangi bir nakdi/ayni yardım alınmamıştır. Herhangi bir kişi ve/veya kurum ile ilgili çıkar çatışması yoktur.

Yazarlık Katkısı

Fikir/Kavram: GA, GK; **Tasarım:** GA; **Denetleme:** GK, GY; **Kaynak ve Fon Sağlama:** -; **Malzemeler:** -; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** GA, GK, GY; **Analiz/Yorum:** GK, GY; **Literatür Taraması:** GA; **Makale Yazımı:** GA; **Eleştirel İnceleme:** GK, GY.

Kaynaklar

1. Akbulut G. Tıbbi Beslenme Tedavisinde Güncel Uygulamalar. Ankara, İvedik Yenimahalle;2018.188s.
2. who.int [Internet]. World Health Organisation; 2019 [cited 2019 June 20]. Available from: <https://www.who.int/>.
3. nöroloji.org [Internet]. Türk Nöroloji Derneği; 2021 [alıntı 17 Ağustos 2021]. Erişim: <https://www.noroloji.org.tr/>.
4. nhs.uk [Internet]. National Health Service; 2020 [cited 2020 Sep 18]. Available from: <https://www.nhs.uk/>.
5. van Berkel AA, Dominique MI, Jan MV. Cognitive benefits of the ketogenic diet in patients with epilepsy: A systematic overview *Epilepsy Behav* [Internet]. 2018 Oct [cited 2018 Aug 31];87:69-77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30173019/> DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.06.004.
6. charliefoundation.org [Internet]. Charlie Foundation; 2021 [cited 2021]. Available from: <https://charliefoundation.org/>.
7. Armeno M, Caraballo R, Vaccarezza M, Alberti MJ, Ríos V, Galicchio

5. National consensus on the ketogenic diet. *Rev. Neurol.* 2014 Sep;59(5):213-23.

8. epilepsi.com [Internet]. Epilepsy Foundation; 2007 [cited Aug 15]. Available from <https://www.epilepsy.com/>.

9. Kim JA, Yoon JR, Lee EJ, Lee JS, Kim JT, Kim HD, et al. Efficacy of the classic ketogenic and the modified Atkins diets in refractory childhood epilepsy. *Epilepsia.* 2016 Jan;57(1):51-8.

10. Kossoff EH, Cervenka MC, Henry BJ, Haney CA, Turner Z. A decade of the modified Atkins diet (2003–2013): Results, insights, and future directions. *Epilepsy Behav.* 2013 Dec;29(3):437-42.

11. Zarnowska IM. Therapeutic Use of the Ketogenic Diet in Refractory Epilepsy: What We Know and What Still Needs to Be Learned. *Nutrients.* 2020 Aug 27;12(9):2616.

12. Pfeifer HH, Thiele EA. Low-glycemic-index treatment: a liberalized ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy. *Neurology.* 2005 Dec 13;65(11):1810-2.

13. Fedorovich SV, Voronina PP, & Waseem TV. Ketogenic diet versus ketoacidosis: what determines the influence of ketone bodies on neurons?. *Neural Regen Res.* 2018 Dec;13(12):2060-63.

14. Bilge Ç. Epilepsi hastası çocuklarda ketojenik diyetin epileptik nöbet sayısı üzerine etkisinin araştırılması [Internet]. Hacettepe Üniversitesi; 2013.[cited 2013]. Available from: <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezSorguSonucYeni.jsp>.

15. Fedorovich SV, Voronina PP, Waseem TV. Ketogenic diet versus ketoacidosis: what determines the influence of ketone bodies on neurons? *Neural Regen Res.* 2018 Dec;13(12):2060-3.

16. D'Andrea Meira I, Romão TT, Pires do Prado HJ, Krüger LT, Pires MEP, da Conceição PO. Ketogenic Diet and Epilepsy: What We Know So Far. *Front Neurosci.* 2019 Jan 29;13:5.

17. Kim DY, Simeone KA, Simeone TA, Pandya JD, Wilke JC, Ahn Y, et al. Ketone bodies mediate antiseizure effects through mitochondrial permeability transition. *Ann Neurol.* 2015 Jul;78(1):77-87.

18. Rho JM. How does the ketogenic diet induce anti-seizure effects? *Neurosci Lett.* 2017 Jan 10;637:4-10.

19. Greene AE, Todorova MT, Seyfried TN. Perspectives on the metabolic management of epilepsy through dietary reduction of glucose and elevation of ketone bodies. *J Neurochem.* 2003 Aug;86(3):529-37.

20. Garriga-Canut M, Schoenike B, Qazi R, Bergendahl K, Daley TJ, Pfender RM, et al. 2-Deoxy-D-glucose reduces epilepsy progression by NRSF-CtBP-dependent metabolic regulation of chromatin structure. *Nat Neurosci.* 2006 Nov;9(11):1382-7.

21. Huttenlocher PR. Ketonemia and seizures: metabolic and anticonvulsant effects of two ketogenic diets in childhood epilepsy. *Pediatr Res.* 1976 May;10(5):536-40.

22. DeVivo DC, Leckie MP, Ferrendelli JS, McDougal DB Jr. Chronic ketosis and cerebral metabolism. *Ann Neurol.* 1978 Apr;3(4):331-37.

23. Zarnowski T, Tulidowicz-Bielak M, Kosior-Jarecka E, Zarnowska I, A Turcki W, Gasior M. A ketogenic diet may offer neuroprotection in glaucoma and mitochondrial diseases of the optic nerve. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol.* 2012 Fall;1(3):45-9.

24. Bough KJ, Wetherington J, Hassel B, Pare JF, Gawryluk JW, Greene JG, et al. Mitochondrial biogenesis in the anticonvulsant mechanism of the ketogenic diet. *Ann Neurol.* 2006 Aug;60(2):223-35.

25. Mironov SL, Richter DW. Intracellular signalling pathways modulate K(ATP) channels in inspiratory brainstem neurons and their hypoxic activation: involvement of metabotropic receptors, G-proteins and cytoskeleton. *Brain Res.* 2000 Jan 17;853(1):60-7.

26. Li, D.-P., Chen, S.-R., and Pan, H.-L. (2010). Adenosine inhibits paraventricular pre-sympathetic neurons through ATP-dependent potassium channels. *J. Neurochem.* 113, 530–542.

27. Wang ZJ, Bergqvist C, Hunter JV, Jin D, Wang DJ, Wehrli S, Zimmerman RA. In vivo measurement of brain metabolites using two-dimensional double-quantum MR spectroscopy--exploration of GABA levels in a ketogenic diet. *Magn Reson Med*. 2003 Apr;49(4):615-9
28. Yudkoff M, Daikhin Y, Horyn O, Nissim I, Nissim I. Ketosis and brain handling of glutamate, glutamine, and GABA. *Epilepsia*. 2008 Nov;49 Suppl 8(Suppl 8):73-5.
29. Sztot P, Weinschenker D, Rho JM, Storey TW, Schwartzkroin PA. Norepinephrine is required for the anticonvulsant effect of the ketogenic diet. *Brain Res Dev Brain Res*. 2001 Aug 23;129(2):211-4.
30. Olson CA, Vuong HE, Yano JM, Liang QY, Nusbaum DJ, Hsiao EY. The Gut Microbiota Mediates the Anti-Seizure Effects of the Ketogenic Diet. *Cell*. 2018 Jun 14;173(7):1728-1741.
31. Dupuis N, Curatolo N, Benoist JF, Auvin S. Ketogenic diet exhibits anti-inflammatory properties. *Epilepsia*. 2015 Jul;56(7):e95-8.
32. Shimazu T, Hirschey MD, Newman J, He W, Shirakawa K, Le Moan N, et al. Suppression of oxidative stress by β -hydroxybutyrate, an endogenous histone deacetylase inhibitor. *Science*. 2013 Jan 11;339(6116):211-4.
33. Martin-McGill KJ, Jenkinson MD, Tudur Smith C, Marson AG. The modified ketogenic diet for adults with refractory epilepsy: An evaluation of a set up service. *Seizure [Internet]*. 2017 Nov [cited 2017 Sep 1];52:1-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28915401/> DOI: 10.1016/j.seizure.2017.08.013.
34. Nei M, Ngo L, Sirven JI, Sperling MR. Ketogenic diet in adolescents and adults with epilepsy. *Seizure [Internet]*. 2014 Jun [cited 2014 Mar 12];23(6):439-42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24675110/> DOI: 10.1016/j.seizure.2014.02.015.
35. Hallböök T, Sjölander A, Amark P, Miranda M, Bjurulf B, Dahlin M. Effectiveness of the ketogenic diet used to treat resistant childhood epilepsy in Scandinavia. *Eur J Paediatr Neurol [Internet]*. 2015 Jan [cited 2014 Oct 6];19(1):29-36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25457511/> DOI: 10.1016/j.ejpn.2014.09.005. 35.
36. Kumada T, Imai K, Takahashi Y, Nabatame S, Oguni H. Ketogenic diet using a Japanese ketogenic milk for patients with epilepsy: a multi-institutional study. *Brain Dev [Internet]*. 2018 Mar [cited 2017 Nov];40(3):188-195. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29183766/> DOI: 10.1016/j.braindev.2017.11.003.
37. Zhu D, Wang M, Yuan J, Niu G, Zhang G, Sun L. Ketogenic diet effects on neurobehavioral development of children with intractable epilepsy: a retrospective study. *Epilepsy Behav. [Internet]*. 2016 Feb [cited 2016 Jan 13];55:87-91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26773676/> DOI: 10.1016/j.yebeh.2015.12.011.
38. Baby N, Vinayan KP, Pavithran N, Roy AG. A pragmatic study on efficacy, tolerability and long term acceptance of ketogenic diet therapy in 74 South Indian children with pharmaco-resistant epilepsy. *Seizure [Internet]*. 2018 May [cited 2018 Mar 21];58:41-46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29653328/> DOI: 10.1016/j.seizure.2018.03.020.
39. Ijff DM, Postularat D, A J E Lambrechts, D, H. J. M. Majoie, J A de Kinderen R. Cognitive and behavioral impact of the ketogenic diet in children and adolescents with refractory epilepsy: A randomized controlled trial. *Epilepsy Behav*. 2016;60:153-157. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27206235/> DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.04.033.
40. Liu H, Yang Y, Wang Y, Tang H, Zhang F, Zhang Y, et al. Ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy in adults: A meta-analysis of observational studies. *Epilepsia Open*. 2018 Feb 19;3(1):9-17.
41. Miranda MJ, Mortensen M, Povlsen JH, Nielsen H, Beniczky S. Danish study of a modified Atkins diet for medically intractable epilepsy in children: can we achieve the same results as with the classical ketogenic diet? *Seizure*. 2011 Mar;20(2):151-5.
42. Martin K, Jackson CF, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 9;2:CD001903.
43. Rezaei S, Abdurahman AA, Saghazadeh A, Badv RS, Mahmoudi M. Short-term and long-term efficacy of classical ketogenic diet and modified Atkins diet in children and adolescents with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Neurosci*. 2019 May;22(5):317-334.
44. Park EG, Lee J, Lee J. Use of the Modified Atkins Diet in Intractable Pediatric Epilepsy. *J Epilepsy Res*. 2018 Jun 30;8(1):20-26.
45. Martin-McGill KJ, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jun 24;6(6):CD001903.
46. Zare M, Okhovat AA, Esmailzadeh A, Mehvari J, Najafi MR, Saadatnia M. Modified Atkins diet in adult with refractory epilepsy: A controlled randomized clinical trial. *Iran J Neurol*. 2017 Apr 4;16(2):72-77.
47. Payne NE, Cross JH, Sander JW, Sisodiya SM. The ketogenic and related diets in adolescents and adults--a review. *Epilepsia*. 2011 Nov;52(11):1941-8.
48. Kim SH, Kang HC, Lee EJ, Lee JS, Kim HD. Low glycemic index treatment in patients with drug-resistant epilepsy. *Brain Dev*. 2017 Sep;39(8):687-692.
49. Rezaei S, Harsini S, Kavooosi M, Badv RS, Mahmoudi M. Efficacy of low glycemic index treatment in epileptic patients: a systematic review. *Acta Neurol Belg*. 2018 Sep;118(3):339-349.
50. Cai QY, Zhou ZJ, Luo R, Gan J, Li SP, Mu DZ, et al. Safety and tolerability of the ketogenic diet used for the treatment of refractory childhood epilepsy: a systematic review of published prospective studies. *World J Pediatr*. 2017 Dec;13(6):528-536.
51. 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 Aug 20;290(7):912-20.
52. Kielb S, Koo HP, Bloom DA, Faerber GJ. Nephrolithiasis associated with the ketogenic diet. *J Urol*. 2000 Aug;164(2):464-6.
53. Bergqvist AG, Schall JI, Stallings VA, Zemel BS. Progressive bone mineral content loss in children with intractable epilepsy treated with the ketogenic diet. *Am J Clin Nutr*. 2008 Dec;88(6):1678-84.
54. Coppola G, Verrotti A, D'Aniello A, Arcieri S, Operto FF, Della Corte R, et al. Valproic acid and phenobarbital blood levels during the first month of treatment with the ketogenic diet. *Acta Neurol Scand*. 2010 Oct;122(4):303-7.
55. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, Ballaban-Gill KR, Bergqvist AG, Blackford R. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open [Internet]*. 2018 May [cited 2018 Jun 21];3(2):175-192. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29881797/> DOI: 10.1002/epi4.12225.
56. Vestergaard P. Effects of antiepileptic drugs on bone health and growth potential in children with epilepsy. *Paediatr Drugs*. 2015 Apr;17(2):141-50.
57. Bergqvist AG, Schall JI, Stallings VA. Vitamin D status in children with intractable epilepsy, and impact of the ketogenic diet. *Epilepsia*. 2007 Jan;48(1):66-71.
58. Arslan N, Kose E, Guzel O. The Effect of Ketogenic Diet on Serum Selenium Levels in Patients with Intractable Epilepsy. *Biol Trace Elem Res*. 2017 Jul;178(1):1-6.
59. Bank IM, Shemie SD, Rosenblatt B, Bernard C, Mackie AS. Sudden cardiac death in association with the ketogenic diet. *Pediatr Neurol*. 2008 Dec;39(6):429-31.
60. Sirikonda NS, Patten WD, Phillips JR, Mullett CJ. Ketogenic diet: rapid onset of selenium deficiency-induced cardiac decompensation. *Pediatr Cardiol*. 2012 Jun;33(5):834-8.