

COVID-19 Yönetiminde Ketojenik Diyet Uygulamaları

Ketogenic Diet in COVID-19 Management

Gizem AKKURNAZ¹ A,B,E,F , Gülşah KANER² A,B,G , Çağla AYER² E,F,G 

¹İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Yaşlı Sağlığı Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İzmir, Türkiye

ÖZ

Çin'in Wuhan şehrinde 31 Aralık 2019 tarihinde etiyolojisi bilinmeyen pnömoni vakaları bildirilmiştir. Bu vakalar COVID-19 hastalığı olarak kabul edilmiştir. COVID-19'a bağlı komplikasyonların önlenmesi, yönetimi ve COVID-19'dan korunmayı sağlayacak yöntemler araştırmalara konu olmaktadır. Yeterli ve dengeli beslenme de bu noktada gündeme gelmektedir. Bununla birlikte ketojenik diyetin (KD), COVID-19'un önlenmesi ve yönetimindeki rolü de merak edilmektedir. Solunum sıkıntısı ve pnömoni, COVID-19'un komplikasyonları arasında yer alan durumlardandır. Karbonhidratların solunum katsayısı yüksek olduğu için COVID-19'dan önce de bazı solunum sistemi hastalıklarında kısıtlanmasına yönelik halihazırda önerilerin bulunması, keton cisimlerinin COVID-19 gibi ciddi viral enfeksiyonlar üzerine etki gösterebileceği çeşitli mekanizmaların mevcudiyeti, KD'nin yağ kütlesi kaybı sağlaması gibi faktörler COVID-19'da KD fikrini desteklemektedir. Öte yandan, KD uygulaması sonucu, sağlıklı ve dengeli beslenmenin bağışıklık güçlendirici etkinliğinden mahrum kalılabileceği, insan bağışıklık sisteminin ve akciğer hücre fonksiyonlarının ketozisten nasıl etkilendiğinin bilinmemesi gibi etkenler, KD'ye mesafeli yaklaşıma sebep olmaktadır. Hakkında birçok bilinmeyen bulunduğu bu salgının önlenmesi, yönetilmesi hususlarında KD'nin yerini belirlemek için klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, Beslenme, Ketojenik diyet.

ABSTRACT

Cases of pneumonia of unknown etiology were reported on 31 December 2019 in Wuhan, China. These cases have been recognized as COVID-19 disease. Prevention and management of complications related to COVID-19 and methods to protect against COVID-19 are the subjects of research. Adequate and balanced nutrition also comes to the fore at this point. However, the role of the ketogenic diet (KD) in the prevention and management of COVID-19 is also of interest. Respiratory distress and pneumonia are among the complications of COVID-19. Since the respiratory coefficient of carbohydrates is high, there are current recommendations for the restriction of some respiratory system diseases before COVID-19. Factors such as the existence of various mechanisms by which it can act on serious viral infections such as COVID-19, and the loss of fat mass by KD support the idea of KD in COVID-19. On the other hand, factors such as the immune-enhancing effect of a healthy and balanced diet may be deprived as a result of KD application, and the unknown how the human immune system and lung cell functions are affected by ketosis, cause a distant approach to KD. Clinical studies are needed to determine the place of KD in the prevention and management of this epidemic, about which there are many unknowns.

Key words: COVID-19, Nutrition, Ketogenic diet.

1. GİRİŞ

Koronavirüsler (CoV), hayvanlardan insanlara bulaşarak hastalık yapabilen, büyük bir virüs ailesidir. Soğuk algınlığı, Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome Koronavirüs, MERS-CoV) ve Ağır Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS-CoV) gibi çeşitli hastalıklara neden olurlar. SARS-CoV, 2003

Sorumlu Yazar: Çağla AYER

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İzmir, Türkiye

cagla.dalbay@gmail.com

Geliş Tarihi: 20.01.2022 – Kabul Tarihi: 27.04.2022

Yazar Katkıları: A) Fikir/Kavram, B) Tasarım, C) Veri Toplama ve/veya İşleme, D) Analiz ve/veya Yorum, E) Literatür Taraması, F) Makale Yazımı, G) Eleştirel İnceleme

yılında 21. yüzyılın ilk uluslararası sağlık acil durumu olarak ortaya çıkmış, MERS-CoV ise insanlarda, ilk kez Eylül 2012’de tanımlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Çin’in Wuhan şehrinde 31 Aralık 2019 tarihinde etiyojisi bilinmeyen pnömoni vakaları bildirmiştir. Bu pnömoni vakalarının etkeni olarak, yeni bir koronavirüs (2019-nCoV; COVID-19) tanımlanmış ve virüs ise SARS-CoV’a benzediği için SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır (1).

COVID-19’un risk faktörlerinin belirlenmesine ilişkin gerçekleştirilen birçok çalışmada, ileri yaş, diyabet, hipertansiyon, obezite ve kronik böbrek hastalığının ölümlerle ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (2,3). Diğer bir yandan, COVID-19’un getirdiği sedanter yaşamın; kas iskelet sistemi problemleri, artmış insülin direnci ve yağ depolanması, düşük derecede sistemik inflamasyon, metabolik parametrelerin, glukoz kontrolünün ve inflamatuvar durumun kötüleşmesi ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (4).

COVID-19’a ilişkin mevcut bilgi ve deneyimler doğrultusunda, COVID-19 enfeksiyonundan en çok etkilenen sistemin solunum sistemi olduğu bilinmektedir (5). Ancak bunun yanı sıra, akut böbrek ve karaciğer hasarı, venöz tromboemboli, septik şok, sitokin salınımı ve nörolojik komplikasyonlar da COVID-19’la birlikte gelişebilmektedir (5). Sağlık profesyonellerinin COVID-19 ile ilgili deneyimlerindeki artış, hastalığın farklı komplikasyonları üzerine odaklanmayı artırmaktadır. Her ne kadar öncelikli etkinin solunum yolları üzerine olduğu bilinse de literatürde virüsün nörotropik etkisi de ön plana çıkarılmıştır (6). Tüm bu komplikasyonların önlenmesi, yönetimi ve COVID-19’dan korunmayı sağlayacak yöntemler araştırmalara konu olmaktadır. Beslenme de bu noktada gündeme gelmektedir.

COVID-19’a İlişkin Mevcut Beslenme Önerileri

Koronavirüsün yayılımını engelleyebilecek veya tedavisini tek başına gerçekleştirebilecek herhangi bir besin bulunmamaktadır. Bununla birlikte yeterli ve dengeli beslenmenin, düzenli uyku ve yeterli fiziksel aktivite ile birlikte bağışıklık sistemini güçlendirdiği kanıtlanmıştır. Özellikle her öğün yeterli miktarda sebze ve meyve tüketimi bağışıklık sisteminin güçlendirilmesinde önemlidir. Antikorların, vücudun savunma mekanizması üzerindeki önemli görevlerini yerine getirebilmeleri için yeterli protein alınması önemlidir (7). Haftada en az iki defa balık tüketilmelidir. Kurubaklagiller her gün tüketilebilir (8). Bunlara ek olarak, kefir ve probiyotik eklenen yoğurt gibi bağışıklık sistemini destekleyici ürünler özellikle bu dönemde tüketilebilir (7).

Yeterli vitamin ve mineral alımının besinlerle sağlanması tercih edilmektedir. Ancak besinlerle bu besin öğelerinin yeterli alımının sağlanamadığı bireylerde vitamin ve mineral takviyesi doktor ve diyetisyen önerileriyle gerçekleştirilmelidir. Öte yandan şeker/şekerli yiyecek ve içecekler, hamur işi gibi kan şekerini hızla yükselten besinler, işlenmiş et ürünleri, aşırı tuzlu besinler ve alkol tüketimi sınırlandırılmalıdır (7, 8). Koronavirüsün besinlerle bulaştığına dair bir veri olmamakla birlikte iyi hijyen uygulamalarına dikkat edilmelidir (7).

Ketojenik Diyet

Ketojenik diyet (KD), temel olarak yüksek oranda yağ, düşük oranda karbonhidrat ve protein içeren, vücutta ketozis oluşturmayı amaçlayan bir diyet türüdür (9). Diyet içeriği temel olarak mayonez, tereyağı, bitkisel yağ, krema, peynir ve yumurtadan oluşmakta; et, balık, fındık, meyve ve sebze ile desteklenmektedir (10). Ketojenik diyet; klasik ketojenik diyet (KKD), modifiye Atkins diyeti (MAD), orta zincirli trigliserid (Medium Chain Triglycerides-

MCT) diyeti ve düşük glisemik indeks diyeti (Low Glycemic Index Diet-LGIT) olarak gruplandırılmaktadır (10). Klasik ketojenik diyetle toplam enerji gereksiniminin %90'ının yağlardan, %7'sinin proteinlerden ve %3'ünün karbonhidratlardan sağlanması planlanmaktadır. Bu yüzdeler, 4:1 oranına karşılık gelmekte olup, 4 birimlik yağ tüketimine karşılık 1 birimlik protein ve karbonhidrat tüketimi şeklinde diyetin planlandığını göstermektedir. Ancak diyeti tolere etmekte zorlanan bireylerde bu oran 3:1 ve 2:1 şeklinde uygulanarak diyetin protein ve karbonhidrat içeriği artırılabilir (9).

Ketojenik diyet sıklıkla dirençli epilepsinin tedavisinde kullanılmaktadır. Birçok çalışmada KD'nin dirençli epilepsili çocukların tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (11,12). Adolesanlarda ve yetişkin bireylerde yapılan çalışmalarda da KD'nin epilepside nöbetleri azaltma ve nöbet kontrolü üzerine etkin olduğu ortaya konmuştur (13,14). Ketojenik diyet türlerinin, makro besin öğeleri bileşimi ve enerji içeriği değiştirilerek farklı patolojik durumlarda (obezite, metabolik hastalıklar, migren, kanser vb.) kullanımları mevcuttur (15,16). Düşük enerjili, karbonhidrat miktarı oldukça sınırlı KD uygulamaları (<800 kkal/gün, <30 g/gün) obeziteyle ilişkili kardiyovasküler risk faktörleri bulunan, insülin direnci gelişen, hızlı vücut ağırlığı kaybı sağlanması gereken bireylerde kan şekeri ve kan basıncı kontrolünün sağlanmasında etkili olabileceği belirtilmektedir (16).

Ketojenik diyetin, virüs kaynaklı enfeksiyonlarda glisemi kontrolü üzerinde etkisinin olabileceği bilinmektedir (17). Ancak KD, çeşitli komplikasyonlara yol açması, her bir öğün için hesap yapılmasını gerektirmesi gibi sebepler ile sıkı bir uyum ve düzenli kontrol gerektirmektedir (16).

COVID-19 ve Ketojenik Diyet

COVID-19 yönetiminde KD'nin etkili olabileceğini düşündüren çeşitli mekanizmalar mevcuttur. Ketojenik diyetin, konakçıyı patojenlerin saldırılarına karşı koruyan, doğuştan ve adaptif bağışıklık hücrelerini modüle eden bir rol oynayabileceği düşünülmektedir (16). Viral antijenler tarafından; adaptif bağışıklığı modüle etmek ve viral replikasyonu inhibe etmek amacıyla kalıp tanıma reseptörleri (Pattern Recognition Receptor-PRR) aktive edilerek doğuştan gelen bağışıklık hücreleri tetiklenmektedir (18). Bu bağlamda Nod benzeri reseptör proteini 3 (Nod-Like Receptor Protein 3-NLRP3) inflamazomu; virüs kaynaklı inflamasyona aracılık eden interlökin-1 β (IL-1 β) ve interlökin-18 (IL-18) sekresyonu yoluyla işlev gören önemli bir doğuştan gelen bağışıklık sensörüdür (19). NLRP3, çeşitli viral, bakteriyel molekülleri tanımaktadır (20). Influenza A virüsü, ensefalomiyokardit virüsü, hepatit C ve SARS-CoV virüsleriyle ilişkili viral enfeksiyonlarda, NLRP3 inflamazomunun aktive olduğu kanıtlanmıştır (21). Bu aktivasyonun, homo-oligomer yapısında ve sitozolik organel membranlarında hidrofilik gözenekler oluşturarak sodyum (Na⁺), potasyum (K⁺) ve kalsiyum (Ca²⁺) konsantrasyonunu artıran viral proteinler (viroporinler) aracılığıyla sağlandığı bilinmektedir (21). Artan hücre içi Ca²⁺ konsantrasyonu ve azalmış hücre içi K⁺ seviyeleri, NLRP3/inflamazom aktivasyonu ve ardından proinflamatuvar sitokinlerin sekresyonu için önemli tetikleyicilerdir (22). Bütün koronavirüsler tarafından kodlanabilen, viroporin (E proteini, 3a proteini), sitokin fırtınasına yol açabildiği ve COVID-19'da NLRP3/inflamazom aktivasyonunda işlev gördüğü bilinmektedir (21). Beta Hidroksi Bütiratın (β OHB) NLRP3/inflamazom aktivasyonunu inhibe ettiğine yönelik kanıtlar artmaktadır (16). Diğer bir yandan KD'nin insan, hayvan ve hücre modellerinde inflamatuvar sitokinler üzerine olumlu

etkileri olduğu bilinmektedir (23). İnsan monositlerinde, β OHB ile IL-1 β ve IL-18 sekresyonunun inhibe edildiği kanıtlanmıştır (24). Beta Hidroksi Bütirat, NLRP3/inflamazoma özgü merkezi bir sinyal yolağı üzerine etki etmektedir ve birçok farklı proinflamatuvar sitimulasyonundan sorumludur. COVID-19 hastalarında gözlenen sistemik inflamatuvar kaskadın tetiklenmesinde inflamazom aktivasyonunun rolü göz önüne alındığında, β OHB konsantrasyonunu artıracak KD gibi yaklaşımlar sitokin fırtınasının gelişimi ve önlenmesi için akılda bulundurulmalıdır (16).

Bir başka hipoteze göre, inflamasyonun erken evrelerinde proinflamatuvar makrofaj olan M1 polarizasyonunu azaltmak için oral glukoz alımının keskin bir şekilde azaltılmasının önemi vurgulanmıştır (25). Artmış doku harabiyeti, inflamatuvar sitokinlerin birikmesi ile karakterize M1 fenotipi sitokin fırtınası sendromu, ile ilişkili ve glukoz alımında keskin bir azalma (KD'de olduğu gibi), azalmış aerobik glikolizle bağlantılıdır. Öte yandan, KD ve türleri, serbest yağ asitleri alımıyla oksidatif fosforilasyon enzimlerinin ekspresyonunu sağlayan anti-inflamatuvar M2 makrofajlarının metabolizmasını destekleyebilmektedir (25).

Ketojenik diyetle karbonhidrat tüketimi oldukça kısıtlı olduğundan KD ile, karbonhidrat tüketimi sonucu oluşan oksidatif stresin, oksidatif stresin neden olduğu doku hasarının, proinflamatuvar hücrelerin ve sitokin salınımının en düşük seviyede olduğu söylenmektedir (26). Diğer bir yandan, KD'nin, β OHB'nin inflamazom aktivasyonunu kısıtlamak suretiyle inflamasyonu önlemeye yönelik etki yarattığına ait bir teori de bulunmaktadır (16).

COVID-19'da KD'nin fayda sağlayabileceğini düşündüren bir diğer perspektif ise obezitedir. Diyafram fonksiyonunun bozularak ventilasyonun kısıtlanması, viral enfeksiyonlara karşı immün yanıtın değişmesi, hafif dereceli inflamasyona sebep olması, kardiyovasküler fonksiyon üzerinde olumsuz etkileriyle birlikte glukoz toleransı ve oksidatif stresi kötüleştirilmesi, pıhtılaşmayı artırması, fibrinoliziste defekte yol açması sonucu hemostatik dengeyi değiştirmesi sebepleriyle obezitenin ve obeziteyle ilişkili komorbiditelerin COVID-19 hastalığının mortalite ve morbiditesi ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bilinmektedir (27,28). Bazı araştırmacılar, keton cisimciklerinin fizyolojik düzeydeki artışının immün modülasyonla ilişkili olduğunu öne sürmüş ve tüm değiştirilebilir risk faktörlerinin azaltılmasının toplum sağlığı politikaları açısından önemine işaret etmişlerdir (16). Son yıllarda KD'nin, obezitenin ve metabolik komplikasyonların tedavisinde klinik olarak kullanımına olan ilgi artmıştır. Ketojenik diyetlerin yağsız kütlelerin korunmasında ve yağ kütlelerinin hızlı bir şekilde azaltılmasında etkili olduğu kanıtlanmıştır (16). Ketojenik diyetin kısa vadede vücut ağırlığını ve visseral yağ dokularını azaltmada, yağsız vücut kütlelerini korumada ve sistemik inflamasyonu azaltmada son derece etkili olabilen bir yaklaşım olmasından hareketle, morbid obez bireyler için COVID-19'dan korunmada önlem olarak düşünülebileceği belirtilmektedir (29). COVID-19'da KD'yi akıllara getiren bir diğer durum ise, virüsün nörolojik semptomlara yol açabildiği düşüncesidir (30). SARS-CoV-2'nin nörolojik komplikasyonlara sebep olması hususundaki muhtemel patolojik mekanizmalarından ilki daha önceki koronavirüslerin merkezi sinir sistemini (MSS) doğrudan tutabileceği fikridir (30). Bilinen solunum yolu virüsleri gibi SARS-CoV-2'nin de MSS'ye doğrudan, iki yoldan invaze olabileceği düşünülmektedir. Bunlardan ilki, virüsün bazı kraniyal ya da periferik sinirlerde retrograd aksonal transport vasıtasıyla MSS'ye ulaşabileceği varsayımdır (31). İkinci muhtemel mekanizma ise, anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (Angiotensin Converting Enzyme-2-ACE-2)'nin reseptör işlevi görerek virüse bağlanması ile ilişkilidir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim-2, vücutta

iskelet kası ve sinir sistemi gibi birçok dokuda bulunduğundan, sinir sistemini etkilemesi bu mekanizmadan hareketle mümkün görünmektedir (32). Öte yandan, endotel hücrelerinde ACE-2 reseptörlerinin yüksek oranda eksprese olması, kan-beyin bariyeri geçirgenliğini bozacağından intrakraniyal hipertansiyon ve serebral ödem bulgularını da açıklamaktadır (33). Yapılan bir çalışmada, COVID-19'dan önce insanlarda görülebilen koronavirüslerin, aksonal sinir transportu ile nörondan nörona yayılım gösterebileceği tespit edilmiştir (34). Virüsün nörolojik sisteme direkt invazyonu dışında, COVID-19 ile tetiklenen yaygın kardiyopulmoner yetmezlik ve metabolik anormalliklere bağlı olarak ya da otoimmün mekanizmalar sonucu dolaylı olarak da nörolojik komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir (35). Özellikle hastalık sırasında ortaya çıkan sitokin fırtınası, inflamatuvar sitokinleri artırarak T lenfosit, makrofaj ve endotelial hücreleri aktive etmekte, beraberinde artan interlökin-6 (IL-6) salınımı, vasküler sızıntı, kompleman aktivitesi ve koagülasyon kaskadını aktive ederek organ hasarına neden olmaktadır (6). Çin'in Wuhan şehrindeki bir hastanede yapılan retrospektif bir çalışmada, SARS-CoV-2 enfekte hastaların (n=214) %36.4'ünde nörolojik bulgular saptanmıştır. Çalışmada nörolojik semptomlar, MSS semptomları ya da hastalıkları, periferik sinir sistemi (PSS) semptomları ve iskelet kası semptomları olmak üzere üç kategoride ele alınmıştır. Bu kategorilerdeki semptomların sırasıyla 53 (%24.8), 19 (%8.9), 23 (%10.7) hastada görüldüğü saptanmıştır (30). Epilepsinin bilinen nedenleri arasında beyin hasarı, beyin malformasyonları, inme, menenjit, ensefalit veya nörosistiserkoz gibi beyin enfeksiyonları yer almaktadır (36). Bu benzerlikler, COVID-19'da KD'nin kullanılabilirliğini düşündürmektedir. Öte yandan yapılan bir araştırmanın sonuçlarına göre, COVID-19 ile epilepsi, özellikle dirençli epilepsi arasında bir ilişki olabileceği belirtilmektedir. Ancak konu özelinde klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (37).

2. SONUÇ

Ketojenik diyet COVID-19'un önlemesinden ziyade mevcut bazı komplikasyonların giderilmesine yönelik olarak kullanılabilir. KD'nin, konakçıyı hem doğuştan hem de adaptif bağışıklık hücrelerini modüle ederek koruyabileceği düşünülmektedir. Diğer bir yandan insan bağışıklık sisteminin ve akciğer hücre fonksiyonlarının ketozisten nasıl etkilendiği bilinmemekle birlikte, KD'ye bağlı gelişebilecek ketoasidoz, ciddi bir risk teşkil etmektedir. Bağışıklık fonksiyonunu artırmak ya da komplikasyonları yönetmek için ekzojen ketonlar mı kullanılmalı yoksa KD'yle endojen keton oluşumu mu sağlanmalı; diyet yağ, protein ve karbonhidrat seviyeleri nasıl olmalı noktalarına ilişkin henüz bir cevap bulunmamaktadır. Hakkında birçok bilinmeyen bulunduğu bu salgının önlenmesi, yönetilmesi hususlarında KD'nin yerini belirlemek için daha fazla klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

1. T.C. Sağlık Bakanlığı. (2020). *COVID-19 (Sars-Cov2 Enfeksiyonu) Rehberi*. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. (Erişim tarihi: 15 Mayıs 2021.)
2. Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and important lessons from the

- Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 323(13), 1239–1242.
3. South, A. M., Diz, D. I., & Chappell, M. C. (2020). COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 318(5), 1084–1090.
 4. Narici, M., Vito, G., Franchi, M., Paoli, A., Moro, T., Marcolin, G., et al. (2021). Impact of sedentarism due to the COVID-19 home confinement on neuromuscular, cardiovascular and metabolic health: Physiological and pathophysiological implications and recommendations for physical and nutritional countermeasures. *Eur J Sport Sci*, 21(4), 614–635.
 5. Özen Barut, B., & Güçlü Altun, İ. (2020). COVID-19 ile ilişkili nörolojik komplikasyonlar. *South Clin Ist Euras*, 31, 26-30.
 6. Ahmad, I., & Rathore, F. A. (2020). Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. *J Clin Neurosci*, 77, 8–12.
 7. Türkiye Diyetisyenler Derneği (TDD). COVID-19 beslenme önerileri. <http://www.tdd.org.tr/index.php/duyurular/69-COVID-19-beslenme-onerileri> (Erişim tarihi: 15 Mayıs 2021.)
 8. T.C. Sağlık Bakanlığı. (2022). *Türkiye'ye Özgü Besin ve Beslenme Rehberi*. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü.(Erişim tarihi: 22 Ocak 2023.)
 9. Armeno, M., Caraballo, R., Vaccarezza, M., Alberti, M. J., Rios, V., & Galicchio, S. (2014). National consensus on the ketogenic diet. *Rev Neurol*, 59(5),213-223.
 10. Akbulut, G. (2018). *Tıbbi Beslenme Tedavisinde Güncel Uygulamalar*. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri.
 11. Kumada, T., Imai, K., Takahashi, Y., Nabatame, S., & Oguni, H. (2018). Ketogenic diet using a Japanese ketogenic milk for patients with epilepsy: A multi-institutional study. *Brain Dev*, 40(3), 188–195.
 12. Zhu, D., Wang, M., Wang, J., Yuan, J., Niu, G., Zhang, G., et al. (2016). Ketogenic diet effects on neurobehavioral development of children with intractable epilepsy: A prospective study. *Epilepsy Behav*, 55, 87–91.
 13. Baby, N., Vinayan, K. P., Pavithran, N., & Grace Roy, A. (2018). A pragmatic study on efficacy, tolerability and long term acceptance of ketogenic diet therapy in 74 South Indian children with pharmaco-resistant epilepsy. *Seizure*, 58, 41–46.
 14. Liu, H., Yang, Y., Wang, Y., Tang, H., Zhang, F., Zhang, Y., et al. (2018). Ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy in adults: A meta-analysis of observational studies. *Epilepsia Open*, 3(1), 9–17.
 15. Masood, W., Annamaraju, P., & Uppaluri, K. R. (2020). *Ketogenic Diet*. Treasure Island: StatPearls Publishing.
 16. Paoli, A., Gorini, S., & Caprio, M. (2020). The dark side of the spoon - glucose, ketones and COVID-19: a possible role for ketogenic diet?. *J Transl Med*, 18(1), 441.
 17. Codo, A. C., Davanzo, G. G., Monteiro, L. B., de Souza, G. F., Muraro, S. P., Virgilio-da-Silva, J. V., et al. (2020). Elevated glucose levels favor SARS-CoV-2 infection and monocyte response through a HIF-1 α /glycolysis-dependent axis. *Cell Metab*, 32(3), 498–499.
 18. Bowie, A. G., & Unterholzner, L. (2008). Viral evasion and subversion of pattern-recognition receptor signalling. *Nat Rev Immunol*, 8(12), 911–922.
 19. Franchi, L., & Núñez, G. (2012). Immunology. Orchestrating inflammasomes. *Science (New York, N.Y.)*, 337(6100), 1299–1300.
 20. Swanson, K. V., Deng, M., & Ting, J. P. (2019). The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nat Rev Immunol*, 19(8), 477–489.

21. Chen, I. Y., Moriyama, M., Chang, M. F., & Ichinohe, T. (2019). Severe acute respiratory syndrome coronavirus viroporin 3a activates the NLRP3 inflammasome. *Front Microbiol*, *10*, 50.
22. Horng T. (2014). Calcium signaling and mitochondrial destabilization in the triggering of the NLRP3 inflammasome. *Trends Immunol*, *35*(6), 253–261.
23. Paoli, A., Moro, T., Bosco, G., Bianco, A., Grimaldi, K. A., Camporesi, E., et al. (2015). Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids (ω -3) supplementation on some cardiovascular risk factors with a ketogenic Mediterranean diet. *Mar Drugs*, *13*(2), 996–1009.
24. Youm, Y. H., Nguyen, K. Y., Grant, R. W., Goldberg, E. L., Bodogai, M., Kim, D., et al. (2015). The ketone metabolite β -hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nat Med*, *21*(3), 263–269.
25. Sukkar, S. G., & Bassetti, M. (2020). Induction of ketosis as a potential therapeutic option to limit hyperglycemia and prevent cytokine storm in COVID-19. *Nutrition*, *79–80*, 110967.
26. Bradshaw, P. C., Seeds, W. A., Miller, A. C., Mahajan, V.R., & Curtis, W.M. (2020). COVID- 19: Proposing a ketone-based metabolic therapy as a treatment to blunt the cytokine storm. *Oxid Med Cell Longev*, *2020*, 6401341.
27. Hussain, A., Mahawar, K., Xia, Z., Yang, W., & El-Hasani, S. (2020). Obesity and mortality of COVID-19. Meta-analysis. *Obes Res Clin Pract*, *14*(4), 295–300.
28. Zhou, Y., Chi, J., Lv, W., & Wang, Y. (2021). Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid-19). *Diabetes Metab Res Rev*, *37*(2), 3377.
29. Gangitano, E., Tozzi, R., Gandini, O., Watanabe, M., Basciani, S. & Mariani, S., (2021). Ketogenic diet as a preventive and supportive care for COVID-19 patients. *Nutrients*, *13*(3), 1004.
30. Mao, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y., Chen, S., He, Q., et al. (2020). Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*, *77*(6), 683–690.
31. Desforges, M., Le Coupanec, A., Dubeau, P., Bourgouin, A., Lajoie, L., Dubé, M., et al. (2019). Human coronaviruses and other respiratory viruses: Underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system?. *Viruses*, *12*(1), 14.
32. Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M. L., Lely, A. T., Navis, G., & van Goor, H. (2004). Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*, *203*(2), 631–637.
33. Li, H., Xue, Q., & Xu, X. (2020). Involvement of the nervous system in SARS-CoV-2 infection. *Neurotox Res*, *38*(1), 1–7.
34. Dubé, M., Le Coupanec, A., Wong, A., Rini, J. M., Desforges, M., & Talbot, P.J. (2018). Axonal Transport Enables Neuron-to-Neuron Propagation of Human Coronavirus OC43. *J Virol*, *92*(17), e00404-18.
35. Berger J. R. (2020). COVID-19 and the nervous system. *J Neurovirol*, *26*(2), 143-148.
36. World Health Organization. Epilepsy. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy> (Erişim tarihi: 10 Mayıs 2021).
37. Özdağ Acarlı, A.N., Samancı, B., Ekizoğlu, E., Çakar, A., Görkem Şirin N, Gündüz T, ve ark. (2020). Nörolog Gözüyle Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19): Pandemi ile Mücadele Sırasında Dikkat Edilmesi Gereken Nörolojik Bulgu ve Semptomlar. *Nöro Psikiyatri Arşivi*. 1-6.