

**Derleme Makalesi– Review Paper**

**KETOJENİK DİYET VE SAĞLIK  
KETOGENIC NUTRITION AND HEALTH**

**Ceren FİLİZ<sup>1</sup>, Elif YILDIZ<sup>2</sup>, Ozan GÜRBÜZ<sup>1</sup>**

**Özet**

Ketojenik diyet (KD), keton cisimlerinin üretimini teşvik etmek amacıyla açlık durumunun metabolizmasını taklit eden yüksek yağlı, yeterli proteinli ve çok düşük karbonhidratlı bir diyet rejimidir. Ketojenik diyet, epilepsi tedavisi için uzun süredir oldukça başarılı bir diyet yaklaşımı olarak öne çıkmaktadır. Son çalışmalara göre KD'nin terapötik etkisi, epilepsinin yanısıra kanser, diyabet, obezite gibi birçok hastalık için umut vadecici görünmektedir. Hatta ağırlık kaybına ihtiyacı olmayan bireyler arasında bile bu diyetin popüler olarak uygulanması göz önüne alındığında, nüfusun geniş kesimleri tarafından bu diyetin geniş bir şekilde benimsenmesinin potansiyel uzun vadeli sonuçlarıyla ilgili bazı endişeler oluşmaktadır. Bu derlemede, KD ve KD ile ilgili olarak öne çıkan kavramlara yer verilmiş olup, farklı hastalıklarda KD'nin etkinliği ve güvenilirliğine ilişkin deneysel ve/veya klinik çalışmalar özetlenmiştir. Ketojenik diyetin hücresel ve moleküler düzeydeki anlaşılan etkilerinin olası mekanizmaları tartışılarak, daha fazla açıklığa kavuşturulması gereken çoklu mekanizmaların olabileceği vurgulanmıştır. Ketojenik diyetin terapötik etkileri ve etki mekanizmalarına dair bilimsel veriler yetersiz olup, KD'nin klinik uygulamasının yaygınlaştırılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Ketojenik Diyet, Yağ, Karbonhidrat, Keton

**Abstract**

The ketogenic diet (KD) is a high-fat, adequate-protein and very low-carb diet regimen that simulates/mimics the metabolism of the fasting state to stimulate the production of ketone bodies. Ketogenic diet has long stood out as a highly successful dietary approach for the treatment of epilepsy. According to the latest data, the therapeutic effect of KD seems promising for many diseases such as cancer, diabetes, obesity as well as epilepsy. Given the widespread practice of this diet, even among individuals who do not need to lose weight, there is some concern about the potential long-term consequences of widespread adoption of this diet by large sections of the population. In this review, prominent concepts related to KD and the KD are expressed, and experimental and/or clinical data on the efficacy and safety of KD in different diseases are summarized. The possible mechanisms of the understood effects of KD at the cellular and molecular level were discussed, emphasizing that there may be multiple mechanisms that need further clarification. Scientific data on the therapeutic effects and mechanisms of action of KD are insufficient, and more studies are required in order to expand the clinical application of KD.

**Keywords:** Ketogenic Diet, Fat, Carbs, Ketone

## 1. GİRİŞ

Beslenmenin sağlık üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılması ile son yıllarda diyet örüntüsüne verilen önem artmış ve farklı diyet tipleri uygulanmaya başlanmıştır. Ketojenik diyet (KD), son zamanlarda karbonhidrat tüketiminin azaltılması üzerindeki etkisi ile dikkat çekmekte, geniş kitlelerce kabul görmektedir (O'Neill & Raggi 2020, ss.119-126).

Beslenme yaşam için gerekli olan temel ihtiyaçlardan biridir. Vücudun gereksinimi olan enerji ve besin öğelerini dengeli ve yeterli miktarda almak, sağlıklı ve uzun yaşam için oldukça önemlidir. Zamanla bireylerin bakış açılarının ve yaşam biçimlerinin değişmesi ile birlikte birçok popüler diyet yaklaşımı ortaya çıkmıştır (Freire 2020, ss.1-11).

Ketojenik diyet, ilk kez 1920'lerde Johns Hopkins Tıp Merkezi'nde (Maryland, ABD) çalışan araştırmacılar tarafından epilepsi hastalarının tedavisinde uygulanan, çok düşük karbonhidrat ve yüksek yağ içeriğine sahip diyet modelidir (Paoli ve ark. 2013, ss. 789-796). Ketojenik diyet, temel olarak, karbonhidrat içeriği yüksek besinlerden alınan glukozun çok büyük bir kısmının kesin bir şekilde diyetten çıkarılması yoluyla, vücutta açlık durumu metabolizmasının taklit edilmesini hedefleyen bir diyet türüdür (Choragiewicz ve ark. 2010, ss. 205-212; Kossoff & Hartman 2012, s.173; Liśkiewicz ve ark. 2012, ss. 66-76). Karbonhidratlarda dahil olmak üzere tüm besin öğelerinin belirli bir süre için tüketilmemesini sağlayan açlık durumunun; vücut yağ kütlesi, kan glukoz, kolesterol ve iştah kontrol hormonları üzerinde olumlu etkilere sahip olduğu düşünülmektedir. Bu durumun da epilepsi hastalarında gözlemlenen nöbet sıklığının azalmasında etkili olduğu belirlenmiştir (Paoli ve ark. 2013, ss. 789-796). Açlık esnasında kanda glukoz düzeyinin oldukça azalmasıyla, ketonların seviyesi artmakta ve ketonlar vücudun alternatif bir yakıt kaynağı olarak işlev görmektedir. Ketojenik diyet; karbonhidrattan oldukça sınırlı olmasından dolayı açlık durumu metabolizmasını taklit ederek keton üretimini indüklemekte ve vücudu ketozis durumuna getirmektedir. Bu nedenle epilepsi hastalığının tedavisi için açlık yerine KD uygulanmaya başlanılmış ve sonrasında da kabul görmeye devam etmiştir (Freeman & Kossoff 2010, ss. 315-329).

Ketojenik diyetin, 1990'lardan sonra artan ilgi (Boison 2017, s. 187) ile birlikte epilepsi hastalığına ek olarak; diyabet, kanser, obezite, Alzheimer, Parkinson ve hiperlipidemi gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaya başlanıldığı görülmüştür. Aynı zamanda sosyo-ekonomik düzeyi yüksek toplumlarda, kişi başına düşen et tüketim miktarının fazla olması ile gelen beslenme alışkanlıkları, diyet örüntüsünde fazla yağ ve protein tüketimiyle sonuçlanmakta ve bu durum KD'nin makro besin ögesi bileşimi ile benzerlik göstermektedir. Bu sebeple bireyler, ketojenik diyete uyumun kolay olacağını düşünerek herhangi bir hastalığı bulunmamasına rağmen, bu diyet anlayışını yaygın bir şekilde benimsemektedir (Kossoff & McGrogan 2005, ss.280-289).

Bu nedenle, çalışma kapsamında, KD ve ilgili olarak öne çıkan kavramlar ifade edilerek, son yıllarda yapılan çalışmalarla bu diyetin sağlık üzerine etkileri ve bu diyet yaklaşımına yönelik güncel bakış açısı değerlendirilmiştir.

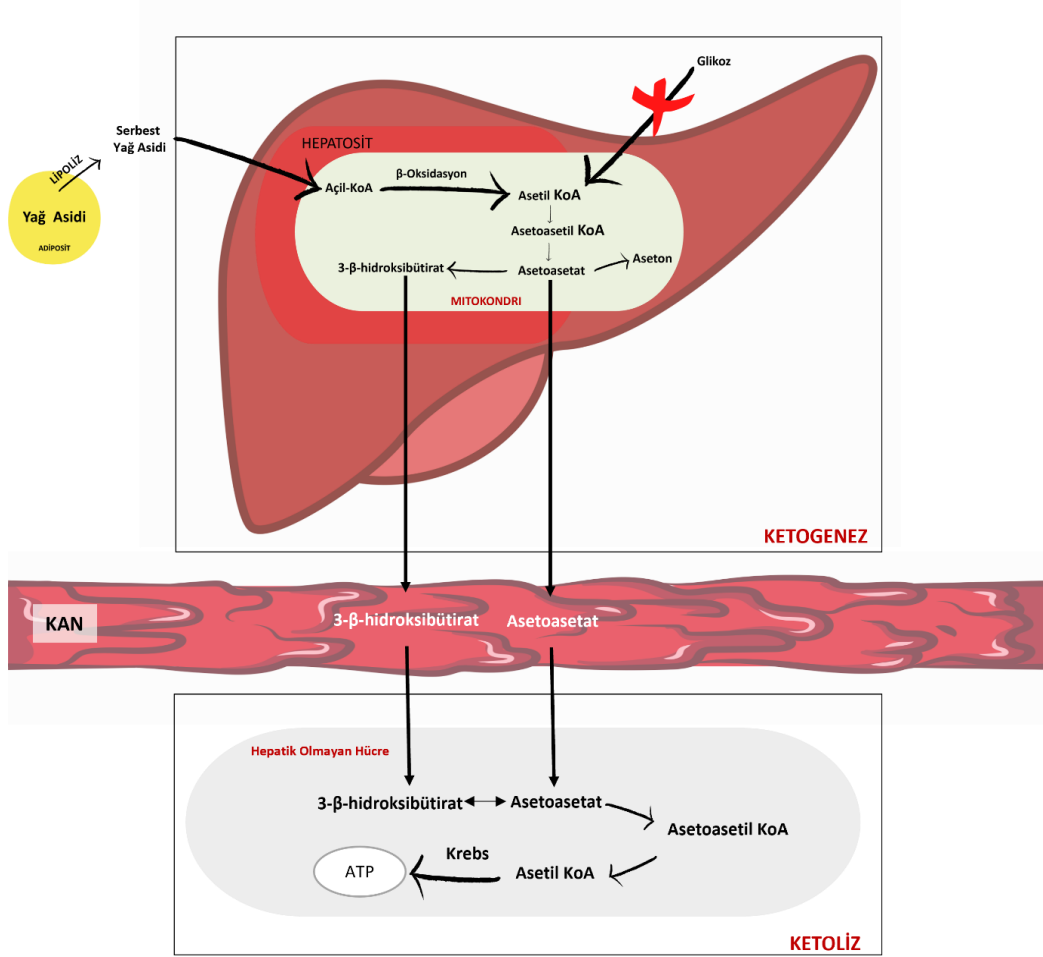
## 2. KETONLAR VE KETOZİS

Vücut tarafından yağ asitleri, kan dolaşımında bulunan ve keton adı verilen, enerji açısından zengin bir maddeye dönüştürülmektedir. Ketonlar, bir karbonil grubu içeren ve yapıları  $RC(=O)R'$  olarak ifade edilen bileşiklerdir. R ve R' grupları çeşitli karbon içeren ikame edicilerdir. İnsan vücudunda ketonlar esas olarak hepatositlerdeki mitokondriler tarafından üretilmektedir. İnsan vücudundaki çoğu doku, ketonları alternatif bir enerji kaynağı olarak kullanma yeteneğine sahiptir. Gece açlığı sırasında, dolaşımdaki ketonlar enerjinin yüzde 2-6'sını sağlarken, üç günlük açlıktan sonra bu değer yüzde 30-40'a yükselmektedir (Sumithran & Proietto 2008, ss. 1-13).

Ketojenik diyetle amaç karbonhidrat içeriği yüksek besinlerden (tahıllar, nişastalı sebzeler, meyveler vb.) sağlanan glukozun tüketimini azaltmaktır. Bu süreç vücudu alternatif bir enerji kaynağına yönlendirmektedir. Glukoz yokluğunda ise vücutta alternatif enerji kaynağı olarak yağ yakımı başlamakta ve yağların kullanımı ile ketonların üretimi gerçekleşmektedir. Keton cisimlerinin dolaşımdaki seviyeleri, insülin ve glukagon salgılanmasıyla kontrol edilen ketonların sentezi (ketogenez) ve yıkım (ketoliz) süreçleri (Şekil 1) ile düzenlenmektedir. Keton üretimi; karaciğerde yağların, yağ asitleri ve gliserole parçalanmasıyla başlamaktadır. Yağ asitleri lipoliz ile serbest yağ asitlerine dönüşerek adipositten hepatosite taşınmakta ve burada Asetil koenzim A (CoA)'ya okside olmaktadır (Weber ve ark. 2020, ss. 102-121). Bu süreç "beta-oksidasyon" adı verilmektedir. Düşük glukoz koşullarında ortamda asetil CoA birikmekte ve daha sonra tiyolaz enzimi ile asetoasetil CoA'ya dönüştürülmektedir. Sonraki aşamada Asetoasetil CoA'dan, HMG CoA sentaz ile katalize edilen,  $\beta$ -hidroksi- $\beta$ -methylglutaryl CoA (HMG CoA) meydana gelmektedir. HMG CoA, HMG CoA liyaz ile asetoasetil CoA ve asetoasetata rejenere edilmektedir. Son olarak Asetoasetat,  $\beta$ -hidroksibutirat hidrojenaz yoluyla 3- $\beta$ -hidroksibutirat ( $\beta$ -OHB) veya enzimatik olmayan dekarboksilasyon yoluyla asetona dönüştürülmektedir. Bu süreç ise "ketogenez" adı verilmektedir. Asetoasetat, beta-hidroksibutirat ( $\beta$ -OHB) ve aseton karaciğerde üretilen üç ana keton cisimciğidir. Üretilen aseton kullanılmamakta, idrar veya akciğerler yoluyla atılmaktadır (Drabińska ve ark. 2021, ss. 28-38).

Glukagon, ketogenez sürecini düzenlerken, insülin keton oluşumunu yavaşlatma yeteneğine sahiptir (Weber ve ark. 2020, ss. 102-121). Sağlıklı bir kişi için ortalama plazma keton seviyesi 0.12 mM/L olarak belirlenirken, obez bireyler için bu konsantrasyon daha yüksek görünmektedir (0.42 mM/L) (VanItallie & Nufert, 2003, ss. 327-341). Diyabetik hastalarda ketoasidoz sırasındaki keton vücut seviyeleri ise 25 mM/L'ye kadar ulaşabilmektedir. Bir KD'nin nöroprotektif etkisini elde etmek için, dolaşımdaki keton seviyesinin 7-8 mM/L konsantrasyona ulaşması beklenmektedir. Kandaki keton ( $\beta$ -OHB, Asetoasetat) seviyesi 7-8 mM/L yükseldiğinde ise "ketozis" veya "ketoz durumu" adı verilen durum meydana gelmektedir (Paoli 2014, ss. 2092-2107). Keton cisimlerinden enerji elde etmek için ise ketoliz meydana gelmelidir. Ketolizde, asetoasetat ve 3- $\beta$ -hidroksibutirat,

süksinil CoA aracılığıyla tekrar asetil CoA'ya dönüştürülmektedir. Asetil CoA, Krebs döngüsünden geçerek molekül başına 22 ATP oluşturmaktadır (Weber ve ark. 2020, ss. 102-121). Basitleştirilmiş ketogenez ve ketoliz şeması, Şekil 1'de sunulmuştur.



**Şekil-1.** Basitleştirilmiş ketogenez ve ketoliz şeması (Drabińska ve ark. 2021, ss. 28-38).

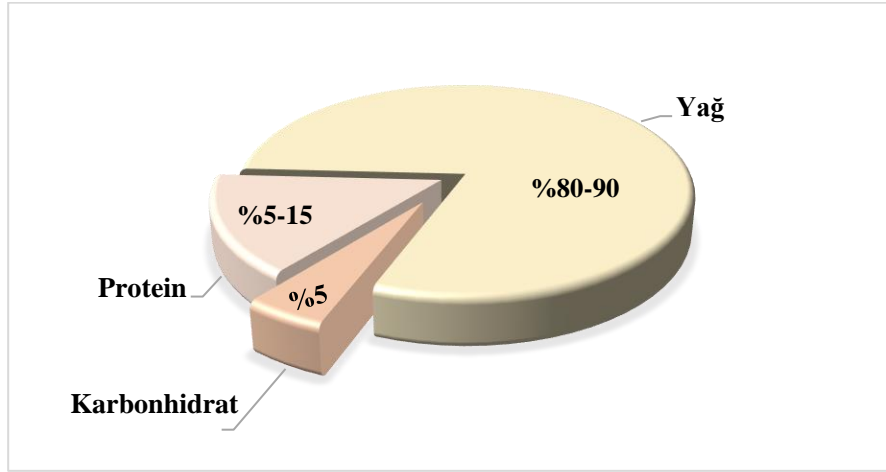
Keton cisimleri enerji kaynağı olarak kullanılmasının yanısıra, sinyal molekülleri olarak da işlev görmektedir. Örneğin  $\beta$ -OHB, sınıf I histon deasetilaz (HDAC) inhibitörü şeklinde hareket ederek epigenetik bir düzenleyici olarak görev yapmaktadır. Ayrıca keton cisimleri farklı mekanizmalar yoluyla nöronal aktiviteyi de düzenleyebilmektedir. Keton cisimlerinin birçok farklı etki gösterebilmesi sebebiyle de KD; nörolojik bozukluklar, kanser ve metabolik hastalıkların tedavisinde terapötik etkisi ile yer almaktadır (Longo ve ark. 2019, s. 2497).

Ketozis veya ketoz durumunda kalabilmek için başlangıçta yaklaşık 25-50 gram net karbonhidrat (toplam karbonhidrat miktarından diyet lifi miktarının çıkarılması ile elde edilen değer) alınmasının yeterli olduğu düşünülmektedir. Net karbonhidrat hedefi başlangıç için ılımlı miktar olarak 25-50 gramdır ve bu miktarın diyete uyumu arttırılabileceği düşünülmektedir. Ketojenik diyete alışma süreci tamamlandıktan sonra ise 20 gram net karbonhidrat hedefi, bu

diyet için yeterli görünmekte olup, uygulamasının oldukça zor olduğu düşünülmektedir (Drabińska ve ark. 2021, ss. 28-38).

### 3. KETOJENİK DİYET TEMELLERİ

Ketojenik diyet, diyetteki yağın gramının, karbonhidratın gramı ve proteinin gramının toplamına oranlanmasıyla [yağ: (protein + karbonhidrat)] hesaplanmaktadır. En yaygın kullanılan oranlar ise 3:1 ve 4:1 olarak kabul görmektedir (Wilder 1921, ss. 307-308; Choi ve ark. 2018, s. 1895). Bu şekilde, diyet enerjisinin yüzde 90'ının yağlardan, yüzde 10'unun da karbonhidrat ve protein birleşiminden sağlanması amaçlanmaktadır (Kossoff ve ark. 2009a, ss. 304-317). Ketojenik diyet makro besin öğelerinin bileşimi Şekil 2'de şematize edilmiştir.



Şekil-2: Ketojenik diyet makro besin bileşimi

### 4. KETOJENİK DİYET ÇEŞİTLERİ

Günümüzde, farklı KD türleri uygulanmakta olup; “düşük karbonhidratlı ketojenik diyet” (Low Ketogenic Diet-LCKD) ve “çok düşük karbonhidratlı ketojenik diyet” (Very Low Carbohydrate Ketogenic Diet-VLCKD) olarak sınıflandırmalar yapılmaktadır. Ketojenik diyetin; klasik ketojenik diyet, Atkins diyeti, modifiye Atkins diyeti (MAD), orta zincirli trigliserit (MCT) diyeti ve düşük glisemik indeks diyeti (LGI) olarak 5 farklı uygulaması bulunmaktadır (Şekil 3, Drabińska ve ark. 2021, ss. 28-38).

<b>Klasik Ketojenik Diyet (KKD*)</b>	<b>Atkins Diyeti</b>	<b>Modifiye Atkins Diyeti (MAD**)</b>	<b>MCT*** Ketojenik Diyet</b>	<b>Düşük Glisemik İndeks Tedavisi (LGI****)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>•4:1 oranı</li><li>•Enerjinin % 80-90'ı yağ kalan kısmı karbonhidrat ve protein</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•4 faz bulunur: Faz-1&lt;20 gr CHO*****, Faz-2 25-50 gr CHO, Faz-3 80 gr CHO, Faz-4 100gr CHO tüketimi</li><li>•Orta düzey protein</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•20 gramdan az karbonhidrat alımı</li><li>•Diyet kalorisini kısıtlaması yoktur</li><li>•Protein kısıtlaması yoktur</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•KKD'den farklı olarak yağ içeriğinin çoğunlukla orta zincirli trigliseritlerden oluşması</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Günlük 40-60 gram, 50&gt; glisemik indeksli karbonhidratlardan oluşması</li></ul>

**Şekil-3.** Ketojenik Diyet Bileşimi ve Çeşitleri (Drabińska ve ark. 2021, ss. 28-38)

\*KKD: Klasik ketojenik diyet; \*\*MAD: Modifiye atkins diyeti; \*\*\*MCT: Orta zincirli trigliserit ketojenik diyet; \*\*\*\*LGI: Düşük glisemik indeks diyeti \*\*\*\*\*CHO:Karbonhidrat

#### 4.1. Klasik Ketojenik Diyet (KKD)

Yağın, protein ve karbonhidratların toplamına oranı 4:1 olan uygulaması zor bir KD türüdür. Enerjinin ortalama yüzde 80-90'ını yağ, vücut gereksinimlerini sağlayacak kadar protein ve enerjinin kalan kısmını da karbonhidratlar oluşturmaktadır. Bu tip KD, kısa sürede ketoz durumu elde etmek amacıyla karbonhidratların kısıtlanmasına büyük bir önem vermektedir. Klasik ketojenik diyet, amino asit yıkımıyla glukoz oluşumunu önlemek için, yüksek miktarda protein alınmamalı, protein alımı antropometrik ve fizyolojik duruma göre önerilen vücut gereksinimlerini sağlayacak seviyede tutulmalıdır. Klasik ketojenik diyet çok katı doğası gereği sadece epilepsi tedavisi için kullanılmaktadır. Büyüyen çocuklar ve gelişmekte olan organizmalar için daha fazla protein sağlamak amacıyla yağın protein ve karbonhidratlara oranının 3:1'e düşürüldüğü KD tedavisi de uygulama alanı bulabilmektedir (Drabińska ve ark. 2021, ss. 28-38).

#### 4.2. Atkins Diyeti

Atkins diyeti, Dr. Robert Atkins tarafından epilepsi hastalığının tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Bu diyet türü, karbonhidrat alımını oldukça kısıtlarken KD' ye göre protein düzeyini biraz daha fazla (orta düzeyde) tutmaktadır. Bu diyet türünde diyet enerjisinin yaklaşık yüzde 60'ını yağlar, yüzde 30'unu proteinler ve yüzde 10'unu karbonhidratlar oluşturmaktadır. Diyet, 4 fazdan oluşmaktadır. Faz-1: Günde 20 gram karbonhidrat tüketimi ile en kısıtlayıcı faz olarak bilinmektedir. Ketoz durumu yalnızca bu fazda görünmektedir. Faz-2: Karbonhidrat alımı günde 25-50 grama çıkartılmaktadır. Faz-3: Günlük karbonhidrat miktarı 80 grama çıkartılarak birey sağlıklı vücut ağırlığı aralığına ulaşana kadar uygulanmaktadır. Faz-4: Günlük 100 gram karbonhidrat tüketimine izin verilmektedir. Bu fazda azaltılmış ağırlığın korunması amaçlanmaktadır (Drabińska ve ark. 2021, ss. 28-38). Atkins diyetinin, orta düzey protein içermesiyle diyet bileşimindeki doymuş yağlar artacağından dolayı sağlık riski oluşturabileceği literatürde eleştirilmiş ve diyetin etkinliği sorgulanmıştır. Bu diyetin uzun



vadede olumlu etkilerinin, olumsuz etkilerinden daha fazla olup olmadığını belirleyebilmek için literatürde yetersiz bilgi bulunmaktadır (Gudzune ve ark. 2015, ss. 501-512).

#### **4.3. Modifiye Atkins Diyeti (MAD)**

Epilepsi hastalığının tedavisinde kullanılmak üzere Johns Hopkins Hastanesinde tasarlanan bu diyet, Atkins diyetinin ilk fazının süresiz kullanılmasını, bu sayede ketoz durumunun sürdürülmesini amaçlamaktadır. Diyet enerjisi sayımı ve protein alımı kontrol edilmeden yalnızca günlük 20 gramdan az sınırlı bir karbonhidrat alımı ile daha kolay, lezzetli ve sürdürülebilir bir diyet uygulaması olduğu düşünülmektedir. Bu diyet türünde diyet enerjisinin yaklaşık yüzde 60-65'ini yağlar, yüzde 30'unu proteinler ve yüzde 5-10'unu karbonhidratlar oluşturmaktadır (Miranda ve ark. 2012, ss. 278-285). Klasik ketojenik diyet ile temel farkı diyet enerjisi ve protein alımında sınırlama yapılmamasıdır. Diyet lifi, toplam karbonhidrat miktarına eklenmemekte ancak şeker alkollerini de içerir (Kossoff & Dorward, 2008, ss. 37-41).

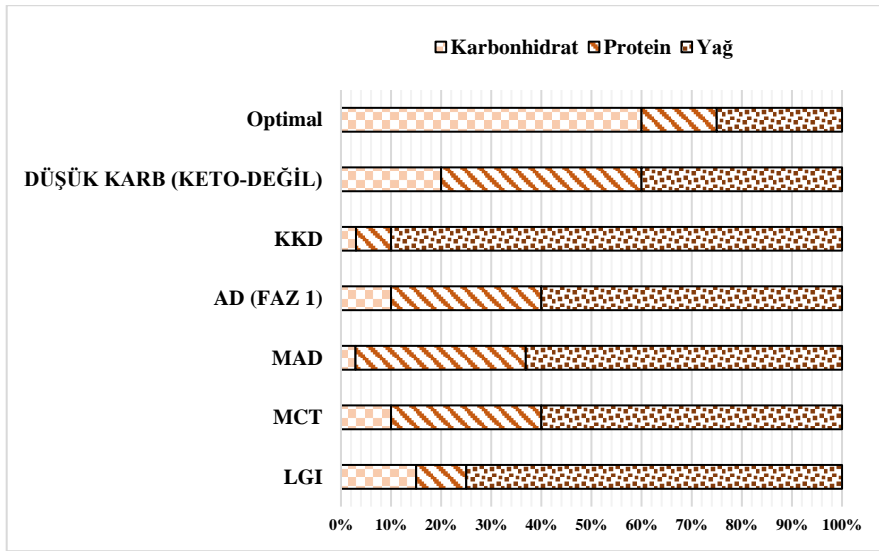
#### **4.4. Orta Zincirli Trigliserit (MCT) Ketojenik Diyet**

Bu diyetin temeli, uzun zincirli trigliserit (LCT)'lere kıyasla orta zincirli (C6-C12) trigliseritlerin kullanımına dayanır. Orta zincirli trigliseritlerle daha verimli keton üretimi gözlemlenmektedir. Bunun temel nedeni, LCT'lerin karaciğer mitokondri membranına taşınması sırasında karnitine ihtiyaç duyulurken, MCT'lerin taşınması sırasında karnitine ihtiyaç duyulmamasından kaynaklanmaktadır. Bunun sonucunda MCT'ler,  $\beta$ -oksidasyon yoluyla daha hızlı bir şekilde okside olarak, daha fazla sayıda  $\beta$ -hidroksibutirat, asetoasetat ve aseton gibi keton cisimlerinin oluşumu sağlanmaktadır (Augustin ve ark. 2018, ss. 84-93). Bu sebeple orta zincirli trigliserit ketojenik diyetten ketojenik potansiyel daha yüksektir. Klasik ketojenik diyetten benzer ketozis seviyesini elde edebilmek için KKD'ye kıyasla daha az yağ alımı yeterlidir. Böylelikle yağın protein ve karbonhidrata oranı azaltılarak daha lezzetli bir diyet elde edilebilmektedir. Bu diyetten enerji alımının yaklaşık yüzde 65'i orta zincirli trigliseritlerden elde edilmektedir. Orta zincirli Trigliserit ketojenik diyetin dezavantajları olarak abdominal distansiyon, diyare ve kusma gibi gastrointestinal rahatsızlıkların görülme sıklığında artış görülebilmektedir (Miranda ve ark. 2012, ss. 278-285). Bu nedenle MCT'nin çeşitli modifikasyonları önerilmektedir (Liu ve Wang, 2013, ss. 9-15). Toplam enerjinin yüzde 40-50'sinin orta zincirli trigliseritlerden oluştuğu modifikasyonlarda diyetin tolere edilebilir olduğu ve yan etki sıklığında azaldığı düşünülmektedir (Augustin ve ark. 2018, ss. 84-93). İlaça dirençli epilepsi tedavisi olarak MCT'nin sıklıkla uygulanmasının yanı sıra (Augustin ve ark. 2018; ss. 84-93; Prasoppokakorn ve ark. 2019, ss. 1594-1597), son bulgular bu diyetin kolon kanseri tedavisinde kemoterapiyi destekleyebileceğini de göstermektedir (Furukawa ve ark. 2018, s. e15709).

#### **4.5. Düşük Glisemik İndeks Diyeti (LGI)**

Bu diyetin temel prensibi, diyet örüntüsündeki tüm karbonhidrat içeren besinlerin, glisemik indeksinin 50'nin altında tutulmasına dayanmaktadır. Diyet enerjisinin yaklaşık yüzde

75'ini yağlar, yüzde 10'unu proteinler ve yüzde 15'ini karbonhidratlar oluşturmaktadır. Düşük glisemik indeksli (LGI) (< 50) karbonhidratların günlük tüketimi 40-60 gram kadar tutulmaktadır. Glisemik indeks, karbonhidratları glukoz dönüşme hızına göre karakterize eden bir sınıflandırma sistemidir (Linkner & Humphreys, 2018, ss. 320-333). Glisemik indeks, saf glukozun 100 olduğu 0-100 ölçeğinde besinlerin sınıflandırılmasıdır. Pirinç, bira ve beyaz ekmekek gibi glisemik indeksi yüksek olan besinler diyetten çıkartılmaktadır. Bunların yerine sebzeler, baklagiller, tohumlar, süt ürünleri ve et gibi glisemik indeksi düşük besinler tüketilmektedir. Düşük glisemik indeksli diyetlerin, bozulmuş glukoz toleransı veya diyabeti olan bireyler için glikolize edilmiş hemogloblin (HbA1c), açlık kan şekeri, beden kütle indeksi (BKİ) ve kan lipidlerinin azaltılmasında faydalı etkiler gösterdiği bilinmektedir (Zafar ve ark. 2019, ss. 891-902). Düşük glisemik indeks diyeti sırasında ketozis seviyesi, KKD'ye göre daha düşük olmasına karşın faydalı nörolojik etkilerin gözlemlenmeye devam ettiği görülmektedir. Bu durumun ketozisten ziyade kandaki stabil glukoz seviyesi ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (Rezaei ve ark. 2018, ss. 339-349). Ketojenik diyet çeşitleri makro besin bileşimleri Şekil 4'te özetlenmiştir.



**Şekil-4.** KD çeşitleri makro besin bileşimleri (Drabińska ve ark. 2021, ss. 28-38)

KKD: Klasik ketojenik diyet, AD: Atkins Diyeti; MAD: Modifiye atkins diyet; MCT: Orta zincirli trigliserit diyeti; LGI: Düşük glisemik indeks diyeti

## 5. KETOJENİK DİYET VE SON YILLARDAKİ ÇALIŞMALAR

Son zamanlarda yapılan araştırmalar, KD'nin; kanser (Klement 2017, ss. 1-15), Alzheimer, Parkinson (Longo ve ark. 2019, s. 2497), pediatrik ilaca dirençli epilepsi (Kossoff ve ark. 2009b, ss. 979-988) gibi nörolojik bozukluklar, diyabet, obezite (D'Andrea Meira ve ark. 2019, s. 5; Ludwig 2020, ss. 1354-1359), hiperlipidemi ve bazı kardiyovasküler risk faktörleri (Sharman ve ark. 2002, ss. 1879-1885; Dashti ve ark. 2007, ss. 249-256; Al-Khalifa



ve ark. 2009, ss. 1177–1185) gibi çeşitli hastalıklar (Paoli ve ark. 2013, ss. 789-796) üzerindeki terapötik etkisi üzerinde durmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar Tablo 1’de verilmiştir.

### **5.1. Tip 2 Diyabet**

Tip 2 Diyabet, açlık plazma glukoz konsantrasyonları  $\geq 126$  mg/dL ve glikolize hemoglobin (HbA1c)  $\geq$  yüzde 6.5 olan kronik hiperglisemi ile karakterize edilen bir hastalıktır (American Diabetes Association, 2017, ss.11-24). Hallberg ve ark. tarafından (Hallberg ve ark. 2018, ss. 583-612) Tip 2 diyabetli 349 yetişkin hasta üzerinde yapılan bir çalışmada 1 yıl boyunca KD uygulanmış; araştırmanın sonucunda, glikolize edilmiş hemoglobinde (HbA1c) yüzde 1.3'lük bir azalma bulunmuştur.

Hussain ve ark. (Hussain ve ark 2012, ss. 1016-1021), diyabetik hastalarda VLCKD ve düşük kalorili diyetin kan glukoz seviyeleri üzerindeki etkisini karşılaştıran bir araştırma yapmıştır. Araştırma sonuçlarına göre VLCKD grubunda kan glukoz konsantrasyonlarındaki düşüş, düşük kalorili diyet uygulayan gruba göre 24 hafta boyunca daha fazla olmuştur. Çok daha önemli bir bulgu olarak, VLCKD grubunun kan glukoz seviyesi, düşük kalorili diyet grubunun kan glukoz seviyesine göre  $\sim 1$  mM daha düşük olduğu ve 24 haftanın sonunda normal seviyenin korunduğu gözlemlenmiştir. Düşük kalorili diyet uygulanan grubun ise kan glukozu seviyesi 16 haftada dengelenmiştir ve daha sonra tekrar yüksek seviyelere geri döndüğü görülmüştür. 24 hafta sonunda ise, HbA1c seviyesinin VLCKD grubunda düşük kalorili diyet grubunda en az yüzde 7,5 olarak belirlenen değerden de daha düşük olarak yüzde 6,2’ye indiği belirlenmiştir.

Rafiullah ve ark. (2021, ss. 488-502) tarafından yapılan bir meta-analiz çalışmasına göre, VLCKD'nin 3 ay ve 6 ay sonra HbA1c'de önemli bir düşüş ve ağırlık kaybı sağladığı, ancak 12 ay sonra kontrol diyeti ile kıyaslandığında benzer sonuçlar sağladığı gözlemlenmiştir. VLCKD, serum trigliseritleri ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol seviyeleri üzerinde daha faydalı etkiler göstermiş olup antidiyabetik ilaç kullanımını azaltmıştır.

13 çalışmayı içeren sistematik bir meta-analiz çalışmasına (Yuan ve ark. 2020, ss. 1-8) göre, KD'nin temel besin ögesi gereksinimlerini karşılamakla kalmayıp, aynı zamanda negatif bir enerji dengesi oluşturduğu belirlenmiştir. Karbonhidrat alımının azalmasına bağlı olarak insülin sekresyonunda azaldığını ve kanda insülin dalgalanmasının önüne geçerek insülin duyarlılığının arttığını göstermiştir. Bu çalışmalardan elde edilen verilere göre KD, sistemik insülin duyarlılığını geliştirerek Tip 2 diabetes mellitus hastalarında glisemik kontrolü iyileştirmektedir.

Tablo-1. Ketojenik diyet ile ilgili çalışmalar

Hastalık	*Metod (Diyet Müdahalesi/Örneklem/Müdahale Süresi)	Sonuç	Referans
Tip2 DM	<ul style="list-style-type: none"><li>VLCKD (başlangıç 20 g karb., her hafta ek +5 g karb.), DKD (2200 kkal)</li><li>24 hafta</li><li>363 birey (102'si Tip 2 diabetes mellitus)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>VLCKD kan glukoz konsantrasyonu ↓</li><li>VLCKD'de 24 hafta sonrada normal seviye korunmakta</li><li>DKD kan glukozu seviyesi 16 haftada dengelenmiş ve daha sonra yüksek seviyelere geri dönmüştür</li><li>VLCKD HbA1c ↓</li></ul>	Hussain ve ark. 2012
Tip2 DM	<ul style="list-style-type: none"><li>KD</li><li>12 ay</li><li>349 birey</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>HbA1c değerinde %1,3 ↓</li><li>İlaç kullanımı ↓</li><li>Hastaların %94'ünde insülin tedavisi ↓</li></ul>	Hallberg ve ark. 2018
Tip2 DM	<ul style="list-style-type: none"><li>VLCKD (karb. alımı &lt; 50 g/gün veya toplam enerjinin &lt; %10'u)</li><li>12 hafta</li><li>648 birey</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>VLCKD'nin 3 ay ve 6 ay sonra;</li><li>HbA1c ↓</li><li>Vücut ağırlığı ↓</li><li>12 ay sonra kontrol diyetine kıyasla bir fark görülmemiştir</li><li>VLCKD; serum trigliseritleri ↓ HDL kolesterol ↑</li><li>Antidiyabetik ilaç kullanımı ↓</li></ul>	Rafiullah ve ark. 2021
Obezite	<ul style="list-style-type: none"><li>KD</li><li>4 hafta</li><li>17 hafif şişman ve obez birey (18-50 Yaş, BKİ: 25-35 kg/m<sup>2</sup>)</li><li>2400 kcal/gün</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Vücut ağırlığında ↓</li><li>Enerji harcaması ↑</li><li>Uykuda enerji harcaması ↑</li><li>Solunum katsayısında ↓</li></ul>	Hall ve ark. 2016
Obezite	<ul style="list-style-type: none"><li>KD ve DYD</li><li>8 hafta</li><li>34 obez birey</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>KD vücut yağ kütlelerinde % 9,7 ↓</li><li>Düşük yağlı diyet vücut yağ kütlelerinde % 2,1 ↓</li></ul>	Abbasi 2018
Obezite	<ul style="list-style-type: none"><li>DKD (karb. %30, prot. %23, yağ %45) ve DYD (karb. %48, prot. %21, yağ %29)</li><li>12 ay</li><li>609 obez birey</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Ağırlık kaybında önemli ölçüde bir fark olmamıştır (DKD -5,3 kg, DYD -6,0 kg)</li><li>İnsülin sekresyonu, diyetlerin ağırlık kaybına etkisi ile ilişkili bulunmamıştır</li></ul>	Gardner ve ark. 2018
Obezite	<ul style="list-style-type: none"><li>KD</li><li>12 hafta</li><li>35 obez birey (BKİ&gt; 30 kg/m<sup>2</sup>)</li><li>İlk 2 hafta: 1200-1500 kkal diyet, sonra karb.: %5-10, prot. &gt; %20, yağ %75</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Serum Ca konsantrasyonu ↓</li><li>Fosfat konsantrasyonu ↑</li><li>Mg, Fe, P, K diyet alımı ↓</li><li>Suda çözünen vitaminlerin diyet alımında ↓</li></ul>	Kenig ve ark. 2019
Obezite	<ul style="list-style-type: none"><li>KD ve DYD</li><li>20 hafif şişman birey</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Bitkisel bazlı az yağlı diyet uygulanan grup; DYD:</li></ul>	Hall ve ark. 2021

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 2 grup</li> <li>○ Minimal işlenmiş, bitkisel bazlı, DYD (% 10.3 yağ, % 75.2 karbonhidrat), minimal işlenmiş, hayvansal bazlı, DKD (% 75.8 yağ, % 10.0 karbonhidrat) uygulaması</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Günlük diyet enerjisi alımı ↓</li> <li>○ Bu veri karbonhidrat-insülin modeli tahminleri ile ters düşmekte</li> <li>○ Tokluk glukoz ve insülin seviyeleri ↑</li> </ul>	
<b>Hiperlipidemi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ KD (30 gr karb., 1 gr/kg vücut ağırlığı prot., %20 doymuş yağ ve %80 çoklu doymamış ve tekli doymamış yağ)</li> <li>○ 24 hafta</li> <li>○ 83 birey (BKİ &gt; 35 kg/m<sup>2</sup>, kan glukozu normal ve yüksek olmak üzere 2 grup)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kan glukozu ↓</li> <li>○ Toplam kolesterol ↓</li> <li>○ LDL kolesterol ↓, HDL kolesterol ↑</li> <li>○ Trigliserit ↓</li> <li>○ Vücut ağırlığı ↓</li> <li>○ Beden kütle indeksinde ↓</li> </ul>	Dashti ve ark. 2004
<b>Hiperlipidemi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ VLCKD</li> <li>○ 25 gün</li> <li>○ 94 birey</li> <li>○ &lt;800 kcal/gün; &lt;50 g karb/gün</li> <li>○ Yaş: 18-65; BKİ &gt; 40 kg/m<sup>2</sup> veya BKİ &gt; 35 kg/m<sup>2</sup> ve obezite ile ilişkili komorbiditeler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ VLCKD grubun da;</li> <li>○ Açlık glukozu ↓</li> <li>○ BKİ ↓</li> <li>○ İnsülinemi ↓</li> <li>○ Lipid profili parametreleri ↓</li> <li>○ Lizozomal asit lipaz aktivitesi ↑</li> </ul>	Ministrini ve ark. 2019
<b>Epilepsi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ MAD (%60 yağ, %30 prot. ve %10 karb.), KD (Ketojenik sıvı formül 4:1)</li> <li>○ 6 ay</li> <li>○ Çocukluk çağı epilepsili 40 birey (K:15, MAD: 15, Sıvı KD: 10)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ KD ile beslenen grup;</li> <li>○ Büyüme hızı (Daha yüksek BKİ gözlendi) ↑</li> <li>○ Nöbet kontrolü ↑</li> </ul>	El-Rashidy ve ark. 2013
<b>Epilepsi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ KD</li> <li>○ 48 ay</li> <li>○ 101 birey</li> <li>○ Gözlemsel çalışma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 3 ayda hastaların %36'sı yanıt vermiş, ≥%50 nöbet sıklığında ↓ ve %16'sı nöbet geçirmemeye başlamıştır</li> <li>○ 1 yılda ulaştığında ise hastaların %30'u yanıt vermiş, %13'ü nöbet geçirmemeye başlamıştır</li> <li>○ 4 yıl sonra hastaların %21'i yanıt vermiştir %7'si nöbet geçirmemeye başlamıştır</li> </ul>	Cervenka ve ark. 2016
<b>Epilepsi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ MAD</li> <li>○ 22 ay</li> <li>○ 66 birey (dirençli epilepsisi olan, antiepileptik ilaç kullanan)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ MAD ile antiepileptik ilaç kullanan grupta nöbet sıklığında %50 ↓</li> <li>○ Kontrol grubuna göre nöbet sıklığında 2,19 kat ↓</li> </ul>	Zare ve ark. 2017
<b>Alzheimer</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ DYD (karb. %50) ve VLCKD (karb. %5-10)</li> <li>○ 6 hafta</li> <li>○ 23 birey</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Çok düşük karbonhidratlı diyet uygulayan grup:</li> <li>○ Hafıza performansı ↑</li> </ul>	Krikorian ve ark. 2012
<b>Alzheimer</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ MCT destekli ketojenik diyet (%70'ini yağ, MCT dahil %10 başlangıç, %10 luk artışlarla max. %40, %20 prot., karb. %10)</li> <li>○ 3 ay</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Ölçeği-bilişsel alt ölçek puanlarında ortalama 4.1 puanlık ↑</li> </ul>	Taylor ve ark. 2018

	<ul style="list-style-type: none"><li>o 10 birey (Çok hafif ve hafif demansı olan 10 Alzheimer hastası)</li><li>o Pilot bir klinik çalışma</li></ul>		
<b>Alzheimer</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>o Modifiye edilmiş KD (%58 yağ -%26 doymuş, %32 doymamış, %29 prot., % 7 diyet lifi ve % 6 net karb.)</li><li>o 12 hafta</li><li>o 26 hasta</li><li>o ACE-III ölçeği, ADCS-ADL envanteri ve QOL-AD anketi ile değerlendirme</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>o Sürekli fizyolojik ketoz gözlemlenmiştir (12 haftalık ortalama beta-hidroksibutirat seviyesi: <math>0.95 \pm 0.34</math> mmol/L).</li><li>o Ortalama bireysel ADCS-ADL ve QOL-AD puanlarında ↑</li></ul>	Phillips ve ark. 2021
<b>Kanser</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>o KD (%89 yağ) ve LCKD (%70 yağ, kontrol diyeti (%65 karb.)</li><li>o 44 C57BL/6 faresi</li><li>o 12 aylıktan itibaren diyet müdahalesi</li></ul>	<p>KD'de:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>o Hafıza korunmuştur,</li><li>o Motor koordinasyonu ↑</li><li>o Sağlıklı yaşam süresi ↑</li><li>o Histiyositik sarkom olmak üzere tümörlerin insidansı ↓</li><li>o Tümör baskılayıcı bir protein olan asetillenmiş p53 seviyesinde 10 kat ↑</li></ul>	Roberts ve ark. 2017
<b>Kanser</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>o KD</li><li>o 3 aylık kombine tedavi</li><li>o 32 birey (Tekrarlayan glioblastomalı hasta)</li><li>o Perilil alkol tedavisi ile K: 15, KD n=17</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>o Kısmi yanıt KD↑ (Kontrol: %25, KD: %77.8)</li><li>o Tümör progresyon KD ↓ (Kontrol: %50, KD: %11.1)</li></ul>	Santos ve ark. 2018
<b>Kanser</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>o KD ve ACS diyeti</li><li>o Yumurtalık ve endometriyum kanseri hastaları</li><li>o 12 hafta</li><li>o KD (Yağ:Prot.:Karb.=70:25:5 enerji) ve Amerikan Kanser Derneği diyeti (ACS: yüksek diyet lifli, düşük yağlı) olarak iki grup</li></ul>	<p>KD'nin kemoterapi almayan hastalarda;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>o Genel zihinsel ve fiziksel sağlık ↑</li><li>o Nişastalı besinler ve fast food tüketim isteğinde ↓</li><li>o Açlık hissinde ↓</li></ul>	Cohen ve ark. 2018
<b>Kanser</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>o KD</li><li>o 12 hafta</li><li>o 80 birey (Kemoterapi alan, lokal ilerlemiş ve metastatik meme kanserli hastalar, 18-70 yaş)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>o TNF-<math>\alpha</math> ↓</li><li>o IL-10 ↑</li><li>o Serum insülin ↓</li><li>o Tümör boyutunda ↓ (6-27 mm, <math>p=0.01</math>).</li><li>o Lokal ileri evre hastalığı olanlarda evre ↓</li></ul>	Khodabakhshi ve ark. 2021

KD: Ketojenik diyet, MAD: Modifiye atkins diyet, MCT: Orta zincirli trigliserit, DKD: Düşük kalorili diyet, DYD: Düşük yağlı diyet, VLCKD: Çok düşük karbonhidratlı ketojenik diyet, LCKD: Düşük karbonhidratlı ketojenik diyet, ADCS-ADL: Alzheimer Hastalığı İşbirliği Çalışması - Günlük Yaşam Aktiviteleri, QOL-AD: Alzheimer Hastalığında Yaşam Kalitesi, ACE-III: Addenbrookes Bilişsel Muayene-III, BKİ: Beden kütle indeksi, Karb: Karbonhidrat, Prot: Protein, HbA1c: Glikolize edilmiş hemoglobin, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, TNF- $\alpha$ : Tümör nekroz faktörü, IL-10: İnterlökin-10

## 5.2. Obezite

21. yüzyılda artan obezite prevalansı ile birlikte ağırlık kaybını teşvik etmek ve fiziksel performansı artırmak amacıyla KD uygulamaları ön plana çıkmıştır. Ketojenik diyetler, yüksek miktarda yağ ve yeterli miktarda protein içermesi sebebi ile doyurucu etki göstermektedir. Bu doygunluk hissi ile aynı zamanda boş enerji kaynaklarının tüketimini de azaltmaya yardımcı olduğu düşünülmektedir (Sumithran ve ark. 2013, ss. 759-764).

Karbonhidrat sağlayan besinlerin tüketimi sınırlandırıldığı zaman daha az insülin salgılandığı düşünülmektedir. Düşük insülin seviyeleri; enerji için yağ yakılmasını teşvik etmektedir görüşü KD 'nin popülerliğini gün geçtikçe arttırmaktadır (Gershuni ve ark. 2018, ss. 97-106).

Ancak, besinlerdeki karbonhidratların yanında protein ve yağların da insülin salınımını uyardığı bilinmektedir (Holt ve ark. 1997, ss. 1264-1276). Yüksek protein tüketimi ile düşük karbonhidratlı diyetlerde, ketozis görülmemektedir. Amino asitler glukojenik olup, ketoz oluşumunu önlemektedir (VanItallie & Nufert, 2003, ss. 327-341). Gardner ve ark. (2018, ss. 667-679) 609 yetişkin obez birey üzerinde yürüttüğü bir klinik çalışmada, 12 ay boyunca uygulanan LCKD ve düşük yağlı diyetin (DYD), vücut ağırlığı kaybına ve insülin sekresyonuna etkisini incelemiştir. Çalışma sonucunda, vücut ağırlığı kaybında önemli ölçüde bir fark olmadığı (LCKD -5,3 kg, DYD -6,0 kg) belirlenmiş ve insülin sekresyonu, diyetlerin ağırlık kaybına etkisi ile ilişkili bulunmamıştır.

Adipoz doku hormonu olan leptinin tokluk sinyali verdiği, ancak obezitede beynin leptine karşı duyarsız hale geldiği bilinmektedir (De Git ve ark. 2015; ss. 207-224). Ketojenik diyetlerin beynin leptin duyarlılığını iyileştirdiği ve bu durumun tokluk seviyesini artırarak hem obezite hem de lipödem hastalarına yardımcı olabileceği düşünülmektedir (Kinzig ve ark. 2010, ss. 100-111).

Karbonhidrat-insülin modeli, yüksek karbonhidratlı diyetlerin aşırı insülin sekresyonuna yol açtığını, böylece yağ birikimini teşvik ettiğini ve enerji alımını artırdığını varsaymaktadır. Bu nedenle, düşük karbonhidratlı diyetlerin, düşük yağlı, yüksek karbonhidratlı diyetlere kıyasla enerji alımını azalttığı tahmin edilmektedir. Bunun üzerine 20 yetişkin hafif şişman birey üzerinde yapılan başka bir araştırmada bireyleri 2 gruba ayırarak, bir gruba minimum düzeyde işlenmiş, bitkisel bazlı, az yağlı bir diyet (yüzde 10.3 yağ, yüzde 75.2 karbonhidrat), diğer gruba da minimal işlenmiş, hayvansal bazlı, LCKD diyet (yüzde 75.8 yağ, yüzde 10.0 karbonhidrat) uygulaması yapılmıştır. Araştırmanın sonucuna göre bitkisel bazlı az yağlı diyet uygulanan grubun daha az günlük diyet enerjisi aldığı bulunmuş olup, bu bulgu karbonhidrat-insülin modeli tahminleri ile ters düşmektedir. Ek olarak Bitkisel bazlı az yağlı diyet uygulanan grupta diğer gruba göre daha yüksek tokluk glukoz ve insülin seviyeleri bulunmuştur. Bu durum LCKD diyetinin glukoz ve insülin seviyelerini düşürmede daha etkili olduğunu, az yağlı diyetin ise iştah kontrolü için yararları olduğunu göstermektedir (Hall ve

ark. 2021, ss. 344-353). Bununla beraber sebze, meyveler ve tam tahıllı besinler önemli karbonhidrat kaynağı olmalarının yanısıra önemli ölçüde vitamin, mineral ve diyet lifi içerirler. Ketojenik diyet ile sınırlı karbonhidrat tüketimi beraberinde vitamin, mineral ve diyet lifi alımını da sınırlayabilmektedir (EUFIC 2012). Beden kütle indeksi  $> 30 \text{ kg/m}^2$  olan 31 yetişkin obez hasta üzerinde yapılan araştırmada KD müdahalesinin 4. ve 12. haftalarında mineral ve vitaminlerin diyet alımı gözlemlenmiş olup bunun yanında serum düzeylerine de bakılmıştır. Ek olarak serum antioksidan kapasite değerleri de incelenmiştir. Bunun sonucunda magnezyum, kalsiyum, demir, fosfor potasyum ve suda çözünen vitaminlerin alımları diyet boyunca önerilen değerlerin altında bulunup serum seviyelerinin etkilenmediği gözlemlenmiştir. Bununla birlikte serum kalsiyum düzeyleri ciddi şekilde azalmıştır. Ancak serum antioksidan kapasitenin değişmediği görülmüştür (Kenig ve ark. 2019, ss. 67-68).

34 obez birey üzerinde uygulanan 8 haftalık bir araştırmada KD uygulananlar vücut yağ kütlelerinin yüzde 9,7 sini kaybederken, az yağlı diyet uygulananların yüzde 2,1'ini kaybettiği görülmüştür (Abbasi 2018, ss. 215-217). Hall ve ark. (2016, ss. 324-333)'nın 17 hafif şişman ve obez birey üzerinde yaptığı 4 haftalık KD uygulaması sonucunda ise vücut ağırlığında ve solunum katsayısında azalma görülmüş olup, günlük enerji harcaması ve uykuda enerji harcaması artmıştır.

Ketojenik diyet düşük karbonhidrat, yüksek yağ içeren makro besin ögesi kompozisyonuyla birlikte oldukça düşük glukoz alımı sağlamaktadır. Glukoz yokluğuyla birlikte daha düşük insülin düzeylerinin oluşması ve dolayısıyla daha az yağ depolama ve daha fazla yağ yakımı hedeflenmektedir. Aynı zamanda diyet bileşiminde bulunan fazla yağ ve yeterli protein miktarı, karbonhidratlara göre çok daha uzun sürede sindirilmelerinden kaynaklı olarak daha uzun süre tokluk vaatmesi, bu diyetin “aç kalmadan zayıflama” mantalitesi ile daha da popüler hale gelmesini sağlamıştır. Karbonhidratları basit veya kompleks karbonhidratlar olarak sınıflandırmadan ortaya atılan “karbonhidratlar zararlıdır” anlayışı yine bu diyete popülerlik katmakta ve halk arasında kabul görmesini hızlandırmaktadır.

Ketojenik diyet doyurucu olduğu için günlük alınan enerji miktarının azaltılmasına katkı sağlayabilmekte ve mevcut insülin düzeylerini düşürebilmektedir. Burada unutulmaması gereken yağ ve protein kaynaklarının da insülin salgılanmasını uyurabileceğidir. Aynı zamanda DYD'lerin aksine, özellikle ağırlık kaybından bağımsız olarak karbonhidrat intoleransını iyileştirdiğine dair çok az kanıt vardır (Joshi ve ark. 2019, 1163-1164).

Vücut ağırlık kaybını hedefleyen diyetler bunu tipik olarak enerji alımını azalttığı için yapmaktadır ve KD ağırlık kaybetme amaçlı kullanıldığında, benzer şekilde bunu enerji alımını azalttığı için yapmaktadır (Drabińska ve ark. 2021, ss. 28-38). Burada önemli olan KD 'nin uzun vadede güvenilirliği, etkinliği ve sürdürülebilirliğidir. Yapılan çalışmalara göre, ketojenik diyetle sınırlı karbonhidrat kaynakları sebebiyle yetersiz diyet lif ve diyet mineral ve vitamin alımları görülmektedir (EUFIC 2012). Yetersiz diyet lif, sağlıklı bağırsak ile ilişkili olduğundan KD uzun vadede kronik hastalık oluşumuna zemin hazırlayabilmektedir (Timm & Slavin 2008, ss. 233-240). Bunun yanısıra bilinçsizce yapılan ketojenik diyetlerde yağ



kaynaklarının çoğunluğunun doymuş yağlardan oluşması sebebiyle artan LDL kolesterol, insan sağlığını tehlikeye atabilmektedir (Crabtree & Volek 2021, s. 966). Ağırlık kaybetmenin mekanizması enerji alımını azaltmak olduğundan kaybedilen ağırlıkların kalıcı olabilmesi için zayıflama diyetlerinin temeli uzun vadede sağlıklı beslenme davranışı kazandırmak olmalıdır. Standart diyet örüntüsünde karbonhidrat miktarının yüzde 50'lere ulaşır olması, düşük karbonhidratlı KD'nin bireylerin mevcut beslenme alışkanlıklarına uygun olmaması sebebiyle uzun vade uygulanmasını zorlaştırmaktadır (Drabińska ve ark. 2021, ss. 28-38). Buna örnek olarak bir çalışmada VLCKD uygulamasının ilk 3 ayındaki bırakma oranı yüzde 33 bulunmuştur (Moreno ve ark. 2016, ss. 681-690). Tüm bu sebepler dikkate alındığında KD uygulaması, kısa vadede ağırlık kaybı getirirken, uzun vadede KD'nin ağırlık kaybetme amaçlı zayıflama diyetlerine alternatif olarak görülmesi yanlıştır.

### **5.3. Hiperlipidemi**

Ketojenik diyet müdahalesi sırasında oluşan keton cisimleri birçok farklı düzeyde etki göstererek bir sinyal molekülü olarak işlev görebildiğinden bazı hastalıkların tedavisinde kullanılabilmesi için umut vadedicidir. Ancak San Francisco California Üniversitesi'ndeki Bütünleştirici Tıp Merkezi'nin araştırma direktörü olan Osher, KD'nin LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) kolesterol düzeylerini artırma etkisi ile ilgili daha fazla uzun vadeli veri gerektiğini aktarmaktadır.

64 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada KD uygulayan kan glukoz seviyesi yüksek ve normal olarak 2 gruba ayrılan hastaların, büyük bir bölümünde kan glukozu, LDL kolesterol ve trigliserit seviyesinin azaldığı ve HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) kolesterol seviyesinin arttığı belirlenmiştir. İlginç bir şekilde bu değişiklikler kan glukozu yüksek olan grupta daha anlamlı görünmektedir (Dashti ve ark. 2004, s. 200). Ancak bu çalışmada uygulanan diyet bileşimindeki yağ çeşitleri ve protein miktarının (1 g/kg vücut ağırlığı protein, yüzde 20 doymuş yağ ve yüzde 80 çoklu doymamış ve tekli doymamış yağ) klinik uygulaması oldukça zor gözükmektedir. Çünkü protein kaynakları ağırlıklı olarak hayvansal besinlerden sağlandığı için kilogram başına 1 gram protein uygulanması sonucunda diyet bileşimindeki doymuş yağ oranı artacak, dolayısıyla çalışmada uygulanan yağ bileşimi klinikte sağlanamayacağından bulunan sonuçlar değişkenlik gösterebilecektir.

Mansoor ve arkadaşlarının (Mansoor ve ark. 2016, ss. 466-479), 1369 kişi üzerinde yürüttüğü 11 çalışmada KD'de vücut ağırlığında ve plazma trigliseritlerinde daha büyük bir düşüş görülürken, LDL kolesterolde artış yaşandığı gözlemlenmiştir. Yapılan başka bir çalışmada ise VLCKD (<800 kcal/gün, <50 g karbonhidrat/gün) uygulanan 52 bireyin; beden kütle indeksinde, açlık glukozunda, insülinemide ve lipid profili parametrelerinde önemli bir düşüş gözlemlenmiştir (Ministrini ve ark. 2019, s. 621). Bilimsel literatür, obezite ve diyabetli bireylerde KD uygulamasının ağırlık kaybı, kan glukozu ve insülin üzerindeki pozitif etkilerinin yanında LDL kolesterolü artırması, vasküler reaktivite azalması gibi negatif etkileri de indüklediğini ortaya koymaktadır (Brouns, 2018, ss. 1301-1312). Bu durumda KD uygulaması, özellikle kalp ve damar sağlığı açısından risk oluşturabilmektedir.

#### 5.4. Epilepsi

Epilepsi, vücudun bir kısmını veya tamamını etkileyebilen ve bazen bilinç kaybı ile mesane veya bağırsak fonksiyonunun kontrol kaybının da eşlik ettiği, tekrarlayan nöbetlerle karakterize olan kronik bir beyin hastalığıdır. Epilepsinin nedenleri arasında beyin tümörleri, felç, beyin enfeksiyonu, ciddi kafa travması, beyin kusurlarıyla ilişkili konjenital anormallikler, doğum öncesi veya perinatal yaralanmalara bağlı beyin hasarı ve bazı genetik sendromlar yer almaktadır (Singh & Trevick, 2016, ss.837-847). Semptomatik inatçı çocukluk çağı epilepsisi olan 40 hasta üzerinde yapılan bir araştırmada, 15 hasta MAD, 10 hasta KD sıvı formülü, kalan hastalar ise normal diyetlerine devam ederek beslenmiştir. Araştırma sonucunda KD ile beslenen grup daha iyi büyüme paterni ve daha iyi nöbet kontrolü göstermiştir (El-Rashidy ve ark. 2013, ss. 402-408).

İran'da yapılan klinik bir araştırmada dirençli epilepsisi bulunan 66 yetişkin üzerinde çalışılmıştır. Sadece antiepileptik ilaç kullanan kontrol grubu ve MAD ile antiepileptik ilaç kullanan vaka grubu olmak üzere 2 grup oluşturulmuştur. 2 aylık tedaviden sonra nöbet sıklığında en az yüzde 50 azalma olmuştur ve kontrol gruplarına göre nöbet sıklığını 2.19 kat azaltabileceği bulunmuştur (Zare ve ark. 2017, s. 72).

101 hastanın bulunduğu gözlemsel başka bir çalışmada ise 3 ayda, hastaların yüzde 36'sı KD tedavisine  $\geq$  yüzde 50 nöbet azalması ve yüzde 16'sı hiç nöbet geçirmeyecek şekilde yanıt vermiştir. Süre 1 yıla ulaştığında ise hastaların yüzde 30'u KD tedavisine yanıt vermiştir ve bunun yüzde 13'ü hiç nöbet geçirmemiştir. 4 yıl sonra hastaların yüzde 21'i KD tedavisine yanıt vermiştir ve bunun yüzde 7'si hiç nöbet geçirmemiştir. Bu araştırma, KD'nin uzun vadede uygulanabilir, etkili ve güvenli olabileceğine dair kanıt sağlamaktadır (Cervenka ve ark. 2016, ss. 61-68). Tüm bu çalışmalar dikkate alındığında epilepsi hastalığı üzerinde KD uygulaması, oldukça etkili ve güvenli görünmekle birlikte bu konuda yapılan araştırma sayısının artırılması gerekmektedir.

#### 5.5. Alzheimer ve Demans

Alzheimer hastalığı (AH); hafızada ilerleyici bir düşüş, bozulmuş öz bakım, oryantasyon bozukluğu ve kişilik değişiklikleriyle ilişkili bilişsel bozulma ile karakterize olan bir hastalıktır. Dünya çapında ~ 50 milyon insanı etkilediği düşünülmektedir (Rusek ve ark. 2019, s. 3892). Çok hafif ve hafif demansı olan Alzheimer hastaları üzerinde 3 ay boyunca MCT (Orta zincirli trigliserit) destekli KD uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda, Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Ölçeği-bilişsel alt ölçek puanlarında, başlangıçtan diyetin sonuna kadar ortalama 4.1 puanlık bir iyileşme gözlemlenmiştir (Taylor ve ark. 2018, ss. 28-36). Başka bir araştırmada, 23 yetişkin hasta 6 hafta boyunca, yüksek karbonhidratlı ya da çok düşük karbonhidratlı diyet uygulanarak karşılaştırılmıştır. Çok düşük karbonhidratlı diyet uygulayan grup diğer gruba göre daha iyi hafıza performansı göstermiştir ve bu serum keton cisimleri seviyeleri ile pozitif korelasyon göstermektedir (Krikorian ve ark. 2012, ss. 425.e19- 425.e27).

Alzheimer hastalığının (AH) tedavisinde modifiye edilmiş bir KD uygulaması yapılmıştır. 12 hafta süren çalışmaya 26 hasta dahil edilmiştir. Hastalar Addenbrookes Bilişsel Muayene - III (ACE-III) ölçeği, AH İşbirliği Çalışması - Günlük Yaşam Aktiviteleri (ADCS-ADL) envanteri ve AH'de Yaşam Kalitesi (QOL-AD) anketi ile değerlendirilmiştir. Araştırmanın sonucunda, hastaların sürekli fizyolojik ketoza ulaştığı bulunmuştur (12 haftalık ortalama beta-hidroksibutirat seviyesi:  $0.95 \pm 0.34$  mmol/L). Standart diyetle karşılaştırıldığında, KD'de olan hastalar, ortalama bireysel ADCS-ADL ( $+ 3.13 \pm 5.01$  puan,  $p=0.0067$ ) ve QOL-AD ( $+ 3.37 \pm 6.86$  puan,  $p=0.023$ ) puanlarını artırmıştır; ACE-III ölçeğinde de artış görülmesine rağmen anlamlı bulunmamıştır ( $+ 2.12 \pm 8.70$  puan,  $p = 0.2400$ ) (Phillips ve ark. 2021, ss. 1-12). Tüm bu çalışmalar dikkate alındığında AH'da KD kullanımı etkili görünmektedir ve uzun vade güvenilirliğine dair yapılan çalışmalar artırılmalıdır. Aynı zamanda AH insidansı yaşla birlikte arttığı için KD diyetine uyumun zorlaşabileceğinin göz önüne alınması gerekmektedir (Niu ve ark. 2017, ss. 523-532).

## **5.6. Kanser**

Kanser en büyük küresel halk sağlığı sorunlarından biri olarak küresel ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir. Bunun yanında standart antikanser tedavilerinin etkinliğini önemli ölçüde arttıracak tamamlayıcı yaklaşımlar oldukça azdır. Ketojenik diyetin, kanser hücrelerinin metabolizmasından yararlanarak çoğu kanser türünü standart tedaviye daha duyarlı hale getirdiği bilinmektedir. Bunun bir sonucu olarak KD'nin; adjuvan kanser tedavisinde umut verici olduğu düşünülmektedir (Weber ve ark. 2020, ss. 102-121).

Ketojenik diyetin tümör metastazı üzerindeki etkisini araştıran birçok çalışma, KD'nin metastazı inhibe edici etkisi olduğunu göstermektedir (Magee ve ark. 1979, ss. 529-539; Poff ve ark. 2013, s. e65522; Poff ve ark. 2015, s. e0127407). 9778 hastayı kapsayan bir çalışmada, yüksek insülin seviyelerini kanser prognozunda bir risk faktörü olarak tanımlamıştır (Seyfried ve ark. 2003, ss. 1375-1382). Klinik çalışmalar, ketoz durumu ile glukoz, insülin ve IGF-1 (Fraser ve ark. 2000, ss. 209-214; Fine ve ark. 2012, ss. 1028-1035; Cohen ve ark. 2018a, ss. 1253-1260) seviyeleri arasında ters bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Diyet enerjisi kısıtlaması ya da KD oranının artırılması, kan glukozunu azaltmış ve tümör büyümesinin baskılanmasına sebep olmuştur (Seyfried ve ark. 2003, ss. 1375-1382; Zhou ve ark. 2007, ss. 1-15; Morscher ve ark. 2015, ss. 1-19; Stemmer ve ark. 2015, ss. 2414-2423; Morscher ve ark. 2016, ss. 17060-17073).

Yetişkin fareler üzerinde düşük karbonhidrat diyeti ve KD'nin uzun yaşam üzerine etkilerini araştırmak için yapılan bir çalışmada, farelere 12 aylıktan itibaren diyet uygulaması yapılmıştır. Diyet uygulamasından sonraki 1. ve 13. ayda yapılan fiziksel ve davranışsal testlerin sonucunda KD uygulanan yaşlı farelerin, düşük karbonhidratlı diyet ve kontrol grubuna göre hafızalarının korunduğu, motor koordinasyonlarının daha iyi olduğu, hem yaşam süresinin hem de sağlık süresinin uzadığı gözlemlenmiştir. Bunun yanında ölüm anında özellikle histiyositik sarkom olmak üzere tümörlerin insidansının azaldığı görülmüştür. Bu

durum KD'nin, tümör baskılayıcı bir protein olan asetillenmiş p53 seviyesini 10 kat kadar arttırması ile ilişkilendirilmiştir (Roberts ve ark. 2017, ss. 539-546).

Kemoterapi alan, lokal ileri ve metastatik meme kanserli 80 hastada KD'nin etkilerini değerlendirmeyi amaçlayan bir klinik çalışmada, 12 haftalık bir tedaviden sonra TNF- $\alpha$ 'nın kontrol grubuna kıyasla müdahale grubunda önemli ölçüde azaldığı müdahalede IL-10'un arttığı gözlemlenmiştir. Ketojenik diyet grubundaki hastalarda, kontrol grubuna kıyasla daha düşük serum insülini tespit edilmiştir. Ketojenik diyet, kontrole kıyasla tümör boyutunda azalmaya yol açmıştır (27'ye 6 mm,  $p=0.01$ ). 12 hafta sonunda KD grubunda lokal ileri düzey hastalığı olan bireylerde evre önemli ölçüde azalmıştır (Khodabakhshi ve ark. 2021, ss. 751-758).

Tekrarlayan glioblastomalı hastalarda intranazal perilil alkol ile kombinasyon halinde KD'nin etkisini araştıran bir çalışmada, 3 aylık kombine tedaviden sonra kısmi yanıt oranı kontrol grubunda yüzde 25 iken KD'de yüzde 77.8 bulunmuştur. Tümör progresyon yüzdesi, kontrol grubunda yüzde 50 iken KD grubunda yüzde 11.1 olduğu görülmüştür (Santos ve ark. 2018, ss. 1263-1270).

Yumurtalık ve endometriyal kanser hastaları arasında yapılan bir çalışmada, hastalar, KD (yağ, protein ve karbonhidrattan 70:25:5 enerji) ve Amerikan Kanser Derneği diyeti (ACS: Yüksek diyet lifli, düşük yağlı) olarak iki gruba ayrılmıştır. 12 hafta uygulamadan sonra KD'nin kemoterapi almayan hastalarda genel fiziksel sağlığı iyileştirdiği ve enerjiyi artırdığı bulunmuştur (Cohen ve ark. 2018b, s. 1187).

Ketojenik diyetin uygulanması, kemoterapinin terapötik etkinliğini arttırmak için potansiyel bir yaklaşım olarak değerlendirilebilmektedir. Buna ek olarak yüksek yağlı bir diyet ile KD arasındaki sınırın daha fazla açıklığa kavuşturulması gerekmektedir. Yüksek oleik asitli bir diyetle karşılaştırıldığında, linoleik asitten zengin yüksek yağlı bir diyetin özellikle meme tümörü büyümesini teşvik edebileceği belirlenmiştir (Jin ve ark. 2021, ss. 5296-5310).

Tüm bu veriler birlikte ele alındığında, KD; glioblastoma, prostat, kolon, pankreas ve akciğer kanseri dahil olmak üzere çeşitli kanser türlerinde çoklu antitümör tedavilerinin tümör büyümesinin inhibisyonunda ve arttırılmış etkinliğinde faydalar göstermektedir. Glukoz kaynağının sınırlı olmasıyla birlikte oluşan etki mekanizmaları; sistemik etki ile hücrel sinyalizasyondaki değişimlerle ve azalmış inflamasyonla ilişkilendirilmektedir (Zhu ve ark. 2022, ss. 1-21). Ketojenik diyet ile inflamatuvar mikro çevrede, NLRP3 inflamazomunda (Nod-like receptor pyrin domain-containing 3) (Shang ve ark. 2018, ss. 1479-1489) ve SCFA (Kısa zincirli yağ asitleri) G protein reseptörlerinden olan GPR109A' daki düşüş (Ristic ve ark. 2017, ss. 246-257), azalmış inflamasyonun göstergeleridir. Ketojenik diyetin sistemik etkisi değerlendirildiğinde, hiperglisemide, insülinde ve intratümöral glukoz seviyesinde görülen düşüşler ön plana çıkmaktadır. Diyetin uygulamasında mTORC1 proteininin azalması, reaktif oksijen türleri (ROS) ve AMP-aktive edici protein kinazın (AMPK) artması gibi hücrel sinyalizasyon değişimleri görülmektedir (Hopkins ve ark. 2018, ss.499-503). Çoklu antitümör

tedavilerinde KD kullanımı, tümör büyümesi ve metastazı azaltırken; kemoterapinin etkinliğini, Anti- fosfatidilinositol 3 kinaz (Anti-P13K) inhibitör ile Anti-PD1/PD-L1 tedavilerinin etkinliğine katkı sağlayıp ve hayatta kalma süresini arttırdığı belirlenmiştir (Dai ve ark. 2021, ss. 2317-2331). Genel değerlendirmede, KD'nin etkinliğinde kanserin tipi, alt tipi, genetik özellikler veya tümörle ilişkili sendrom etkilidir (Zhu ve ark. 2022, ss. 1-21). Bir derlemenin sonucuna göre klinik öncesi çalışmaların yüzde 60'ı KD'lerin antitümör etkisini gösterirken, yüzde 17'si tümör büyümesi üzerinde bir etki oluşturmamıştır. Olumsuz veya proliferatif etkiler ise yüzde 10'unda göstermiştir (Weber ve ark. 2020, ss. 102-121). Tüm bunlara rağmen kanser hastalarının kemoterapi ile birlikte azalan iştah ve yiyecek tolerasyonu nedeniyle KD uygulamasının zor olabileceği düşünülerek bu durumun kanser kaşeksisi açısından risk oluşturabileceği varsayılmaktadır. Bunun üzerine ileri evre akciğer kanseri ve pankreas kanseri hastaları üzerinde radyasyon ve kemoterapi alırken KD uygulaması yapılmış ve hastaların KD'ye optimal düzeyde uyum sağlayamadığı ve zayıf tolerans gösterdiği saptanmıştır (Zahra ve ark. 2017, ss. 743-754).

## 6. KETOJENİK DİYET VE BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI

Son zamanlarda yapılan araştırmalar bağırsak mikrobiyotasıyla genel sağlık arasında önemli bir ilişki kurmaktadır. Bu açıdan KD'ler ve bağırsak mikrobiyota ilişkisinin aydınlatılması büyük önem kazanmaktadır. Karbonhidratlı besinler genel olarak diyet lifi açısından zengin kaynaklar oldukları için burada önemli olan soru, KD'nin uygulanmasıyla birlikte uzun vadede bağırsak fonksiyonu ve genel sağlık üzerinde olumsuz bir etkiye yol açıp açmaması durumudur (Annalisa ve ark. 2014, ss. 1-11).

Düşük karbonhidratlı yüksek yağlı bir diyet ile yüksek karbonhidratlı ve yüksek diyet lifli, düşük yağlı bir diyetin, bağırsak sağlığına etkilerinin karşılaştırıldığı 8 haftalık bir araştırmada, düşük karbonhidratlı yüksek yağlı diyet; dışkı çıkışı, dışkılama sıklığı, dışkı atımı, bütirat konsantrasyonları, toplam SCFA (Kısa zincirli yağ asitleri) konsantrasyonları ve bifidobakteri sayıları için önemli düşüşler görülmüştür. Bu durum uzun süreli KD müdahalesinin gastrointestinal bozukluk gelişme riskini artırabileceğini düşündürmektedir (Brinkworth ve ark. 2009, ss. 1493-1502).

Dirençli epilepsi hastalığı bulunan 20 kişi üzerinde yapılan KD tedavisi içeren prospektif bir çalışmanın sonuçlarına göre; başlangıç ile karşılaştırıldığında, dışkı mikrobiyal profilleri, KD tedavisinden sonra daha düşük alfa çeşitliliği göstermiştir. *Firmicutes* sayısının önemli ölçüde azaldığı ve *Bacteroidetes* sayısının arttığı gözlemlenmiştir. Ayrıca diyet tedavisine yanıt vermeyen grupta *Clostridiales*, *Ruminococcaceae*, *Rikenellaceae*, *Lachnospiraceae* ve *Alistipes* türlerinin sayısının da arttığı görülmektedir. Bu veriler, KD tedavisinin bağırsak mikrobiyotasının tür zenginliğini ve çeşitliliğini azaltabileceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda epilepsili hastalarda KD tedavisinden sonra oluşan spesifik bağırsak mikrobiyotasının, tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastalarda farklılaşması dolayısıyla bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliği düşünülmektedir (Zhang ve ark. 2018, ss. 163-168).

Epilepsi hastalığı bulunan 14 bebek ve sağlıklı 30 bebek üzerinde yapılan başka bir araştırmaya göre 1 haftalık KD tedavisi sonrasında bebeklerin bağırsak mikrobiyota yapısı, sağlıklı bebeklerdekinden önemli ölçüde farklı bulunmuştur. Epilepsili bebeklerde patojenik proteobakteriler (*Escherichia*, *Salmonella* ve *Vibrio*) KD tedavisi sonrası önemli ölçüde azalırken, *Bacteroides*, *Prevotella* ve *Bifidobacterium* düzeyleri artmıştır (Xie ve ark. 2017, s. 6164). Güncel çalışmalarda yer alan KD'nin neden olduğu bağırsak mikrobiyota değişiklikleri Tablo 2'de verilmiştir.

Kaynak	Örneklem/Model	Müdahale	Artanlar	Azalanlar
Xie ve ark. 2017	Epileptik ve Sağlıklı Bebekler	1 haftalık KD*	<i>Bakterioidler</i>	<i>Escherichia</i> , <i>Salmonella</i> ,  <i>Vibrio</i>
Zhang ve ark. 2018	Nöbet hastaları	6 Aylık KD	<i>Clostridiales</i> , <i>Ruminococcaceae</i> , <i>Rikenellaceae</i> , <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Alistipes</i> ,  <i>Bacteroides</i>	<i>Actinomycetes</i> , <i>Firmicutes</i>
Olson ve ark. 2018	Fareler (Swiss Webster mice)	4 Günlük KD	<i>Erysipelotrichaceae</i> , <i>Akkermansia</i> , <i>Parabacteroides</i> , <i>Sutterella</i>	<i>Allobaculum</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Desulfovibrio</i>
Kong ve ark. 2021	Fareler (C57BL/6J mice)	16 Haftalık KD	<i>Akkermansia muciniphila</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Roseburia</i>	<i>Desulfovibrio</i> , <i>Turicibacter</i>
Olson ve ark. 2021	Fareler (Swiss Webster mice)	7 Günlük KD	<i>Bilophila wadsworthia</i>	<i>Clostridium kokleatum</i>

## 7. KETOJENİK DİYETİN RİSKLERİ

Ketojenik diyetin çeşitli hastalıklar üzerinde terapötik etkisi bulunmasına rağmen uzun ve kısa vadede bazı yan etkileri göze çarpmaktadır. Kısa vadeli yan etkiler arasında gastro-özofageal reflü ve kabızlık, asidoz (Wibisono ve ark. 2015, ss. 1030-1036), hipoglisemi (Dhamija ve ark. 2013, ss. 158-167), dehidratasyon ve uyuşukluk (Bansal ve ark. 2014, ss. 26-30) gibi gastrointestinal problemler yer almakta olup bunlar genellikle geçici görünmektedir.



Uzun vadeli yan etkileri arasında ise tartışmalı olmakla birlikte hiperlipidemi (Sharman ve ark. 2002, ss. 1879-1885; Paoli ve ark. 2013, ss. 789-796), hiperkolesterolemi (Wibisono ve ark. 2015, ss. 1030-1036), nefrolitiazis (Sampath ve ark. 2007, ss. 375-378) ve kardiyomiyopati (Kang ve ark. 2004, ss. 1116-1123) bulunmaktadır. Ketojenik diyetin olumsuz etkilerini açıklayan bir derlemede, 27 makalenin sonuçlarına göre, kusma ve artan serum lipid seviyeleri en yaygın yan etkileri arasında görünmektedir (Keen 2006, ss.1-5).

## 8. SONUÇ

Ketojenik diyetin yüksek yağ, düşük karbonhidrat içeriği her bireyde metabolizmaya bağlı olarak farklı etkiler gösterebilmektedir. Ketojenik diyetle azaltılmış karbonhidrat (tam tahıllar, sebze, meyve ve kurubaklagiller) ve vitamin, mineral ve diyet lifi alımı beslenme açısından önemli farklılık yaratabilmektedir. Aynı zamanda düşük karbonhidrat tüketimi; lif alımında azalmaya bağlı olarak bağırsak mikrobiyotasında çeşitli değişiklikler oluşturabilmekte, yüksek yağ tüketimine bağlı olarak LDL seviyelerinde yükselme gözlemlenebilmektedir. Uzun süreli KD uygulaması, dolaşımında artan ürik asit seviyeleri oluşturacağından dolayı böbrek taşları için bir risk faktörü olarak görünmektedir. Bunun yanı sıra yüksek karbonhidratlı diyetlere göre daha hızlı yağ kütlesi kaybı ve tokluk mekanizmasına katkıda bulunması sebebiyle sağlıklı bireylerde popüler bir diyet anlayışı olarak uygulanmasına sık rastlanmaktadır. Uzun vadeli KD uygulaması, keton cisimlerinin aynı zamanda bir sinyal molekülü olması ve düşük insülin seviyeleri oluşturması gibi sebeplerle de Alzheimer, epilepsi, kanser ve Tip2 DM gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde terapötik etkinliği ile literatürde önemli düzeyde ön plana çıkmaktadır.

Bilimsel literatürde KD ile ilgili bulunan araştırmalardaki yağ yüzdeleri ketozis durumu için yeterli olup benzerlik gösterse de yağ içerikleri (doymuş yağlar, çoklu ve tekli doymamış yağlar vb.) değişebileceğinden, bu diyetlerin sağlığa etkileri de değişebilmekte ve bu durum araştırmalar arasında tutarsızlık yaratabilmektedir. Bu açıdan değerlendirildiğinde yapılan araştırmalarda KD'nin yağ bileşimine odaklanması; bu diyetin etkinliği, güvenilirliği ve sürdürülebilirliği açısından daha doğru sonuçlar oluşturacaktır. Literatürde bu bakış açısı ile yapılan klinik çalışmaların sayısının artırılması ketojenik diyet ve sağlık ilişkisinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayacaktır.

## 9. KAYNAKLAR

Abbasi, J. (2018). Interest in the ketogenic diet grows for weight loss and type 2 diabetes. JAMA, 319(3), 215-217.

Al-Khalifa, A., Mathew, T. C., Al-Zaid, N. S., Mathew, E., & Dashti, H. M. (2009). Therapeutic role of low-carbohydrate ketogenic diet in diabetes. Nutrition, 25(11-12), 1177-1185.

American Diabetes Association. (2017). 2. Classification and diagnosis of diabetes. Diabetes Care, 40(Suppl. 1), S11-S24.



Annalisa, N., Alessio, T., Claudette, T. D., Erald, V., Antonino, D. L., Nicola, D. D. (2014). Gut microbioma population: an indicator really sensible to any change in age, diet, metabolic syndrome, and life-style. *Mediators of Inflammation*, Article ID 901308, 1-11.

Augustin, K., Khabbush, A., Williams, S., Eaton, S., Orford, M., Cross, J. H., ve ark. (2018). Mechanisms of action for the medium-chain triglyceride ketogenic diet in neurological and metabolic disorders. *The Lancet Neurology*, 17(1), 84-93.

Boison, D. (2017). New insights into the mechanisms of the ketogenic diet. *Current Opinion in Neurology*, 30(2), 187.

Brinkworth, G. D., Noakes, M., Clifton, P. M., & Bird, A. R. (2009). Comparative effects of very low-carbohydrate, high-fat and high-carbohydrate, low-fat weight-loss diets on bowel habit and faecal short-chain fatty acids and bacterial populations. *British Journal of Nutrition*, 101(10), 1493-1502.

Brouns, F. (2018). Overweight and diabetes prevention: is a low-carbohydrate-high-fat diet recommendable? *European Journal of Nutrition*, 57(4), 1301-1312.

Cervenka, M. C., Henry, B. J., Felton, E. A., Patton, K., & Kossoff, E. H. (2016). Establishing an adult epilepsy diet center: experience, efficacy and challenges. *Epilepsy & Behavior*, 58, 61-68.

Choi, H. R., Kim, J., Lim, H. & Park, Y. K. (2018). Two-week exclusive supplementation of modified ketogenic nutrition drink reserves lean body mass and improves blood lipid profile in obese adults: a randomized clinical trial. *Nutrients*, 10(12), 1895.

Choragiewicz, T., Zarnowska, I., Gasior, M., & Zarnowski, T. (2010). Anticonvulsant and neuroprotective effects of the ketogenic diet. *Przegląd Lekarski*, 67(3), 205-212.

Cohen, C. W., Fontaine, K. R., Arend, R. C., Alvarez, R. D., Leath III, C. A., Huh, W. K., Bevis, K. S., Kim, K. H., Straughn, J. M. & Gower, B. A. (2018a). A ketogenic diet reduces central obesity and serum insulin in women with ovarian or endometrial cancer. *The Journal of Nutrition*, 148(8), 1253-1260.

Cohen, C. W., Fontaine, K. R., Arend, R. C., Soleymani, T. & Gower, B. A. (2018b). Favorable effects of a ketogenic diet on physical function, perceived energy, and food cravings in women with ovarian or endometrial cancer: a randomized, controlled trial. *Nutrients*, 10(9), 1187.

Crabtree, C. D., Kackley, M. L., Buga, A., Fell, B., LaFountain, R. A., Hyde, P. N. ve ark. (2021). Comparison of ketogenic diets with and without ketone salts versus a low-fat diet: liver fat responses in overweight adults. *Nutrients*, 13(3), 966.

D'Andrea Meira, I., Romão, T. T., Pires do Prado, H. J., Krüger, L. T., Pires, M. E. P. & da Conceição, P. O. (2019). Ketogenic diet and epilepsy: what we know so far. *Frontiers in Neuroscience*, 13, 5.



Dashti, H. M., Mathew, T. C., Hussein, T., Asfar, S. K., Behbahani, A., Khoursheed, M. A., ve ark. (2004). Long-term effects of a ketogenic diet in obese patients. *Experimental & Clinical Cardiology*, 9(3), 200.

Dashti, H. M., Mathew, T. C., Khadada, M., Al-Mousawi, M., Talib, H., Asfar, S. K., ve ark. (2007). Beneficial effects of ketogenic diet in obese diabetic subjects. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 302(1), 249-256.

De Git, K. C. G., & Adan, R. A. H. (2015). Leptin resistance in diet-induced obesity: the role of hypothalamic inflammation. *Obesity Reviews*, 16(3), 207-224.

Drabińska, N., Wiczowski, W., & Piskula, M. K. (2021). Recent advances in the application of a ketogenic diet for obesity management. *Trends in Food Science & Technology*. 110, 28-38.

El-Rashidy, O. F., Nassar, M. F., Abdel-Hamid, I. A., Shatla, R. H., Abdel-Hamid, M. H., Gabr, S. S. ve ark. (2013). Modified Atkins diet vs classic ketogenic formula in intractable epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*, 128(6), 402-408.

EUFIC, The European Food Information Council (2012). New Insights into Nutrition Labelling in Europe. [http://www.eufic.org/article/en/artid/ New-insights-into-nutrition-labelling-in-Europe/](http://www.eufic.org/article/en/artid/New-insights-into-nutrition-labelling-in-Europe/).

Fine, E. J., Segal-Isaacson, C. J., Feinman, R. D., Herszkopf, S., Romano, M. C., Tomuta, N. ve ark. (2012). Targeting insulin inhibition as a metabolic therapy in advanced cancer: a pilot safety and feasibility dietary trial in 10 patients. *Nutrition*, 28(10), 1028-1035.

Fraser, D. A., Thoen, J., Bondhus, S., Haugen, M., Reseland, J. E., Dioseland, O. ve ark. (2000). Reduction in serum leptin and IGF-1 but preserved T-lymphocyte numbers and activation after a ketogenic diet in rheumatoid arthritis patients. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 18(2), 209-214.

Freeman, J. M., & Kossoff, E. H. (2010). Ketosis and the ketogenic diet, 2010: advances in treating epilepsy and other disorders. *Advances in Pediatrics*, 57(1), 315-329.

Freire, R. (2020). Scientific evidence of diets for weight loss: Different macronutrient composition, intermittent fasting, and popular diets. *Nutrition*, 69, 1-11.

Furukawa, K., Shigematus, K., Iwase, Y., Mikami, W., Hoshi, H., Nishiyama, T. ve ark. (2018). Clinical effects of one year of chemotherapy with a modified medium-chain triglyceride ketogenic diet on the recurrence of stage IV colon cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 36(Suppl. 15), e15709-e15709.

Gardner, C. D., Trepanowski, J. F., Del Gobbo, L. C., Hauser, M. E., Rigdon, J., Ioannidis, J. P. ve ark. (2018). Effect of low-fat vs low-carbohydrate diet on 12-month weight loss in

overweight adults and the association with genotype pattern or insulin secretion: the DIETFITS randomized clinical trial. *JAMA*, 319(7), 667-679.

Gershuni, V. M., Yan, S. L., & Medici, V. (2018). Nutritional ketosis for weight management and reversal of metabolic syndrome. *Current Nutrition Reports*, 7(3), 97-106.

Gudzune, K. A., Doshi, R. S., Mehta, A. K., Chaudhry, Z. W., Jacobs, D. K., Vakil, R. M., ve ark. (2015). Efficacy of commercial weight-loss programs: an updated systematic review. *Annals of Internal Medicine*, 162(7), 501-512.

Hall, K. D., Chen, K. Y., Guo, J., Lam, Y. Y., Leibel, R. L., Mayer, L. E. ve ark. (2016). Energy expenditure and body composition changes after an isocaloric ketogenic diet in overweight and obese men. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 104(2), 324-333.

Hall, K. D., Guo, J., Courville, A. B., Boring, J., Brychta, R., Chen, K. Y. ve ark. (2021). Effect of a plant-based, low-fat diet versus an animal-based, ketogenic diet on ad libitum energy intake. *Nature Medicine*, 27(2), 344-353.

Hallberg, S. J., McKenzie, A. L., Williams, P. T., Bhanpuri, N. H., Peters, A. L., Campbell, W. W. ve ark. (2018). Effectiveness and safety of a novel care model for the management of type 2 diabetes at 1 year: an open-label, non-randomized, controlled study. *Diabetes Therapy*, 9(2), 583-612.

Holt, S. H., Miller, J. C., & Petocz, P. (1997). An insulin index of foods: the insulin demand generated by 1000-kJ portions of common foods. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 66(5), 1264-1276.

Hopkins, B. D., Pauli, C., Du, X., Wang, D. G., Li, X., Wu, D., ve ark. (2018). Suppression of insulin feedback enhances the efficacy of PI3K inhibitors. *Nature*, 560(7719), 499-503.

Hussain, T. A., Mathew, T. C., Dashti, A. A., Asfar, S., Al-Zaid, N., & Dashti, H. M. (2012). Effect of low-calorie versus low-carbohydrate ketogenic diet in type 2 diabetes. *Nutrition*, 28(10), 1016-1021.

Jin, R., Hao, J., Yi, Y., Yin, D., Hua, Y., Li, X. ve ark. (2021). Dietary Fats High in Linoleic Acids Impair Antitumor T-cell Responses by Inducing E-FABP-Mediated Mitochondrial Dysfunction. *Cancer Research*, 81(20), 5296-5310.

Joshi, S., Ostfeld, R. J., & McMacken, M. (2019). The ketogenic diet for obesity and diabetes-enthusiasm outpaces evidence. *JAMA Internal Medicine*, 179(9), 1163-1164.

Kang, H. C., Chung, D. E., Kim, D. W., & Kim, H. D. (2004). Early-and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia*, 45(9), 1116-1123.

Keene, D. L. (2006). A systematic review of the use of the ketogenic diet in childhood epilepsy. *Pediatric Neurology*, 35(1), 1-5.



Kenig, S., Petelin, A., Vatovec, T. P., Mohorko, N., & Jenko-Pražnikar, Z. (2019). Assessment of micronutrients in a 12-wk ketogenic diet in obese adults. *Nutrition*, 67, 110522, 67–68.

Khodabakhshi, A., Akbari, M. E., Mirzaei, H. R., Seyfried, T. N., Kalamian, M., & Davoodi, S. H. (2021). Effects of Ketogenic metabolic therapy on patients with breast cancer: A randomized controlled clinical trial. *Clinical Nutrition*, 40(3), 751-758.

Kinzig, K. P., Honors, M. A., Hargrave, S. L., Davenport, B. M., Strader, A. D., & Wendt, D. (2010). Sensitivity to the anorectic effects of leptin is retained in rats maintained on a ketogenic diet despite increased adiposity. *Neuroendocrinology*, 92(2), 100-111.

Klement, R. J. (2017). Beneficial effects of ketogenic diets for cancer patients: a realist review with focus on evidence and confirmation. *Medical Oncology*, 34(8), 1-15.

Kong, C., Yan, X., Liu, Y., Huang, L., Zhu, Y., He, J., ve ark. (2021). Ketogenic diet alleviates colitis by reduction of colonic group 3 innate lymphoid cells through altering gut microbiome. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 6(1), 1-12.

Kossoff, E. H., & McGrogan, J. R. (2005). Worldwide use of the ketogenic diet. *Epilepsia*, 46(2), 280-289

Kossoff, E. H., & Dorward, J. L. (2008). The modified Atkins diet. *Epilepsia*, 49, 37-41.

Kossoff, E. H., Zupec-Kania, B. A., & Rho, J. M. (2009b). Ketogenic diets: an update for child neurologists. *Journal of Child Neurology*, 24(8), 979-988.

Kossoff, E. H., Zupec-Kania, B. A., Amark, P. E., Ballaban-Gil, K. R., Christina Bergqvist, A. G., Blackford, R., ve ark. (2009a). Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia*, 50(2), 304-317.

Kossoff, E. H., & Hartman, A. L. (2012). Ketogenic diets: new advances for metabolism-based therapies. *Current Opinion in Neurology*, 25(2), 173.

Krikorian, R., Shidler, M. D., Dangelo, K., Couch, S. C., Benoit, S. C., & Clegg, D. J. (2012). Dietary ketosis enhances memory in mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, 33(2), 425-e19-425.e27.

Linkner, E., Humphreys, C. (2018). Chapter 32 - insulin resistance and the metabolic syndrome David Rakel (Ed.), *Integrative Medicine* (4th ed.), Elsevier, pp. 320-333.e5 ISBN: 9780323358682

Liśkiewicz, A., Jędrzejowska-Szypułka, H., & Lewin-Kowalik, J. (2012). Characteristics of ketogenic diet and its therapeutic properties in central nervous system disorders. In *Annales Academiae Medicae Silesiensis* (Vol. 6, No. 66, pp. 66-76).

Liu, Y. M., & Wang, H. S. (2013). Medium-chain triglyceride ketogenic diet, an effective treatment for drug-resistant epilepsy and a comparison with other ketogenic diets. *Biomedical Journal*, 36(1), 9-15.

Longo, R., Peri, C., Cricri, D., Coppi, L., Caruso, D., Mitro, N., ve ark. (2019). Ketogenic diet: a new light shining on old but gold biochemistry. *Nutrients*, 11(10), 2497.

Ludwig, D. S. (2020). The ketogenic diet: evidence for optimism but high-quality research needed. *The Journal of Nutrition*, 150(6), 1354-1359.

Magee, B. A., Potezny, N., Rofe, A. M., & Conyers, R. A. (1979). The inhibition of malignant cell growth by ketone bodies. *Australian Journal of Experimental Biology and Medical Science*, 57(5), 529-539.

Mansoor, N., Vinknes, K. J., Veierød, M. B., & Retterstøl, K. (2016). Effects of low-carbohydrate diets v. low-fat diets on body weight and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Nutrition*, 115(3), 466-479.

Ministrini, S., Calzini, L., Nulli Migliola, E., Ricci, M. A., Roscini, A. R., Siepi, D., ve ark. (2019). Lysosomal acid lipase as a molecular target of the very low carbohydrate ketogenic diet in morbidly obese patients: the potential effects on liver steatosis and cardiovascular risk factors. *Journal of Clinical Medicine*, 8(5), 621

Miranda, M. J., Turner, Z. & Magrath, G. (2012). Alternative diets to the classical ketogenic diet-Can we be more liberal?. *Epilepsy Research*, 100(3), 278-285.

Moreno, B., Crujeiras, A. B., Bellido, D., Sajoux, I., & Casanueva, F. F. (2016). Obesity treatment by very low-calorie-ketogenic diet at two years: reduction in visceral fat and on the burden of disease. *Endocrine*, 54(3), 681-690.

Morscher, R. J., Aminzadeh-Gohari, S., Feichtinger, R. G., Mayr, J. A., Lang, R., Neureiter, D., ve ark. (2015). Inhibition of neuroblastoma tumor growth by ketogenic diet and/or calorie restriction in a CD1-Nu mouse model. *PloS One*, 10(6), e0129802, 1-19.

Morscher, R. J., Aminzadeh-Gohari, S., Hauser-Kronberger, C., Feichtinger, R. G., Sperl, W., & Kofler, B. (2016). Combination of metronomic cyclophosphamide and dietary intervention inhibits neuroblastoma growth in a CD1-nu mouse model. *Oncotarget*, 7(13), 17060-17073.

Niu, H., Álvarez-Álvarez, I., Guillén-Grima, F., & Aguinaga-Ontoso, I. (2017). Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. *Neurología (English Edition)*, 32(8), 523-532.

Olson, C. A., Iñiguez, A. J., Yang, G. E., Fang, P., Pronovost, G. N., Jameson, K. G., ve ark. (2021). Alterations in the gut microbiota contribute to cognitive impairment induced by the ketogenic diet and hypoxia. *Cell Host & Microbe*, 29(9), 1378-1392.





Olson, C. A., Vuong, H. E., Yano, J. M., Liang, Q. Y., Nusbaum, D. J., & Hsiao, E. Y. (2018). The gut microbiota mediates the anti-seizure effects of the ketogenic diet. *Cell*, 173(7), 1728-1741.

O'Neill, B., & Raggi, P. (2020). The ketogenic diet: Pros and cons. *Atherosclerosis*, 292, 119-126.

Paoli, A. (2014). Ketogenic diet for obesity: friend or foe? *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 11(2), 2092-2107.

Paoli, A., Rubini, A., Volek, J. S., & Grimaldi, K. A. (2013). Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *European Journal of Clinical Nutrition*, 67(8), 789-796.

Phillips, M. C., Deprez, L. M., Mortimer, G., Murtagh, D. K., McCoy, S., Mylchreest, R., ve ark. (2021). Randomized crossover trial of a modified ketogenic diet in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 13(1), 1-12.

Poff, A. M., Ari, C., Seyfried, T. N., & D'Agostino, D. P. (2013). The ketogenic diet and hyperbaric oxygen therapy prolong survival in mice with systemic metastatic cancer. *PloS One*, 8(6), e65522.

Poff, A. M., Ward, N., Seyfried, T. N., Arnold, P., & D'Agostino, D. P. (2015). Non-toxic metabolic management of metastatic cancer in VM mice: novel combination of ketogenic diet, ketone supplementation, and hyperbaric oxygen therapy. *PloS One*, 10(6), e0127407.

Prasoppokakorn, T., Jirasakuldej, S. & Lakananurak, N. (2019). Medium-chain triglyceride ketogenic diet is effective for treatment of an adult with super-refractory status epilepticus: a case report and literature review. *European Journal of Clinical Nutrition*, 73(12), 1594-1597.

Rafiullah, M., Musambil, M., & David, S. K. (2022). Effect of a very low-carbohydrate ketogenic diet vs recommended diets in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Nutrition Reviews*, 80(3), 488-502.

Rezaei, S., Harsini, S., Kavooosi, M., Badv, R. S., & Mahmoudi, M. (2018). Efficacy of low glycemic index treatment in epileptic patients: a systematic review. *Acta Neurologica Belgica*, 118(3), 339-349.

Ristic, B., Bhutia, Y. D., & Ganapathy, V. (2017). Cell-surface G-protein-coupled receptors for tumor-associated metabolites: A direct link to mitochondrial dysfunction in cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 1868(1), 246-257.

Roberts, M. N., Wallace, M. A., Tomilov, A. A., Zhou, Z., Marcotte, G. R., Tran, D., ve ark. (2017). A ketogenic diet extends longevity and healthspan in adult mice. *Cell Metabolism*, 26(3), 539-546.



- Rusek, M., Pluta, R., Ułamek-Kozioł, M., & Czuczwar, S. J. (2019). Ketogenic diet in Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(16), 3892
- Sampath, A., Kossoff, E. H., Furth, S. L., Pyzik, P. L., & Vining, E. P. (2007). Kidney stones and the ketogenic diet: risk factors and prevention. *Journal of Child Neurology*, 22(4), 375-378.
- Santos, J. G., Da Cruz, W. M. S., Schönthal, A. H., Salazar, M., Fontes, C. A. P., Quirico-Santos, T., & Da Fonseca, C. O. (2018). Efficacy of a ketogenic diet with concomitant intranasal perillyl alcohol as a novel strategy for the therapy of recurrent glioblastoma. *Oncology Letters*, 15(1), 1263-1270.
- Seyfried, T. N., Sanderson, T. M., El-Abbadi, M. M., McGowan, R., & Mukherjee, P. (2003). Role of glucose and ketone bodies in the metabolic control of experimental brain cancer. *British Journal of Cancer*, 89(7), 1375-1382.
- Shang, S., Wang, L., Zhang, Y., Lu, H., & Lu, X. (2018). The beta-hydroxybutyrate suppresses the migration of glioma cells by inhibition of NLRP3 inflammasome. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 38(8), 1479-1489.
- Sharman, M. J., Kraemer, W. J., Love, D. M., Avery, N. G., Gómez, A. L., Scheett, T. P., & Volek, J. S. (2002). A ketogenic diet favorably affects serum biomarkers for cardiovascular disease in normal-weight men. *The Journal of Nutrition*, 132(7), 1879-1885.
- Singh, A., & Trevick, S. (2016). The epidemiology of global epilepsy. *Neurologic Clinics*, 34(4), 837-847.
- Stemmer, K., Zani, F., Habegger, K. M., Neff, C., Kotzbeck, P., Bauer, M., ve ark. (2015). FGF21 is not required for glucose homeostasis, ketosis or tumour suppression associated with ketogenic diets in mice. *Diabetologia*, 58(10), 2414-2423.
- Sumithran, P., & Proietto, J. (2008). Ketogenic diets for weight loss: a review of their principles, safety and efficacy. *Obesity Research & Clinical Practice*, 2(1), 1-13.
- Sumithran, P., Prendergast, L. A., Delbridge, E., Purcell, K., Shulkes, A., Kriketos, A., & Proietto, J. (2013). Ketosis and appetite-mediating nutrients and hormones after weight loss. *European Journal of Clinical Nutrition*, 67(7), 759-764.
- Taylor, M. K., Sullivan, D. K., Mahnken, J. D., Burns, J. M., & Swerdlow, R. H. (2018). Feasibility and efficacy data from a ketogenic diet intervention in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 4, 28-36.
- Timm, D. A., & Slavin, J. L. (2008). Dietary fiber and the relationship to chronic diseases. *American Journal of Lifestyle Medicine*, 2(3), 233-240.
- VanItallie, T. B., & Nufert, T. H. (2003). Ketones: metabolism's ugly duckling. *Nutrition Reviews*, 61(10), 327-341.



Weber, D. D., Aminzadeh-Gohari, S., Tulipan, J., Catalano, L., Feichtinger, R. G., & Kofler, B. (2020). Ketogenic diet in the treatment of cancer—where do we stand?. *Molecular Metabolism*, 33, 102-121.

Wibisono, C., Rowe, N., Beavis, E., Kepreotes, H., Mackie, F. E., Lawson, J. A., & Cardamone, M. (2015). Ten-year single-center experience of the ketogenic diet: factors influencing efficacy, tolerability, and compliance. *The Journal of Pediatrics*, 166(4), 1030-1036.

Wilder, R. M. (1921). The effects of ketonemia on the course of epilepsy. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 2, pp. 307-308).

Xie, G., Zhou, Q., Qiu, C. Z., Dai, W. K., Wang, H. P., Li, Y. H., ve ark. (2017). Ketogenic diet poses a significant effect on imbalanced gut microbiota in infants with refractory epilepsy. *World Journal of Gastroenterology*, 23(33), 6164.

Yuan, X., Wang, J., Yang, S., Gao, M., Cao, L., Li, X., ve ark. (2020). Effect of the ketogenic diet on glycemic control, insulin resistance, and lipid metabolism in patients with T2DM: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition & Diabetes*, 10(1), 1-8.

Zafar, M. I., Mills, K. E., Zheng, J., Regmi, A., Hu, S. Q., Gou, L., & Chen, L. L. (2019). Low-glycemic index diets as an intervention for diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 110(4), 891-902.

Zare, M., Okhovat, A. A., Esmailzadeh, A., Mehvari, J., Najafi, M. R., & Saadatian, M. (2017). Modified Atkins diet in adult with refractory epilepsy: a controlled randomized clinical trial. *Iranian Journal of Neurology*, 16(2), 72.

Zhang, Y., Zhou, S., Zhou, Y., Yu, L., Zhang, L., & Wang, Y. (2018). Altered gut microbiome composition in children with refractory epilepsy after ketogenic diet. *Epilepsy Research*, 145, 163-168.

Zhou, W., Mukherjee, P., Kiebish, M. A., Markis, W. T., Mantis, J. G., & Seyfried, T. N. (2007). The calorically restricted ketogenic diet, an effective alternative therapy for malignant brain cancer. *Nutrition & Metabolism*, 4(1), 1-15.

Zhu, H., Bi, D., Zhang, Y., Kong, C., Du, J., Wu, X., ve ark. (2022). Ketogenic diet for human diseases: the underlying mechanisms and potential for clinical implementations. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1), 1-21.

Basak, T., Demirtas, A., & Iyigun, E. (2019). The effect of simulation based education on patient teaching skills of nursing students: A randomized controlled study. *Journal of Professional Nursing*, 35(5), 417-424.