



Epilepsi Hastalarında Uygulan Ketojenik Diyet Çeşitleri ve Etkinlikleri / Types of Ketogenic Diets and Efficiency in Epilepsy Patients

Melek KÖKEN¹, Yasemin ERTAŞ ÖZTÜRK²

1. Gözde Nur İlhan Diyet Kliniği, melekoken19@gmail.com 

2. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, yasemnertas@gmail.com 

Gönderim Tarihi | Recieved: 11.02.2022, Kabul Tarihi | Accepted: 31.05.2022, Yayın Tarihi | Publication Date: 01.08.2023

Atf | Reference KÖKEN, M. ve ERTAŞ ÖZTÜRK, Y. (2023). Epilepsi Hastalarında Uygulan Ketojenik Diyet Çeşitleri ve Etkinlikleri. Sağlık Akademisi Kastamonu (SAK), 8 (2), s.353-362. DOI: <https://www.doi.org/10.25279/sak.1058122>

Öz

Epilepsi, beyinde elektriksel aktivitedeki değişimler sonucunda nöronların anormal ve aşırı deşarjı nedeni ile oluşan, her yaşta görülebilen, dünyada yaklaşık 65-70 milyon bireyi etkileyen nörolojik hastalıklardan biridir. Epilepsi tedavisinin amacı; mümkünse nöbetlerin sıklığını ve şiddetini azaltmak, tekrarlayan nöbetlerin neden olduğu hasarı önlemek için kontrolü sağlamak ve hastaların günlük aktivitelerini gerçekleştirmelerini sağlamaktır. Nöbetlerin çoğu bir veya daha fazla anti epileptik ilaçla kontrol altına alınabilir, ancak bu ilaçlar bir süre sonra nöbetlerin azaltılmasında etkili olmayabilir. İlaça dirençli epilepsi tedavisinde ketojenik diyetler (KD) uzun zamandır kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar, bu diyetlerin bireye özgü tasarlanması, kısıtlayıcılığının az ve daha lezzetli olması sayesinde hastaların yaşam kalitesini artırdığını göstermektedir. Ketojenik diyetin farklı türleri bulunmakla birlikte genel olarak yüksek yağ (yaklaşık %90) ve düşük karbonhidrat içeriğine sahiptir. Bu derleme çalışma KD türlerinin epilepsi hastalarında nöbetlerin sıklığına ve şiddetine etkisini değerlendirmek amacı ile yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: *Düşük glisemik indeks diyeti, ilaca dirençli epilepsi, klasik ketojenik diyet, modifiye atkins ketojenik diyeti, orta zincirli trigliserit ketojenik diyeti*

Abstract

Epilepsy is one of the neurological diseases that occur due to abnormal and excessive discharge of neurons as a result of changes in electrical activity in the brain, can be seen at any age, and affect approximately 65-70 million individuals in the world. The aim of epilepsy treatment; to reduce the frequency and severity of seizures, if possible, to provide control to prevent damage caused by recurrent seizures, and to enable patients to perform their daily activities. Most seizures can be controlled with one or more antiepileptic drugs, but these drugs may not help seizures with time. Ketogenic diets (KDs) have been used for a long time in the treatment of drug-resistant epilepsy (IDE). Studies show that these diets increase the quality of life of patients thanks to their individual design, less restrictiveness and more deliciousness. Generally, KD has a high fat content (almost 90%), and low carbohydrate content and is available in different types. In this review, it is aimed to examine the efficacy of KD types on seizure frequency and severity.

Keywords: *Low glycemic index diet, drug resistant epilepsy, classic ketogenic diet, modified atkins ketogenic diet, medium chain triglyceride ketogenic diet*

1. Giriş

Epilepsi Yunanca “tutmak” ve “ansızın yakalanmak” anlamlarına gelen iki kelimenin birleşiminden türetilmiş, antik çağlardan beri tanınan hastalıklardan biridir (Caferoğlu, 2019). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) epilepsiyi, “Vücudun bir bölümünü veya tamamını içerebilen istemsiz hareketin kısa epizodları olan ve bazen bilinç, bağırsak veya mesane fonksiyon kontrolü kaybının eşlik ettiği tekrarlı nöbetlerle karakterize, kronik bir beyin hastalığı” olarak tanımlamakta ve dünyada yaklaşık 50 milyon bireyin epilepsi hastası olduğunu bildirmektedir (DSÖ, 2022). Epilepsi hastalarının %65’inde nöbetleri kontrol etmek için anti-epileptik ilaçlar (AEİ) kullanılmaktadır (Ünalp, 2017). Ancak hastaların %35’inde nöbetler tedaviye rağmen devam etmektedir ve bu hastalar “tedaviye dirençli” veya “kontrolsüz epilepsi” olarak da adlandırılan ilaca dirençli epilepsi (İDE) grubunu oluşturmaktadır (Ünalp, 2017; Alqahtani ve diğerleri, 2020). Bu hastalarda, 2-3’ten fazla ilacın kombinasyon terapisi herhangi bir terapötik yanıt göstermemektedir (Alqahtani ve diğerleri, 2020). İlaça dirençli epilepsi hastaları için tedavi seçenekleri sınırlıdır. Bu tedaviler arasında cerrahi, vagus sinir stimülasyonu ve ketojenik diyet (KD) yer almaktadır (Çetin ve diğerleri, 2020). Cerrahi tedavinin yan etkileri fazla olduğundan sıklıkla tercih edilmemektedir (Alqahtani ve diğerleri, 2020).

Epilepsili hastalarda 1920’li yıllardan itibaren uygulanan KD, ilaca dirençli bireyler için önemli bir tedavi seçeneği haline gelmiştir (Meira ve diğerleri, 2019). Ketojenik diyet, yüksek yağ (%90’a varan) ve düşük karbonhidrat içeriğine sahiptir (Çetin ve diğerleri, 2013; Meira ve diğerleri, 2019). Bu diyetler, karbonhidrat miktarının azlığı nedeniyle enerjinin glikoz yerine yağdan sağlandığı ve bu nedenle nöbetleri kontrol edebilen diyetlerdir (Çetin ve diğerleri, 2013). KD’nin epilepside nöbetleri önlemedeki olası mekanizmaları Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. KD’nin Epilepside Nöbetleri Önlemedeki Olası Mekanizmaları (Goswami ve Sharma, 2019)

Birincil Fizyolojik Değişim	Nöbet Azaltmanın Olası Mekanizması
a) Ketoz	1: Potasyum kanallarının aktivasyonu nöronal hiperpolarizasyona yol açar. 2: Yavaş enerji üretimi, antiepileptik etkilere yol açar (enerjinin esas olarak glikozdan elde edilme şekline kıyasla) 3: İnhibitör nörotransmitteri artırır 4: Hücreler aracılığıyla nöronal işlevi geliştirir 5: Kronik ketozun, enerji tasarrufu için sinapsların aşırı uyarılabilirliğini stabilize edebileceği ve azaltabileceği, böylece nöbet eşliğini artırabileceği varsayılmaktadır.
b) Artmış çoklu doymamış yağ asidi seviyeleri	1: Peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptörlerin aktivasyonu 2: Nöronların hiperpolarizasyonu
c) Bağırsak mikrobiyomunun değiştirilmesi	1: Fare modellerinde ve insan bağırsağı mikrobiyom çalışmalarında, varsayılan mikroorganizmalara bağlı olarak nöbet eşliğindeki artış etkisi olabileceği belirtilmektedir.
d) Proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar ilaçların değiştirilmesi	1: Ketojenik diyet ile tedavi edilen farelerde azalmış interlökin 1b seviyeleri ve diğer proinflamatuvar sitokinler, epilepsiyeye karşı mücadelede bu inflamatuvar araçların düzenleyici rolünü desteklemiştir.

Ketojenik diyet tedavisi (KDT) ile İDE’li bireylerin %50-70’inde nöbetler yarı yarıya azalır ve bireylerin yaklaşık %15-20’sinde ise tamamen sona erer (Çetin ve diğerleri, 2020). Bu olumlu değişikliklerin yanı sıra çoğu hasta gastrointestinal, kardiyovasküler, renal yan etkiler nedeniyle diyeti bırakmaktadır. Bu nedenle son 20 yılda daha diyetin makro besin ögesi dağılımında değişikliklere izin veren farklı KD çeşitleri ortaya çıkmıştır (Meira ve diğerleri, 2019). Bu derlemede KD türlerinin epilepsi hastalarında nöbetlerin sıklığına ve şiddetine etkisini incelemek amaçlanmıştır.

2. Ketojenik Diyet Tedavisinin Ön Şartları

Ketojenik diyet; nörolog/epilepsi uzmanı, diyetisyen/beslenme uzmanı ve hastanın birinci basamak sağlık personeli arasında etkileşim gerektiren bir tedavi şeklidir. Uluslararası ketojenik diyet çalışma grubu, KD’yi başlatmadan önce yapılandırılmış konsültasyon, beslenme değerlendirmesi ve bazı laboratuvar tetkiklerinin yapılmasını önermektedir. Ketojenik diyet başlamadan önce değerlendirilmesi gereken durumlar Tablo 2’de gösterilmiştir (Goswami ve Sharma, 2019).



Tablo 2. Ketojenik Diyet Öncesinde Yapılması Önerilen Değerlendirmeler (Schoeler ve diğerleri, 2019; Uyar ve Şanlıer, 2018)

1-Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi
Vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve boya göre vücut ağırlığı
Beden kütle indeksi
Beslenme öyküsünün ve besin tüketim kaydının alınması: Üç günlük (2 hafta içi ve 1 hafta sonu) besin tüketimi, besin tercihleri, besin alerjisi, intoleransı
Diyetin hangi yolla verileceği belirlenmeli: Oral (ağızdan), formüle, enteral veya kombinasyon
Diyetin tipi: KKD, MCTKD, MAKD ve DGİT'e göre enerji, sıvı ve KD oranının hesaplanması
Besin takviyelerinin referans değerlere göre hesaplanması
2-Laboratuvar Sonuçlarının Değerlendirilmesi
Trombositler ile kan sayımı
Elektrolitler (bikarbonat, toplam protein ve Ca)
KC ve böbrek testleri (albümin, kan üre azotu ve kreatinin)
Açlık lipid ve serum açılıkarnitin profili
D vitamini seviyesi
Nöbet önleyici ilaç seviyeleri (varsa)

KKD: Klasik ketojenik diyet, MCTKD: Orta zincirli trigliserit ketojenik diyet, MAKD: Modifiye atkins ketojenik diyet, DGİT: Düşük glisemik indeks diyeti

3. Epilepsi Hastalarında Uygulanan Diyet Tedavileri

Ketojenik diyet tedavisi genellikle yüksek yağ ve düşük karbonhidrat içermektedir ve metabolizmada ketozis oluşumunu destekler. Bu tedavinin çeşitlerinden biri olan klasik ketojenik diyetin (KKD) kısıtlı özelliklerinden dolayı lezzeti artırmak için orijinal diyetin etkilerini taklit eden yeni diyetler geliştirilmiştir (Wells ve diğerleri, 2020). Günümüzde; KKD, Modifiye Atkins Ketojenik Diyeti (MAKD), Orta Zincirli Trigliserit Ketojenik Diyeti (MCTKD) ve Düşük Glisemik İndeks Tedavisi (DGİT) olmak üzere uygulanan dört KD çeşidi bulunmaktadır (Lin ve diğerleri, 2020).

3.1. Klasik Ketojenik Diyet

Klasik ketojenik diyet, ilaca dirençli epilepsili hastalar için başarıyla kullanılan yüksek yağlı, düşük karbonhidratlı bir diyettir. Wilder ve arkadaşları tarafından 1921 yılında önerilen KKD'nin yağ/karbonhidrat+protein oranı 3:1 veya 4:1'dir. Diyetin önemli bölümünü oluşturan yağın türü ise çoğunlukla uzun zincirli trigliseritler (LCT) ve az miktarda orta zincirli trigliseritler (MCT) şeklindedir. KKD, besin seçeneğinin az olması ve yan etkilerinin fazla olması açısından diğer KD çeşitleri arasından en kısıtlayıcı olanıdır (Koziol ve diğerleri, 2019).

Doğu Asya'nın yeme kültürüne sahip, ortalama yaşı 2 olan ilaca dirençli 63 çocuk üzerinde ileriye dönük yapılmış bir kohort çalışmasında; öğünlerinin temel besini pirinç olmasına rağmen 2:1 oranında KKD 3 yıldan daha uzun süre uygulanmıştır. Çocukların; 3., 6., 12., 24. aylarda ve 3 yılın üzerinde nöbetsizlik oranı sırasıyla; %14, %16, %17, %14 ve %14 olarak bulunmuştur (Lee ve diğerleri, 2018). Güney Hindistanlı 74 çocuğun KKD programına katıldığı bir kohort çalışmasında ise diyete ortalama 10 ay devam edilmiştir. Son aşamada, çocukların %59.4'ünde nöbet sıklığında %50'den fazla, 25 çocukta %90'dan fazla ve 6 çocukta ise %100 azalma meydana gelmiştir (Baby ve diğerleri, 2018). Buna göre KKD tedavisinin karbonhidrat açısından zengin bir diyet kültürüne sahip ülkelerde bile İDE'li çocuklar için etkili bir seçenek olduğu söylenebilir.

Randomize kontrollü başka bir çalışma, refrakter epilepsili küçük çocuklarda 2,5:1 ile 4:1 KD oranının etkililiğini ve tolere edilebilirliğini karşılaştırmak üzere planlanmıştır. Her grupta 19 olmak üzere 38 çocuğun diyetin 3. ayında; 4:1 grubunda 11 kişide ve 2,5:1 grubunda 12 kişide nöbetlerde %50'den fazla azalma olmuştur. Sonuç olarak ise 2,5:1 oranlı KD'nin, nöbetleri kontrol etmede 4:1 oranlı KD kadar etkili olduğu bildirilmiştir (Raju ve diğerleri, 2011). Bununla birlikte, Lennox-Gastaut sendromlu çok sayıda hastayı içeren bir çalışmada ise 3:1 KD oranı yerine 4:1 KD oranında daha iyi nöbet kontrolü bildirilmiştir. Refrakter epilepsili 76 çocuğun olduğu bu çalışmada, 3:1 ve 4:1 oranları olan iki farklı diyetin antiepileptik etkinliği ve diyet toleransı karşılaştırılmıştır. 4:1 oranında diyet uygulayan 40 çocuğun 22'si ve 3:1 oranında diyet uygulayan 36 çocuğun 11'inde nöbetler sona ermiştir. Dolayısıyla



antiepileptik etkinlik 4:1 orana sahip diyetle 3:1 orana sahip diyetle göre daha yüksek bulunmuştur (Seo ve diğerleri, 2007).

KKD protokolü ile İDE'li olan 42 çocuğun olduğu prospektif çalışmada; Gesell gelişim ölçeğindeki gelişimsel katsayıları, uyarlanabilirliği, kaba motor hareketleri ve ince motor hareketleri değerlendirilmiştir. 3, 6, 12 ve 18 aylık KKD tedavisinden sonra hastaların sırasıyla %69.0, %54.8, %40.5 ve %33.3'ünün nöbet sıklığında %50'den fazla azalma olmuştur. Bir aylık KKD tedavisinden sonra uyanık durumda nöbet sıklığının azalma durumu 3 aylık KKD tedavisinden sonraki etkinlik ile korelasyon göstermiştir (Zhu ve diğerleri, 2016). Anne sütüne devam edilirken KKD ile tedavi edilen İDE'li 9 bebeği kapsayan bir kohort çalışmasında diyet genel olarak iyi tolere edilmiştir; ancak bir çocuğun dehidrasyon ve metabolik asidoz nedeniyle hastanede kalması diyetin bireysel tasarlanmasının önemine dikkat çekmiştir. Çalışma sonucunda 1 bebekte nöbet sıklığında bir değişiklik olmazken, 3 bebeğin nöbetleri sonlanmış ve 4 bebekte nöbet sıklığı %50'den fazla azalmıştır (Titre-Johnson ve diğerleri, 2017). Bu durum KKD'nin bebeklerde dahi güvenli bir alternatif olduğunu göstermektedir. Çalışmaların çoğunda kısa süreli KKD'nin, İDE'li çocukların tedavisinde güvenli ve etkili olduğu görülmektedir (Titre-Johnson ve diğerleri, 2017; Zhu ve diğerleri, 2016; Seo ve diğerleri, 2007). Ancak araştırmaların kısa süreli olması sebebiyle uzun vadede oluşabilecek yan etkiler tam olarak bilinmemektedir. Başlangıçta diyet seçiminin; hastanın yaşı, aile durumu ve epilepsinin tipi dikkate alınarak bireysel olarak yapılması büyük önem arz etmektedir.

3.2. Modifiye Atkins Ketojenik Diyeti

Modifiye Atkins Ketojenik Diyeti, 2003 yılında Johns Hopkins Hastanesi'nde, özellikle davranış güçlüğü çeken çocuklar ve ergenler için lezzetli ve daha az sınırlayıcı bir diyet tedavisi geliştirmek amacıyla oluşturulmuştur (Wells ve diğerleri, 2020). Modifiye Atkins Ketojenik Diyeti, yaklaşık yirmi yıldır İDE'li çocuklarda ve yetişkinlerde etkili bir şekilde kullanılmaktadır (McDonald ve diğerleri, 2018). Bu diyetle karbonhidrat alımı günlük 10-20 g olmasına rağmen enerji, protein ve yağda herhangi bir kısıtlama yoktur ve hastaların nöbet sıklığını daha rahat kontrol edebileceği gösterilmiştir (Kumru ve Dai, 2019). İştahı fazla olan, polikliniklerde hızlı diyet müdahalesine ihtiyaç duyan ve KKD için sınırlı zaman veya kaynağı olan ergenler ve yetişkinler için MAKD iyi bir seçimdir (Wells ve diğerleri, 2020).

Modifiye Atkins Ketojenik Diyeti'nin nöbet üzerindeki etkinliğini KKD ile karşılaştıran bir çalışmada; 38 çocuk MAKD ile tedavi edilirken aynı süre diliminde 33 çocuk KKD ile tedavi edilmiştir. Diyetin uygulanmasından yaklaşık 6 ay sonra, MAKD grubunun sonuçları KKD'ye benzer olmakla birlikte KKD grubunda diyetle yanıt verme sıklığının daha yüksek olduğu gözlenmiştir (%39'a karşı %60) (Miranda ve diğerleri, 2011). Bu çalışmaya göre, MAKD nöbetleri azaltmada etkindir; ancak KKD'nin etkinliğinin daha yüksek olduğu da göze çarpmaktadır. Bir başka çalışmada, refrakter epilepsisi olan 1-18 yaş arası 51 hastaya KKD ve 53 hastaya MAKD uygulanmıştır. Tedavinin 3. ayında nöbet sıklığı KKD grubunda %38.6, MAKD grubunda %47.9 oranında azalırken tedavinin 6. ayında KKD grubunda %33.8, MAKD grubunda %44.6 oranında azalmıştır. Sonuçları yaş grubuna göre özelleştirecek olursak 1-2 yaşındaki hastalarda nöbet sonuçları, KKD uygulayanlarda MAKD uygulayanlara kıyasla daha olumlu bulunmuştur (Kim ve diğerleri, 2016).

Modifiye Atkins Ketojenik Diyeti uygulayan 100 hastayı içeren prospektif bir kohort çalışmasında bireyler 1 yıl takip edilmiştir. Hastaların %60'ında nöbet sıklığı azalmıştır. Bunun dışında katılanların %30'u çalışma sırasında nöbet sıklığının kötüleştiğini bildirerek tedaviyi reddetmiştir (Green ve diğerleri, 2020). Bu gözlemsel çalışmanın sonuçları MAKD'nin yetişkinlerde etkili olabileceğini göstermektedir; ancak nöbet sonuçlarının kötüleşmesi ihtimalini de içermektedir.

Modifiye Atkins Ketojenik Diyeti'nin yetişkinlerdeki lipid değişikliklerini saptamak için tasarlanmış bir prospektif çalışmada; 37 hastaya ortalama 16 ay süren ve başlangıç aşamasında 20 g karbonhidrat alımına izin veren MAKD uygulanmıştır. Toplam kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K), MAKD'nin uygulandığı ilk 3 ayda önemli ölçüde artmıştır; ancak 1 yıl uygulanan tedaviden



sonra elde edilen değerler ile tedaviye başlamadan önce hastalardan alınan laboratuvar sonuçları arasında anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır (Cervenka ve diğerleri, 2016). Modifiye Atkins Ketojenik Diyeti'nin tiroid hormon seviyeleri üzerinde bir etkisinin olup olmadığını araştıran bir çalışmada; İDE'li 53 yetişkin hastaya en fazla 16 g karbonhidrat alımına izin veren diyet 12 hafta uygulanmıştır. Başlangıçtaki değerlere kıyasla triiodotironin ve serbest triiodotironin değerlerinde sırasıyla %13,4 ve %10.6 oranında azalma ve serbest tiroksin değerinde %12.1 oranında artış saptanmıştır (Molteberg ve diğerleri, 2020). Modifiye Atkins Ketojenik Diyeti'nin tiroid hormonları üzerindeki olası uzun vadeli etkileri tam olarak bilinmese de bu çalışma, epilepsi için diyet tedavisinin tiroid hormon seviyelerinde hafif bir düşüşe neden olabileceğini göstermektedir ve bu diyeti uygulayacak klinisyenlerin tiroid hormon değişikliklerini incelemesi önerilebilir.

3.3. Düşük Glisemik İndeks Diyeti

Düşük Glisemik İndeks Diyeti, 2005 yılında Pfeifer ve Thiele tarafından geliştirilen alternatif bir ketojenik diyet tedavisidir. Diyet uyumunun azaldığı ergenler (12-18 yaş), ciddi davranış sorunları olan ve diyetten yararlanmasına rağmen diyete uyumu azaldığı için nöbetlerini kontrol edemeyen küçük çocuklar için uygun olduğu belirtilmektedir. Düşük Glisemik İndeks Diyeti, nöbetleri kontrol etmek için kan şekeri seviyelerini glisemik indeksi 50'nin altında karbonhidrat kaynağı tüketimiyle dengede tutmayı amaçlar (İlgaz ve diğerleri, 2019). Klasik ketojenik diyet ile karşılaştırıldığında DGİT, daha fazla karbonhidrat alımına izin vermektedir (Muzykewicz ve diğerleri, 2009). Makro besin ögesi dağılımı; %10 karbonhidrat, %25 protein ve %65 yağ şeklindedir (İlgaz ve diğerleri, 2019; Karimzadeh ve diğerleri, 2014).

Ketojenik diyet çeşitlerini karşılaştıran bir çalışmada KKD (n=52), MAKD (n=52) ve DGİT (n=54) diyetini alan bireyler 24 hafta takip edilmiştir. Nöbet sıklığında KKD grubunda %66, MAKD grubunda %45, DGİT grubunda %54 azalma olmuştur (Sondhi ve diğerleri, 2020). Modifiye Atkins Ketojenik Diyeti ve DGİT, bu araştırmaya göre KKD'ye benzer etkinlik göstermiştir. Bununla birlikte, aynı çalışmada DGİT'in nöbet sıklığı ve diyetin yan etkileri bakımından KKD ve MAKD ile karşılaştırıldığında daha iyi bir dengede olduğu gösterilmiştir.

DGİT, epilepsi için KKD'den daha az kısıtlayıcı olan yeni geliştirilmiş bir diyet tedavisi seçeneğidir. Bu diyetin etkinliğini gösteren bir çalışmada; bir yıl boyunca devam eden tedavide 29 hastada nöbet sıklığında %50 veya daha fazla azalma yaşanmıştır. İki hasta 3 aylık DGİT'ten sonra 1 yıl boyunca nöbet geçirmemiştir. Sadece 5 hasta bazı yan etkiler ve diyete uyumun zorluğu gibi gerekçelerle tedaviyi bırakmıştır (Kim ve diğerleri, 2017). Bu çalışmaya göre DGİT nöbet sıklığını etkili bir şekilde azaltmıştır. Bir başka çalışmada ise İDE'li 42 pediatrik hastada DGİT uygulanmıştır. Tedavinin başlamasından 2, 4 ve 8 hafta sonra ortalama nöbet sıklığı sırasıyla; başlangıça göre %56, %61 ve %67 oranında azalırken nöbeti olmayan hastaların oranı sırasıyla %9,5, %14,3 ve %16,6'ya artmıştır (Karimzadeh ve diğerleri, 2014). Bu nedenle, DGİT KKD'yi etkili; ancak dayanılmaz bulanlar için bir seçenek olarak düşünülebilir.

3.4 Orta Zincirli Trigliserid Ketojenik Diyeti

1971 yılında Huttenlocher, KKD'nin yerine MCTKD'yi önermiştir. KKD, esas olarak LCT'den oluşmasına rağmen MCTKD'nin günlük yağ alımının büyük bir parçasını MCT oluşturur. Genellikle MCT 50:50 hindistan cevizi yağı veya hurma yağından oluşmaktadır. Bu diyetle yağ kaynakları taşınmak için karnitine gereksinim duymamaktadır. Geleneksel MCTKD'de, MCT'ler diyet enerjisinin %60'ını sağlamakta ve bu durumda kusma, ishal ve karın ağrısı gibi gastrointestinal sorunlara yol açmaktadır. Bu nedenle, MCT'den gelen enerjinin %30 ve LCT'den gelen enerjinin %30 olduğu bir MCTKD geliştirilmiştir (Wells ve diğerleri, 2020). Orta zincirli yağ asidi diyeti, klasik ketojenik diyete kıyasla keton üretimini artırmaktadır. Bu nedenle, KKD ile karşılaştırıldığında, MCT içeren KD daha az diyet yağı içermektedir. Böylece proteinin karbonhidrata oranı daha yüksektir ve diyetin tüketilebilirliği artmaktadır (Bayındır ve Yardımcı, 2018).



Orta Zincirli Trigliserid Ketojenik Diyeti ile KKD'nin İDE'li çocuklarda etkinliğini, yan etkilerini ve uygulanabilirliğini karşılaştıran çalışmalardan birinde; 145 çocuk (n: KKD=73, MCTKD=72) tedavi görmeleri için rastgele seçilmiştir. Diyete başladıktan sonra tüm çocuklar klinikte 3., 6. ve 12. aylarda kontrol edilmiştir. Orta Zincirli Trigliserid Ketojenik Diyeti ve KKD grupları arasında bildirilen ortalama nöbet sıklığı; 3, 6 ve 12. ayda değerlendirilmiştir (3 ay: KKD %66.5, MCTKD %68.9; 6 ay: KKD %48.5, MCTKD %67.6; 12 ay: KKD %40.8, MCTKD %53.2) (Neal ve diğerleri, 2009). Bu konu üzerine yapılan başka bir araştırma ise; nöbet sıklığının azalmasında, İDE'li bireylerde KKD'nin etkinliğinin MCTKD'ye kıyasla daha etkili olduğuna dair sınırlı kanıt göstermiştir (Araya-Quintanilla ve diğerleri, 2016).

Epilepsi tedavisinde uygulanan KD çeşitlerinin özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Ketojenik diyet çeşitlerinin özellikleri (Sampaio, 2016)

	KKD	MCTKD	DGIT	MAKD
Tıbbi gözetim gerekli mi?	Evet	Evet	Evet	Evet
Diyetin yağ oranı yüksek mi?	Evet	Evet	Evet	Evet
CHO'dan fakir bir diyet mi?	Evet	Evet	Evet	Evet
Yağın karbonhidrat ve proteine oranı nedir?	4:1, 3:1, 2:1, 1:1	Yaklaşık 1:1	Yaklaşık 1:1	Yaklaşık 1:1
1000 kalorilik bir diyetle ne kadar CHO'ya izin verilir?	4:1'de 8 g 3:1'de 16 g 2:1'de 30 g 1:1'de 40-60 g	40-60 g	40-60 g	Bir ay 10 g Daha sonra 20 g
Yiyecek nasıl ölçülür?	Tartılır	Tartılır	Yağ ve karbonhidrat içeriği ayırılır veya tahmin edilir	
Yemek planı kullanılır mı?	Evet	Evet	Evet	İsteğe bağlı
Diyet nerede başlar?	Hastane/Ev	Hastane/Ev	Ev	Ev
Enerji kontrol edilir mi?	Evet	Evet	Evet	Hayır
Diyetin laboratuvar değerlendirmesi gerekli mi?	Evet	Evet	Evet	Evet
Vitamin ve mineral takviyesine ihtiyaç var mı?	Evet	Evet	Evet	Evet
Sıvı kısıtlaması var mı?	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır
Olası yan etkileri var mı?	Evet	Evet	Evet	Evet

CHO: Karbonhidrat, DGİT: Düşük Glisemik İndeks Diyeti, KKD: Klasik Ketojenik Diyet, MAKD: Modifiye Atkins Ketojenik Diyeti, MCTKD: Orta Zincirli Trigliserid Ketojenik Diyet

4. Ketojenik Diyet Tedavisinin Yan Etkileri Ve Kontrendikasyonları

Her yaş grubunda KD uygulama sürecinde bazı yan etkiler görülebilmektedir. Klasik KD ve MCTKD ile ilgili ileriye dönük çalışmaların sistematik bir incelemesinde; gastrointestinal, kardiyovasküler, renal sorunlar ve kemik erimesi gibi 40'tan fazla yan etki tanımlanmıştır (Goswami ve Sharma, 2019). Ketojenik diyetin başlangıcında dehidratasyon, hipoglisemi ve kusma sıklıkla gözlemlenir. Bu nedenle dehidratasyonun önlenmesi için sıvı tüketiminin izlenmesi, gerekirse dekstroz eklenmemiş sıvı takviyelerinin damar yoluyla verilmesi gerekir. Kan glukoz düzeylerinin takibi yapılmalı ve buna göre müdahale edilmelidir. Uzun vadede KD uygulanmasında ise büyüme geriliği, böbrek taşları, dislipidemi, kardiyomiopati, deride morarmalar, optik nöropati, D vitamini eksiklikleri, osteomalazyaya, eser minerallerde eksiklikler, konstipasyon ve reflü görülme riski bulunur (Wheless, 2001).

Lyons ve arkadaşları yaptıkları bir literatür taraması sonucunda bebeklerde KDT uygulamasının sıklıkla rapor edilen yan etkilerinin; dislipidemi (20/171, %12), kusma (11/171, %6), konstipasyon (7/171, %4), reflü (6/171, %4) ve diyare (6/171, %4) olduğunu bildirmişlerdir (Lyons ve diğerleri, 2020). İki yaşından küçük bebekler üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise ketojenik diyete bağlı görülen yan etki sıklığının diyetin başlangıcında ve uzun vadede takip sırasında değişiklik göstermediği ve genellikle yönetilebilir olduğu rapor edilmiştir. Buna karşın hastaların toplamda %51.8'inde konstipasyon, metabolik asidoz, kusma, hiperlipidemiler, hiperkalsüri, reflü gibi yan etkilerin biri veya birkaçı rapor edilmiştir (Armeno ve diğerleri, 2021). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise KDT alan çocukların %37'sinde (10/27) yan etki rapor edilmiştir. Bunların 14,8'inin hiperlipidemi, %14,8'inin ürolitiazis, %7,4'ünün gastrointestinal semptomlar şeklinde olduğu bildirilmiştir (Ünalp ve diğerleri, 2018).



Ketojenik diyetlerin akut dönemde görülen kusma vb. etkileri üzerine nispeten daha fazla çalışılmış iken uzun vadeli etkinlikleri ve bu etkinliklerin olası zararları daha fazla çalışma gerektirmektedir. Bu nedenle KDT, disiplinler arası bir yaklaşım ile sağlık profesyonelleri gözetiminde uygulanmalıdır (Wells, 2020).

Ketojenik diyetlerin kullanımı, birincil karnitin eksikliği (primer), karnitin palmitoltransferaz I veya II eksikliği, karnitin translokaz eksikliği, β -oksidasyon defektleri, piruvat karboksilaz eksikliği gibi durumlarda kontraendikedir (Goswami ve Sharma, 2019). Ayrıca beslenme yetersizliği riski, bakım sağlayıcıların uyumsuzluğu, cerrahi odak saptanması durumunda da KDT uygulanması uygun olmayabilir (Uyar ve Şanlıer, 2018).

5. Sonuç ve Öneriler

Epilepsi hastalarının neredeyse üçte biri halihazırda bulunan AEİ'lere cevap vermemektedir. Bu hastalar mevcut farmakolojik yollarla tedavi edilme imkanı olmadığından, alternatif tedaviler kullanılabilir. Ketojenik diyetler, İDE'li hastalar için bu tedavi yöntemlerinden biridir. Günümüzde yaygın olarak kullanılan KDT, seçilmiş hastalarda ilk basamak tedaviler arasına girmiştir. Ketojenik diyetlerin nöbet sıklığını azalttığı bildirilmiştir. Ancak genel beslenme alışkanlıklarından farklı olması, yaşam kalitesine olumsuz düzeyde etkilemesi ve psikolojik olarak hastalarda sorunlar yaratması gibi çeşitli nedenlerden dolayı hastaların bu diyetleri kabul etmesi ve benimsemesi zordur. KD çeşidinin hastanın yaşı, aile durumu, epilepsinin ciddiyeti ve tipi dikkate alınarak seçilmesi önemlidir. Zamanla diyetin uygulanmasının zorluğu nedeniyle uyum azalabilir, bu durumda diyet sonlandırılmadan önce diğer diyet çeşitlerinin de denenmesi önerilebilir. Olabilecek yan etkilerin de göz önünde bulundurulması ve tedavinin tecrübeli bir ekip tarafından yapılarak takip edilmesi önem kazanmaktadır.

Beyanlar

Bu makale tez çalışmasından üretilmemiştir. Herhangi bir toplantıda sözlü/yazılı olarak sunulmamış, bildiri kitapçığında özeti basılmamıştır. Herhangi bir kurum/kuruluş/şahıstan destek alınmamıştır. Derleme çalışması olduğundan etik kurul izni alınmamıştır. Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemiştir. Yazar Katkıları: Fikir: YEÖ, MK; Tasarım: YEÖ, MK; Denetleme: YEÖ; Literatür taraması: MK; Yazı yazarı: MK; Eleştirel inceleme: YEÖ.

Kaynaklar

- Alqahtani, F., Imran, I., Pervaiz, H., Ashraf, W., Perveen, N., Rasool, M.F., Alasmari, A.F., Alharbi, M., Samad, N., Alqarni, S.A., Al-Rejaie, S.S., & Alanazi, M. (2020). Nonpharmacological interventions for intractable epilepsy. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 28 (8), 951-962.
- Araya-Quintanilla, F., Celis-Rosati, A., Rodriguez-Leiva, C., Silva-Navarro, C., Silva-Pinto, Y., & Toro-Jeira, B. (2016). Effectiveness of a ketogenic diet in children with refractory epilepsy: a systematic review. *Revista de Neurologia*, 62 (10), 439-448.
- Armeno, M., Verini, A., Caballero, E., Cresta, A., Valenzuela, G.R., & Caraballo, R. (2021). Long-term effectiveness and adverse effects of ketogenic diet therapy in infants with drug-resistant epilepsy treated at a single center in Argentina. *Epilepsy Research*, 178 (2021), 106793.
- Baby, N., Vinayan, K.P., Pavithran, N., & Roy, A.G. (2018). A Pragmatic Study on Efficacy, Tolerability and Longterm Acceptance of Ketogenic Diet Therapy in 74 South Indian Children With Pharmacoresistant Epilepsy. *Seizure*, 58, 41-46.
- Bayındır, A., & Yardımcı H. (2018). Bazı Kronik Hastalıklarda Orta Zincirli Yağ Asitlerinin Kullanımı. *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 3 (3), 25-29.



- Caferoğlu, Z. (2019). Epilepside Diyet Tedavisine Güncel Yaklaşımlar. *Türkiye Klinikleri Sağlık Bilimleri Dergisi*, 4 (3), 333-347.
- Cervenka, M.C., Patton, K., Eloyan, A., Henry, B., & Kossoff, E. (2016). The impact of the Modified Atkins Diet on Lipid Profiles in Adults With Epilepsy. *Nutritional Neuroscience*, 19 (3), 131-137.
- Çetin, B., Köksal, G., Çelik, F., & Topçu, M. (2013). Epilepsi hastası çocuklarda ketojenik diyetin epileptik nöbet sayısı üzerine etkisi. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 41 (1), 27-34.
- Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ). (1 Nisan, 2022). *Epilepsi*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>.
- Green, S.F, Nguyen, P, Kaalund-Hansen, K, Rajakulendran, S, Murphy, E. (2020). Effectiveness, Retention, and Safety of Modified Ketogenic Diet in Adults With Epilepsy at a Tertiary-Care Centre in the UK. *Journal of Neurology*. 267 (4), 1171–1178.
- Goswami, J.N., & Sharma, S. (2019). Current Perspectives On The Role Of The Ketogenic Diet In Epilepsy Management. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 15, 3273-3285.
- İlgaz, F., Günbey, C., Ardıçlı, D., Yalınzoğlu, D., & Topçu, M. (2019). Dirençli epilepside düşük glisemik indeksli diyet tedavisi: Olgu Sunumu. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 7 (2), 108-113.
- Karimzadeh, P., Sedighi, M., Beheşti, M., Azargashb, E., Ghofrani, M., & Abdollahe-Gorgi, F. (2014). Low Glycemic Index Treatment in pediatric refractory epilepsy: The first Middle East report. *Seizure*, 23 (7), 570-572.
- Kim, J. A., Yoon, J. R., Lee, E. J., Lee, J. S., Kim, J. T., Kim, H. D., & Kang, H. C. (2016). Efficacy of the classic ketogenic and the modified Atkins diets in refractory childhood epilepsy. *Epilepsia*, 57 (1), 51-58.
- Kim, S.H., Kang, H.C., Lee, E.J., Lee, J.S., & Kim, H.D. (2017). Low glycemic index treatment in patients with drug-resistant epilepsy. *Brain and Development*, 39 (8), 687-692.
- Kozioł, M., Czuczwar, S.J., Januszewski, S., & Pluta, R. (2019). Ketogenic Diet and Epilepsy. *Nutrients*, 11 (10), 2510.
- Kumru, B., & Dai, A. (2019). Dirençli Epilepsi Tedavisinde Modifiye Atkins Diyeti Uygulaması: Olgu Sunumu. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 47 (3), 109-113.
- Lee, H., Chi, C., & Liao, J. (2018). Use of Cooking Oils in a 2:1 Ratio Classical Ketogenic Diet for Intractable Pediatric Epilepsy: Long-term Effectiveness and Tolerability. *Epilepsy Research*, 147, 75-79.
- Lin, K. L., Lin, J. J., & Wang, H. S. (2020). Application of ketogenic diets for pediatric neurocritical care. *Biomedical journal*, 43 (3), 218-225.
- Lyons, L., Schoeler, N. E., Langan, D., & Cross, J. H. (2020). Use of ketogenic diet therapy in infants with epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, 61(6), 1261-1281.
- McDonald, T.J.W., Henry-Barron, B.J., Felton, E.A., Vizthum, D., Kossoff, E.H., & Cervenka, M.C. (2018). Improving Compliance in Adults With Epilepsy on a Modified Atkins Diet: A Randomized Trial. *Seizure*, 60, 132-138.
- Meira, I.A., Romao, T.T., Prado, H.J., Krüger, L.T., Pires, M.E., & Conceição, P.O. (2019). Ketogenic diet and epilepsy: What we know so far. *Frontiers in neuroscience*, 29 (13), 2-5.



- Miranda, M. J., Mortensen, M., Povlsen, J.H., Nielsen, H., & Beniczky, S. (2011). Danish Study of a Modified Atkins Diet for Medically Intractable Epilepsy in Children: Can We Achieve the Same Results as With the Classical Ketogenic Diet? *Seizure*, 20 (2), 151-155.
- Molteberg, E., Thorsby, P. M., Kverneland, M., Iversen, P. O., Selmer, K. K., Nakken, K. O., & Taubøll, E. (2020). Effects of modified Atkins diet on thyroid function in adult patients with pharmaco-resistant epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 111, 107285.
- Muzykewicz, D. A., Costello, D. J., Halpern, E. F., & Thiele, E. A. (2009). Infantile spasms in tuberous sclerosis complex: prognostic utility of EEG. *Epilepsia*, 50 (2), 290-296.
- Neal, E.G, Chae, H., Schwartz, R.H, Lawson, M.S, Edwards, N, Fitzsimmons, G., Whitney, A., & Cross, J.H. (2009). A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia*, 50 (5), 1109-1117.
- Uyar, G.Ö., & Şanlıer, N. (2018). Çocukluk Çağı Dirençli Epilepsilerinde Ketojenik Diyet Uygulamalarının Etkisi. *Türk Noroloji Dergisi*, 24 (3), 216.
- Raju, K., Gulati, S., Kabra, M., Agarwala, A., Sharma, S., Pandey, R.M., & Kalra, R. (2011). Efficacy of 4:1 Versus 2.5:1 Ketogenic Ratio Diets in Refractory Epilepsy in Young Children: A Randomized Open Labeled Study. *Epilepsy Research*, 96 (1-2), 96-100.
- Sampaio, L.P. (2016). Ketogenic diet for epilepsy treatment. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*, 74 (10), 1678-1685.
- Schoeler, N.E., Simpson, Z., Whiteley, V.J., Nguyen, P., Meskell, R., Lightfoot, K., Martin-McGill, K.J., Olpin, S., & Ivison, F. on behalf of the Ketogenic Dietitians Research Network (KDRN). (2020). Biochemical assessment of patients following ketogenic diets for epilepsy: Current practice in the UK and Ireland. *Epilepsia Open*, 5 (1), 73-79.
- Seo, J., Lee, Y., Lee, J., Kang, H., & Kim H. (2007). Efficacy and Tolerability of the Ketogenic Diet According to Lipid: Nonlipid Ratios comparison of 3:1 with 4:1 Diet. *Epilepsia*, 48 (4), 801-805.
- Sondhi, V., Agarwala, A., Pandey, R., Chakrabarty, B., Jauhari, P., Lodha, R., Toteja, G.S., Sharma, S., Paul, V.K., Kossoff, E., & Gulati, S. (2020). Efficacy of Ketogenic Diet, Modified Atkins Diet, and Low Glycemic Index Therapy Diet Among Children With Drug-Resistant Epilepsy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatrics*, 174 (10), 944-951.
- Titre-Johnson, S., Schoeler, N., Eltze, C., Williams, R., Vezyroglou, K., McCullagh, H., Freemantle, N., Heales, S., Kneen, R., Marston, L., Martland, T., Nazareth, I., Neal, E., Lux, A., Parker, A., Agrawal, S., Fallon, P., & Cross, C.H. (2017). Ketogenic Diet in the Treatment of Epilepsy in Children Under the Age of 2 Years: Study Protocol for a Randomised Controlled Trial. *Trials*, 18 (1), 195.
- Ünalp, A. (2017). Çocukluk çağı epilepsilerinde ketojenik diyet uygulamaları. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi*, 7 (3), 169-177.
- Ünalp, A., Gürbüz, G., Edizer, S., Toklu Baysal, B., Akışın, Z., Köse, M., Çalık, T., & Yılmaz, Ü. (2018). Üçüncü basamak bir çocuk hastanesindeki ketojenik diyet ekibinin ketojenik diyet tedavisi deneyimleri. *Journal of Dr. Behcet Uz Children's Hospital*, 8 (3), 175-183.
- Wells, J., Swaminathan, A., Paseka, J., & Hanson, C. (2020). Efficacy and Safety of a Ketogenic Diet in Children and Adolescents with Refractory Epilepsy-A Review. *Nutrients*, 12 (6), 1809.



Wheless, J. W. (2001). The ketogenic diet: an effective medical therapy with side effects. *Journal of child neurology*, 16 (9), 633-635.

Zhu, D., Wang, M., Wang, J., Yuan, J., Niu, G., Zhang, G., Sun, L., Xiong, H., Xie, M., & Zhao, Y. (2016). Ketogenic Diet Effects on Neuro Development of Children With Intractable Epilepsy: A prospective study. *Epilepsy Behavior*, 55, 87-91.

Extended Abstract

Epilepsy is a neurological disease that starts in infancy and can be seen in all age groups, characterized by seizures in which the neurons of the brain are discharged abnormally. It has a long treatment period, and needs to be treated with a multidisciplinary approach by healthcare professionals. Although it is a disease that requires observation, it greatly affects the quality of life with recurrent seizures, and its presence in approximately 65 million people in the world has increased its importance. The aim of the treatment of epilepsy, which affects a significant part of the world, is to reduce the frequency and severity of seizures, which significantly affect their quality of life, and even to take seizures under full control, if possible, to prevent damage to be caused by recurrent seizures in patients, and to support the patient group to perform their daily activities. While being treated with various antiepileptic drugs, 5-10% of them are considered as drug-resistant epilepsy (IDE) because they continue to have seizures that affect the body despite using at least two types of drugs. While surgical treatment may be an option for a certain part of the IDE group, specially designed ketogenic diet treatments (KDT) are applied for the patients in the remaining group. The main theme of KDTs is to mimic the metabolic state created by hunger in the body with high fat and low carbohydrates. Since the energy from carbohydrates in the diet is limited with this method, the body uses fats to meet its energy needs and more ketones are formed in the body than under normal conditions. It is thought that a mechanism of action caused by the ketones formed in the brain reduces seizures in patient groups. Different types of KDTs [classical ketogenic diet, medium chain fatty acids diet, modified Atkins ketogenic diet and low glycemic index diet] can be selected considering the patient's age, family status, severity of epilepsy. Studies show that treatment compliance increases when these diet models are made by considering the patient's lifestyle, socio-economic status and other factors. This review was conducted to review the effects of KD and its types on the frequency and severity of seizures in epilepsy patients.