

9. BÖLÜM

KETOJENİK DİYETİN KOMPLİKASYONLARI VE YAN ETKİLER

Serdar SARITAŞ¹

Klasik ketojenik diyet, yüksek yağ, yeterli protein ve kısıtlı karbonhidrat içeriği ile açlığı taklit eden ve ketozis oluşumuna dayalı bir diyet yöntemidir. Klasik ketojenik diyetle toplam günlük yiyecek miktarının miktar olarak dört birimi uzun zincirli yağ asitleri ve bir birimi protein ve karbonhidrattan oluşmaktadır (4:1 yağlılık oranlı ketojenik diyet). Bu şekilde uygulanan bir diyetle günlük kalori ihtiyacının %90'ı yağlardan karşılanmaktadır. Tedavi yanıtına göre diyet yağlılık oranı 4:1 ile 2:1 aralığında ayarlanabilir. Diyetle protein miktarı çocukluk çağının büyüme gereksinimlerini karşılayacak düzeyde tutulmaktadır. Karbonhidrat miktarı ise oldukça kısıtlıdır. Uzun zincirli yağ asitlerinden oluşan klasik ketojenik diyet tedavisinin yanında, orta zincirli yağ asitlerinden (MCT) oluşan ketojenik diyet ve Modifiye MCT diyeti diğer ketojenik diyet şekilleridir ve ketozis oluşumuna dayanmaktadır. Modifiye Atkins diyeti ve düşük glisemik indeks diyeti karbonhidrat içeriği azaltılmış ya da düşük glisemik indeksli karbonhidratlar içeren daha serbest diyet formlarıdır. Orta zincirli yağ asiti diyeti, uzun zincirli yağ asiti diyetine göre daha az miktarda yağ ile ketozis oluşturma imkanı sağlamaktadır. Bu diyet yönteminde günlük kalori ihtiyacının yaklaşık %60'ı yağlardan karşılanmaktadır. Böylece daha az miktarda yağ kullanımı çocuklarda büyüme gereksinimlerini karşılayabilmek için diyet içerisinde proteinlere yer açmaktadır. Bununla birlikte orta zincirli yağ asitlerinin tat ve içerik olarak gastrointestinal sistem tarafından kolay tolere edilememesi, boğazda yakıcı his etkisi nedeni ile modifiye MCT diyeti daha çok tercih edilmektedir. Modifiye MCT diyetinde orta zincirli yağ asitlerinin toplam kalori içerisindeki oranı %30'a azaltılmıştır. Orta ve uzun zincirli yağ asitleri bu diyet yönteminde birlikte kullanılmaktadır.^{1,2} Beynin enerji metabolizmasında bozukluğa yol açan glukoz transporter tip 1 eksikliği ve piruvat dehidrogenaz eksikliği tedavisinde ketojenik

¹ Uzm. Dr., Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Bölümü, drserdarsaritas@gmail.com

Hepatit

Ketojenik diyet uygulanan hastalarda, karnitin eksikliği ve yağ asitlerinin yetersiz oksidasyonunun hepatik disfonksiyona ve transaminaz yüksekliğine sebep olduğu düşünülmektedir.⁶ Literatürde ketojenik diyetle birlikte valproat kullanımı olan hastalarda vaka düzeyinde hepatik etkilenme bildirilmekle birlikte, ketojenik diyet ve valproat kullanımının değerlendirildiği çalışmalarda valproat kullanan ve kullanmayan hastalar arasında hepatik komplikasyonlar açısından fark olmadığı ve ketojenik diyetle birlikte valproat kullanımının güvenli olduğu bildirilmektedir.^{9,48,49} Ketojenik diyet alan hastaların erken ve geç dönem komplikasyonlarının incelendiği bir çalışmada hepatik disfonksiyon ve transaminaz yüksekliği, erken dönemde %2.3, geç dönemde % 5.4 oranında görülmüştür.⁶ Bu çalışmada tüm hastalara karnitin takviyesi verilmiş olması ve karnitin düzeylerinin normal olmasına rağmen hepatit gelişmiş olması, hepatit gelişiminin multifaktöriyel olduğunu düşündürmektedir.⁶ Ketojenik diyet alan hastaların izleminde viral enfeksiyonlar ile ilişkili geçici transaminaz yüksekliği ve hepatik etkilenme gözlenebilir. Viral enfeksiyonlar ile ilişkili etkilenmeler sıklıkla geçici olmakla birlikte, transaminaz yüksekliğinin sebat ettiği durumlarda karnitin eksikliği ile birlikte valproat kullanımının etkisi değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*. 2018;3:175-192.
2. deCampo DM, Kossoff EH. Ketogenic dietary therapies for epilepsy and beyond. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2019;22:264-268.
3. Stafstrom CE, Rho JM. The ketogenic diet as a treatment paradigm for diverse neurological disorders. *Front Pharmacol*. 2012;3:59.
4. Caraballo R, Vaccarezza M, Cersósimo R, et al. Long-term follow-up of the ketogenic diet for refractory epilepsy: multicenter Argentinean experience in 216 pediatric patients. *Seizure*. 2011;20:640-645.
5. Levy RG, Cooper PN, Giri P. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;3:CD001903.
6. Kang HC, Chung DE, Kim DW, et al. Early- and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia*. 2004;45:1116-1123.
7. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, et al. A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia*. 2009;50:1109-1117.
8. Bergqvist AG, Schall JI, Gallagher PR, et al. Fasting versus gradual initiation of the ketogenic diet: a prospective, randomized clinical trial of efficacy. *Epilepsia*. 2005;46:1810-1819.
9. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia*. 2009;50:304-317.
10. Lin A, Turner Z, Doerr SC, et al. Complications During Ketogenic Diet Initiation: Prevalence, Treatment, and Influence on Seizure Outcomes. *Pediatr Neurol*. 2017;68:35-39.

11. Hawkes CP, Levine MA. Ketotic hypercalcemia: a case series and description of a novel entity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1531-1536.
12. Hawkes CP, Roy SM, Dekelbab B, et al. Hypercalcemia in Children Using the Ketogenic Diet: A Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;30:dga759.
13. Takeoka M, Riviello JJ Jr, Pfeifer H, Thiele EA. Concomitant treatment with topiramate and ketogenic diet in pediatric epilepsy. *Epilepsia.* 2002;43:1072-1075.
14. Nizamuddin J, Turner Z, Rubenstein JE, Pyzik PL, Kossoff EH. Management and risk factors for dyslipidemia with the ketogenic diet. *J Child Neurol.* 2008;23:758-761.
15. Güzel O, Yılmaz U, Uysal U, Arslan N. The effect of olive oil-based ketogenic diet on serum lipid levels in epileptic children. *Neurol Sci.* 2016;37:465-470.
16. Liu YM, Lowe H, Zak MM, Kobayashi J, Chan VW, Donner EJ. Can children with hyperlipidemia receive ketogenic diet for medication-resistant epilepsy? *J Child Neurol.* 2013;28:479-483.
17. Joshi C, Stillman C, Criteser S, et al. Yield of laboratory testing in pediatric ketogenic diet patients: Critical assessment of abnormal results and impact on clinical care. *Epilepsy Res.* 2019;149:70-75.
18. Chin A. Copper Deficiency Anemia and Neutropenia Due to Ketogenic Diet. *Pediatrics.* 2018;141:e20173286.
19. Berry-Kravis E, Booth G, Sanchez AC, Woodbury-Kolb J. Carnitine levels and the ketogenic diet. *Epilepsia.* 2001;42:1445-1451.
20. Hug G, McGraw CA, Bates SR, Landrigan EA. Reduction of serum carnitine concentrations during anticonvulsant therapy with phenobarbital, valproic acid, phenytoin, and carbamazepine in children. *J Pediatr.* 1991;119:799-802.
21. Coppola G, Epifanio G, Auricchio G, Federico RR, Resicato G, Pascotto A. Plasma free carnitine in epilepsy children, adolescents and young adults treated with old and new antiepileptic drugs with or without ketogenic diet. *Brain Dev.* 2006;28:358-365.
22. Arslan N, Kose E, Guzel O. The Effect of Ketogenic Diet on Serum Selenium Levels in Patients with Intractable Epilepsy. *Biol Trace Elem Res.* 2017;178:1-6.
23. Bergqvist AG, Chee CM, Lutchka L, Rychik J, Stallings VA. Selenium deficiency associated with cardiomyopathy: a complication of the ketogenic diet. *Epilepsia.* 2003;44:618-620.
24. Christodoulides SS, Neal EG, Fitzsimmons G, et al. The effect of the classical and medium chain triglyceride ketogenic diet on vitamin and mineral levels. *J Hum Nutr Diet.* 2012;25:16-26.
25. Sirikonda NS, Patten WD, Phillips JR, Mullett CJ. Ketogenic diet: rapid onset of selenium deficiency-induced cardiac decompensation. *Pediatr Cardiol.* 2012;33:834-838.
26. Bank IM, Shemie SD, Rosenblatt B, Bernard C, Mackie AS. Sudden cardiac death in association with the ketogenic diet. *Pediatr Neurol.* 2008;39:429-431.
27. Houghton LA, Parnell WR, Thomson CD, Green TJ, Gibson RS. Serum Zinc Is a Major Predictor of Anemia and Mediates the Effect of Selenium on Hemoglobin in School-Aged Children in a Nationally Representative Survey in New Zealand. *J Nutr.* 2016;146:1670-1676.
28. Gashu D, Stoecker BJ, Bougma K, Adish A, Haki GD, Marquis GS. Stunting, selenium deficiency and anemia are associated with poor cognitive performance in preschool children from rural Ethiopia. *Nutr J.* 2016;15:38.
29. Williams S, Basualdo-Hammond C, Curtis R, Schuller R. Growth retardation in children with epilepsy on the ketogenic diet: a retrospective chart review. *J Am Diet Assoc.* 2002;102:405-407.
30. Ferraris C, Guglielmetti M, Pasca L, et al. Impact of the Ketogenic Diet on Linear Growth in Children: A Single-Center Retrospective Analysis of 34 Cases. *Nutrients.* 2019;11:1442.
31. Vining EP, Pyzik P, McGrogan J, et al. Growth of children on the ketogenic diet. *Dev Med Child Neurol.* 2002;44:796-802.
32. Spulber G, Spulber S, Hagenäs L, Amark P, Dahlin M. Growth dependence on insulin-like growth factor-1 during the ketogenic diet. *Epilepsia.* 2009;50:297-303.

33. Neal EG, Chaffe HM, Edwards N, Lawson MS, Schwartz RH, Cross JH. Growth of children on classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets. *Pediatrics*. 2008;122:e334-340.
34. McNally MA, Pyzik PL, Rubenstein JE, Hamdy RF, Kossoff EH. Empiric use of potassium citrate reduces kidney-stone incidence with the ketogenic diet. *Pediatrics*. 2009;124:e300-304.
35. Furth SL, Casey JC, Pyzik PL, et al. Risk factors for urolithiasis in children on the ketogenic diet. *Pediatr Nephrol*. 2000;15:125-128.
36. Paul E, Conant KD, Dunne IE, et al. Urolithiasis on the ketogenic diet with concurrent topiramate or zonisamide therapy. *Epilepsy Res*. 2010;90:151-156.
37. Draaisma JMT, Hampsink BM, Janssen M, van Houdt NBM, Linders ETAM, Willemsen MA. The Ketogenic Diet and Its Effect on Bone Mineral Density: A Retrospective Observational Cohort Study. *Neuropediatrics*. 2019;50:353-358.
38. Bergqvist AG, Schall JI, Stallings VA, Zemel BS. Progressive bone mineral content loss in children with intractable epilepsy treated with the ketogenic diet. *Am J Clin Nutr*. 2008;88:1678-1684.
39. Bergqvist AG, Schall JI, Stallings VA, Zemel BS. Progressive bone mineral content loss in children with intractable epilepsy treated with the ketogenic diet. *Am J Clin Nutr*. 2008;88:1678-1684.
40. Simm PJ, Bicknell-Royle J, Lawrie J, et al. The effect of the ketogenic diet on the developing skeleton. *Epilepsy Res*. 2017;136:62-66.
41. Sudhakaran S, Yazdani L, Wheelan KR, Rao PK. The ketogenic diet and the QT interval. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2019;33:77-79.
42. Doksöz Ö, Güzel O, Yılmaz Ü, Işgüder R, Çeleğin K, Meşe T. Dispersion durations of P-wave and QT interval in children treated with a ketogenic diet. *Pediatr Neurol*. 2014;50:343-346.
43. Özdemir R, Güzel O, Küçük M, et al. The Impact of 3:1 Ketogenic Diet on Cardiac Repolarization Changes in Children with Refractory Seizures: A Prospective Follow-Up Study. *Neuropediatrics*. 2016;47:157-161.
44. Özdemir R, Güzel O, Küçük M, et al. The Impact of 3:1 Ketogenic Diet on Cardiac Repolarization Changes in Children with Refractory Seizures: A Prospective Follow-Up Study. *Neuropediatrics*. 2016;47:157-161.
45. Coppola G, Natale F, Torino A, et al. The impact of the ketogenic diet on arterial morphology and endothelial function in children and young adults with epilepsy: a case-control study. *Seizure*. 2014;23:260-265.
46. Kapetanakis M, Liuba P, Odermarsky M, Lundgren J, Hallböök T. Effects of ketogenic diet on vascular function. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014;18:489-494.
47. Stewart WA, Gordon K, Camfield P. Acute pancreatitis causing death in a child on the ketogenic diet. *J Child Neurol*. 2001;16:682.
48. Lyczkowski DA, Pfeifer HH, Ghosh S, Thiele EA. Safety and tolerability of the ketogenic diet in pediatric epilepsy: effects of valproate combination therapy. *Epilepsia*. 2005;46:1533-1538.
49. Stevens CE, Turner Z, Kossoff EH. Hepatic Dysfunction as a Complication of Combined Valproate and Ketogenic Diet. *Pediatr Neurol*. 2016;54:82-84.