

T.C.
İSTANBUL OKAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ
BESLENME VE DİYETETİK ANA BİLİM DALI
BESLENME VE DİYETETİK PROGRAMI

Hayriye YILDIRIM

KETOJENİK DİYET TEDAVİSİ UYGULANAN
EPİLEPSİLİ PEDİATRİK HASTALARIN İDRAR, KAN ve
NEFES KETON ÖLÇÜMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

DANIŞMAN
Prof. Dr. M. Emel ALPHAN

İSTANBUL, Mayıs 2024

T.C.
İSTANBUL OKAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ
BESLENME VE DİYETETİK ANA BİLİM DALI
BESLENME VE DİYETETİK PROGRAMI

Hayriye YILDIRIM
(184502005)

KETOJENİK DİYET TEDAVİSİ UYGULANAN
EPİLEPSİLİ PEDIATRİK HASTALARIN İDRAR, KAN ve
NEFES KETON ÖLÇÜMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

DANIŞMAN
Prof. Dr. M. Emel ALPHAN

İSTANBUL, Mayıs 2024

**T.C.
İSTANBUL OKAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

**DOKTORA TEZİ
BESLENME VE DİYETETİK ANA BİLİM DALI
BESLENME VE DİYETETİK BÖLÜMÜ**

Hayriye YILDIRIM

(184502005)

**KETOJENİK DİYET TEDAVİSİ UYGULANAN EPİLEPSİLİ
PEDIATRİK HASTALARIN İDRAR KAN VE NEFES KETON
ÖLÇÜMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Tezin Enstitüye Teslim Edildiği Tarih :
Tezin Savunulduğu Tarih : 29.05.2024

Tez Danışmanı : Prof. Dr. M. Emel ALPHAN

Diğer Jüri Üyeleri : Doç. Dr. Hülya YILMAZ ÖNAL

Doç. Dr. Burcu ATEŞ ÖZCAN

Dr. Öğr. Üyesi Funda ŞENSOY

Dr. Öğr. Üyesi Pınar HAMURCU

İSTANBUL, Mayıs 2024

ÖNSÖZ

Doktora eğitimim boyunca manevi ve bilimsel desteğini esirgemeyen, tez çalışmamın her aşamasında yol gösteren ve sonsuz hoşgörü sağlayarak danışmanlığımı üstlenen Atlas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölüm Başkanı değerli hocam Prof. Dr. M. Emel ALPHAN'a en içten teşekkürü borç bilirim.

Akademik eğitimimde değerli bilgilerinden yararlandığım, desteklerini yakınımnda hissettiren kıymetli tez izleme komite üyelerim sayın Doç. Dr. Burcu ATEŞ ÖZCAN'a ve Doç. Dr. Hülya YILMAZ ÖNAL'a,

Her zaman koşulsuz desteklerini sunan Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'ndan çocuk nöroloji uzmanı sayın Uz. Dr. Gülten ÖZTÜRK başta olmak üzere Ketojenik Diyet Polikliniği'ne emek veren tüm değerli çalışma arkadaşlarıma,

Değerli akademisyen arkadaşım Dr. Öğr. Üyesi Ayşe Betül DEMİRBAŞ'a,

Ve çok kıymetli çocuklarım,

Yaptığım ve yapacağım bütün çalışmaların hayatlarına etki etmesi için ve onlara güzel bir örnek olabilmek için çaba sarf ettiğim, varlıkları ile her zaman mutluluk duyduğum, bana daima inanan ve destek olarak güç veren kıymetli evlatlarım Emre ile Can Karar'a, Yol arkadaşım, beraber el ele yürümekten keyif aldığım sevgili eşime...

Minnetlerimi sunarım.

Mayıs, 2024

Hayriye YILDIRIM

İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA NO</u>
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
ÖZET	vii
SUMMARY	ix
SEMBOLLER.....	xi
KISALTMALAR.....	xiii
ŞEKİL LİSTESİ	xvi
TABLO LİSTESİ.....	xvii
BÖLÜM 1 GİRİŞ ve AMAÇ	1
BÖLÜM 2 GENEL BİLGİLER	3
2.1 ÇOCUKLUK ÇAĞI EPİLEPSİLERİ	3
2.2 KETOJENİK DİYET TEDAVİSİ	4
2.2.1. Ketojenik Diyetin Tanımı ve Çeşitleri	4
2.2.2. Ketojenik Diyet Tedavisinin Tarihsel Gelişimi	7
2.2.3. Ketojenik Diyet Tedavisi Yönetimi	8
2.2.3.1. Ketojenik Diyet Etki Mekanizmaları.....	8
2.2.3.2. Ketojenik Diyet Endikasyonları ve Kontrendikasyonları.....	10
2.2.3.3. Ketojenik Diyet Komplikasyonları ve Yan Etkileri	11
2.2.3.4. Ketojenik Diyet Tedavisinde Diyetisyenin Rolü	12
2.2.3.5. Ketojenik Diyete Başlanması ve Sonlandırılması.....	13

2.3. ÇOCUKLUK ÇAĞI EPİLEPSİ TEDAVİSİNDE KETOJENİK DİYET	
UYGULAMALARI ve ETKİNLİĞİ	15
2.3.1. Ketojenik Diyetin Terapötik Etkileri.....	15
2.3.2. Keton Cisimlerinin Metabolizması.....	15
2.3.2.1. Keton Cisimleri.....	15
2.3.2.2. Ketogenez	17
2.3.2.3. Ketoliz	18
2.3.3. Ketojenik Diyet Menü Planlamasında Kullanılan Bilgisayar	
Programları	18
2.3.4. Keton Tayin Yöntemleri.....	20
2.3.4.1. Parmak Ucu Kanı Yöntemi İle Keton Tespiti.....	20
2.3.4.2. İdrarda Keton Tespiti	22
2.3.4.3. Taşınabilir Nefes Ölçüm Cihazlarının Ketojenik Diyetinde Kullanımı	26
BÖLÜM 3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. ARAŞTIRMANIN AMACI VE TİPİ.....	30
3.2. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI	30
3.3. ARAŞTIRMANIN EVREN VE ÖRNEKLEMİ.....	30
3.4. ARAŞTIRMADAKİ VERİ TOPLAMA ARAÇLARI VE ANALİZ	
YÖNTEMİ	33
3.4.1. Araştırma Verilerinin Toplanması	33
3.4.2. Etik Kurul ve Kurum İzinleri.....	37
3.4.3. Hasta Bilgi Formu.....	38
3.4.3.1. Kişisel Bilgiler ve Antropometrik Ölçümler	38
3.4.3.2. Hasta Değerlendirme ve Sağlık Durumu	39

3.4.4. Biyokimyasal Verilerin Alınması	39
3.4.5. Üç Günlük Besin Tüketim Kaydı	43
3.4.6. Araştırma Ön Denemesi	44
3.4.7. Ketojenik Diyet Tedavisinin Uygulanması ve Diyetin İzlemi	45
3.5. ARAŞTIRMANIN KISITLILIKLARI.....	50
3.6. ARAŞTIRMANIN GÜÇLÜ YÖNLERİ	50
3.7. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ	51
3.8. BULGULAR.....	52
3.9. TARTIŞMA.....	67
BÖLÜM SON. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	80
ÖNERİLER.....	82
KAYNAKLAR.....	83
EKLER	98
EK A ETİK KURUL ONAY FORMU	98
EK B HASTANE İZİN FORMU	99
EK C ANA BİLİM DALI ONAY FORMU	100
EK D HASTA ONAM FORMU (EBEVEYNE YÖNELİK).....	101
EK E ÇOCUK HASTALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (KATILIMCIYA YÖNELİK).....	104
EK F HASTA BİLGİ FORMU	106
EK G 3 GÜNLÜK BESİN TÜKETİM KAYDI.....	109
EK H HASTA TAKİP FORMU	110
EK I FARKLI ORANLARDA ÖRNEK KETOJENİK DİYETLER	111
EK J KETOJENİK DİYET MALZEME LİSTESİ.....	113

EK K KETOJENİK DİYET YÖNETİM KİTAPÇIĞI.....	114
EK L KETOJENİK DİYET KONTROL REHBERİ.....	118



ÖZET

KETOJENİK DİYET TEDAVİSİ UYGULANAN EPİLEPSİLİ PEDIATRİK HASTALARIN İDRAR, KAN ve NEFES KETON ÖLÇÜMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Bu araştırma, ketojenik diyet tedavisi alan pediatrik epilepsili hastalara uygulanan tıbbi beslenme tedavisinin etkinliğini kan, idrar ve nefes parametrelerini ölçerek değerlendirmek ve birbirleri arasındaki korelasyonu görmek amacıyla gerçekleştirilmiş deneysel müdahale çalışmasıdır.

Araştırma 01/04/2022-28/12/2022 tarihleri arasında İstanbul İli Pendik İlçesi'nde Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ketojenik Diyet Polikliniği'ne gelen %66,7'i erkek ve %33,3'si kız olmak üzere toplam 9 pediatrik epilepsili hasta ile yürütülmüştür. Katılımcıların yaş ortalamaları $8,00 \pm 2,83$ yıldır.

Hastalara ve ebeveynlerine gönüllü onam formu doldurulduktan sonra genel bilgiler formu ve hasta değerlendirme anketi uygulanmış, antropometrik ve biyokimyasal ölçümlere dayanılarak tıbbi beslenme tedavisi planlanmıştır. Ayrıca hastalardan her gün olacak şekilde kan, idrar ve nefes test sonuçları ile açlık kan glukozu bulguları alınarak bu veriler arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Katılımcıların 30 günlük ölçümleri sonucunda hesaplanan ortalama Beta-hidroksibütirik asit (BHBA) değeri $3,30 \pm 0,35$ mmol/L, idrardaki asetoasetik asit (AcAcA) seviyesi $33,39 \pm 8,01$ mmol/L, nefesten ölçülen aseton seviyesi $0,23 \pm 0,02$ mmol/L ve Açlık Kan Şekeri ortalaması (AKŞ) $84,02 \pm 3,21$ mg/dL olup, haftalar ilerledikçe ortalamaların arttığı ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur.

Ketojenik diyet uygulanan süre boyunca idrar AcAcA ve aseton seviyeleri arasında pozitif yönde kuvvetli düzeyde ve anlamlı bir korelasyon saptandı ($r=0,701$; $p<0,05$). Buna göre ketojenik diyet uygulandığı sürece idrardaki keton seviyesi arttıkça nefesteki aseton seviyesi de artmaktadır.

Sonuç olarak; ketojenik diyet tedavisi alan hastalarda diyetin uygulanırılığını değerlendirmek için kan, idrar ve nefeste keton değerlerinin ölçölmesi ve non-invaziv bir yöntem olan nefeste aseton değerlerinin izlemde kullanılabilirliği bu çalışmada ortaya konmuştur. İdrar ve nefes keton ölçümleri birbirleri yerine kullanılabilircek alternatif seçenekler olup, kan keton ölçümlerini destekleyici yöntemler olarak kullanılabilir. Uygun biyobelirteerle ketozun izlenmesi konusunda daha geniş kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Ketojenik Diyet Tedavisi, Epilepsi, Keton, Aseton, Asetoasetik Asit, Beta- Hidroksibütirik Asit, Açlık Kan Glukozu

SUMMARY

COMPARISON OF URINE, BLOOD AND BREATH KETONE MEASUREMENTS OF PEDIATRIC PATIENTS WITH EPILEPSY ON KETOGENIC DIET THERAPY

This research is an experimental intervention study conducted to evaluate the effectiveness of medical nutrition therapy applied to pediatric epilepsy patients receiving ketogenic diet treatment by measuring blood, urine and breathing parameters and to see the correlation between each other.

The research included 66.7% males and 33.3% females who came to Marmara University Pendik Training and Research Hospital Ketogenic Diet Polyclinic in Pendik District of Istanbul Province between 01/04/2022-28/12/2022. It was conducted with a total of 9 pediatric epilepsy patients. The mean age of the participants is 8 ± 2.83 years. After filling out the voluntary consent form, a general information form and a patient assessment questionnaire were applied to the patients and their parents, and medical nutrition treatment was planned based on anthropometric and biochemical measurements. In addition, blood, urine and breath test results and fasting blood glucose findings were taken from the patients every day and the relationship between these data was evaluated.

The mean Beta-hydroxybutyric acid (BHBA) value calculated as a result of the 30-day measurements of the participants is 3.30 ± 0.35 mmol/L, the mean acetoacetic acid (AcAcA) level in the urine is 33.39 ± 8.01 mmol/L, the mean acetone level measured in the breath is 0.23 ± 0.02 mmol/L and mean fasting blood glucose (FBG) was 84.02 ± 3.21 mg/dL. According to the results of variance analysis of the participating children; BHBA level ($F=50.82$; $p<0.05$), urine ketone level ($F=30.1$; $p<0.05$) and breath acetone level ($F=56.81$; $p<0.05$) It was found that the averages increased as the weeks progressed and this increase was statistically significantly for all parameters ($p<0.05$).

A strong and significant positive correlation was detected between AcAcA and acetone levels during the period of ketogenic diet ($r=0.701$; $p<0.05$). Accordingly, as long as the ketogenic diet is followed, as the ketone level in the urine increases, the acetone level in the breath also increases.

In conclusion; In order to evaluate the applicability of the diet in patients receiving ketogenic diet treatment, measuring ketone body values in blood, urine and breath and using breath acetone values, which is a non-invasive method, in monitoring are of great importance in diet management. Urine and breath ketone measurements are alternative options that can be used interchangeably and can be used as supportive methods for blood ketone measurements. More extensive research is needed on monitoring ketosis with appropriate biomarkers.

Keywords: Ketogenic Diet Threatment, Epilepsy, Ketone, Acetone, Asetoasetic Acid, Beta- Hydroxybutyric Acid, Fasting Blood Glucose

SEMBOLLER

Ca	: Kalsiyum
Cl	: Klor
cm	: Santimetre
Fe	: Demir
g	: Gram
HCO₃	: Bikarbonat
K	: Potasyum
kcal	: Kilokalori
kg	: Kilogram
Mg	: Magnezyum
mg	: Miligram
mg/dL	: Miligram / desilitre
Mmol/L	: Milimol / Litre
m/s	: Metre/Saniye
N	: Azot
Na	: Sodyum
P	: Fosfor
ppb	: Milyarda bir
ppm	: Milyonda bir
ppt	: Trilyonda bir
(ρ)	: rho katsayısı (Spearman)
r	: Korelasyon Katsayısı
R²	: Determinasyon katsayısı
Se	: Selenyum
U/L	: Uluslararası Birim

X±SS	: Ortalama ± Standart Sapma
Zn	: Çinko
η^2	: Partial eta squared (kısmi eta kare)
μg	: Microgram
μ	: Medyan (ortanca)



KISALTMALAR

AcAcA	: Asetoasetik Asit
AEİ	: Antiepileptik İlaç
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ALP	: Alkalen Fosfataz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATP	: Adenozin Trifosfat
BAA	: Breath Aceton Analyzer
BİL	: Bilurubin
BKİ	: Beden Kütle İndeksi
BMH	: Bazal Metabolizma Hızı
BLO	: Kan
BT / CT	: Bilgisayarlı Tomografi
BHBA/ β-OHB	: Beta-Hidroksibütirik Asit
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BrAce	: Nefes Asetonu
BUN	: Blood Urea Nitrogen (Kan Üre Nitrojeni)
CoA	: Koenzim A
CRP	: C-Reaktif Protein
CSE	: Konvulsif Status Epileptikus
ÇDYA	: Çoklu Doymamış Yağ Asidi
DEXA	: Dual Enerji X-Ray Absorpsiyometri
DGIT	: Düşük Glisemik İndeks Tedavisi
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
DM	: Diabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DYA	: Doymuş Yağ Asidi
EEG	: Elektroensefalografi
EKG	: Elektrokardiyografi

EMG	: Elektromyografi
GABA	: Gama Aminobütirik Asit
GDP	: Glikoz Yıkım Ürünleri
GGT	: Gama Glutamil Transpeptidaz
GLU	: Glukoz / Glikoz
GLUT-1	: Glukoz Transport Tip 1
GSH-Px	: Glutatyon Peroksidaz
HDL-K	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HG	: Hiperemesis Gravidarum
HP	: Helicobakter Piloni
IKDSG	: Uluslararası Ketojenik Diyet Çalışma Grubu
ILAE	: Epileptik Sendromların Uluslararası Sınıflandırılması
IR	: İnsülin Direnci
KD	: Ketojenik Diyet
KDT	: Ketojenik Diyet Tedavisi
KET	: Keton
KH	: Karbonhidrat
KKD	: Klasik Ketojenik Diyet
KTBT	: Ketojenik Tıbbi Beslenme Tedavisi
KVH	: Kardiyovasküler Hastalıklar
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LDL-K	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LEU	: Lökosit
MAD	: Modifiye Atkins Diyeti
MCT	: Orta Zincirli Yağ Asiti
M.Ö.	: Milattan Önce
MR	: Manyetik Rezonans
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NG	: Nasogastrik
NHANES	: Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Taraması

OZTD	: Orta Zincirli Trigliserit Diyeti
PAL	: Fiziksel Aktivite Katsayısı
PEG	: Percutan Endoskopik Gastrostomi
pH	: Hidrojen İyon Konsantrasyonu / Potentia Hydrogenii
PDHD	: Pirüvat Dehidrogenaz Eksikliği
PRO	: Protein
RSE	: Dirençli/Refrakter Status Epileptikus
SG	: Özgül Ağırlık / Specific Gravity
SYA	: Serbest Yağ Asidi
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences yazılımı
TBT	: Tıbbi Beslenme Tedavisi
TCA Siklusu	: Krebs/Sitrik Asit Döngüsü
TDYA	: Tekli Doymamış Yağ Asidi
TG	: Trigliserit
TK	: Total Kolesterol
TÜBER	: Türkiye Beslenme Rehberi
TÜRKOMP	: Ulusal Gıda Kompozisyon Veri Tabanı
URO	: Ürobilinojen
USG	: Ultrasonografi
VOC	: Volatile Organic Compound/ Uçucu Organik Bileşik

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>SAYFA NO</u>
Şekil 2.1 Klasik Ketojenik Diyet Makro Besin Öğeleri Bileşimi.....	5
Şekil 2.2 1931-2024 Yılları Arası Ketojenik Diyet Yayın Sonuçları.....	8
Şekil 2.3 Krebs Döngüsü ve Keton Oluşumu.....	9
Şekil 2.4 Basitleştirilmiş Ketogenez ve Ketoliz Şeması.....	18
Şekil 2.5 İdrarın Kimyasal Analizi İçin Kullanılan Ayıraç Şerit Görüntüsü...	24
Şekil 2.6 İdrar Test Stripsi Kullanım ve Uygulama Önerisi.....	25
Şekil 3.1 Örneklem Akış Diyagramı.....	32
Şekil 3.2 Konsültasyonla Refere Edilen Hastaların Diyetle Başlama Sürecinin Şematize Edilmesi.....	37
Şekil 3.3 Türk Çocuğu Boy ve Ağırlık Büyüme Eğrisi.....	39
Şekil 3.4 Keton Test Kiti Görseli.....	43
Şekil 3.5 Çalışma Dizaynı.....	49

TABLO LİSTESİ

SAYFA NO

Tablo 2.1 Temel Ketojenik Diyet Türlerinin Kompozisyonu	4
Tablo 2.2 Günlük 1500 kkal Enerji İçeren KKD Uygulamalarının Karşılaştırılması.6	
Tablo 2.3 Ketojenik Diyet Tedavisi Çeşitlerinin Özellikleri.....7	
Tablo 2.4 KD'nin Epilepside Nöbetleri Önlemedeki Olası Mekanizmaları.....9	
Tablo 2.5 Ketojenik Diyet Kesin, Rölatif ve Kontrendikasyonları.....10	
Tablo 2.6 Ketojenik Diyet Tedavisinin Akut ve Kronik Dönemde Potansiyel Yan Etkileri.....12	
Tablo 2.7 Ketojenik Diyet Tedavisine Başlanırken Yapılacak Değerlendirmeler.....13	
Tablo 2.8 Keton İzlemi İçin Önerilen Farklı Yöntemlerin Temel Özellikleri.....21	
Tablo 3.1 Yaşa Göre Enerji ve Protein Gereksinimi Hesaplama Tablosu.....35	
Tablo 3.2 Cinsiyete Göre Aktivite Seviyesi Hesaplama Tablosu.....35	
Tablo 3.3 Holliday-Segal Yöntemine Göre Sıvı Gereksinimi Hesaplama Tablosu..36	
Tablo 3.4 Pediatrik Bireyler için Bazı Laboratuvar Bulgularının Referans Değerler.....40	
Tablo 3.5 İdrar Kiti Performans Özelliği ve Okuma Zamanı.....42	
Tablo 3.6 Örnek Ketojenik Menü.....48	
Tablo 3.7 Örnek Ketojenik Menü 1 porsiyonu Enerji ve Besin Ögesi İçeriği.....48	
Tablo 3.8 Katılımcılara Ait Genel Bilgiler	52
Tablo 3.9 Katılımcıların Klinik Verileri.....54	

Tablo 3.10 Katılımcıların Antropometrik Ölçümleri.....	55
Tablo 3.11 Katılımcıların Epilepsi Hastalığına İlişkin Bulguları.....	55
Tablo 3.12 Katılımcıların BHBA, AcAcA, Aseton ve AKŞ Seviyelerinin Tanımlayıcı İstatistikleri.....	55
Tablo 3.13 Katılımcıların BHBA, AcAcA, Aseton ve AKŞ Seviyelerinin Zamana Göre Değişimi.....	57
Tablo 3.14 Katılımcıların BHBA, AcAcA, Aseton ve AKŞ Seviyelerinin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması.....	58
Tablo 3.15 Katılımcıların BHBA, AcAcA, Aseton ve AKŞ Seviyelerinin Ailenin Ketojenik Diyet Bilgi Durumuna Göre Karşılaştırılması.....	59
Tablo 3.16 Katılımcıların BHBA, AcAcA, Aseton ve AKŞ Seviyelerinin Ailedeki Epilepsi Öyküsüne Göre Karşılaştırılması.....	59
Tablo 3.17 Katılımcıların BHBA, AcAcA, Aseton ve AKŞ Seviyelerinin Birinci Derece Akrabalarında Ketojenik Diyet Uygulayan Olup Olmamasına Göre Karşılaştırılması.....	60
Tablo 3.18 Katılımcıların BHBA, AcAcA, Aseton ve AKŞ Seviyelerinin İştah Durumuna Göre Karşılaştırılması.....	60
Tablo 3.19 Katılımcıların BHBA, AcAcA, Aseton ve AKŞ Seviyelerinin Aile Eğitim Durumuna Göre Karşılaştırılması.....	61
Tablo 3.20 Katılımcıların BHBA, AcAcA, Aseton ve AKŞ Seviyelerinin Nöbet Sıklığına Göre Karşılaştırılması.....	61
Tablo 3.21 Katılımcıların BHBA, AcAcA, Aseton ve AKŞ Seviyeleri Ortalamalarının Aylık Korelasyon Analizi	62
Tablo 3.22 Katılımcıların AcAcA Seviyesi ve AKŞ Arasındaki Regresyon.....	63
Tablo 3.23 Katılımcıların Diyet Müdahalesi Öncesi ve Sonrası Besin Tüketim Kaydının Değerlendirilmesi.....	65
Tablo 3.24 Katılımcıların Diyet Müdahalesi Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Sonuçların Değerlendirilmesi.....	66

BÖLÜM 1 GİRİŞ ve AMAÇ

Epilepsi; nöbetlere neden olan sürekli bir eğilim ile nörobiyolojik ve bilişsel sorunlarla karakterize beyin patolojisinin yanı sıra, her yaşta görülebilen ve insanlığın başlangıcından beri var olduğu düşünülen kronik bir hastalıktır (1,2). Bu nedenle tedavisi uzun süreli ve maliyetli olmakta; ebeveynler ve hasta çocuklar için bu süreç zorlayıcı olmaktadır (3,4).

Dirençli epilepsi ise, nöbet türüne uygun olarak uygulanan en az 2 antiepileptik ilacın (AEİ) süre ve dozaj olarak yeterince kullanılmasına karşın nöbetlerin engellenememesi şeklinde tanımlanır (5,6). Epilepsi farmakolojisinde kullanılan majör ilaçlar fenobarbitol, fenitoin, karbamazepin ve valproik asittir. AEİ ile epilepsi tedavisinde hastaların 2/3'ünde nöbet kontrolü sağlanabilmektedir (4). Bu ilaçların kullanımı ile nöbet kontrolü sağlanamayan uygun hastalarda ise epileptik fokusun çıkarılmasına yönelik cerrahi yöntemler veya ketojenik diyet tedavisi (KDT) uygulanmaktadır. KDT ilaçlara dirençli epilepsilerde uygulanan tıbbi bir tedavi seçeneğidir (7,8).

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 (9). KD, epilepsi tedavisi için uzun süredir oldukça başarılı bir diyet yaklaşımı olarak öne çıkmaktadır (10-12).

Son dönemlerde KD etkinliğinin değerlendirilmesi için keton seviyesinin ortaya konmasını amaçlayan güncel çalışmalar mevcuttur (9,11-13). KD mekanizması, takibi ve etkinliğine yönelik çalışmalar dünyadaki birçok araştırmacının olduğu gibi bizim de ilgimizi çekmektedir (14,15).

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ketojenik Diyet Polikliniği'nde diyet terapileri özellikle epileptik nöbet kontrolü için çocuk nöroloji hasta grubunda sıkça uygulanmaktadır. Tez çalışması planlanırken AEİ ile nöbet kontrolü sağlanamayan hastalara uygulanan KD etkinliği ile idrar AcAcA, nefes aseton ölçümü ve kan BHBA değerlerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmada KD uygulanan hastalarda kan, idrar ve nefeste keton cisimciği değerlerinin ölçülerek karşılaştırılması yöntemi üzerinde çalışılmıştır. KDT alan hastalarda diyetin uygulanırılığını değerlendirmek için keton cisimciği seviyelerinin ölçülmesi, karşılaştırılması ve non-invaziv bir yöntem olan nefes ölçüm yönteminin KD’de kullanım alanının saptanması hedeflenmiştir.

Yapılan literatür taraması sonuçlarına göre; pediatrik hasta grubunda nefes aseton ölçüm yöntemlerinin etkinliğinin incelenmediği tespit edilmiştir. 18 yaş altı grupta çalışmak araştırmanın orijinalitesini oluşturmaktadır(5-9,11-15).

Ketojenik diyet uygulamaları ve izlemi için pediatrik gruplar üzerinde ölçüm yöntemlerinin etkinliğinin incelenmesi ve ölçüm yöntemi olarak kullanılan 3 parametrenin (kan, idrar, nefes) bir arada kıyaslanmasının yapılması çalışmanın öznel yönüdür.

Ketojenik diyetin uzun süreli keton seviyesi takibi gerektirmesi ve parmak ucu kan alımının sık kullanılmasının komplikasyon geliştirebilen bir yöntem olması nedeniyle ilgili tez çalışmasında; parmak ucuna alternatif testlere dikkat çekilmek istenmiştir. Diyet tedavisi sürecinde keton seviyelerinin nefes analiz cihazı, idrar testi ve kan testi ile tespitinin ne ölçüde yapılabildiği, tedavide standart kullanılmakta olan ölçüm yöntemlerinin yanı sıra nefes analiz yönteminin etkinliği değerlendirilmiştir. Kan testi alımının zaman zaman zorlayıcı olabildiği pediatrik hasta grubunda parmak ucundan yapılan keton ölçümüne kıyasla nefes ölçüm yöntemi ile girişimsel olmayan, ağrısız bir yöntemin yararlılığının gösterilmesi son derece önemli bir konudur.

Çalışmadan elde edilen verilerle hastaların KDT süresince keton düzeylerinin farklı metotlarla saptanmasının hasta takibindeki öneminin vurgulanması, bu değişiklikler üzerine diyetin etkisinin belirlenmesi ve böylece diyet tedavisinin yönetimi hedeflenmiştir.

BÖLÜM 2 GENEL BİLGİLER

2.1. ÇOCUKLUK ÇAĞI EPİLEPSİLERİ

Epilepsi; kortikal nöronlarda aşırı ve anormal, hipersenkron, nöroelektriksel ve ani salınım sonucu oluşan, istemsiz, kontrolsüz, tekrarlayıcı ve tanımlanabilen bir olayla tetiklenmemiş nöbetler ile karakterize kronik bir hastalıktır (6,7,16).

Hastalığın kliniği; istemsiz ve ani motor hareketler, duyu bozukluğu ve/veya kişinin kontrolü altında olmayan koordinesiz otomatizmalar ile kendini gösteren, uzun süreli ilaç kullanımını gerektiren ve bilinç değişikliğine ek tekrarlayan nöbetlerle karakterizedir (10). Pediatrik epilepsilerin etiyolojisinde doğumsal metabolik hastalıklar ve anomaliler, genetik yatkınlık, erken doğum ya da doğum öncesi, sırası ve sonrasındaki hipoksik olaylar, serebrovasküler hastalıklar, merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonları, nörodejeneratif hastalıklar, travma benzeri çok sayıda etken neden olarak gösterilebilir (17).

Çocukluk çağının en sık görülen kronik hastalıklarından biri epilepsidir (18). Nöbet türlerinin sınıflandırılarak tanımlanmaya başlanması ile birlikte, epilepsiye sebep gösterilebilecek faktörler ve epilepsi nöbetinin tekrarlarının engellenebilmesi ile ilgili farklı yaklaşımlar gündeme gelmektedir. İlk kez geçirilen afebril konvülziyonlar epilepsilerden ayrı tutularak kendi içinde sınıflandırılmakta, iki veya daha fazla sayıda nöbet geçirilmesi durumunda tanı epilepsi olarak kabul edilmektedir (17,19). Toplumda, %4-10 çocuk epileptik olsun veya olmasın 16 yaş öncesi yaşamının herhangi bir döneminde nöbet geçirebilmektedir (20). Bu hiç de az bir oran değildir. Çoğu insanın ömründe 1 kez nöbet geçirme ihtimali mevcuttur. Ancak her nöbet epilepsi değildir. Dünya geneli toplam 197 prevelans ve 48 insidans çalışmasının incelendiği bir sistematik derlemede epilepsinin kümülatif insidansının 100.000’de 67,77 olduğu ifade edilmektedir (21). Pediatrik epilepsili 407 hastanın 9,6 yıl boyunca incelendiği prospektif bir klinik çalışmada çocukluk çağındaki ilk nöbet tekrarından sonraki çoklu tekrarlama riski değerlendirilmiş sonuç olarak iki nöbetin epilepsi tanımı için yeterli bir epidemiyolojik kriter olduğu belirtilmiştir (22). Ayrıca yaşamında ilk kez non-febril nöbet geçiren hastaların en az yarısında nöbet bir daha tekrarlanmayacağı öngörüsüyle ilk nöbet ardından antiepileptik ajanlara genellikle ihtiyaç duyulmamaktadır.

Çocukluk çağı dirençli epilepsisi için risk faktörlerini; nöromotor gelişim geriliğinin olması, başvuru esnasında sık nöbet geçirilmesi (her gün), 1. nöbetin 1 yaş altında görülmesi, hidrosefali, mikrosefali, serebral palsy ve mental retardasyon varlığı, en az 2 status epileptikus öyküsünün olması olarak belirleyen çalışmalar mevcuttur (4,23).

2.2. KETOJENİK DİYET TEDAVİSİ

2.2.1. Ketojenik Diyetin Tanımı ve Çeşitleri

Ketojenik Diyet, epilepsi tedavisine yönelik yeterli protein, yüksek yağ ve düşük karbonhidrat (KH) rejimidir (24). Vücutta enerji kaynağı olarak glikozun değil, yağların parçalanmasıyla oluşan keton cisimlerinin kullanılmasını içeren diyetin amacı; rölatif hipoglisemi ile vücutta oluşan ketonların artırılmasını ve bu ketonların beyin tarafından ana enerji kaynağı olarak kullanılmasını sağlamaktır (7,24,25).

Temel olarak Düşük Glisemik İndeks Tedavisi (DGIT), Modifiye Atkins Diyeti (MAD), Orta Zincirli Trigliserit Diyeti (OZTD) ve Klasik Ketojenik Diyet (KKD) olarak bilinen ve bazı farklılıkları bulunan çeşitli KD türleri vardır (25-27). Tablo 2.1’de temel ketojenik diyet türlerinin makro besin ögesi kompozisyonu verilmiştir.

Tablo 2.1 Temel Ketojenik Diyet Türlerinin Kompozisyonu (19,25,27)

KETOJENİK DİYET	YAĞ		PROTEİN		KARBONHİDRAT	
	Gram	% Enerji	Gram	% Enerji	Gram	% Enerji
KKD	100	90	17	7	8	3
OZTD	78	70	25	10	50	20
MAD	70	70	60	25	10	5
DGİT	60	45	40	28)	40	27

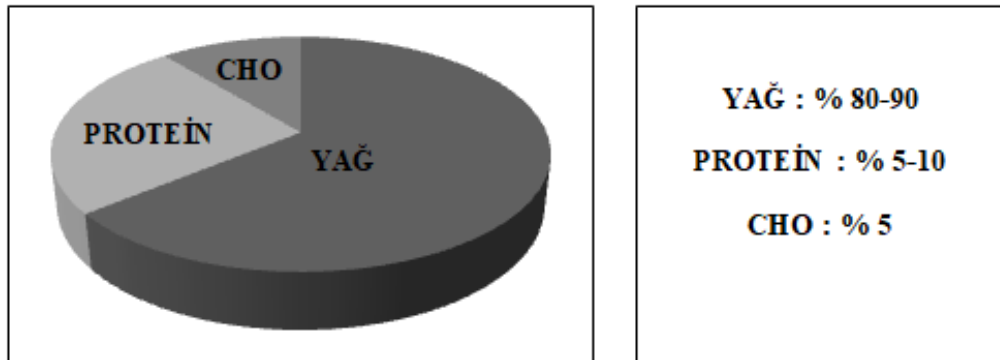
KKD: Klasik Ketojenik Diyet, OZTD: Orta Zincirli Trigliserit Diyeti, MAD: Modifiye Atkins Diyeti, DGİT: Düşük Glisemik İndeks Tedavisi

Ketojenik diyet tedavisinin epilepsi dışında otizm, kanser gibi hastalıklarda da uygulanması gündemde yer almakta ve bu konuya dair veriler gün geçtikçe artmaktadır. İlk kullanım olarak epilepsi tedavisinde karşılaşılan KD ile ilgili artık günümüzde ağırlık kontrolü, diyabet tedavisi, ağrı ve iltihap tedavisinin yanı sıra migren, romatoid artrit, alzheimer gibi alanlarda dahi rol oynayabileceğini gösteren klinik çalışmalar mevcuttur (8,28).

Pediyatrik hasta grubu içinde en çok dirençli epilepsi tanısıyla takip edilenler arasında ketojenik diyet tedavisi yıllar içinde giderek artan sıklıkta kullanılmakta ve olumlu sonuçlar alınmaktadır. Epilepsi tedavisinde KD uygulamaları, yeni AEİ'lerin artmakta olan sayısına rağmen son yıllarda ilgi çekmesi nedeniyle tekrar kullanılmaya başlanmıştır (17). Tedavi seçenekleri sınırlı olan dirençli epilepsi hastaları için oluşturulan ketojenik tıbbi beslenme tedavisi (KTBT) oldukça büyük öneme sahiptir. Ketojenik diyet her yaşta hastaya uygulanabilir (1,10,25).

Tedavi başarısı için hastaya özel oluşturulan beslenme programının düzenli ve uzun vadeli uygulanması önemlidir. Diyetin uzun süreli kullanımı sırasında ortaya çıkabilecek olan komplikasyonlar veya yan etkiler açısından sıkı takibi şarttır. Uzun dönemde diyet uyumunda yaşanan bazı sorunlar tedavinin sürdürülebilirliği önündeki en büyük engeldir (29).

Ketojenik diyet, diyetteki karbonhidrat ve proteinin gram cinsinden toplamı ile yağın gramına oranlanmasıyla [yağ: (protein + karbonhidrat)] hesaplanır ve ifade edilir. En yaygın kullanılan oranlar 4:1 ya da 3:1 olarak kabul görmektedir. Bu oranlama ile, diyet enerjisinin %10'unun karbonhidrat ve protein birleşiminden, %90'ının ise yağlardan sağlanması amaçlanır (30,31). Klasik ketojenik diyet makro besin öğeleri bileşimi Şekil 2.1'de şematize edilmiştir.



Şekil 2.1 Klasik Ketojenik Diyet Makro Besin Öğeleri Bileşimi (30)

Ketojenik diyetle oran ne kadar artış gösterirse ketozis o kadar yüksek görülmektedir. Ergenler veya süt çocukları gibi protein ihtiyacı fazla ya da yan etkiler sebebiyle diyetle uyum gösteremeyen hastalarda 3:1 veya 2:1 gibi daha alt düzey oranlar kullanılabilir. Ketojenik oranı 4:1 olan bir diyetle, günlük enerjinin %7'sinin

proteinlerden %3'ünün karbonhidrat kaynaklarından ve %90'ının ise yağlardan gelmekte olduğu anlaşılr. En sık kullanılan yağ kaynakları zeytinyağı, tereyağı, mayonez ve kremadır (26). Tablo 2.2'de günlük 1500 kkal enerji içeren klasik ketojenik diyet (KKD) uygulamalarının karşılaştırılması verilmiştir.

Tablo 2.2 Günlük 1500 kkal Enerji İçeren KKD Uygulamalarının Karşılaştırılması (26,27)

KKD	YAĞ		PROTEİN		KARBONHİDRAT	
	Gram	% Enerji	Gram	% Enerji	Gram	% Enerji
4:1	150	90,0	25,5	7,0	12	3,0
3:1	144	86,4	27,0	7,2	21	5,6
2:1	138	82,8	30,0	8,0	39	10,4
1:1	115	69,0	55,0	14,6	60	16,0

1 gr yağ 9 kkal; 1 gr protein 4 kkal; 1 gr KH: 4 kkal olarak kabul edilmiştir. KKD: Klasik Ketojenik Diyet

TBT planlanırken amaç hastanın kendine ait büyüme eğrisi persentilini takip edeceği düzeyde enerjiyi vermektir. Genel olarak kabaca enerji ihtiyacı 60-80 kkal/kg/gün şeklinde hesap edilebilir. KD esnasında sıvı kısıtlaması konusu ise tartışmalıdır. Sıvı kısıtlaması ve nöbet etkinliğini durdurma konusundaki etki net olarak gösterilmediğinden günümüzde artık tercih edilmemektedir. Nitekim besin tüketim kayıtları göz önünde bulundurulduğunda çoğu epilepsi hastasının KD öncesi günlük sıvı ihtiyacının %80'ini dahi karşılamadığı anlaşıldığından, sıvı kısıtlama önerisinin gerekli olmadığı anlaşılmaktadır (26). Genel olarak kabaca sıvı gereksinimi 60-75 ml/kg/gün şeklinde hesaplanabilir.

Son yıllarda yaygın olarak kullanılan KDT, seçilmiş hasta gruplarında birinci basamak tedaviler arasına girmiş bulunmaktadır. Zamanla diyetin uygulanmasının zorluğu nedeniyle uyumun azalabildiği durumlarda, diyet sonlandırılmadan önce farklı diyet oranlarının ve çeşitlerinin de denenmesi önerilebilir (33). Epilepsi tedavisinde uygulanan KDT çeşitlerinin özelliklerine dair karşılaştırma Tablo 2.3'de verilmiştir.

Tablo 2.3 Ketojenik Diyet Tedavisi Çeşitlerinin Özellikleri (32,33)

	KKD	OZTD	MAD	DGIT
Tıbbi gözetim gerekli mi?	E	E	E	E
Diyetin yağ oranı yüksek mi?	E	E	E	E
KH'dan fakir bir diyet mi?	E	E	E	E
Yağın KH ve protein oranı nedir?	4:1-3:1-2:1-1:1	~ 1:1	~ 1:1	~ 1:1
1000 kalorilik bir diyet ne kadar KH içerir?	4:1'de 8 gr 3:1'de 16 gr 2:1'de 30 gr 1:1'de 40-60 gr	40-60 gr	10-20 gr	40-60 gr
Yiyecek nasıl ölçülür?	Tartılır	Tartılır	Tahmin edilir	Tahmin edilir
Yemek planı kullanılır mı?	E	E	İsteğe bağlı	E
Diyet nerede başlar?	Hastane/Ev	Hastane/Ev	Ev	Ev
Enerji kontrol edilir mi?	E	E	H	E
Diyetin laboratuvar değerlendirmesi gerekli mi?	E	E	E	E
Vitamin ve mineral takviyesine ihtiyaç var mı?	E	E	E	E
Sıvı kısıtlaması var mı?	H	H	H	H
Olası yan etkileri var mı?	E	E	E	E

E: Evet; H: Hayır; KKD: Klasik Ketojenik Diyet; MAD: Modifiye Atkins Diyeti, DGIT: Düşük Glisemik İndeks Tedavisi; OZTD: Orta Zincirli Trigliserit Diyeti

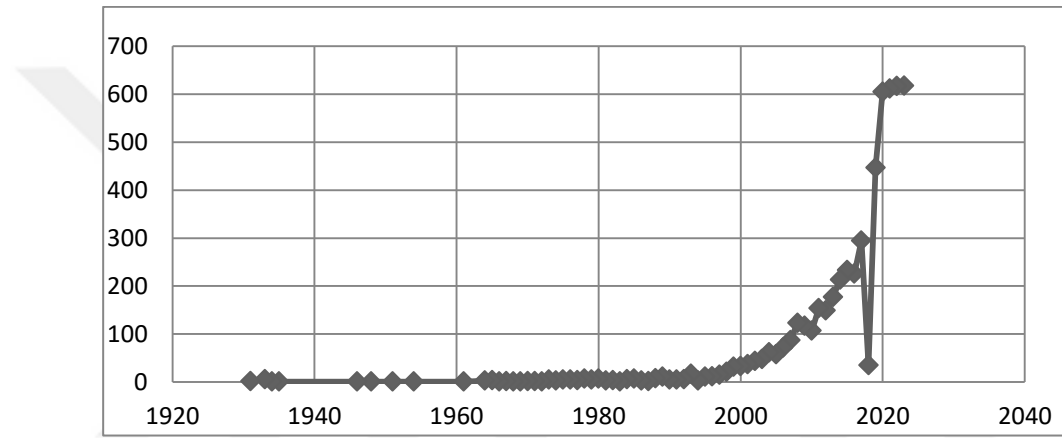
2.2.2. Ketojenik Diyetin Tarihsel Gelişimi

Ketojenik diyet (KD) modern tıpta 100 yıldan fazla süreden beri epilepsi tedavisinde kullanılan bir beslenme yöntemidir (34).

İlk defa 5. yüzyılda Hipokrat tarafından uzun süreli açlığın nöbetlere iyi geldiği bildirilmiştir. Günümüz çağdaş tıbbında ise KD ilk kez 1920'li yıllarda, bu gözlemden yola çıkarak vücutta uzun süreli açlığa benzer etki oluşturabilecek metabolik durumu taklit etmek ve bunun nöbetler üzerindeki olumlu etkisinden faydalanmak üzere denenmeye başlanmıştır (33,35). Bu tarihte, Johns Hopkins Tıp Merkezi (ABD, Maryland) araştırmacıları tarafından epilepsi hastalarına uygulanmış bir diyet modelidir (36). 1920'den 1950'ye dek yeni ilaçların pazara çıkışı ile ketojenik diyet bir süreliğine gözden düşmüştür ancak 1994'ten bugüne kadar ketojenik diyet tekrar kullanılmaya başlanmıştır (29).

Günümüze gelindiğinde dünya çapında yaklaşık 41 ülkede ve 70 merkezde epilepsili çocuklar ketojenik diyet tedavisi uygulanarak tedavi edilmektedir. Birçok ülkede klasik tip ketojenik diyet tedavisi uygulanmaktadır (37). Dünya genelinde yapılan araştırma sonuçlarının ışığında, 2008 yılına gelindiğinde Uluslararası Ketojenik Diyet Çalışma

Grubu (IKDSG) bir araya gelerek iki veya üç ilaç denemesi sonrasında başarısız olunan herhangi yaş grubundaki hastalarda diyet tedavisinin uygulanması gerektiğini vurgulamıştır (35). 1931-2024 yılları arasında ketojenik diyetle ilgili yayınların Pubmed veri tabanında “ketogenic diet” anahtar kelimesi yazılarak yapılan yayın arama sonuçlarını gösteren Şekil 2.2 aşağıda verilmiştir. Yükselen eğilimin 2020 yılındaki düşüşü, dünya genelindeki pandemi etkisinin bu alandaki akademik yayınlara olan yansımaları olarak yorumlanmıştır. 1995-2024 yılları arası “ketogenic diet in epilepsy” anahtar kelimeleri ile Pubmed’de yayınlanan meta-analiz ve randomize kontrollü çalışma sayısının ise 66 adet olduğu saptanmıştır (38).



Şekil 2.2 1931-2024 yılları arası ketojenik diyet yayın sonuçları (38)

Yıllar içinde yapılan bilimsel çalışmalar ışığında dirençli nöbetlere sahip epilepsi tanılı pediatrik gruplarda ketojenik diyet tedavileri uygulanmaya başlanmış ve son yıllarda etki mekanizmalarının daha iyi anlaşılması üzerine uygulama alanları ivme gösteren bir hız ile artmıştır (34,36,37).

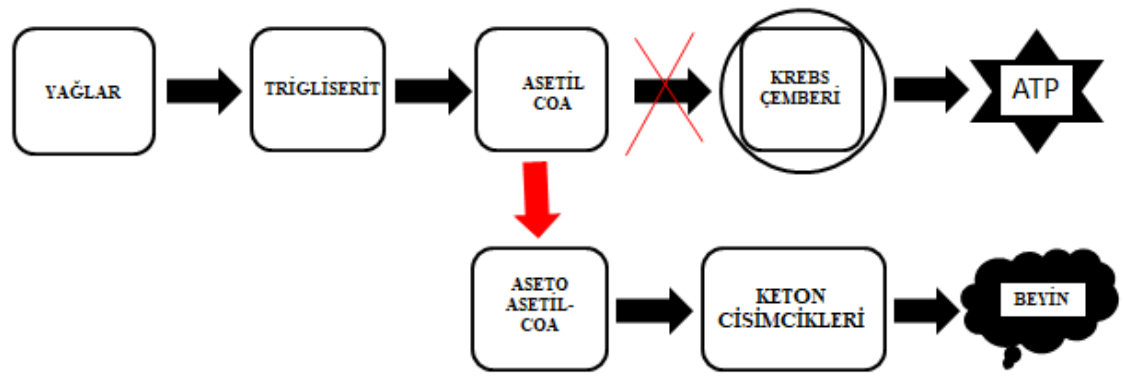
2.2.3. Ketojenik Diyet Tedavisi Yönetimi

2.2.3.1. Ketojenik Diyet Etki Mekanizmaları

Ketojenik diyet etki mekanizmasında, büyük miktarlardaki yağın yıkımı sonucu açığa çıkan keton cisimlerine bağlı olarak nöbet sıklığının ve ciddiyetinin azaldığı uzun yıllardır düşünülmektedir (1). Yağlar, yağ asitlerine parçalanan Trigliserit formunda tüketilmektedirler. Mitokondride bu yağ asitleri beta-oksidasyon ile Asetil (koenzim A) CoA'ya dönüştürülür (29,39). Normal şartlarda Asetil CoA, Krebs Çemberi'nde

Oksaloasetat varlığında enerji üretiminde kullanılır. KD esnasında ortaya çıkan fazla miktarlardaki Asetil CoA varlığı alternatif bazı yollarla ile beta-hidroksibütirik asit (β -OHB/BHBA), asetoasetik asit (AcAcA), aseton olarak bilinen keton cisimciklerinin ortaya çıkışını sağlar. Böylece beyin tarafından glukoz yerine alternatif enerji olarak kullanılabilirler (40).

Ketojenik diyetin etki mekanizmalarını anlamak için ketozisin nasıl oluştuğunu anlamak gerekir. Bu sebeple Krebs Döngüsü ve keton oluşumunun şematize edilmiş hali Şekil 2.3'te verilmiştir.



Şekil 2.3 Krebs Döngüsü ve Keton Oluşumu (40)

KD'nin nöbetleri önleme konusundaki etki mekanizmalarını gösteren Tablo 2.4 aşağıda verilmiştir.

Tablo 2.4 KD'nin Epilepside Nöbetleri Önlemedeki Olası Mekanizmaları (41)

Birincil Fizyolojik Değişim	Nöbet Azaltmanın Olası Mekanizması
a) Ketoz	1. Potasyum kanallarının aktivasyonu ile nöronal hiperpolarizasyon. 2. Yavaş enerji üretimi, antiepileptik etkilere yol açılması (enerjinin esas olarak glikozdan elde edilme şekline kıyasla). 3. İnhibitör nörotransmitter artırımı. 4. Hücreler aracılığıyla nöronal işlevin geliştirilmesi. 5. Kronik ketozun, enerji tasarrufu için sinapsların aşırı uyarılabilirliğini stabilize edebileceği ve azaltabileceği, böylece nöbet eşiğini artırabileceği varsayımı.
b) Artmış çoklu doymamış yağ asidi seviyeleri	1. Peroksizom proliferatörlerle aktive olan reseptörlerin aktivasyonu. 2. Nöronların hiperpolarizasyonu.

Tablo 2.4 (devam) KD'nin Epilepside Nöbetleri Önlemedeki Olası Mekanizmaları (41)

c) Bağırsak mikrobiyomunun değiştirilmesi	Fare modellerinde ve insan bağırsağı mikrobiyom çalışmalarında, varsayılan mikroorganizmalara bağlı olarak nöbet eşikindeki artışın etkisi.
d) Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar ilaçların değiştirilmesi	KD ile tedavi edilen farelerde azalmış interlökin 1b seviyeleri ve diğer proinflamatuvar sitokinler, epilepsiye karşı mücadelede inflamatuvar araçların düzenleyici rolü.

2.2.3.2. Ketojenik Diyet Endikasyonları ve Kontrendikasyonları

Ketojenik diyet en çok Glut (Glukoz Transport)-1 eksikliği sendromu ve pirüvat dehidrogenaz eksikliği için tercih edilen tedavi yöntemidir. Angelman sendromu, Dravet sendromu, infantil spazm ve tüberosklerozda KD erken dönemde başlanabilir. Cerrahi olarak çıkarılabilir bir neoplastik lezyonu olan hastalarda KD tedavisinin lezyonu küçültebilmesi nedeniyle preop dönemde bir süre KDT önerilebilir (38). Tablo 2.5'te KD'nin kesin-rölatif endikasyonları ile kontrendike olduğu hastalıklar verilmiştir.

Tablo 2.5 Ketojenik Diyet Kesin, Rölatif ve Kontrendikasyonları (1,10,30)

Kesin Endikasyonlar	Rölatif Endikasyonlar	Kontrendikasyonlar
Dravet Sendromu	Angelman Sendromu	BOD
Glut-1 Eksikliği	Absans Epilepsi	Karnitin Eksikliği
PDHD	Lennox-Gastaut Sendromu	Hiperinsülinizm
Tüberoskleroz Hastalığı		PKE
Rett Sendromu		Porfiria
İnfantil Spazm		
RSE		

RSE: Refrakter Status Epileptikus, PDHD: Pirüvat Dehidrogenaz Eksikliği, PKE: Pürivat Karboksilaz Eksikliği, BOD: Beta Oksidayon Defektları

Diyet uyumunun sağlanabilmesi ve istenmeyen komplikasyonların önüne geçilebilmesi için, metabolizma kusuru olmayan uygun adayı belirlemek önemlidir. KD öncesinde olası tüm kontrendikasyonlar dışlanmış olmalıdır (1).

Küçük yaş grubu çocuklarda nöbet kontrolüne eğilim daha iyidir. Sıklıkla yüksek düzeydeki ketozisi uzun süre sürdürebilirler ve diyetin reddi daha azdır. Bu nedenle bebeklerin diyet için ideal gruplardan biri olabileceği düşünülmektedir. Ancak diyetin işe yarama olasılığı daha yüksek (veya daha az olası) olan bir yaş aralığı yoktur (29). Yetişkin dönem öncesi beynin nöbete karşı daha hassas olmasından dolayı yaş faktörünün ilerlemesiyle beyin olgunlaşmasını tamamlar ve nöbete olan duyarlılık da

dolayısıyla azalır. Bu nedenle endikasyon olduğu görülen belirli durumlarda tedaviye ne kadar erken yaş grubunda başlanırsa tedavi o kadar etkili olacaktır (14).

Unutulmamalıdır ki KD başlanmadan önce ciddi bir metabolik krize yol açabilecek metabolizma hastalıkları akla getirilmeli ve bu açıdan şüphe uyandırabilecek klinik bulgu var ise bu tip hastalıklar dışlanmalıdır (29).

2.2.3.3. Ketojenik Diyet Komplikasyonları ve Yan Etkileri

Diyet tedavisine bağlı bir takım yan etkiler olmakla birlikte çoğunlukla hafif düzeyde ve yönetilebilir sonuçlar gözlenmektedir (10). KD yan etkileri çoğunlukla öngörülebilir ve önlenebilirdir (38).

Diyetin başlangıç aşamasında hastanın diyetle uyumu ve tolerasyonu zor olabilmekte zamanla adaptasyon gelişmektedir. Başlangıç döneminde dehidratasyon tablosuna sebebiyet veren kusma, bulantı gibi istenmeyen etkiler görülebilmektedir. Çoğunlukla konstipasyon görülmekle birlikte, diyare daha ziyade orta zincirli yağ asitleri (MCT) kullanan hastalarda gelişebilmektedir. KKD uygulanan hastalarda konstipasyon tedavisinde laksatifler sıklıkla kullanılmaktadır. Ek olarak semptomatik hipoglisemi görülebilmekte, basit KH içeriği olan bir sıvı/besin verilmesi ile kontrol altına alınabilmektedir (42).

Nefrolitiazis, hastaların yaklaşık %5'inde görülebilen yan etkilerden biridir. Hastalarda, idrarın alkali yöne doğru kayması üriner kalsiyum/kreatinin oranının yükselmesini önler ve/veya nefrolitiazis riskini azaltır (43).

Kalsiyum emiliminin azalması ve osteoklastik aktivitenin artması nedeniyle osteopeni görülebilmektedir. KKD tedavisi uygulanan hastalarda özellikle valproik asit (AEİ etken maddesi) gibi ajanların kullanımıyla beraber sekonder karnitin eksikliği oluşabilmektedir. Yan etkilerin kontrol altına alınabilmesi diyetin tolere edilme durumunu artırmaktadır (44). Ayrıca KD ile valproik asit kullanımının hepatotoksisite riskini arttırması nedeniyle kontrendike olduğu düşünülmektedir. 27 makalenin sonuçlarının aktarıldığı KD'nin istenmeyen yan etkileri konusundaki bir derlemede; kusma ve artan serum lipid seviyeleri (dislipidemi) en sık görülen yan etkiler olarak ifade edilmektedir (31).

Ayrıca diyetle ilgili birtakım faktörler midenin boşalma hızı üzerine etki etmektedir. Örneğin yağlar mideden geçişi en uzun süren besin ögesidir. Yağları sırasıyla proteinler

ve karbonhidratlar izlemektedir. Mide asiditesinin artması ve yoğun antiepileptiklerin kullanılması ile birlikte mide boşalmasının daha da yavaşladığı gösterilmiştir (27).

KD alan hastalarda takipler ilgili merkezlerde diyetisyen ve doktordan oluşan bir ekip tarafından yapılmalı ve KD ekibinin temel görevi, komplikasyonlar oluşmadan önlemek olmalıdır (26). Kronik ve akut dönemlerde oluşabilecek yan etkiler Tablo 2.6’da sınıflandırılmıştır.

Tablo 2.6 Ketojenik Diyet Tedavisinin Akut ve Kronik Dönemde Potansiyel Yan Etkileri (1,27)

AKUT DÖNEM YAN ETKİ	KRONİK DÖNEM YAN ETKİ
Asidozis	Kemik mineral yoğunluğunda azalma
Gastroözofajial reflü	Dislipidemi
Nöbet sıklığında artış	Böbrek taşı
Artmış ketozis	Sekonder karnitin eksikliği
Yorgunluk	Vücut ağırlığı kaybı
Hipoglisemi	Büyüme geriliği
Besin reddi / Kusma	Kemik kırıkları
Konstipasyon	D vitamini eksikliği

Ketojenik diyet doğası gereği B grup vitaminleri ve C vitamini gibi suda çözünen vitaminler yönünden yetersizlik gösterdiğinden ve oluşan diğer nutrisyonel eksikliklerini tamamlamak için, çinko, karnitin, bakır, selenyum, demir ile kalsiyum içeriğine sahip, şekersiz, laktozsuz oral multivitaminler ek olarak desteklenmelidir (29, 30).

2.2.3.4. Ketojenik Diyet Tedavisinde Diyetisyenin Rolü

Ketojenik diyet; nörolog, diyetisyen ve hasta arasında etkileşim gerektiren bir tedavi yöntemidir. Tedavide diyetisyenin rolü; hastanın diyetinin en iyi şekilde planlanması ve uygulanmasıdır. Çocuklarda epilepsi tedavisinde uygulanan KD tedavisine başlama ve takip programı, ayrıntılı bir beslenme değerlendirilmesini gerektirir (30).

Ailenin ve epilepsi tanısı alan çocuğun hastalığa dair beslenme eğitimi alması kaliteli sağlık hizmetinin bir parçasıdır ve hastalığın etkin yönetilmesinde önemli bir basamağa sahiptir. Bu nedenle ailenin ve çocuğun TBT’sine etkin bir şekilde uyum gösterebilmesi için hastalık ve tedavisine dair kapsamlı bilgi verilmeli, ebeveynlerin ve hastanın beslenme konusunda aklına takılan tüm sorular yanıtlanmalıdır. Araştırmalarda kronik hastalığı olan bireylerin bilgi düzeyinin artmasının onların endişe ve kaygı düzeyini azalttığı vurgulanmaktadır (45). Bu noktada diyetisyenin görevi kaygıları gidererek

sorulara cevap olacak etkili bir anlatımla ve anlaşılır bir dil kullanarak hastaya spesifik beslenme eğitimi ile TBT vermektir (30).

Diyet seçiminin ve planının; hastanın yaşı, boyu ve ağırlığı, epilepsinin türü ve aile durumu gibi konular dikkate alınarak bireysel olarak planlanması büyük öneme sahiptir. Tedavinin tecrübeli bir ekip tarafından yapılarak takip edilmesi ve olabilecek yan etkilerin de göz önünde bulundurulması gereklidir (33). Keto-diyet ekibi içinde diyetisyenin rolü, bilgi temelli olduğu kadar bireyler arası iletişim becerilerini de kapsar (30).

Ayrıca modern çağda sağlık verilerinin uzaktan web tabanlı ve mobil uygulamalar ile sağlık personeli tarafından takip edilerek hastaya geri bildirimlerde bulunulması özellikle kronik hastalık yönetimi üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir. Özellikle Covid 19 pandemisi döneminde bu uygulamaların önemi daha fazla belirginleşmiştir (38). Diyetisyenlerin de diyet yönetimi amacıyla bu gibi uygulamalar konusunda yetkinliğinin olması önem arz etmektedir (30).

2.2.3.5. Ketojenik Diyet Başlanması ve Sonlandırılması

Ketojenik diyeti başlatmadan önce yapılandırılmış konsültasyon, beslenme durumunun değerlendirilmesi ve bazı laboratuvar tetkiklerinin yapılması Uluslararası Ketojenik Diyet Çalışma Grubu (IKDSG) tarafından önerilmektedir (27,46). KD öncesinde değerlendirilmesi gerekenler Tablo 2.7’de gösterilmiştir.

Nöbetlerinde >%50 düşüş yaşanan hastalarda diyetle, çoğunlukla 2 yılın ardından son verilir. Ancak, diyet tedavisinden yüksek oranda yararlanan ve nöbetlerinde tama yakın kontrol sağlananlarda (>%90 düşüş) ciddi yan etkiler görülmezse 6-12 yıla kadar tedavi devam ettirilebilir (1).

Tablo 2.7 Ketojenik Diyet Tedavisine Başlanırken Yapılacak Değerlendirmeler (46)

DANIŞMANLIK
Nöbetteki azalma, ilaç tedavisi ve hastanın beklentilerini tartışma,
Potansiyel psikososyal ve/veya maddi engellerin belirlenmesi,
KH içeriği olan ilaçların ve suplemanların belirlenerek KH içermeyenlerle değiştirilmesi ve dozların ayarlanması,
Ailenin ve hastanın ketojenik diyetle ilgili daha fazla bilgi edinmesinin sağlanması
KD uygulaması için hastane randevularının sık aralıklarla planlanması.

Tablo 2.7 (Devam) Ketojenik Diyet Tedavisine Başlanırken Yapılacak Değerlendirmeler (46)

BESLENME DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ
Hastanın; başlangıç vücut ağırlığı, boy uzunluğu, ideal vücut ağırlığı ve Beden Kütle İndeksi (BKİ) değerinin belirlenmesi, Besin tüketim kaydının alınması, Diyet içeriğinin belirlenmesi (enteral, oral veya kombine tedavi), Hangi diyetin uygulanacağına karar verilmesi (Klasik, MCT, Modifiye Atkins, DGIT), Kullanılacaksa ketojenik diyetle özgü pediatrik mamaların temini.
LABORATUVAR SONUÇ DEĞERLENDİRMESİ
Tam kan sayımı, Total protein, serum bikarbonat, çinko, selenyum, kalsiyum, fosfat ve magnezyum düzeyleri, Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri (BUN, kreatinin, albümin, AST, ALT, bikarbonat), Açlık kan lipid profili (TK, TG, HDL-K, LDL-K), Serum açıl karnitin seviyesi, Üre, organik asit, serum aminoasit, laktat değerleri.
EK TESTLER (İHTİYACA GÖRE)
Böbrek USG (böbrek taşı öyküsünde), EEG ve MR (tanı koymada), EKG (kalp hastalığı öyküsünde).

TK: Total Kolesterol, TG: Trigliserit, HDL-K: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, LDL-K: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, EEG: Elektroensafalografi, MR: Manyetik Rezonans, EKG: Elektrokardiyografi, BUN: Blood Urea Nitrogen-Kan Üre Nitrojeni, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, USG: Ultrasonografi

KD'nin sonlandırma şekli ve süresi, diyetten alınan cevaba ve hastanın özelliklerine göre değişiklik gösterebilir. IKDSG, diyet tam olarak etkili olmasa da sonlandırmadan önce diyetin minimum 14 hafta (3-4 ay) süreyle değerlendirilmesi ve buna göre karar verilmesi gerektiğini önermiştir. KD tedavisini başarısız kabul edebilmek için 3 ay beklenilmesi gerekir. Ancak diyetle başlandıktan kısa bir süre sonra nöbetlerde şiddetli bir artış söz konusu olursa, diyetin kısa süre içerisinde beklenmeden sonlandırılması gerekir (30). KD uygulamasına 2 yıl süresince devam ederek nöbet atakları engellenen hastaların bir kısmının diyet tedavisinin sonlandırılmasını takiben de epilepsi nöbeti yaşamadığı tespit edilmiştir (47).

2.3. ÇOCUKLUK ÇAĞI EPİLEPSİ TEDAVİSİNDE KETOJENİK DİYET UYGULAMALARI VE ETKİNLİĞİ

2.3.1. Ketojenik Diyetin Terapötik Etkileri

Ketojenik diyet nöroprotektif etkiye sahiptir (48). Ketojenik diyetin beta amiloidin toksik etkisinden koruyucu beta amiloid depozisyonunu ve oksidatif stresi azaltıcı, nöro inflamasyonu önleyici etkilerinin olabileceği belirtilmektedir (26,27). KD kaynaklı sinaptik stabilizasyon, keton metabolizmasının bir sonucu olan amino asitlerdeki değişikliklerle ilişkilidir. KD'nin, majör inhibe edici nörotransmitter olan Gama-Amino bütirik Asit (GABA) konsantrasyonunu etkilediği öne sürülür (47). Klinik uygulamada, KD uygulanan hastalarda beyin omurilik sıvılarının (BOS) GABA düzeylerinin arttığına dair kanıt bulunmaktadır (49). Keton cisimleri tarafından sağlanan aspartat seviyelerindeki düşüş, GABA sentezine yol açar (50). GABA'nın yanı sıra adenosin A1 gibi diğer nörotransmitterlerin de KD'nin anti-nöbet etkisinde rol oynayabileceği görüşü belirtilmiştir (51). Ketozis sırasında beyinde glutamatın sinaptik salınımı artar ve GABA'ya dönüşümü ile nöronal inhibisyon meydana gelir. Ketonların başka terapötik etkilerinin olabileceği hastalık kategorileri sıralanırsa;

- (1) insülin direnci hastalıkları ya da substrat yetersizliği,
- (2) serbest radikal hasarı temelli hastalıklar,
- (3) hipoksiden kaynaklanan hastalıklar olarak sayılabilir (52).

2.3.2. Keton Cisimlerinin Metabolizması

2.3.2.1. Keton Cisimleri

Metabolizmada yağ asitlerinin oksidasyonu sonucu oluşan Asetil CoA moleküllerinin karaciğerde keton cisimlerine dönüştüğü biyokimyasal bir süreç söz konusudur. Keton cisimleri elektron transport zincirinde hücreyi aşırı şarj etmesi nedeniyle süper yakıt olarak adlandırılır. Aşağıda belirtilmekte olan üç keton cisimciği, karbonhidrat alımının kısıtlı olduğu durumlarda vücut tarafından kullanılan alternatif enerji kaynağı olarak ortaya çıkar (53).

1. Asetoasetat (Asetoasetik asit): En önemli keton cisimciklerinden biridir.
2. Beta-hidroksibütirat (β -hidroksibütirik asit): Hücreler tarafından enerji için kullanılabilen bir diğer keton cisimciğidir.
3. Aseton: Solunumla atılan keton cisimciği türüdür.

Glikozun sağlanamadığı koşullarda keton cisimleri kalp, iskelet kası, bağırsak mukozası ve böbrek korteksi hatta beyin için mükemmel yedek yakıt molekülleridir. Keton cisimleri kan-beyin engelini geçerek beyinde glikoz yerine kullanılabilirler (54). Özellikle açlık durumlarında veya düşük karbonhidrat diyetlerinde, vücut, yağ depolarını kullanmakta ve keton cisimlerini üreterek enerji sağlamaktadır. Bu gibi durumlarda keton cisimleri, en çok beyin enerji gereksinimini karşılamak için kullanılırlar (53). İleri açlıkta beyin enerjisinin %75'ini keton cisimlerinden sağlayabilir (54).

Beyinde enerji metabolizması normal koşullarda tümüyle glikoza dayanır. Beyinde 1 saatte 6 gr. glikoz kullanılır, bu da normal bir öğünde alınan KH'nın %15'idir. Beyinde glikojen deposu bulunmadığından, glikoz kan yoluyla sağlanmalıdır; yokluğunda ise enerji keton cisimlerinden sağlanır. Keton cisimleri metabolizması sadece aerobik koşullarda gerçekleşir. Glikoz ise hem aerobik hem anaerobik koşullarda yıkılabilir (55).

Karbonhidrat alımının azaldığı, enerji gereksiniminin arttığı durumlarda; vücut, yağ depolarından serbest yağ asitlerini kullanır. Serbest yağ asitlerinin oksidasyonu sonucu ortaya çıkan Asetil CoA, normalde Krebs döngüsüne girerek enerji üretir. Ancak karaciğerdeki Asetil CoA miktarı artarsa, bu Asetil CoA, mitokondri içinde keton cisimlerine dönüştürülür (56,57).

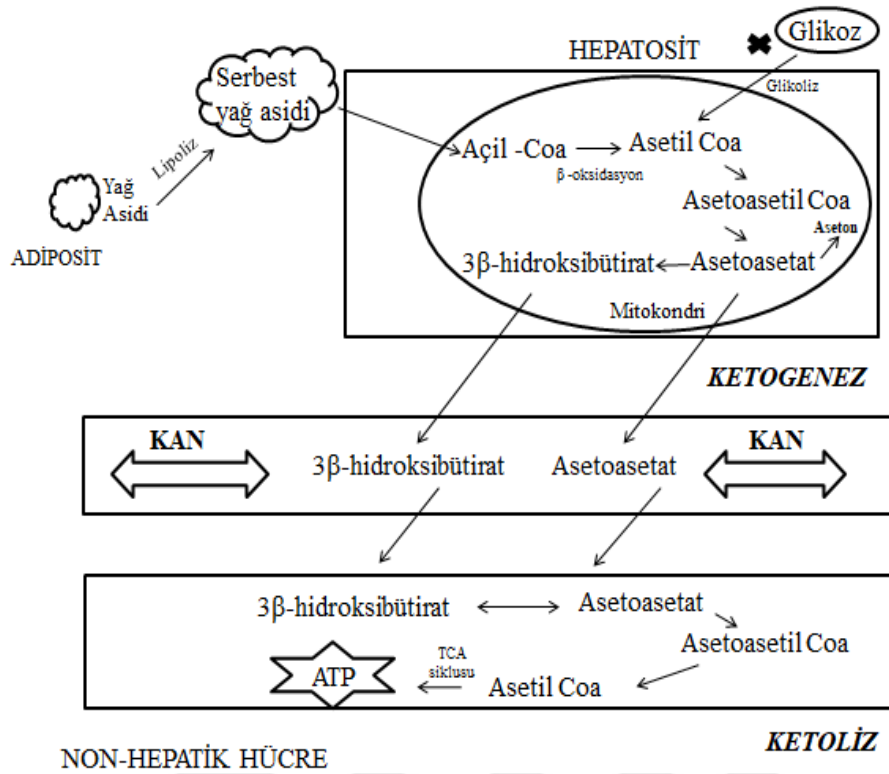
Keton cisimleri, kan glukoz seviyesinin düzenlenmesinde önemli rol oynayan alternatif kaynaklardır. Özellikle kalp, beyin ve iskelet kası gibi dokular açısından kritik önemi bulunan keton cisimleri, 3- hidroksibütirat ve asetoasetat oluşumlarından sonra periferik dokulara taşınırlar. Asidik yapıda bulunmaları sebebiyle yüksek miktarlarda birikimleri halinde hayatı tehdit edebilen ketoasidoz tablosu görülebilir (58,59). Keton cisimlerinin kanda yükselmesine ketonemi denir ve bu durum epileptik nöbetlerin azalmasına neden olur (60). Ketonlar, metabolizma üzerinde olası iştah baskılayıcı etkileri nedeniyle anoreksijenik ajanlar olarak işlev görür.

2.3.2.2. Ketogenez

Ketogenezin tanımı genellikle, vücudun yağları parçalayarak keton adı verilen bir tür yakıt üretmesi olayı olarak yapılır. Bu süreç, 2.2.2.1’de detaylı olarak anlatıldığı üzere karbonhidrat alımının kısıtlandığı ya da çok düşük olduğu durumlarda gerçekleşir ve böylece metabolizma, enerji sağlamak için yağları parçalamaya başlar. Kısaca ketogenez (ketonların sentezi), vücudun yağları kullanarak enerji ürettiği bir metabolik süreçtir (53). En çok açlık sırasında aktif olan ketogenez; glukagon, adrenerjik katekolaminler, adiposit lipolizi tarafından uyarılır ve insülin aracılığıyla güçlü bir şekilde inhibe edilir (53,55).

İnsan vücudunda ketogenez esas olarak hepatositlerdeki mitokondriler tarafından gerçekleştirilmektedir. İnsan vücudundaki birçok doku, ketonları alternatif bir enerji kaynağı olarak kullanma yeteneğine sahiptir. Gece açlığı esnasında, dolaşımdaki ketonlar enerjinin %2- 6’sını sağlarken, 3 günlük açlıktan sonra bu değer %30-40’a kadar çıkmaktadır (61).

Keton cisimlerinin kan dolaşımındaki düzeyleri, insülin ve glukagon salgılanmasıyla kontrol edilen ketogenez ve keton yıkım (ketoliz) süreçleri (Şekil 2.4) ile düzenlenmektedir. Keton üretimi; karaciğerde yağların, yağ asitleri ve gliserole parçalanmasıyla başlamaktadır. Yağ asitleri lipoliz ile serbest yağ asitlerine dönüşerek adipositlerden hepatosite taşınır ve burada Asetil CoA’ya okside olur (62). Bu süreç verilen ad “beta-oksidasyon”dur. Asetoasetat, β -hidroksibutirat hidrojenaz yoluyla 3- β -hidroksibutirat (β -OHB) veya enzimatik olmayan dekarboksilasyon yoluyla asetona dönüştürülür. İşte bu süreç ketogenez adı verilir. Asetoasetat, beta-hidroksibutirat (β -OHB) ve aseton karaciğerde üretilen üç ana keton cisimciğidir (63). Glukagon, ketogenez sürecini düzenlerken, insülin keton oluşumunu inhibisyonu yeteneğine sahiptir (31,62).



Şekil 2.4 Basitleştirilmiş Ketogenez ve Ketoliz Şeması

2.3.2.3. Ketoliz

Bir KD'nin nöroprotektif etkisinin görülebilmesi için, kan dolaşımındaki keton seviyesinin 7-8 mM/L konsantrasyona çıkması beklenmektedir. Kandaki keton (β -OHB, Asetoasetat) seviyesi 7-8 mM/L yükseldiğinde ketoz durumu, ketozis veya ketonemi adı verilen durum meydana gelmektedir (64,65). Bu ketoz sonucunda ise antikonvülsan etki görülür. Keton cisimlerinden enerji elde etmek için meydana gelen olaya ise ketoliz adı verilir. Ketolizde, asetoasetat ve 3- β -hidroksibütirat, süksinil CoA aracılığıyla yeniden Asetil CoA'ya dönüştürülmektedir. Asetil CoA, Krebs döngüsünden geçerek molekül başına 22 ATP oluşturmaktadır (62). Basitleştirilmiş ketogenez (keton yapım) ve ketoliz (keton yıkım) şeması, Şekil 2.4'te sunulmuştur (31,63).

2.3.3. Ketojenik Diyet Menü Planlamasında Kullanılan Bilgisayar Programları

Bilgisayar programları, birçok besinin doğru bir yöntemle hesaplanması olanağı sunmaktadır. Ketojenik diyetle ilgili çeşitli uygulama ve programlar ketojenik diyetin

temel prensiplerine dayanarak makrobesin dağılımını ve hesaplamalarını kolaylaştırmaktadır (30). Kullanıcıların beslenme alışkanlıklarını izlemelerine ve hedeflerine ulaşmalarına yardımcı olan farklı uygulamalar mevcuttur. Kullanıcılar, ketojenik diyet için uygun besinleri arayabilir, öğünleri kaydedebilir ve besinlerin içeriğini izleyebilirler (66).

Bu programlar, kullanıcıların ketojenik diyetle uyumlu besinleri bulmalarına, öğün planlaması yapmalarına ve beslenme alışkanlıklarını izlemelerine yardımcı olabilir. Ancak, herhangi bir diyetle olduğu gibi, ketojenik diyeti uygularken de diyetisyen takibine dikkat etmek önemlidir. Ketojenik diyet menü planlamada kullanılabilecek bazı bilgisayar programları, uygulamalar ve web tabanlı çevrim içi siteler şunlardır (30):

KetoPlanlayıcım (www.ketoplanlayicim.com) (Türkiye; Nutricia)

MyKetoPlanner (www.ketoplanner.nutricia.com) (Amerika, Avusturya, Hollanda, Almanya, Danimarka, Polonya; Nutricia)

Carb Manager: Kullanıcıların, günlük karbonhidrat alımlarını izleyebildiği, ketojenik diyet için uygun tarifleri bulabildiği ve özel menüler oluşturabildiği bir uygulamadır. Kişiler, ketojenik diyetle uyumlu besinleri arayabilir, özel yemek planları oluşturabilir ve günlük beslenme alışkanlıklarını izleyebilirler (67).

KetoDiet App: KetoDiet App, ketojenik diyetle ilgilenenler için bir diğer popüler uygulamadır. Kullanıcılar, ketojenik diyetle ilgili ipuçları alabilirler. Beslenme ve diyet takibi için kullanılan popüler bir çevrimiçi araçtır. Yetişkin kişilere yöneliktir (68).

KetoDietCalculator (www.ketodietcalculator.org) (Charlie Vakfı, ABD) ise; kişilerin ketojenik diyet için günlük beslenme ihtiyaçlarını belirlemelerine yardımcı olan çevrimiçi araçlardan en yaygınıdır. Bu tür hesaplayıcılarla, kullanıcıların karbonhidrat, protein ve yağ alımları belirlenerek ketojenik diyetin gerektirdiği makrobesin öğelerine uygun bir beslenme planı oluşturulabilir (29,66).

KetoDietCalculator, kullanıcıların bu makrobesin öğelerini doğru oranlarda alabilecekleri bir diyet planlanmasına yardımcı olur. Hesaplayıcı hastanın yaşı, ağırlığı, boyu, bazal metabolizma hızı (BMR), günlük fiziksel aktivite seviyesi gibi bilgilerine dayanarak, o kişinin günlük enerji ve protein ihtiyacını belirler ve uygun menü dağılımını önerir (29).

Özellikle poliklinik ortamında ketojenik diyet uygulamaları planlamasında KetoDietCalculator gibi araçlar, doğru beslenme dengesinin sağlanmasını ve hedeflere

ulaşmayı kolaylaştırır. Bununla birlikte, bireysel hastalık durumu, tıbbi özgeçmiş ve diğerk faktörler göz önüne alınarak kişiye uygun revizyonların diyetisyenler tarafından yapılması her zaman gereklidir (29).

2.3.4. Keton Tayin Yöntemleri

Literatüre göre keton ölçüm yöntemleri için 3 metot kullanılır; Bunlar: Kan Keton ölçümü, İdrar Keton Ölçümü ve Nefes Keton ölçümleridir (69-75).

2.3.4.1. Parmak Ucu Kanı Yöntemi ile Keton Tespiti / Kan Keton Ölçüm Metodu

Kan keton ölçüm metodu ile kandaki beta-hidroksibütirat (β -OHB) düzeyine bakılır. En doğru ve kesin yöntemdir (69). Geleneksel olarak β -OHB için kullanılan testler indirekt metodlardandır. Kapiller kan örneğı alım işlemi, parmak ucundan yapılan son derece basit bir yöntemdir. Hemolize uğramış kan örneklerindeki ölçümlerden doğru sonuç elde edilemez. Sağlıklı insanda gece yarısından sonra normal β -OHB değerkleri 0,020-0,270 mmol/L arasındadır (76). Ketojenik diyetle ise plazma ketonun 3 mmol/L olması istenir (69). Serum ve plazma örnekleri +4°C’de 48 saat veya –20°C’de birkaç gün; kan örnekleri ise +4°C’de 4 saat saklanabilir (76).

Parmak ucu keton ölçüm yönteminin venöz kan alımına göre; daha minimal bir girişim olması, daha az volümde kan hacmi gerektirmesi, kolay ve hızlı bir şekilde uygulanabilmesi gibi avantajları vardır. Ancak ağırlı bir yöntem olması dezavantajdır (70).

Kapiller β -OHB ölçümü, hastane dışı ev ortamlarında keton cisimlerini izleme için en uygun yöntemdir (77). Çeşitli alışmalar, bu yöntemin farklı ketozis derecelerinde doğruluğunu ve güvenilirliğini ve hatta diyabetik ketoasidoz (DKA) seyrini tespit etme ve yönetmedeki etkinliğini göstermiştir (76,77). Anderson ise sağlıklı bireylerdeki keton seviyelerini; β -OHB için ~0,1 mMol/L ve nefes asetonu (BrAce) için ~1 milyonda bir olarak ifade etmektedir. Bu seviyeler, epilepsi hastalığının tedavisi için ketojenik diyet terapötik olarak kullanıldığında belirgin biçimde artar. Vücut keton seviyesinin ölçümü nispeten ucuzdur ve hastalık yönetimini optimize etmeye yardımcı olacak metabolik bilgiler sağlayabilir (78).

Tıbbi alanda kan keton ölçüm metodu en çok DKA tablosunda karşımıza çıkar ve DKA tanısı ya da ciddiyetinin değerlendirilmesi için keton ölçümü savunulmaktadır (79). Son birkaç yılda yeni ulusal yönergeler, yaygın bir tıbbi acil durum olan DKA’da, durumu yönetme konusundaki odağı glikoz merkezli olmaktan, keton merkezli olmaya doğru değiştirmektedir (80). Tablo 2.8’de idrar ve kanda keton tespit yöntemlerinin temel özellikleri verilmiştir.

Tablo 2.8 Keton izlemi için önerilen farklı yöntemlerin temel özellikleri (77)

İdrar Ketonu	Kan Ketonu (Self-Monitoring)
Tabletler veya seviye çubukları	Tabletler veya seviye çubukları
Hızlı yanıt	Hızlı yanıt
Kolorimetrik okuma	Kolorimetrik okuma
Nitroprussid reaksiyonu	Nitroprussid reaksiyonu
Yalnızca asetoasetat ölçümü	Yalnızca asetoasetat ölçümü
Kan Ketonları (Laboratuvar)	Kapiller Ketonlar (ketonmetre)
β -OHB için özel önlem	β -OHB için özel önlem
Nicel okuma	Anında yanıt
Enzimatik reaksiyon	Kuru kimya test şeritleri
(β -OHB dehidrojenaz)	Kantitatif okuma
Kromatografi, kolorimetrik	Enzimatik reaksiyon (β -OHB dehidrojenaz)

Kılcal kan ketonu β -hidroksibütiratı güvenilir bir şekilde ölçebilen cihazların geliştirilmesi, keton ölçümü uygulama yelpazesini genişletmiştir, ancak bu uygulamaları destekleyen kanıt temelinin bunların rutine dahil edilmesini garanti edecek kadar sağlam olup olmadığı konusunda klinik uygulamalar belirsizliğini korumaktadır. Pratikte hangi keton ölçüm yönteminin kullanılacağı konusunda fikir ayrılığı söz konusudur. Mevcut keton ölçüm yöntemlerinin diğer ölçümlerle karşılaştırıldığı bir derleme çalışmasında; kılcal kan ketonunun hassasiyetine, ketonemiye öngörmedeki tanısal doğruluğuna ve ciddiyetine vurgu yapılmıştır (79).

Parmak ucu kan ketonu ölçümünün Hiperemesis Gravidarum (HG) tanısı koymadaki değerinin araştırıldığı bir çalışmada, özellikle düşük düzeylerde olmak üzere; parmak ucu kan keton değerleri ile idrar AcAcA değerlerinin kuvvetli ilişkisinin varlığından bahsedilmektedir. Ayrıca kusma ve bulantı şikayetiyle acil servise başvuran gebelerde parmak ucu kan keton ölçüm yönteminin HG tanısı koymadaki tanısal değerliliğinin yüksek olduğu belirtilmektedir (76).

Marmara Üniversitesi Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Bölümü tarafından yapılan bir araştırmada kapiller β -OHB ölçümünün, hastanın metabolik durumunu ve tedavi sırasındaki iyileşmeyi yansıtmada idrar AcAcA ölçümünden daha duyarlı olduğu gösterilmiş ayrıca kapiler β -OHB değerlerinin serum β -OHB değerleriyle güçlü bir şekilde korele olduğu ifade edilmiştir. Kandaki β -OHB'nin anlık sonuçlarla gerçekleştirilmesinin kolay olduğu ve hastanede yatak başında ya da evde hasta tarafından izleme ve ailelere eylem planı sunmaya olanak tanıdığı ifade edilmiştir (81).

Modern tıpta ilerleyen teknolojiye paralel bir şekilde; elde taşınan keton ölçüm cihazlarının kullanımının artmasıyla birlikte, tedavi kararlarının bu metodlara göre belirlenmesine önem verilmektedir (80, 81). Test ölçerin doğru analizi için keton şeridinin yerleştirilirken açılmış olması ve son kullanma tarihine dikkat edilmesi önemlidir. Deneğin parmak ucu alkollü bezle silindikten sonra lanset ile delinmeden önce kuruması beklenmelidir. Keton şeridinin belirlenen noktasına bir damla kan uygulanır ve yaklaşık 10 saniye sonra cihaz ekranından seviye okunur (69). Kapiller kan ketonu tespiti amacıyla için alınan 0,10 ml kan test stribindeki kan bölmesine damlatılır ve sonrasında kan keton ölçüm cihazından alınan veriler kayıt edilir (76).

Ketojenik diyetin etkin olması için istenen kan keton düzeyi 3-6 mg/dL olmalıdır. Kanda ketonların 2 mg/dL'nin altında seyretmesi diyetle uyumsuzluk, enfeksiyon, diyetle kaçak açısından değerlendirilmeyi gerektirirken ketonların 6 mg/dL'nin üzerinde seyretmesi de diyetin oranının normalden fazla veya alınan kalorisinin olması gerekenden düşük olduğunu düşündürür.

2.3.4.2. İdrarda Keton Tayini / İdrar Keton Ölçüm Metodu

İdrar analizi; zaman almayan, ucuz ve kolay uygulanabilen ve böbrek fonksiyonlarına yönelik bilgi veren bir tanı aracıdır. İdrarın %5'lik kısmını metabolizma sonucu oluşan çözünmeyen artıklar ve kalan %95'ini su oluşturur. Bu artıkların analizi adeta böbrek biyopsisi gibi, böbrek fonksiyonuna yönelik önemli bilgiler verir (82). Biyokimya tanı laboratuvarlarında rutin olarak çalışılan numunelerin büyük bir kısmını idrar örnekleri oluşturur. Az maliyetli, kolay uygulanabilir, hızlı sonuç alınabilir olması avantajları nedeniyle günlük pratikte sık kullanılırlar ve sağlık taramalarının önemli bir parçasını oluştururlar.

Literatürde idrar ketonu olan AcAcA düzeylerinin araştırıldığı çeşitli çalışmalar ve derlemeler bulunmaktadır (83-86). AcAcA; ketozisde idrar ve kanda fazla miktarda bulunan, karaciğerde üretilen keton cisimlerinden biridir ve sağlıklı kişilerin idrarında önemsiz miktarlarda bulunur (87). İdrarda AcAcA düzeyi tespiti zaman almakta, β -OHB ise parmak ucu kapiller kanda çok hızlı şekilde tespit edilebilmektedir. Ancak unutulmamalıdır ki AcAcA, β -OHB'nin metaboliti olduğundan, daha ketonüri ortaya çıkmadan erken dönemdeki ketoneminin tespiti tanı ve tedavi sürecinin hızlanmasını sağlayacaktır (76).

Sık ve yorucu egzersiz, oruç, soğuğa maruziyet, sürekli kusma, hamilelik gibi fizyolojik stres koşulları idrarda tespit edilebilir keton oluşumuna neden olabilen; yağ metabolizmasını artırarak ketonüri yapan etmenlerdir (29).

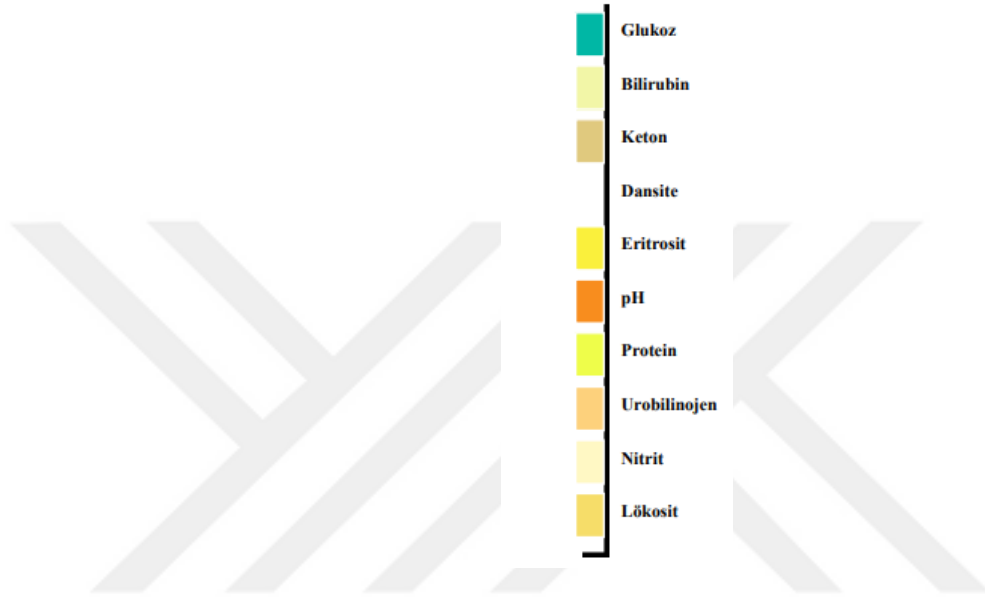
İdrarın kimyasal olarak analizi, geleneksel yöntemlerle rutin laboratuvarlarda reaktif emdirilmiş pedler içeren idrar stripleri ile yapılır. Bu stripler dansite, pH, protein, nitrit, glikoz, bilirubin, ürobilinojen, AcAcA, kan ve lökosit esteraz için reaktifler içerir (82). Söz konusu testlerle; yukarıda belirtilen analitlerin nitel ve yarı nitel tespiti amaçlanır. Şekil 2.5'te idrarın kimyasal ölçümü için kullanılan strip görüntüsü verilmiştir.

Striplerin üzerinde birkaç ayrı ayıraç alanının yapıştırılması esasına göre oluşturulmuş sert plastik şeritler mevcuttur. Cetveldeki her renk bloğu belirli bir analit derişim aralığına denk gelmekte ve buna göre yorumlanmaktadır.

İdrar, hastalık ya da disfonksiyonların aşamalarına göre henüz kanın bileşiminde bir değişiklik saptanmadan önce değişikliğe uğrayabilmektedir (88). İdrar özelde üriner sistem genelde ise organizma hakkında bilgi sağlamaktadır. İdrar analizleri birçok hastalığın tanısında, hastanın takibinde ve tedavinin izlenmesinde anlamlı olduğu kadar ketojenik diyetle de önemlidir (89).

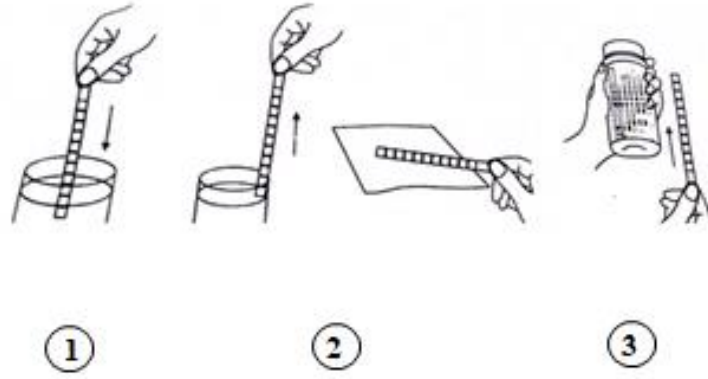
İdrar tahlillerinde kullanılacak örnekler spot idrar örneği olabileceği gibi 24 saatlik toplanan idrar örnekleri de olabilir (90). Ketojenik diyetle ise spot idrar tahlili yapılmaktadır. Sabah ilk idrarı rutin idrar analizi için tercih edilen en konsantre ve asidik idrardır. Özellikle hücrelerin değerlendirilmesi, nitrit, protein ve bilirubin tayini için en uygundur (82). Tam bir idrar analizi 3 farklı test aşamasından oluşmaktadır; fiziksel (makroskopik) inceleme, kimyasal inceleme ve mikroskopik inceleme. Gereklik durumunda ise mikrobiyolojik inceleme için idrar kültürü yöntemi kullanılabilir (91,92). Ketojenik diyetle idrar kültürüne gerek yoktur.

Striple keton tayininde Legal yönteminden faydalanılır. AcAcA, Na⁺ nitroprussiyatla alkali ortamda reaksiyona girerek mor renk oluşumu gözlenir. Bekletilmiş idrar, yanlış negatif sonuçlara; fitalein içeren bileşikler, yüksek özgül ağırlık, L-DOPA metabolitleri ve sülfhidril grubu içeren bileşikler ise yanlış pozitif sonuçlara sebep olmaktadır (82).



Şekil 2.5 İdrarın kimyasal analizi için kullanılan ayıraç şerit görüntüsü (82)

Ketojenik diyetle tek kullanımlık idrar keton çubukları ile ölçülen idrarda keton düzeyinin 3-4+ olması istenir, bu da şeritte koyu mor renk anlamına gelir (29). Test sonucu doğrudan orijinal ambalaj kabı üzerindeki etikette yer alan renk bloklarının karşılaştırılması ile elde edilmektedir. Şerit renk bloklarına yakın tutularak eşleştirme dikkatle yapılmalıdır. Sonuçlar ancak belirtilen sürelerden 2 dakika sonrasına kadar doğru okunabilmekte olup bu süreyi aşan veriler değerlendirme dışı tutulur (82). Aşağıda Şekil 2.6'da idrar test stribi kullanım ve uygulama önerisi verilmiştir.



Şekil 2.6 İdrar test sribi kullanım ve uygulama önerisi

Şerit kapalı orijinal kutudan çıkarıldıktan sonra mümkün olan en kısa sürede kullanılmalıdır. Gerekli sayıda şerit alındıktan sonra kutu yeniden sıkıca kapatılmalıdır (93). Yukarıdaki 1. ve 2. Numaralı görselde verilenlere göre; şeridin ayıraç alanlarının taze ve homojen idrara tamamen batırılması sağlanmalı ve erimesinin önüne geçmek için 40 sn. sonra geri çıkarılmalıdır. Eğer numune uygulama alanı idrarla tamamen kaplanmamışsa ya da çok fazla örnek yoksa yeni bir stripe test tekrarlanmalı, bir önceki kullanılan strip atılmalıdır. Aynı stripe aynı örnek üzerine daha fazla numune ilave etmeye çalışmak doğru bir yol olmayacaktır (82,93).

İdrar tahlili için reçetesiz satılan reaktif şeritler kullanılarak yapılan analiz ile idrarda AcAcA düzeyi gösterilmektedir. Şerit, AcAcA izler ve nitroprussid tuzu ile reaksiyona girer. Stripin reaktif ucu idrar akışından geçtiğinde şerit üzerinde renk gelişimi ile sonuçlanır. Reaksiyondan 15-30 saniye sonrasında bu sonuç ürünle birlikte verilen renk şemasıyla karşılaştırılır (69). Ketostikler, örnek damlatıldıktan ortalama 15 saniye içinde, litredeki asetoasetatın her 50 miligramı için pozitif reaksiyon verir. Renk kartlarında 5, 15, 40, 80, 160 mg/dl keton konsantrasyonları için ayrı ayrı renkler gözlemlenir. Aseton da reaksiyona girmektedir, fakat duyarlılığı oldukça düşüktür (76). İnsan idrarında birden çok sayıda analitin belirlenmesinde hızlı bir yöntem olması amacıyla otomatize olmayan strip testler tercih sebebidir. Sadece in vitro tanılama amacıyla kullanıma uygun olan non invaziv tıbbi cihaz kategorisindedir (94).

Bu test, ketonların nitropruzit ve AcAcA ile reaksiyona girmesi sonucunda, negatif değerlerde açık pembeden, pozitif değerlerde koyu pembe ve/veya mor renk arasındaki farklı skalada değişikliklerin oluşması ve gözlenmesi prensibine dayanır (95).

Serum ve idrardaki keton cisimlerinin analizleri için en iyi yöntem semikantitatif nitroprussid testi olarak görünmektedir. Bu prosedürlerdeki majör dezavantaj, β -OHB'nin tamamının ölçülememesidir. Asetonu ölçmede, asetoasetik asitten 5-10 kat daha az duyarlığa sahiptir. Nitroprussid testinin en önemli avantajı, reagen stabilitesi ve kullanım kolaylığıdır (76).

Ketojenik diyetin yönetilebilir ve daha rasyonel bir temele oturması için idrar AcAcA ölçümünün en basit, ucuz ve ulaşılabilir yöntem olduğunu vurgulayan yayınlar mevcuttur (29,70). Ancak çocuk yaş grubunda idrar tahlilleri zor ve pratik olmaktan uzak görülebilmektedir. Ayrıca idrar AcAcA seviyeleri tespiti, ketonemi durumunun düşük olduğu aşamalarda ölçüm metodu olarak tek başına yetersiz kalabilmekte ve yeterince gerçeği yansıtamayabilmektedir. Bu nedenle keton durumunu değerlendirmek amaçlı ek tespitlere ihtiyaç vardır.

Günümüzde araştırmacılara kolaylık sağlayan, avantajlı pek çok pratik tayin metodu geliştirilmiştir. İdrar tahlili ayıraç şeritleri; genel sağlığın değerlendirilmesinde kullanılmasının yanı sıra idrar yolu bozukluklarında, böbrek fonksiyonlarının etkilendiği sistemik- metabolik hastalıklarda teşhis ve takiplerde yardımcı olabilmenin ötesinde KD'de de etkin kullanım alanına sahiptir (96-98).

2.3.4.3. Taşınabilir Nefes Ölçüm Cihazlarının Ketojenik Diyetle Kullanımı/ Nefes Keton Ölçüm Metodu

İnsan nefesi; azot, oksijen, karbondioksit, su, asal gazlar ve organik bileşenler (VOCs) içerir. Bazı organik bileşenler her insanda ortak bulunur, bazıları ise farklıdır. Nefeste ortak bulunan VOC'ların testi, insan metabolizmasının incelenmesi, bazı hastalıkların teşhisi, prognozu ve tedavi süreçlerinin takibi için güvenilir bir yöntem sağlayabilir (99). Proton transfer reaksiyonu kütle spektrometresi, gaz kromatografisi, iyon akış tüpü- kütle spektroskopisi gibi farklı cihazlarla solunan nefesteki konsantrasyonun değerlendirilmesi prensiplerine dayanan nefes analiz yöntemleri mevcuttur (100-102).

Modern anlamda nefesin analiz edilerek incelendiği ilk çalışma olarak kabul edilen 1971 yılındaki Pauling ve ekibinin araştırmasıdır. Bu çalışmada, insan nefesinin ppb (milyarda bir) veya daha düşük seviyelerde yüzlerce VOCs içerdiği keşfedilmiştir (103). O tarihten bugüne kadar olan çalışmalarda insan nefesinde, ppt (trilyonda bir) ve ppm (milyonda bir) seviyelerinde 600'den fazla farklı VOC içeriği saptanmış ve bunlardan bir kısmının metabolik durum ile değiştiği gösterilmiştir (102).

Dünyada nefes analizi konusunda çalışan sınırlı sayıdaki enstitü ve üniversite hastanelerinin bazıları sıralanacak olursa; Almanya'da Rostock Üniversite hastanesinde yer almakta olan nefes gazı analiz grubu ve Avusturya Bilim Akademisi çatısı altındaki Nefes Gazı Analiz Enstitüsü belirtilebilir (99). Görüldüğü gibi, yurt dışında bu konudaki çalışmalara ağırlık veren farklı kurumlar mevcuttur. Ülkemizde ise nefes analiz cihazları geliştirme konusunda ve bu cihazların pratik uygulamalarıyla ilgili kapsamlı çalışmaların Süleyman Demirel Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği tarafından yürütülmekte olduğu saptanmıştır (104,105) .

Nefes analiz çalışmalarındaki gelişmeler, gün geçtikçe katlanarak hız kazanmaktadır. Bu ilerlemelerle birlikte nefes analizine yönelik medikal araştırmaların ehemmiyeti gün geçtikçe anlaşılmaktadır.

Nefes analiz yöntemlerinin dünyada ve ülkemizdeki durumu ile ilgili yürütülen bazı çalışmalar değerlendirilecek olursa; 50 sağlıklı ve 52 karaciğer hastalığı olan bireylerin dahil edildiği gaz kromatografisi ile ilgili bir çalışmada, karaciğer hastalığı olan bireylerde 2-pentanon, acet, dimetil sülfid ve 2-butanon düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır (106). 2007 yılında yapılmış olan kütle spektrometresi ile ilgili bir diğer çalışmada akciğer kanseri olan hastaların nefesleri incelendiğinde, iso-propanol ve formaldehit gibi moleküllerin fazla olduğu görülmüştür (107). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise nefeste bulunan amonyak miktarı tayin yöntemi ile Helikobakter pilori (HP) enfeksiyonunun teşhis aşamasında kullanılabileceği saptanmıştır. Çalışmada 15 sağlıklı ve HP enfeksiyonu olan 8 çocuk ile 19 yetişkin insandan nefesler alınarak incelenmiş ve HP enfeksiyonu olanlarda amonyak düzeyinin önemli ölçüde yüksek olduğu görülmüştür (99).

Dirençli epilepsi tanılı bir grup ketojenik diyet hastası üzerine olan bir nefes keton ölçümü çalışmasında ise aseton tespitinin, ketozis ve nöbet kontrolünü sağlamada ve ketojenik diyetin mekanizmasının anlaşılmasında yararlı bir yöntem olabileceği ifade

edilmektedir (72). Ayrıca asetoasetatın dekarboksilasyonu ile oluşan aseton, nefese karakteristik bir koku vermektedir.

Nefes analizi, örneğin Tip 1 diyabet gibi hastalıkları da teşhis etmek, izlemek için uygun ve güvenli bir yöntem sağlar. Ekshale aseton analizi, özellikle Tip 1 diyabette uzun süredir teşhis ve izleme için tamamlayıcı bir araç olarak kabul edilmektedir (74).

Nefes analiz çalışmaları içinde asetonunun diyabetle ilişkisine yönelik çalışmalar 1960'lerden beri en çok çalışılan alan olmuştur. Bunun anahtar nedeni diyabetin yüksek kan ketonunun en patolojik nedeni olması ve plazma asetonunun nefes asetonu (BrAce) ile doğrusal ilişkili olmasıdır (71).

Keton ölçüm yöntemi olarak nefes testlerinin kullanımı mevcut iğne tabanlı testler yerine ağrısız bir yöntem olması yönünden avantajlı görülmektedir. Kılcal kan monitörleri ve idrar ile ölçülen keton seviyesi çubuklarına göre nefes, günümüzde araştırılan yeni biyobelirteçlerdendir. Nefes asetonu, non-invaziv olması nedeniyle ketonları tespit etmenin uygun bir yoludur (69).

Bu nedenle pediatrik hasta grubunda tercih sebebi olabilir. Ketoasidoz taramalarında lipid oksidasyonu ve ketozis için avantajlarının gösterildiği yayınlar gün geçtikçe artmaktadır. İzlemde BrAce'nin iyi bir biyobelirteç olduğunu gösteren ve nefes analizinin non-invaziv kan ketonu ölçümü imkânı sağladığını ifade eden umut verici sonuçlar mevcuttur (71,73).

Hasta tanınması, yönetimi ve tedavisinde yardımcı medikal prosedürlerden faydalanmak ve teknolojinin gelişmesine paralel olarak sürekli geliştirilen aletlerle farklı hasta gruplarının kendi kendine takibini sağlamak çok önemlidir. KD uygulamakta olan hastaların keton takibinde sıklıkla kullanılan yöntem olan parmak ucundan kan almada genel olarak sorun olarak ifade edilen konunun ağrı hissi olduğu bildirilmektedir (69-75).

Bu çıkış noktasından yola çıkılarak, ağrı veren parmak bölgelerinden elde edilen ölçümler yerine ya da tamamlayıcısı olacak farklı korelasyonları, alternatif alanları keşfetmek gereklidir. Ayrıca hastanın, hastalığının yönetiminde kendi kendine izlem yollarının araştırılması son derece önemlidir (69,71,73-75).

Nefes analizi ile hastalıkların tespiti, hastaya acı veren ve zahmetli yöntemler yerine hastaya acı vermeyen, zararsız, non-invaziv, anında sonuç alınabilen, duyarlı bir

yöntemdir. Dolayısıyla bu yöntem, ileride yapılacak çalışmalar ile beraber hastalara ya da sağlık profesyonellerine büyük bir kolaylık ve konfor sağlayacaktır. Nefes analiz yöntemlerinin bir diğer avantajlı tarafı, risk içermemeleri ve istenildiği kadar tekrar olanağı sağlamasıdır. Taşınabilir nefes ölçüm cihazlarının ketojenik diyetle kullanımı için kalifiye ve nitelikli uzman bir personel gerekliliği olmaması bir diğer avantajlı yönüdür (102, 105).



BÖLÜM 3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ VE AMACI

Bu çalışma, ketojenik diyet tedavisi uygulanan hastalarda; aile-demografik özelliklerinin, diyet uyumunun, bunu etkileyen faktörlerin, diyet tedavisi etkinliğinin, kan-idrar-nefes ölçümü ve laboratuvar parametrelerinin ayrıca diyete bağlı komplikasyonların incelendiği deneysel müdahale çalışmasıdır.

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ketojenik Diyet Polikliniği ve Pediatrik Nöroloji bölümünce takip edilen, ketojenik diyet tedavisinin endike olduğu ve araştırmacı diyetisyen tarafından ketojenik diyet başlanılarak 1 ay süre ile her gün takip edilen hastalara tıbbi beslenme tedavisinin uygulanması amacıyla gerçekleştirilmiştir.

3.2. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI

Bu çalışma, T.C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin Çocuk Nöroloji Hastalıkları Ana Bilim Dalı Ketojenik Diyet Polikliniği'nde yapılmıştır.

Araştırma, etik kurul onayını takiben 01/04/2022-28/12/2022 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

3.3. ARAŞTIRMANIN EVREN VE ÖRNEKLEMİ

Araştırmanın evreni; T.C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ketojenik Diyet Polikliniği'ne Aralık 2020-Aralık 2021 tarihleri arasında başvuran aktif hasta sayısı ise 15'tir. Bu 15 kişi araştırmanın evrenini oluşturmaktadır.

Araştırmanın örnekleme; T.C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ketojenik Diyet Polikliniği'nce takipli dahil edilme ve araştırmadan çıkarma kriterlerine uygun ketojenik diyet tedavisi alan çocukluk çağı epilepsisi olan hastalarda 1 aylık izlem boyunca her gün alınan ölçümler için 0,25 (orta derece) etki büyüklüğünde, değişkenler arasında en az 0,70 ilişki olacak şekilde, %80 güç, %5 tip 1 hata ile minimum 9 kişinin araştırmaya alınması uygun bulunmuştur. Hesaplama G*Power 3.1.9.7 programı ile yapılmıştır. Buna göre araştırmaya Etik Kurul İzni (Ek A), Başhekimlik Oluru-Hastane İzin Formu (Ek B) ile Anabilim Dalı Onayı'nı (Ek C) takiben başlanmıştır. Hastalara Helsinki Bildirgesi kapsamında çalışma açıklanmış ve hem pediatrik hastalardan hem de ebeveynlerinden (anne-baba olmak üzere) Gönüllü Onam Formu (Ek D ve Ek E) alınmıştır. Araştırmanın dahil edilme ve araştırmadan çıkartılma kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

Dahil edilme kriterleri:

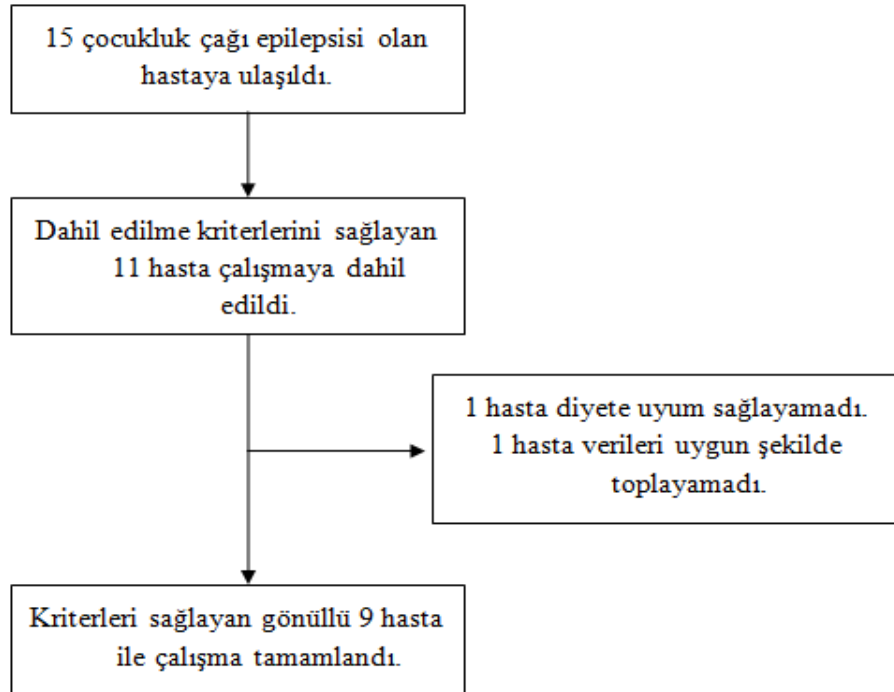
- Kronik bir hastalığı olmamak (Epilepsi dışında herhangi bir metabolik hastalığın varlığı, doğuştan metabolizma hastalığı, tiroid metabolizması bozuklukları, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, kanser, kronik böbrek yetmezliği vb.)
- Ketojenik Diyet Polikliniği takipli olmak
- 18 yaş altı olmak
- Ketojenik diyet kontrendikasyonu taşımıyor olmak, endikasyonun ilgili hekim tarafından konmuş olması
- Teşhisi konmuş ağır psikiyatrik, kardiyolojik, nefrolojik bir hastalığın olmaması, ağır mental retardasyon olmaması
- Solunum yolu hastalığı öyküsüne sahip olmamak, yüksek ateş ve enfeksiyon hastalığı geçiriyor olmak
- Araştırmaya katılmaya gönüllü olmak; Anne ve Baba olarak her iki ebeveyn onayı vermiş olmak
- Üfleme komutu alabilecek bilişsel fonksiyona sahip olmak
- Oral yolla beslenebiliyor olmak.

Araştırmadan çıkartılma kriterleri:

- Epilepsi harici kronik bir hastalığı olmak
- Ketojenik Diyet Polikliniği takipli olmamak
- 18 yaş üstü olmak

- Ketojenik diyet kontrendikasyonu taşıyor olmak
- Teşhisi konmuş ağır psikiyatrik, kardiyolojik, nefrolojik bir hastalığın olması, ağır mental retardasyon olması
- Solunum yolu hastalığı öyküsüne sahip olmak, yüksek ateş ve enfeksiyon hastalığı geçiriyor olmak
- Araştırmaya katılmaya gönüllü olmamak
- Üfleme komutu alabilecek bilişsel fonksiyona sahip olmamak
- Oral yolla beslenemiyor olmak
- Araştırmaya dahil edilen hastanın araştırmayı terk etmesi
- Araştırma sırasında araştırmmanın sonuçlarını etkileyecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması
- Araştırma devam ederken hastanın diyetle uyumsuzluğu ve alınan ölçümlerde eksiklik olması
- Hastanın Nasogastrik (NG) sonda ya da Percutan Endoskopik Gastrostomi (PEG) yoluyla besleniyor olması
- Araştırma sırasında hastanın exitus olması

Araştırmanın dahil edilme ve çıkartılma kriterlerine göre araştırma sürecindeki örneklem akış diyagramı Şekil 3.1’te verilmiştir.



Şekil 3.1 Örneklem Akış Diyagramı

3.4. ARAŞTIRMADAKİ VERİ TOPLAMA ARAÇLARI VE ANALİZ YÖNTEMİ

3.4.1. Araştırma Verilerinin Toplanması

Verilerin toplanmasında kişisel bilgiler, antropometrik ölçümler, diyet tedavisi verilerini içeren bir Hasta Bilgi Formu (EK F), 3 Günlük Besin Tüketim Kaydı Formu (EK G), laboratuvar parametrelerini içeren Hasta Takip Kaydı Formu (EK H) kullanılmıştır.

Hastaların ilk görüşmede demografik özellik, sosyokültürel durum gibi kişisel verileri alınarak başlangıç ve 1. ay takiplerinde rutin kontrollerde bakılan laboratuvar değerleri, besin tüketim kayıtları ve antropometrik ölçümleri, z-skor, boy, ağırlık, BKİ değerleri kaydedilmiştir (Bkz. EK F, EK G, EK H). Araştırmaya dahil edilen hasta dosyaları ilgili kurum izinleri ve hastane etik kurulu kararı doğrultusunda poliklinik hasta dosyalarından ve hastane veri tabanından taranmış ayrıca çalışma kapsamında değerlendirilen değişkenler saptanarak veri analizi için kaydedilmiştir.

Çalışmaya alınan hastalar rutin antiepileptik tedavilerine devam etmişlerdir. Uygun vakalar için, hekimi tarafından uygulanan AEİ tedavilerinin yanı sıra tıbbi beslenme tedavisi olarak KD planı söz konusuysa, bu grup hastalar ilk olarak beslenme eğitimine alınmışlardır. Tüm hastalara çalışma başlangıcı öncesinde, diyet tedavisi hakkında detaylı bireysel eğitim sunumu yapılmıştır. Eğitim sonunda hastalara temin edilmek üzere Ketojenik Diyet Malzeme Listesi (EK J) ile eğitim içeriğine dair bilgilendirme amaçlı Ketojenik Diyet Yönetim Kitapçığı (EK K) ve Ketojenik Diyet Kontrol Rehberi (EK L) verilmiştir.

Diyetler, enerjinin %80-90'ı yağ, %5-9'si karbonhidrat ve %5-6'si protein olacak şekilde KetoDietCalculator programında hesaplanarak düzenlenmiştir (29). Hastalara doğru yağ kaynakları anlatılmış ve günlük beslenmelerine nasıl dahil edilmesi gerektiği yönünde önerilerde bulunulmuştur. Karbonhidrat kaynaklarının neler olduğu ve günlük alımın azaltılması yöntemleri, pişirme ve servis önerileri aktarılmıştır. Ketojenik diyet süresince keton cisimlerinin kan, idrar ve nefeste tespitine yönelik yapılacaklar aktarılmıştır. Hastalar ile günlük iletişim için irtibat numaraları ve evrak gönderimi için mail adresi paylaşılmıştır.

Hastalardan ketojenik diyet öncesi kardiyoloji, nefroloji ve metabolizma branşlarından konsültasyon istenmiş ve ketojenik diyet tedavisi planlanan hastaların ilgili branşlar tarafınca uygunlukları değerlendirilmiştir. Tedaviye başlamadan önce ilgili doktorlar tarafından muayene edilip diyetle engel teşkil edecek bir durumun olup olmaması açısından hasta yorumlanmış ve gereklilik halinde doktor tarafından ek tetkik yapılması istenmiş böylece kontrendikasyon durumu saptanmıştır.

Araştırmaya katılan tüm katılımcılara ilişkin kişisel veri, sosyo-demografik durum (yaş, cinsiyet), sağlık durumu, beslenme alışkanlıkları, diyet oranı, diyet başlanma şekli, diyet uyumu, diyet öyküsü ve fiziksel aktivite düzeyi ile klinik tanı, nöbet tipi, nöbet sayısı, nöbet süresi ve kullanılan ilaç gibi bazı klinik özelliklerle ilişkili sorular yüz yüze görüşme tekniği ile sorularak araştırmacı tarafından hasta dosyasına ve Hasta Bilgi Formu'na kaydedilmiştir (EK F). Çalışmada veri aracı olarak ilgili öğretim üyesi danışmanlığında ve tez sahibi araştırmacı tarafından literatür doğrultusunda hazırlanan bu bilgi kayıt formu kullanılmıştır. Günlük kan, idrar ve nefes ölçüm sonuçları ise Hasta Takip Kaydı'na (EK H) ebeveynler tarafından işlenmiş ve günlük olarak araştırmacı ile irtibat sağlanmıştır.

Veri formunu oluşturan biyokimyasal değişkenler hasta dosyalarına retrospektif yöntemle erişilerek doldurulmuş, hem hasta (çocuk) hem de ebeveyn (anne-baba) onamları ayrı ayrı alınmış ve çalışma süresince gerekli durumlarda hasta velisiyle telefon aracılığıyla birebir iletişime geçilmiştir. Tüm hastalar çalışma başlangıcından sonraki 2. yüz yüze gerçekleştirilen görüşme için, çalışma bitimi olan 1. ayda poliklinik randevusuna çağırılmıştır.

Hastalar ile iletişim amaçlı aktif kullanımda olan ***.***@gmail.com hesabına hastaların evde elde ettikleri sonuçlarının mail atılması istenmiş ve araştırmayla ilgili bilgiler her gün toplanmıştır. Oluşturulan veri formu sonrasında Microsoft Excel dosyasına girilerek ve en sonda ".sav" Statistical Package for Social Sciences (SPSS) uzantılı dosya haline getirilerek analizler bu data üzerinden gerçekleştirilmiştir.

Toplam enerji harcaması Bazal Metabolizma Hızı (BMH) x Physical Activity Level- Fiziksel Aktivite Değeri (PAL) değeri denklemi kullanılarak hesaplanmıştır. Bazal metabolizma hızının, toplam enerji-protein gereksiniminin ve sıvı ihtiyacının hesaplanmasında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün, Uluslararası Ketojenik Diyet Çalışma Grubu (IKDSG)'nin ve ketodietcalculator programının yaş gruplarına göre

önermiş olduğu denklemlerden yararlanılmıştır (29,108) (Tablo 3.1, Tablo 3.2 ve Tablo 3.3). Hastanın yaşa göre boy ve ağırlık değerleri normal aralıktaysa ve aktivite durumu mevcutsa (hafif-orta), yaşa göre tahmini enerji ihtiyacının %80-90'ını karşılayacak şekilde diyetle başlanmıştır (30).

Enerji ihtiyacı belirlenirken çocukların hem mevcut ağırlığı hem de hedef ağırlığı göz önünde bulundurulmalı ve fiziksel aktivite de hesaplanarak bireysel enerji gereksinimi belirlenmelidir. Bununla birlikte KD uygulayacak çocuğun enerji ihtiyacını hesaplamak ile normal diyet uygulayan bir çocuğun enerji ihtiyacını hesaplamak birbirinden farklı değildir. Çocuğun boy, ağırlık geçmişine bakmak, diyeti planlamadan önce çocuğun mevcut beslenme örüntüsü ve alışkanlıklarını değerlendirmek, neyi ne kadar yediğinin tam miktarlarını içeren 3 günlük besin tüketim kaydı ya da büyüme eğrisi gibi verilerine göre plan yapmak gerekir (29).

Tablo 3.1 Yaşa Göre Enerji ve Protein Gereksinimi Hesaplama Tablosu (30)

YAŞ	Kcal/kg	Protein (g/kg)
0-5 ay	108	2,2
5-12 ay	98	1,6
1-3 yaş	102	1,2
4-6 yaş	90	1,1
7-10 yaş	70	1,0
ERKEK		
11-14 yaş	55	1,0
15-18 yaş	45	0,9
19-24 yaş	40	0,8
KIZ		
11-14 yaş	47	1,0
15-18 yaş	40	0,8
19-24 yaş	38	0,8

Tavsiye edilen günlük alınması gereken miktarlar

Enerji İhtiyaçları (kcal/kg/gün) = Dinlenme Metabolik Hız×Fiziksel Aktivite×Stres Faktörü

Tablo 3.2 Cinsiyete Göre Aktivite Seviyesi Hesaplama Tablosu (15,30)

	Erkek	Kız
SEDANTER	1	1
AZ AKTİF	1,13	1,16
AKTİF	1,26	1,31
ÇOK AKTİF	1,42	1,56

Tablo 3.3 Holliday-Segal Yöntemine Göre Sıvı Gereksinimi Hesaplama Tablosu (30)

AĞIRLIK	Sıvı Hesaplaması
<10 kg.	100ml/kg/gün
10-20 kg.	1000 ml+10 kg üzerindeki her 1 kg için+ 50 ml/kg/gün
>20 kg.	1500 ml+20 kg üzerindeki her 1 kg için+ 20 ml/kg/gün

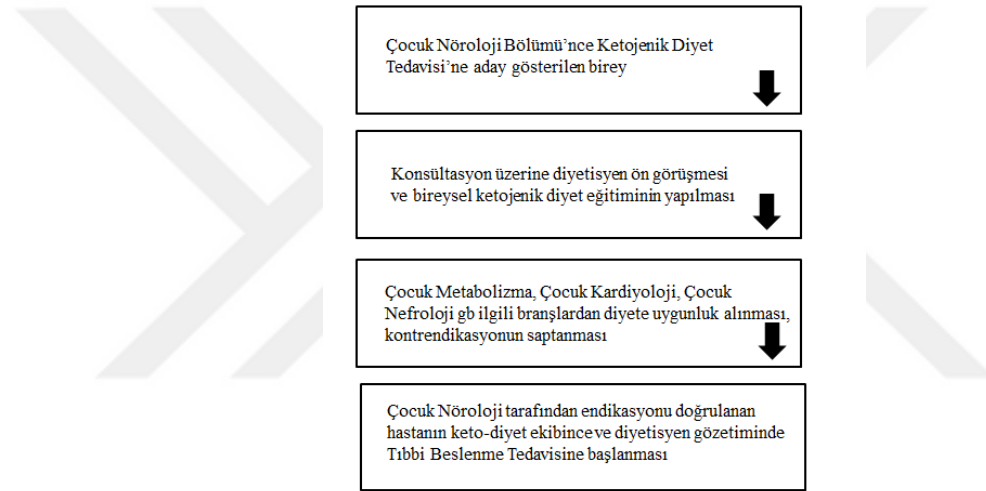
Çalışmaya katılan hastaların boy ve vücut ağırlıkları 0,1 kg hassasiyetli, SECA® marka 769 1321994 model boy ölçerli elektronik tartı ile ölçülmüştür. Araştırmaya katılan bireylerin vücut ağırlığı (kg) ölçümünde minimum 2 saat öncesinde yemek yenilmiş olması ve tartımdan önce yüksek miktarda sıvı içilmemesi hatırlatılarak ince giysiler ile ayakkabısız ölçüm yapılmıştır. Tek başına ayakta durmakta güçlük çeken katılımcılar dara alınması yöntemi ile anne ya da babasının kilosundan kucakta yapılan ölçüm sonucunun çıkarılması ile saptanmıştır. Vücut ağırlığı ve boy uzunluğu; hastane ortamında yapılan başlangıç ve 4. hafta ağırlık ölçümleri (toplam 2 ölçüm) üzerinden değerlendirilmiştir.

Çalışmaya katılan bireylerin boy uzunluğu (m) ve vücut ağırlıkları (kg) ölçüldükten sonra BKİ (kg/m^2) sonuçları; $[\text{vücut ağırlığı (kg)} / \text{boy uzunluğu}^2 (\text{m}^2)]$ formülü baz alınarak hesaplanmıştır. Boy, ağırlık, BKİ değerlendirmesinde Neyzi ve arkadaşlarının (109,110) Türk çocukları için hazırlanmış büyüme çizelgelerinden faydalanılarak; hastaların ağırlık, boy, z-skor ağırlık, z-skor boy ve z-skor BKİ hesaplaması için Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneği'nin geliştirdiği 'ceddcozum.com' isimli web sitesinin oksoloji kısmından yararlanılmıştır. Antropometrik ölçümler (BKİ değerleri, vücut ağırlığı, boy uzunluğu) ve laboratuvar/test sonuçları bilgi kayıt formunun ilgili bölümüne o günün poliklinik izlem tarihi dikkate alınarak işlenmiştir.

Katılımcıların boy uzunluğu; baş Frankfort düzleminde (kulak kepçesi üstü ve göz üçgeni aynı hizada, yere paralel) ayaklar bitişik pozisyonda iken ve ayak topukları alete tam temas eder şekilde dik olarak, cihaza sabit esnemeyen mezür ile ölçülmüştür. Ölçüm sonucu 0,1 cm duyarlılıkla kaydedilmiş ve hesaplamalar için metre cinsine çevrilmiştir. Boy ölçümü esnasında ayakta durabilen hastaların ayaklarının birleşik ve dikey çizgide olmasına dikkat edilmiştir, yatarak ölçüm alınan katılımcılarda ise sert zeminde sırtüstü yatar pozisyonda esnemeyen mezura ile baş ve ayak topukları düz bir zeminde hizalanarak yapılmıştır. Ölçüm çubuğunun baskı yapmayacak şekilde kafatası

ile temas etmesine özen gösterilmiştir ve ve ayakkabısız ölçüm alınmasına dikkat edilmiştir (111).

Çalışmada ikili veya üçlü AEİ tedavisi almasına rağmen nöbet kontrolü sağlanamamış ketojenik diyetten fayda göreceği öngörülen, dahil edilme kriterlerine uygun ve endikasyonu doğrulanmış hastalara klasik KD başlanılmıştır. Diyet tedavisine başlanmış olan hastalarda kullandıkları antiepileptik ilaç dozları ve türleri hususunda değişikliğe gidilmemiştir. Ketojenik diyet tedavisinin uygulanması ve diyetin izlemine dair yapılanlar 3.4.7 numaralı başlıkta detaylandırılmıştır. Şekil 3.2’de ise hekim tarafından konsültasyonla refere edilen diyet hastalarının diyetle başlama sürecinin şematize edilmiş hali verilmektedir.



Şekil 3.2 Konsültasyonla Refere Edilen Hastaların Diyetle Başlama Sürecinin Şematize Edilmesi

3.4.2. Etik Kurul ve Kurum İzinleri

Araştırma için Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul’undan 08.2022.340 protokol kodlu etik kurul izni 08.03.2022 tarihinde ve T.C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimliği’nden E-43766128-604.01.01 sayılı kurum izni 14.10.2022 tarihinde alınmıştır (EK A ve EK B).

T.C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı’ndan araştırmanın Ketojenik Diyet Polikliniği’nde yürütülmesi için anabilim dalı onayı alınmıştır (EK C).

3.4.3. Hasta Bilgi Formu

Hasta bilgi formunda yer alan her bölüm araştırmacı diyetisyen tarafından başlangıç ve 1. Ay izlem olmak üzere toplamda 30 günlük süreyi kapsayacak şekilde hastalara uygulanmıştır.

Araştırmaya katılımda gönüllülük ilkesinin esas olduğu, verilen bilgilerin gizli tutulacağı ve mevcut araştırma dışında hiçbir kişi ve kurumla paylaşılmayacağı aktarılmıştır. Anket numarası, anket tarihi ve ketojenik diyet başlangıç tarihleri ve diyet oranı gibi çalışma detayına ait bilgiler not edilmiştir. Bu konu ile ilgili ayrıntılar 3.4.3.1 ve 3.4.3.2 No'lu bölümlerde açıklanmıştır.

Araştırmacı diyetisyen tarafından hazırlanan bu anket toplamda 3 sayfadan oluşmaktadır. Hastalar ile ilgili genel bilgilere ait soruların yer aldığı bir bölüm ile hasta değerlendirme ve sağlık durumu ile ilgili soruların yer aldığı bir bölümden oluşmaktadır. Ayrıca epilepsi hastalığı ile ilgili mevcut durumun saptanması amacıyla sorular ve 1. ay kontrolüne yönelik ketojenik diyet değerlendirme soruları mevcuttur (EK F).

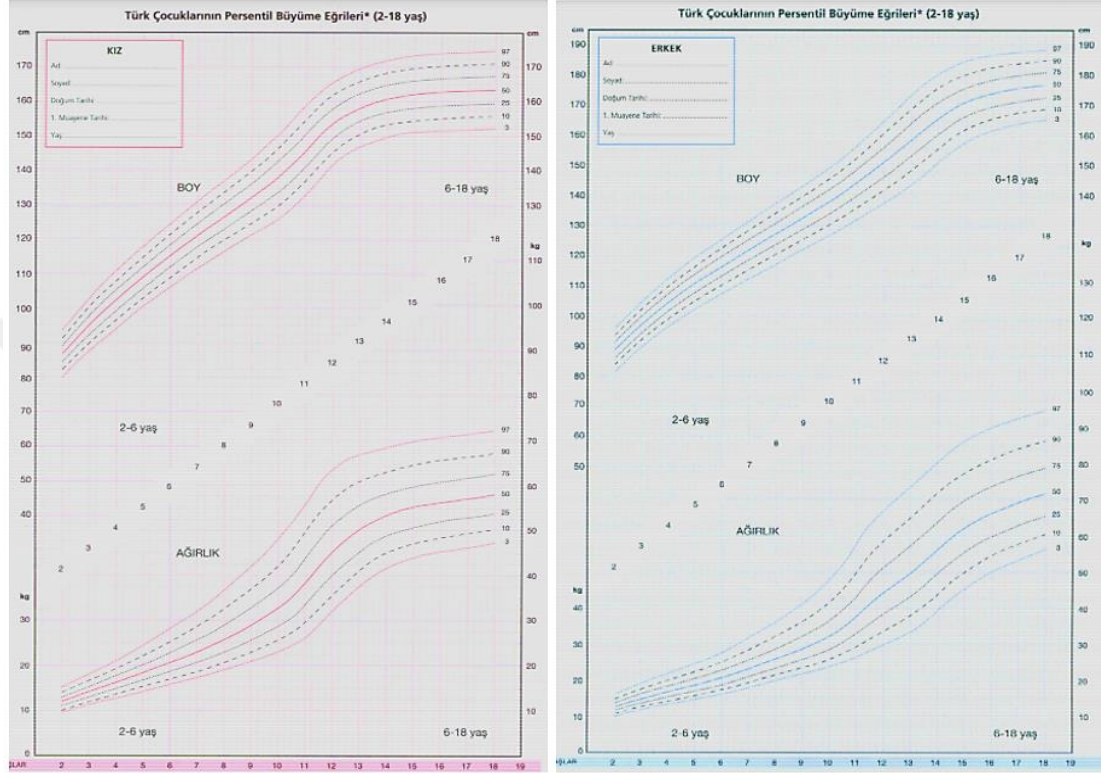
3.4.3.1. Kişisel Bilgiler ve Antropometrik Ölçümler

Hasta bilgi formunun soruları; sosyodemografik verilerine yönelik sorulardan yaş, cinsiyet, ailenin eğitim durumu ile günlük irtibat gerektirmesi nedeniyle ebeveyn cep telefonu ve mail adresi bilgilerini içermektedir.

Formun kişisel bilgiler kısmı aile eğitim durumunun yanı sıra, hastalığın başlangıç yaşı, eşlik eden hastalıklar, kullanılan ilaçlar, antropometrik ölçüm sonuçlarına ilişkin verileri tespit etmek amacıyla oluşturulmuştur. Şekil 3.3'e göre Türk çocuğu boy ve ağırlık büyüme eğrisi'nden faydalanılmıştır.

3.4.3.2. Hasta Değerlendirme ve Sağlık Durumu

Bu kısım araştırmacı diyetisyen tarafından doldurulmuştur. Laboratuvar sonuçları bilgilerine ise katılımcıların hastane veri sisteminde kayıtlı olan hasta dosyalarından retrospektif olarak ulaşılmıştır.



Şekil 3.3 Türk Çocuğu Boy ve Ağırlık Büyüme Eğrisi (109)

3.4.4. Biyokimyasal Verilerin Alınması

Hastaneye başvuran bireylerden pediatrik nöroloji uzmanı tarafından rutin olarak istenilen kan tetkikleri arasında bakılan elektrolitler magnezyum (Mg), kalsiyum (Ca), çinko (Zn), fosfor (P), sodyum (Na), klor (Cl), potasyum (K), serum böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri; aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), alanin aminotransferaz (ALT), kreatinin, kan üre nitrojeni (blood urea nitrogen, BUN), açlık lipid profili, açlık kan şekeri (AKŞ) ve D vitamini tetkiki sonuçları 0. ve 1. aylarda hasta dosyalarından retrospektif olarak alınmıştır. Ayrıca nöroloji uzmanı tarafından katılımcıların antikonvulsan ilaç seviyeleri değerlendirmesi, Renal ve abdominal USG, kemik dansitometresi (DEXA) ve elektroensefalografi (EEG) ölçümleri rutin kontrollerle ihtiyaca göre yapılmıştır.

Referans aralıkları hastanın yaşı, cinsiyeti test metodu gibi bazı faktörlere bağlı olarak değişebilir ve sayısal test sonuçları farklı laboratuvarlara göre farklı anlamlara gelebilir. İlgili tez çalışmasında, dahil edilme kriterlerine uygun bireylere aynı yöntemi uygulayarak elde edilen sonuçlar değerlendirildiği için böylece homojenlik sağlandı. Ketojenik diyet ve keton seviyesi belirteçleri ilişkisinin incelenmesi için rutin olarak bakılan parametrelere paralel olarak katılımcıların parmak ucu kan beta-hidroksibütirik asit, nefes aseton ve idrar AcAcA ölçüm değerleri istenmiştir. Hastalara ait değerler, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi pediatrik bireylere özgü bazı referans değerleri (Tablo 3.4) ile karşılaştırılmış ve beslenme tedavisinin etkinliği değerlendirilmiştir.

Tablo 3.4 Pediatrik Bireyler için Bazı Laboratuvar Bulgularının Referans Değerleri

Laboratuvar Bulguları- Birim	Referans Değerler
Glikoz (Açlık) (mg/dL)	65-110
BUN (mg/dL)	5-18
Kreatinin (mg/dL)	0-1,2
Total Protein (g/L)	64-83
Albümin (g/L)	35-52
Ürik asit (mg/dL)	3,4-7
Total Kolesterol (mg/dL)	80-200
Trigliserit (mg/dL)	30-200
HDL-K (mg/dL)	35-65
LDL-K (mg/dL)	0-140
AST (U/L)	10-37
ALT (U/L)	10-40
ALP (U/L)	33-98
GGT (U/L)	0-38
LDH (U/L)	0-248
Ca (mg/dL)	8,4-10,2
P (mg/dL)	2,9-5,1
Na (mEq/L)	136-146
K (mEq/L)	3,5-5,1
Cl (mEq/L)	98-108
Magnezyum (mg/dL)	1,8-2,6
D vitamini (µg/L)	<20 µg/L eksiklik
Fe (mEq/L)	37-145
Ferritin (mEq/L)	7-282
B ₁₂ (ng/L)	197-771
Folik Asit (µg/dL)	>3,9

Kan Üre Nitrojeni (Blood Urea Nitrogen- BUN), yüksek yoğunluklu lipoprotein- High Dansity Lipoprotein Kolesterol (HDL-K), düşük yoğunluklu lipoprotein- Low Dansity Lipoprotein Kolesterol (LDL-K), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalin fosfat (ALP), gama glutamil transpeptidaz (GGT), laktat dehidrogenaz (LDH), Demir (Fe), kalsiyum (Ca), fosfor (P), sodyum (Na), potasyum (K), klor (Cl).

Çalışma sürecinde spot olarak elde edilen kan, idrar ve nefes ölçümlerinin 1 aylık başlangıç, sonuç ve aradaki 30 günlük ölçüm değerleri haftalara ayrılarak 4 grup olacak

şekilde kıyaslanmıştır. Beta-hidroksibütirik asit seviyesi ile nefes asetonu ve idrar AcAcA korelasyonlarına bakılmıştır.

Bireylerden diyet başlangıcının 5. gününden itibaren günde 1 kez, sabah öğünlerinden önce açken olacak şekilde 3 farklı spot ölçüm (idrar, nefes ve kan testi) peş peşe olmak üzere uygulanması istenmiştir. Sırasıyla idrar, nefes ve kandan alınan örneklerde bakılan bu parametreler araştırmanın başından araştırma sonu olan 30. güne kadar her gün hasta takip çizelgesine kaydedilmiştir. (EK H). Böylece 1 hasta için 1 ayda 3 farklı ölçüm yapıldığı için aylık toplam 90 veri işlenmiş olup 9 hasta için 810 adet ölçüm sonucu elde edilmiştir. Diyet etkinliğinin daha iyi değerlendirilmesi için çalışma 30 gün olarak planlanmıştır. Literatürde benzer araştırmalar incelendiğinde 36 saat, 7 gün, 14 gün arasında gibi değişen çalışma zamanlarının planlandığı tespit edilmiştir (69,71,73).

Verilerin standardizasyonu için aynı ölçüm yöntemlerinin ve tekniklerinin tüm hastalarca benzer şekilde, aynı sıraya göre sırasıyla idrar, nefes ve kan ölçümü-uygulanması yapılmıştır. Bu nedenle;

Parmak ucu kan ölçüm yöntemi için çalışma hastalarınca Abbott marka Free Style Optium cihazı kullanılmıştır. Kan keton sensörü, 10 mikro litre kapiller kan örneği ile 5 saniye içinde kandaki β -Hidroksibütiratu elektrokimyasal olarak ölçmektedirler. Kapiller kan ketonu ölçümü için alınan kan numunesi, Medisense Optium β -Keton Test Stribindeki (Abbott Diabetes Care Ltd. Witney, Oxon, UK)[®] kan bölmesine damlatılmıştır. Ardından Optium Xceed (Abbott Diabetes Care Ltd. Witney, Oxon, UK)[®] kan keton ölçüm cihazından alınan sonuçlar hastaların dosyasına kaydedilmiştir.

İdrar keton tayini için Mission[®] marka keton striplerinin kullanımı istenmiştir. Mission[®] marka (ACON Laboratories, INC. 5850 Oberlin Drive) CE belgesine sahip ve 1150717202 numaralı 11-11-2020 yürürlük tarihli ayıraç şeritlerle çalışılmıştır. İdrarda keton için ölçülen değerler ise negatif $\pm$ (5;0,5), bir pozitif 1+ (15;1,5), iki pozitif 2+ (40;4,0), üç pozitif 3+ (80;8,0) ve dört pozitif 4+ (160;16) olarak verilmiştir ve kaydedilmiştir.

İlgili tez çalışmasında rutin idrar analizlerinde de en çok tercih edilen sabah ilk idrarın kullanılması tercih edilmiştir. Bunun sebebi; koruyucu madde ile reaksiyona girme ihtimali olamadan ketonu tayin edebilmek, idrarın konsantre ve asidik özellikte olmasıdır. Keton tayininde sadece kimyasal incelemenin yeterli olması mikroskobik ve

makroskopik yöntemlerin çalışma için gerekmemesi nedeniyle bireylerin kendi kendine test olanağı sağlayan strip şeritler tercih edilmiş olup, hastane koşullarında detaylı tahlile gerek görülmemiştir. Preanalitik faktörlerin değerlendirmede dikkat edilmesi gereken önemli etkileşimlere neden olabilmesi düşüncesiyle hastalara açıklayıcı bir şekilde yöntem aktarılarak yeterli düzeydeki performans standardı hedeflenmiştir. Çalışmada kullanılan ürüne ait parametre performans özelliği ve okuma zamanı Tablo 3.5'te belirtilmiştir.

Tablo 3.5 İdrar kiti performans özelliği ve okuma zamanı

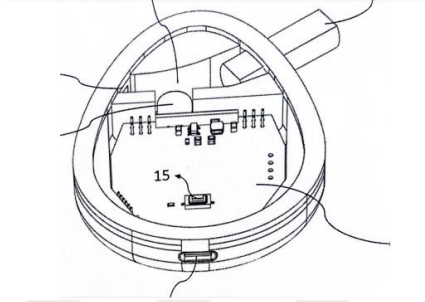
Ayıraç	Okuma zamanı	Bileşim	Açıklama
Keton (KET)	40 sn	Sodyum Nitropruzit	2,5-5 mg/dl (0,25-0,5 mmol/L) kadar düşük seviyede AcAcA tayini

Orijinal kapalı kutusunda ambalajlandığı şekilde 2-30⁰C aralığında muhafaza edilmesinin uygun olduğu, asla dondurulmaması ve doğrudan güneş ışığına maruz bırakılmaması gerektiği hastalara belirtilmiştir. Orijinal kutu üzerinde yazılı olan son kullanma tarihine kadar durağan olarak kabul edildiği için kutu içeriğinde bulunan nem giderici paketin çıkarılmaması gerekmektedir. Sadece hemen kullanılacak olan kadar şerit kutu içerisinden çıkarılmalıdır. Sonrasında kapak hemen ve sıkıca kapatılmalıdır. Orijinal kutu bir kere açıldıktan sonra içerisindeki ayıraç şeritler yaklaşık 3 aya kadar durağan kalabilmektedir. Nem oranı yüksek ortamlarda bu süre kısalabilmektedir. Bu testlerin sadece vücut dışı tanılama amacıyla kullanıma uygundur. Son kullanma tarihinden sonra kullanılmamalıdır. Şerit kullanılana kadar kapalı orijinal kutusunda muhafaza edilmelidir. Şerit üzerindeki renkli ayıraç alanları ellenmemelidir. Rengi değişmiş şeritler bozulmuş olabileceği için atılmalı, kullanılmamalıdır.

İdrar numunesi temiz ve kuru bir kap içerisine alınarak mümkün olan en kısa sürede test işlemi gerçekleştirilmelidir. Şerit, idrar numunesi ve/veya kontrollerin testten önce oda sıcaklığı olarak yaklaşık 15-30 ⁰C aralığında olması sağlanmalıdır.

Nefes analiz yönteminde ise Avokadio® marka keton Test Kiti (Mp303a); kişinin nefesindeki aseton, amonyak, nitrik oksit, etanol, karbon monoksit ve hidrojen gazlarını aynı anda ve anlık olarak ölçen, ölçülen bu gazlardan elde edilen veriler ile kişinin karbonhidrat, yağ ve protein tüketimini takip edilmesini ve düzenlemesini sağlayan taşınabilir nefes analiz cihazı sistemi kullanılmıştır. (Bkz. Şekil 3.4)

Nefes aseton ölçümünde kullanılan Avokadio® Keton Test Kiti (Mp303a); yarı iletken metal oksit gaz sensörü özelliğine sahiptir. Nefeste bulunan gazlar sensör ile tepkimeye girerek sensör direncini değiştirmekte, değişen direnç değeriyle ise gaz konsantrasyonu gösterilmektedir. Nanoteknoloji ile elde edilen bu sensör, diğer geleneksel tekniklere göre hızlı ve hassas ölçüm yapar, taşınabilir ve düşük maliyetlidir. Ayrıca kişinin kendi kendini takip etmesine olanak tanır (112).



Şekil 3.4 Keton Test Kiti Görseli (Mp303a)

Nefes ölçüm cihazı çalışma prensibinde açıldıktan sonra kendi kalibrasyonunu gerçekleştirmekte ve kullanıcıya üflemesi için hazır olduğunda elektronik kart bir ile uyarı vermektedir. Kullanıcı 5 -10 sn boyunca sabit bir hızla nefes ölçüm cihazına üfleme yapar.

Sensörler içeren nefes ölçüm cihazı bu nefesten ölçebildiği gaz değerlerini kaydetmektedir. Yarı iletken teknolojisi ile çalışan sensörler kullanılmaktadır. Bu sensörler ortam gazlarının iletken üzerinde sebep olduğu direnç değişikliğinin tespit edilmesi mantığı ile çalışmaktadır.

3.4.5. Üç Günlük Besin Tüketim Kaydı

Bireylerin beslenme durumlarının değerlendirilmesi ve diyet öncesi besin tüketimlerinin hesaplanarak menülerinin buna göre hazırlanması için katılımcılardan bir günü hafta sonunu kapsayacak şekilde birbirini izleyen 3 gün boyunca besin tüketim miktarlarının yazılı olarak kaydedilmesi istenmiştir. Kayıt yapılırken hangi konulara dikkat edilmesinin önem arz ettiği çeşitli örnekler üzerinden anlatılmıştır (EK G). 3 günlük besin tüketim kaydı alınırken kullanılan yağların türü ve miktarı hastalara özellikle sorulmuştur. Görüşme sırasında 1 çay/su bardağı, 1 yemek kaşığı gibi ev ölçüleri kullanılmış ve ölçüm kaplarına örnek olarak TÜBER 2022'deki görseller

gösterilmiştir. Ayrıca ölçü birimleri katılımcıya araştırmacı diyetisyen tarafından anlatılmıştır. Bu besin tüketim formu dikkate alınacak şekilde hastaların çalışma başlangıcında oluşturulan ketojenik diyetlerinde çeşitlendirmeler yapılmıştır. Katılımcıların çalışma öncesi ve sonrası 3 günlük tükettikleri miktarların ortalaması alınarak günlük tüketim miktarlarına ulaşılmıştır. Besin tüketim kayıtlarında hastaların sabah, öğle, akşam ve ara öğünlerde tükettikleri tüm besinler ile bu besinlerin ne miktarda tüketildiği değerlendirilmiştir.

Besin tüketim kaydının öncesi ve sonrası değerlendirilmesi TÜRKOMP web sitesindeki verilerle yapılmıştır. TÜBER 2022, 18 yaş altı bireylerde enerji ve besin ögeleri alım düzeyleri ile karşılaştırılarak katılımcıların günlük gereksinimlerinin karşılama yüzdesi hesaplanarak değerlendirilmiştir (113-115).

3.4.6. Araştırma Ön Denemesi

Çalışmanın prospektif verilere ve kayıtlara dayalı bir araştırma olması nedeniyle çalışma esnasında oluşabilecek aksaklıkların ön değerlendirme ile tespiti için hali hazırda rutin olarak işlerliği olan, ilgili araştırmacı tarafından yürütülen Ketojenik Diyet Polikliniği'ne başvuran 3 hastada çalışma öncesi nefes ölçüm cihazı ile aseton, strip ile idrar AcAcA tayini ve parmak ucu kan alımı ile β -OHB ölçümü ön denemesi yapılmıştır.

İlgili sonuçlar uzman değerlendirmesi ile deneme verisi oluşturmak üzere not edilmiştir. Raporlamada aksaklık yaşanmaması için hasta kayıtlarına erişim durumu, hastane kayıt sistemine dair teknik bilgiler ve araştırma kapsamı açısından tez sahibi araştırmacı ile ilgili danışman öğretim üyesi tarafından çalışma başlangıcı-bitimi tüm süreç gözden geçirilmiştir.

Çalışma sorumlu araştırmacı tarafından ilgili öğretim üyesi danışmanlığında planlanarak alınan izinlere istinaden çalışma verileri elde edilmiş, analizleri yapılmış ve tüm bu işlemlerin sonucuna göre rapor haline getirilmiştir.

Araştırma finansal destek gerektirmeyen bir çalışma özelliği taşıması bakımından kuruma çıkarılan herhangi bir ek bütçe olmamıştır. Nefes test cihazları her bir hasta için ayrı ayrı olmak üzere araştırmacı tarafından karşılanmış olup kan keton analiz cihazları ise rutin poliklinikteki mevcut uygulamaya aynen devam edilerek aileler tarafından

alınmıştır. Çalışmadaki tüm kırtasiye giderleri ve idrar stribi ise tez sahibi sorumlu araştırmacı tarafından karşılanmıştır.

3.4.7. Ketojenik Diyet Tedavisinin Uygulanması ve Diyetin İzlemi

Ketojenik diyet tedavisi alan pediatrik epilepsili hastalarda tedaviye uyumu değerlendirmek amacıyla antropometrik ölçümlerinin sonuçlarına göre kan-idrar ve nefes ölçümleri uygulanmıştır.

Kriterlere uygun olarak seçilen tüm katılımcılar için bireysel olarak hazırlanmış ciddi karbonhidrat kısıtlaması ile ketozis oluşturmaya yönelik nöbet kontrolü amaçlı yüksek yağ içerikli diyetler planlanmıştır.

Araştırmada katılımcıların diyet planları, literatürde farklı çalışmalar için de faydalanılmış olan KetoDietCalculator isimli “www.ketodietcalculator.org” web tabanlı beslenme programı kullanılarak hesaplanmıştır (116-119).

Her hastanın kendine ait kullanıcı adı ve şifresi kişiye özel olacak şekilde sorumlu araştırmacı tarafından tanımlanmıştır (case- sensitive). Her çocuğun metabolizma durumu, yaş, vücut ağırlığı ve bireysel özellikleri dikkate alınacak şekilde ilgili program üzerinden hazırlanan ketojenik diyetler 1 ay süre ile uygulanmıştır. Ketojenik diyetle yaklaşık olarak günlük alınması gereken yağ miktarı enerjinin %80’inden, protein miktarı enerjinin %10’undan, karbonhidrat miktarı ise enerjinin %10’undan elde edilecek şekilde başlangıcında açlık periyodu olmadan 4:1 oranlı ve 4 öğün olarak hazırlanmıştır. Diyet süresince hastalar akut yan etkilere karşı monitorize edilerek yakından takip edilmiştir.

İlgili web adresi üzerinden oluşturulan ve bireyin ihtiyacına göre farklı oranlarda oluşturulan menüler hastaya teslim edilmiştir. Bkz: Farklı Oranlarda Örnek Ketojenik Diyet Menüsü (EK I). Ayrıca Ketojenik Diyet Malzeme Listesi verilerek temini konusunda hasta bilgilendirilmiştir (EK J).

Tedaviye başlamadan önce tedaviyi planlayan doktor ve araştırmacı diyetisyen ile birlikte bir eğitim toplantısı yapılmış olup diyet ile ilgili ayrıntılı bilgilendirme yapılmış, hasta ve yakını ile iş birliği içinde en doğru tedavi planı düzenlenerek bu plana kesin bir şekilde uyulması istenmiştir. Her hastaya özel olarak diyet başlangıcı

öncesi verilen ayrıntılı beslenme eğitiminin ardından ihtiyaç durumunda hasta tarafından tekrar edilebilmesi için Ketojenik Diyet Yönetimi Kitapçığı ve Kontrol Rehberi teslim edilmiştir (EK K, EK L).

Bu amaçla tedaviye başlamadan önce yapılan bireysel eğitimlerde ketojenik diyetin ne olduğu, ketojenik diyetin etki mekanizması ve diyet yönetimi konuları hastaya anlatılmıştır. Ketojenik diyetin hangi hastalıklarda etkili olduğu, ketojenik diyetin uygulanmasının sakıncalı olduğu hastalıkların neler olduğundan bahsedilmiştir. Ketojenik diyetle uygunluk değerlendirilirken nelere dikkat edileceği ketojenik diyet uygulamanın yaş aralığı olup olmadığı ve ketojenik diyetin yan etkileri konuları konuşulmuştur. Ketojenik diyetle başlarken ve ketojenik diyetten hastanın karşılaşabileceği olası durumlar konusunda aile bireyleri aydınlatılmıştır. Ketojenik diyet süresince çocuğu düzenli takip edecek bölümler ve takip aralıkları konusunda bilgilendirme yapılmıştır. Ketojenik diyetten gıdalarda bulunabilecek gizli şeker kaynakları, diyetle kullanılabilecek serbest yiyecekler ve ketojenik diyetin sonlandırılması aşamasında bireylerin hayatını kolaylaştıracak püf noktaları aile bireylerine aktarılmıştır.

Besinlerin kalori içerikleri ve gram cinsinden içerdikleri besin değerleri ve menü hazırlığı konularına değinilmiş olup tedavi süresince doktor ve diyetisyenden oluşan keto-takım ile çocuğun durumuna dair sürekli e-mail veya telefon yoluyla irtibat halinde olunması istenmiştir.

Tedavi süresince çocuğun aldığı porsiyonların miktarında bir azalma olabileceğinden çocukta doymama veya eski beslenme alışkanlığının bir sonucu olarak yeni beslenme şeklini reddetme, iştahsızlık, yeterli sıvı almama veya enfeksiyon zamanlarında besin gereksiniminde artmaya bağlı gelişebilecek aşırı ketozis durumu ve buna bağlı yan etkiler veya yeterli keton oluşturamama durumu gibi sorunlarla karşılaşılabilirdiğinden bahsedilmiştir. Bu gibi durumlarda araştırmacı diyetisyen ile irtibata geçerek gerekli düzenlemelerin birlikte yapılabilmesi için görüşülebileceği aile bireylerine iletilmiştir.

Bu tedavi süresince anne-babaya büyük görev düşmekte olup tedavide kararlı olunması beslenmenin çocuk için eğlenceli hale getirilmesi için yaratıcı olunması ve öncesine göre beslenme ve besin hazırlama için daha fazla emek harcanacağına bilincinde ve sabırlı olunması gerektiği anlatılmıştır. Uygulanan tıbbi beslenme

tedavisinin toplam enerjisi, karbonhidrat, yağ ve protein içeriği hastaların durumlarına göre kişiye özel olarak, araştırmacı diyetisyen tarafından planlanmış ve ketojenik menüler oluşturulmuştur. Beslenme tedavisi planlanırken özellikle nöbet kontrolünün sağlanabilmesi için yağ alımının artırılması, karbonhidrat alımının kontrol altına alınması sağlanmıştır.

Hastalara uygulanan KTBT'ye uyumun önemi, tüketilen besinlerin miktarları ve öğün saatleri gibi bilgiler araştırmacı diyetisyen tarafından hastalara detaylı olarak anlatılmıştır.

Uygulanan ketojenik diyet beslenme tedavisi 1 ay boyunca sürdürülmüş, her gün hastalardan alınan kan, idrar ve nefes parametreleri ile kontrol sağlanmıştır. Ayrıca hastaların diyetle uyumlarını kontrol etmek amacıyla her gün glukometre ile açlık kan şekeri takibi istenmiştir.

Son olarak hastalara cihaz kullanımı konusunda verilen detaylı eğitim sonunda çalışmaya başlanılmıştır. Beslenme planının ve test sonuçlarının izlemi sorumlu araştırmacı diyetisyen tarafından günlük olarak yapılmıştır. Diyetin uygunluğu ve etkinliği kontrol edilerek, vitamin ve mineral desteği ihtiyacı takip edilmiştir. Tedaviye uyumu kontrol ederek nöbet kontrolünü sağlamak için gerekli durumlarda yeni menüler ile diyet modifiye edilmiştir. Çocukta aşırı letarji ve bulantı durumu varsa medikal evaluasyon (nörolog) için ilgili hekime bilgilendirme yapılabileceği katılımcılara hatırlatılmıştır. Antikonvulsan tedavilerin azaltılması, EEG takibi gibi konularda ilgili hekimden bilgi alınmıştır. Ketojenik diyetin devamına ya da acil görülen durumlarda derhal ya da kontrollü olarak sonlandırılmasına hekim görüşü doğrultusunda karar verilmesi planlanmıştır. Ancak KD'nin çalışma sürecinde sonlandırılması gereken her hangi bir durum ile karşılaşılmamıştır. Örneğin nöbetlerin belirgin şekilde artması durumu gibi kademeli olarak diyet oran değişikliğine gidilmesi ya da nöbetlerin seyrine göre bir önceki basamağa geri dönülmesi kararının alınmasını gerektiren bir vaka olmamıştır.

Tablo 3.6'da hasta verilerine göre düzenlenen menülere benzerlik gösteren 4:1 diyet oranına sahip ketojenik bir yemeğin örnek menüsü, yemeğe giren yiyeceklerin gram cinsinden miktarları ve pişirme yönergesi ile Tablo 3.7'de planlanan menünün 1 porsiyonun enerji ve besin ögesi değerleri belirtilmiştir.

Tablo 3.6 Örnek Ketojenik Menü (Menemen Porsiyon Ölçüsü -Ketojenik Diyet Oranı 4:1) (19)

İçindekiler	Net ölçü	İçindekiler	Net ölçü
Tavuk yumurtası (çiğ)	15 g	Çedar peyniri	10 g
Biber	10 g	Sıvı yağ	18 ml
Domates	20 g	Pul biber	2 g
Krema (%35 yağlı)	60 ml	Tuz	1 g

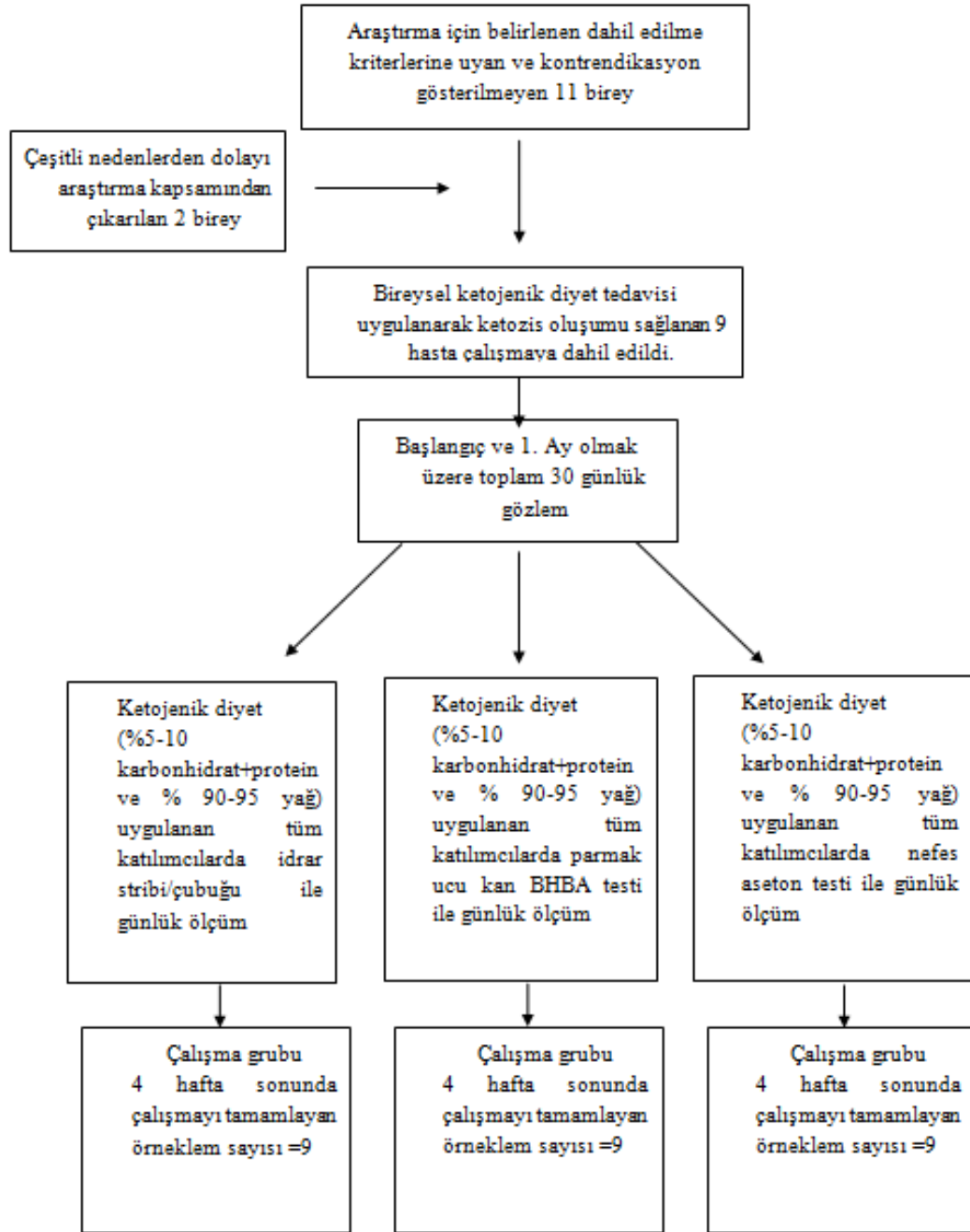
1. Tüm malzemeleri tartarak hazırlayın
2. Biberleri sıvıyağ ile yanmaz yapışmaz tavada pişirin
3. Pişirilen biberlerin üzerine domatesleri ekleyin ve az pişirin.
4. Yumurtayı, kremayı, tuzu ve pul biberi bir kâsede çırpın.
5. Pişmiş sebzelerin üzerine çırpılmış yumurtalı karışımı ekleyin
6. Pişmeye yakın menemenin üzerine çedar peynirini ekleyerek servis edin.

Tablo 3.7 Örnek Ketojenik Menü'nün 1 porsiyonun Enerji ve Besin Ögesi İçeriği (19)

Besin ögesi	Miktar	Besin ögesi	Miktar	Besin ögesi	Miktar
Enerji (kkal)	406	Çözünmez posa(g)	0.9	Folat (µg)	30,8
KH (g)	3,8	A vitamini (µg)	390	C vitamini(mg)	31,0
Protein (g)	6,4	Retinol (µg)	298	Na (mg)	337,3
Yağ (g)	41,1	Karoten (mg)	0.5	K (mg)	191,1
Doymuş y.a (g)	16,1	E vitamini (mg)	3.9	Ca (mg)	147,7
ÇDYA (g)	2,8	Tiamin (B ₁) (mg)	0.1	Mg (mg)	16,7
TDYA (g)	20,0	Riboflavin (B ₂) (mg)	0.2	P (mg)	131,4
Kolesterol (g)	123,9	Niasin (mg)	1.7	Fe (mg)	0,7
Posa (g)	1,1	B ₆ vitamini (mg)	0.1	Zn (mg)	0,9
Çözünür Posa (g)	0,2	B ₁₂ vitamini (µg)	0.9		

ÇDYA: Çoklu Doymamış Yağ Asidi TDYA: Tekli Doymamış Yağ Asidi, Mg: Magnezyum, P: Fosfor, Fe: Demir, Zn: Çinko, Na: Sodyum, K: Potasyum, Ca: Kalsiyum

Çalışma dizaynına ait şematik gösterim Şekil 3.5'te verilmiştir.



Şekil 3.5 Çalışma Dizaynı

3.5. ARAŞTIRMANIN KISITLILIKLARI

Araştırmanın örneklem sayısı 9'dur ve katılımcıların 3'ü kız 6'sı erkektir. Kız ve erkek dağılımı dengeli olmadığı, kız katılımcı sayısı daha az olduğu için araştırma bulgularının değerlendirilmesinde örneklem sayısının düşük olması bu araştırmanın kısıtlılıklarından birisidir. Alınan numunelerin spot ölçümü gösteriyor olması, bireyin 24 saatlik ölçüm değerlerini yansıtmamanın mümkün olamayışı bir diğer kısıtlılıktır. Mevcut çalışmadaki diğer sınırlılık ise kan ve idrar örneklerinin ev ortamında alınmış olması, laboratuvar ortamında ölçümlerin yapılmamış olmasıdır.

3.6. ARAŞTIRMANIN GÜÇLÜ YÖNLERİ

Literatür taraması yapıldığında ketojenik diyet tedavisi alan epilepsili hastalarda kan-idrar ya da nefeste keton tayini ile ilgili yapılmış çalışmalar kısıtlıdır. Ayrıca bu araştırmalar yetişkin hasta popülasyonu üzerinedir. Keton cisimciklerinin tamamının araştırıldığı çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Pediatrik grubun 3 parametre bakılarak değerlendirildiği ilk çalışma olma özelliği nedeniyle araştırmanın konusu literatüre önemli bir katkı sağlamaktadır ve gelecekte yapılacak çalışmalara örnek teşkil etmektedir. Bu da araştırmanın güçlü yönünü oluşturmaktadır.

Ayrıca yapılmış diğer çalışmalar genellikle 1 parametrenin değerlendirildiği kısa süreli, bir ya da birkaç haftanın izlendiği çalışmalardır. Mevcut araştırmada kan, idrar ve nefes olmak üzere birden çok parametre bir arada değerlendirilmiştir ve 30 günlük bir diyet tedavisi uygulanmıştır. Bu da araştırmanın diğer güçlü yönlerinden biridir. Diyet etkinliğinin daha iyi değerlendirilmesi için çalışma 30 gün olarak planlanmıştır. Çalışmanın 1 aylık süreyi kapsayacak şekilde planlanması çalışmanın orijinalitesini oluşturmaktadır. Sürenin uzun tutulması ile ketozis oluşumunun net olarak ortaya konulması hedeflenmiştir.

İlgili araştırma, çocukluk çağı epilepsilerinde ketojenik diyet tedavisi üzerine beslenme ve diyetetik alanında yapılan ilk doktora tezi olma özelliği taşımaktadır.

3.7. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmada verilerin analizinde SPSS- Statistical Package for Social Sciences 25.0 (IBM) Statistics Version paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerde sayısal değişkenler için medyan (μ), çeyrekler arası açıklık (Q1: 25. Çeyreklik ve Q3: 75. Çeyreklik), ortalama ($\bar{X}$), standart sapma (SS), en küçük (min.), en büyük (maks.) değerleri verilirken; kategorik değişkenlerde sayı (n), yüzde (%) kullanılmıştır. Çalışmada istatistiksel olarak p değerinin 0,05'in altında olması anlamlı kabul edilmiştir ($p < 0,05$).

Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğini analiz etmek için Kolmogorov-Smirnov testi sonuçları, histogram verileri ve çarpıklık basıklık değerleri incelenmiştir. Normal dağılım gösteren verilerin analizleri için Bağımsız Örneklem T testi ve One Way ANOVA testleri kullanılmıştır. 30 günlük ölçümlerin karşılaştırılması için tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testinden yararlanılmıştır. Hangi gruplar arasında farklılık olduğunu saptamak için Bonferroni Çoklu Karşılaştırma testi yapılmıştır. Normal dağılıma uymayan bağımsız değişkenlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon testinden yararlanılmıştır. Normal dağılım gösteren verilerin korelasyon ölçümü için Pearson Korelasyon Katsayısı kullanılmıştır. Regresyon varsayımlarını sağlayan değişkenler için Lineer Regresyon Analizi yapılmıştır.

3.8. BULGULAR

Çalışmaya toplam 9 pediatrik epilepsi hastası dahil edilmiş olup, katılımcıların %66,7'si erkek, %33,3'ü kızdır. Katılımcıların yaş ortalamaları $8,00 \pm 2,83$ yıldır. Hastalık başlangıç yaşı ise ortalama $58,00 \pm 32,03$ ay olarak hesaplandı.

Ebeveynlerin eğitim durumu anne ve baba olarak ayrı frekans analizi sonuçlarına göre değerlendirildi. Buna göre; çocukların %33,3'ünün annesinin eğitim durumunun ortaokul, % 66,6'sının lise olduğu, lisans ya da üstü eğitimi olan annenin olmadığı saptandı. Çocukların %55,6'sının babasının eğitim durumunun lise, %22,2'sinin ortaokul, %22,2'sinin lisans ve üstü olduğu saptandı. Katılımcı ailelerinin %77,8'inin ilk poliklinik görüşmesi öncesinde ketojenik diyet hakkına bilgisinin ya da duyumunun olduğu görüldü. Çocukların ailelerinin %88,9'unda epilepsi öyküsü olmadığı, %11,1'inin ailesinde epilepsi öyküsü olduğu saptandı. Çocukların %77,8'inin birinci derece akrabalarının ketojenik diyet yapmadığı, %22,2'sinin yaptığı görüldü. (Tablo 3.8) Birinci derece akrabalarından ketojenik diyet yapan hastaların tamamının yarar gördüğü ifade edildi. Hastaların %100'ünün İstanbul İli'nde (Avrupa-Asya) ikamet etmekte olduğu ve akraba evliliği yapılmamış olduğu görüldü. Ailedeki çocuk sayılarının ise; %11,1'i 1 çocuk, %33,3'ü 2 çocuk, %55,6'sı ise 3 ve üzeri çocuğa sahip olduğu görülmüştür.

Tablo 3.8 Katılımcılara Ait Genel Bilgiler

		Sayı (n)	Yüzde(%)
Cinsiyet	Kız	3	33,3
	Erkek	6	66,7
Anne Eğitim Durumu	Ortaokul	3	33,4
	Lise	6	66,6
	Lisans ve üstü	-	-
Baba Eğitim Durumu	Ortaokul	2	22,2
	Lise	5	55,6
	Lisans ve üstü	2	22,2
Ailenin Ketojenik Diyet Bilgisi	Evet	7	77,8
	Hayır	2	22,2
Ailede Epilepsi Öyküsü	Evet	1	11,1
	Hayır	8	88,9
Birinci Derece Akraba Ketojenik Diyet Yapan	Evet	2	22,2
	Hayır	7	77,8

Tablo 3.8 (devam) Katılımcılara Ait Genel Bilgiler

İkametgah (İstanbul İli)	Evet	9	100
Akraba Evliliği	Hayır	9	100
Ailedeki Çocuk Sayısı	Tek	1	11,1
	İki	3	33,3
	Üç ve üzeri	5	55,6

Epilepsi ilacı kullanımı tüm hastalarda mevcuttur. Hastaların %77,8'i multivitamin takviyesi, %22,2'si D vitamini takviyesi almaktadır. Katılımcıların %77,8'inin ilaçlara bağlı bir yan etki veya semptom yaşadığı, %22,2'sinin ise herhangi yan etki veya semptom deneyimlemediği saptandı. Nöbet geçiren hastaların durumunun ise; sık olarak ifade edilen ve hergün geçirenlerde oran %33,3, orta sıklıkta yani ayda 1-6 kez geçirenlerde oran %44,4 ve seyrek olarak yani ayda 1-3 kez geçirenlerde oran %22,2 olarak görüldü.

Ebeveynlerin çocuklarına yönelik iştah beyanına dayalı verilere göre hastaların %66,7'sinin iştah durumu iyi, %33,3'ünün iştah durumu kötüdür. Ketojenik diyet süresince hastaların sırasıyla en sık yaşadığı yan etkiler; ishal-kabızlık (%44,4), karın ağrısı (%22,2), uyku hali (%11,1), sinirlilik-huysuzluk (%11,1), bulantı (%11,1) şeklindedir. Nöbet geçiren hastaların nöbet tipi sırasıyla en sık; bilinç kaybı (%44,4), kasılma (%11,1), çiğneme-dudak emme gibi istem dışı tekrarlayıcı hareketler (%11,1), aşırı duygusal tepkiler (%11,1), idrar veya dışkı kaçırma (%11,1) ve konuşma bozukluğudur (%11,1). Nöbeti başlatan etmenler en sık sırasıyla, yorgunluk (%33,3), ilaçların düzensiz kullanımı (%33,3), uykusuzluk (%22,2) ve ateşli hastalıklardır (%11,1). Ailelerin ketojenik diyet yöntemini nereden duydukları ile ilgili soruya verdikleri cevaplar, akraba-komşu (%11,1), yazılı- görsel medya (%11,1), internet (%33,3) ve hekim yönlendirmesi (%44,4) şeklindedir. Ayrıca, hastaların hiçbirisi çalışma süresince enfeksiyon geçirmemiştir ve katılımcıların tamamında diyetle tam uyum mevcuttur (Tablo 3.9).

Tablo 3.9 Katılımcıların Klinik Verileri

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Epilepsi İlacı Kullanımı	Evet	9	100
Enfeksiyon Geçirme	Hayır	9	100
Kullanılan Takviye	D vitamini	2	22,2
	Multivitamin	7	77,8
İlaç Yan Etki	Evet	7	77,8
	Hayır	2	22,2
Nöbet Geçirme Durumu/Sıklığı	Hergün (Sık)	3	33,3
	Haftada 1-6 kez (Orta)	4	44,4
	Ayda 1-3 kez (Seyrek)	2	22,2
İştah Durumu (Beyana Dayalı)	İyi	6	66,7
	Kötü	3	33,3
Ketojenik Diyetin Yan Etkileri	Bulantı	1	11,1
	Karın ağrısı	2	22,2
	İshal-kabızlık	4	44,4
	Uyku hali	1	11,1
	Sinirlilik-huysuzluk	1	11,1
Nöbet Tipi	Bilinç kaybı	4	44,4
	Kasılma	1	11,1
	Çiğneme-dudak emme gibi istem dışı tekrarlayıcı hareketler	1	11,1
	Aşırı duygusal tepkiler	1	11,1
	İdrar veya dışkı kaçırma	1	11,1
	Konuşma bozukluğu	1	11,1
Nöbeti Başlatan Etmenler	Yorgunluk	3	33,3
	Uykusuzluk	2	22,2
	Ateşli hastalıklar	1	11,1
	İlaçların düzensiz kullanımı	3	33,3
Ketojenik Diyet Yönteminin Nereden Duyulduğu	Akraba – Komşu	1	11,1
	Yazılı – Görsel Medya	1	11,1
	İnternet	3	33,3
	Hekim Yönlendirmesi	4	44,4

Katılımcıların antropometrik ölçümleri Tablo 3.10’te gösterildi. Çalışmaya katılanların boy ortalaması $132,22 \pm 14,47$ cm, ağırlık ortalaması başlangıç için $27,5 \pm 10,64$ kg; çalışma sonu olan 30. gün için $26,6 \pm 7,3$ ’tür. Çalışma başlangıcında BKİ ortalaması $17,2 \pm 3,2$ kg/m² ve çalışma sonunda ise $16,8 \pm 3,1$ kg/m²’dir. Z-skor boy ortalamaları $1,10 \pm 1,44$, z-skor ağırlık ortalamaları $0,70 \pm 1,1$, z-skor BKİ ortalamaları $0,02 \pm 1,22$ olarak bulundu.

Tablo 3.10 Katılımcıların Antropometrik Ölçümleri

	$\bar{X} \pm SS$	Min.-Maks.
Boy Uzunluğu (cm)	132,22 $\pm$ 14,47	115 – 159
Vücut Ağırlığı- Başlangıç (kg)	27,50 $\pm$ 10,64	19 – 44
Vücut Ağırlığı- 1.ay (kg)	26,60 $\pm$ 7,30	18-43
BKİ 1 (kg/m²)	17,20 $\pm$ 3,20	13,80-23,40
BKİ 2 (kg/m²)	16,80 $\pm$ 3,10	13,10-23,40
Z-skor Boy Uzunluğu	1,10 $\pm$ 1,44	-2,23 - 2,12
Z-skor Vücut Ağırlığı	0,70 $\pm$ 1,12	-1,62 - 2,24
Z-skor BKİ	0,02 $\pm$ 1,22	-1,29 - 1,84
Yaş (yıl)	8,00 $\pm$ 2,83	5 – 14
Hastalık Başlangıç Yaşı (ay)	58,00 $\pm$ 32,03	12 – 108

$\bar{X} \pm SS$: Ortalama $\pm$ Standart sapma, Min.: Minimum, Maks.: Maksimum, BKİ: Beden Kütle İndeksi

Hastaların geçirdikleri nöbetler incelendiğinde; %55,5'inin (n=5) jeneralize, %33,3'ünün (n=3) absans, %11,1'inin (n=1) fokal karakterde nöbet geçirdiği saptanmıştır (Tablo 3.11).

Tablo 3.11 Katılımcıların Epilepsi Hastalığına İlişkin Bulgular

Nöbet Tipi	Sayı (n)	Yüzde (%)
Jeneralize Nöbet	5	55,5
Absans Nöbet	3	33,3
Fokal Nöbet	1	11,1

Katılımcıların 30 günlük ölçümler sonucunda hesaplanan ortalama BHBA değeri 3,30 $\pm$ 0,35 mmol/L, idrardaki AcAcA seviyesi ortalama 33,39 $\pm$ 8,01 mmol/L, nefesten ölçülen aseton seviyesi ortalama 0,23 $\pm$ 0,02 mmol/L ve açlık kan şekeri ortalaması 84,02 $\pm$ 3,21 mg/dL'dir (Tablo 3.12).

Tablo 3.12 Katılımcıların BHBA, AcAcA, Aseton ve AKŞ Seviyelerinin Tanımlayıcı İstatistikleri

Ölçüm	$\bar{X} \pm SS$	Min. – Maks.
Kan BHBA Seviyesi (mmol/L)	3,30 $\pm$ 0,35	2,92 - 3,93
İdrar AcAcA Seviyesi (mmol/L)	33,39 $\pm$ 8,01	26,16 - 51,97
Nefes Aseton Seviyesi (mmol/L)	0,23 $\pm$ 0,02	0,2 - 0,27
AKŞ (mg/dL)	84,02 $\pm$ 3,21	78,99 - 88,67

$\bar{X} \pm SS$: Ortalama $\pm$ Standart sapma, Min.: Minimum, Maks.: Maksimum, BHBA: Beta-hidroksibütirik asit, AcAcA: Asetoasetik Asit, AKŞ: Açlık Kan Şekeri

Katılımcıların günlük ölçümler sonucunda hesaplanan 1., 2., 3. ve 4. hafta ortalama BHBA değerleri sırasıyla 1,62 $\pm$ 0,51 mmol/L, 3,32 $\pm$ 0,62 mmol/L, 3,98 $\pm$ 0,50 mmol/L ve 4,31 $\pm$ 0,61 mmol/L'dir. İdrar AcAcA seviyeleri 1., 2., 3. ve 4. hafta için sırasıyla

ortalama $9,53 \pm 4,29$ mmol/L, $27,38 \pm 11,16$ mmol/L, $47,57 \pm 14,96$ mmol/L ve $49,10 \pm 14,32$ mmol/L olarak hesaplandı. Nefesten ölçülen aseton seviyeleri 1., 2., 3. ve 4. hafta için sırasıyla ortalama $0,15 \pm 0,03$ mmol/L, $0,25 \pm 0,03$ mmol/L, $0,26 \pm 0,03$ mmol/L ve $0,26 \pm 0,03$ mmol/L olarak hesaplandı. Açlık kan şekeri değerleri 1., 2., 3. ve 4. hafta için sırasıyla ortalama $88,38 \pm 7,95$ mg/dL, $87,19 \pm 5,59$ mg/dL, $80,68 \pm 4,17$ mg/dL ve $79,84 \pm 6,69$ mg/dL olarak hesaplandı (Tablo 3.13).

Ketojenik diyet uygulanan katılımcıların 30 günlük BHBA, AcAcA, aseton ve açlık kan şekeri değerleri arasında zamana bağlı farklılık olup olmadığı, tekrarlayan ölçümler (yinelanmış ölçüler) ANOVA testi ile analiz edildi. Katılımcı çocukların BHBA seviyesinin zamana göre istatistiksel olarak farklılık gösterdiği olduğu saptandı ($F=50,82$; $p<0,05$). Hangi gruplar arasında farklılık olduğunu saptamak için Bonferroni çoklu karşılaştırma testi yapıldı. 4. hafta ortalaması, 3., 2. ve 1. haftalara, 3. hafta ortalaması 2. ve 1. haftalara, 2. hafta ortalaması 1. hafta ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p<0,05$) (Tablo 3.13).

Çocukların ketojenik diyet sırasında ölçülen idrar AcAcA seviyesinin zamana göre istatistiksel olarak farklılık gösterdiği olduğu saptandı ($F=30,1$; $p<0,05$). Hangi gruplar arasında farklılık olduğunu saptamak için Bonferroni çoklu karşılaştırma testi yapıldı. 4. hafta ortalaması, 3., 2. ve 1. haftalara, 3. hafta ortalaması 2. ve 1. haftalara, 2. hafta ortalaması 1. hafta ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p<0,05$) (Tablo 3.13).

Ketojenik diyet sırasında ölçülen nefes aseton seviyesinin zamana göre istatistiksel olarak farklılık gösterdiği olduğu saptandı ($F=56,81$; $p<0,05$). Hangi gruplar arasında farklılık olduğunu saptamak için Bonferroni çoklu karşılaştırma testi yapıldı. 4. hafta ortalaması, 3., 2. ve 1. haftalara, 3. hafta ortalaması 2. ve 1. haftalara, 2. hafta ortalaması 1. hafta ortalamasına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p<0,05$) (Tablo 3.13).

Ketojenik diyet sırasında ölçülen açlık kan şekeri seviyesinin zamana göre istatistiksel olarak farklılık göstermiş olduğu saptandı ($F=4,51$; $p<0,05$). 1. hafta ortalaması, 4., 3., ve 2. haftalara, 2. hafta ortalaması 4. ve 3. haftalara, 3. hafta ortalaması 4. hafta ortalamasına göre daha yüksek bulundu, ayrıca Bonferroni testinde bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0,05$) (Tablo 3.13).

Tablo 3.13 Katılımcıların BHBA, AcAcA, Aseton ve AKŞ Seviyelerinin Zamana Göre Değişimi

ÖLÇÜM	$\bar{X} \pm SS$	F	P	ηp^2
BHBA (mmol/L)		50,82	<0,001**	0,86
1. hafta	1,62±0,51			
2. hafta	3,32±0,62			
3. hafta	3,98±0,50			
4. hafta	4,31±0,61 ^a			
AcAcA (mmol/L)		30,1	<0,001**	0,79
1. hafta	9,53±4,29			
2. hafta	27,38±11,16			
3. hafta	47,57±14,96			
4. hafta	49,10±14,32 ^a			
Aseton (mmol/L)		56,81	<0,001**	0,87
1. hafta	0,15±0,03			
2. hafta	0,25±0,03			
3. hafta	0,26±0,03			
4. hafta	0,26±0,03 ^a			
AKŞ (mg/dL)		4,51	0.010*	0,36
1. hafta	88,38±7,95 ^a			
2. hafta	87,19±5,59			
3. hafta	80,68±4,17			
4. hafta	79,84±6,69			

*p<0,05 F: Repeated Measures ANOVA, $\bar{X} \pm SS$: Ortalama±Standart sapma, ηp^2 : partial eta squared, BHBA: Beta-hiroksibütirik Asit, AcAcA: Asetoasetik Asit, AKŞ: Açlık Kan Şekeri, ^a: Pairwise Comparisons

Katılımcıların 30 günlük ortalama BHBA değerlerinde cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. ($p<0,05$) Kızların BHBA ortalamaları $3,64 \pm 0,40$ mmol/L, erkeklerin ise $3,14 \pm 0,18$ mmol/L olarak hesaplandı. Katılımcıların 30 günlük ortalama AcAcA, aseton ve açlık kan şekeri değerlerinde cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 3.14).

Tablo 3.14Katılımcıların BHBA, AcAcA, Aseton ve AKŞ Seviyelerinin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması.

	Cinsiyet	$\bar{X} \pm SS$	P
BHBA Ortalama (mmol/L)	Kız	3,64± 0,40	0,030*
	Erkek	3,14±0,18	
AcAcA Ortalama (mmol/L)	Kız	32,84±3,10	0,890
	Erkek	33,67±9,93	
Aseton Ortalama (mmol/L)	Kız	0,25±0,03	0,100
	Erkek	0,22±0,02	
AKŞ Ortalama (mg/dL)	Kız	84,82±1,17	0,630
	Erkek	83,63±3,93	

*p<0,05, $\bar{X} \pm SS$: Ortalama±Standart sapma, BHBA: Beta-Hidroksibütirik Asit, AcAcA: Asetoasetik Asit, AKŞ: Açlık Kan Şekeri

Katılımcıların 30 günlük ortalama BHBA, AcAcA, aseton ve açlık kan şekeri değerlerinde ailenin ketojenik diyet hakkında bilgi sahibi olup olmamasına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 3.15).

Tablo 3.15 Katılımcıların BHBA, AcAcA, Aseton ve AKŞ Seviyelerinin Ailenin Ketojenik Diyet Bilgi Durumuna Göre Karşılaştırılması

	Bilgi Durumu	$\bar{X} \pm SS$	p
BHBA Ortalama (mmol/L)	Evet	3,35 $\pm$ 0,39	0,520
	Hayır	3,16 $\pm$ 0,04	
AcAcA Ortalama (mmol/L)	Evet	34,52 $\pm$ 8,69	0,460
	Hayır	29,47 $\pm$ 4,55	
Aseton Ortalama (mmol/L)	Evet	0,23 $\pm$ 0,03	0,780
	Hayır	0,24 $\pm$ 0,04	
AKŞ Ortalama (mg/dL)	Evet	84,81 $\pm$ 2,97	0,180
	Hayır	81,27 $\pm$ 3,22	

*p<0,05, $\bar{X} \pm SS$: Ortalama $\pm$ Standart Sapma, BHBA: Beta-Hidroksibütirik Asit, AcAcA: Asetoasetik Asit, AKŞ: Açlık Kan Şekeri

Katılımcıların 30 günlük ortalama BHBA, AcAcA, aseton ve açlık kan şekeri değerlerinde ailede epilepsi öyküsü olup olmamasına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. (p>0,05) (Tablo 3.16)

Tablo 3.16 Katılımcıların BHBA, AcAcA, Aseton ve AKŞ Seviyelerinin Ailedeki Epilepsi Öyküsüne Göre Karşılaştırılması

	Epilepsi Öyküsü	$\bar{X} \pm SS$	p
BHBA Ortalama (mmol/L)	Evet	3,81 $\pm$ 0,00	0,130
	Hayır	3,24 $\pm$ 0,32	
AcAcA Ortalama (mmol/L)	Evet	36,01 $\pm$ 0,00	0,750
	Hayır	33,07 $\pm$ 8,50	
Aseton Ortalama (mmol/L)	Evet	0,27 $\pm$ 0,00	0,100
	Hayır	0,23 $\pm$ 0,02	
AKŞ Ortalama (mg/dL)	Evet	85,85 $\pm$ 0,00	0,580
	Hayır	83,80 $\pm$ 3,36	

*p<0,05, $\bar{X} \pm SS$: Ortalama $\pm$ Standart Sapma, BHBA: Beta-Hidroksibütirik Asit, AcAcA: Asetoasetik Asit, AKŞ: Açlık Kan Şekeri

Katılımcıların 30 günlük ortalama BHBA, AcAcA, aseton ve AKŞ değerlerinde birinci derece akrabalarında ketojenik diyet uygulayan olup olmamasına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 3.17).

Tablo 3.17 Katılımcıların BHBA, AcAcA, Aseton ve AKŞ Seviyelerinin Birinci Derece Akrabalarında Ketojenik Diyet Uygulayan Olup Olmamasına Göre Karşılaştırılması

	KD Uygulama Durumu	$\bar{X} \pm SS$	P
BHBA Ortalama (mmol/L)	Evet	3,57 $\pm$ 0,34	0,250
	Hayır	3,23 $\pm$ 0,34	
AcAcA Ortalama (mmol/L)	Evet	43,99 $\pm$ 11,29	0,320
	Hayır	30,37 $\pm$ 4,03	
Aseton Ortalama (mmol/L)	Evet	0,25 $\pm$ 0,04	0,390
	Hayır	0,23 $\pm$ 0,02	
AKŞ Ortalama (mg/dL)	Evet	87,26 $\pm$ 1,99	0,100
	Hayır	83,10 $\pm$ 2,94	

*p<0,05, $\bar{X} \pm SS$: Ortalama $\pm$ Standart sapma, BHBA: Beta-Hidroksibütirik Asit, AcAcA: Asetoasetik Asit, AKŞ: Açlık Kan Şekeri

Katılımcıların 30 günlük ortalama BHBA ve AcAcA seviyelerinde iştah durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. (p>0,05) Ancak, nefesten ölçülen aseton ve açlık kan şekeri seviyelerinde beyana dayalı iştah durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü. (p<0,05) Beyana dayalı iştah durumu iyi olanların aseton ortalamalarının (0,24 $\pm$ 0,02 mmol/L), kötü olanlara göre (0,21 $\pm$ 0,01 mmol/L) daha yüksek olduğu saptandı. Beyana dayalı iştah durumu iyi olanların açlık kan şekeri ortalamalarının (85,56 $\pm$ 2,42 mmol/L), kötü olanlara göre (80,96 $\pm$ 2,36 mmol/L) daha yüksek olduğu saptandı (Tablo 3.18).

Tablo 3.18 Katılımcıların BHBA, AcAcA, Aseton ve AKŞ Seviyelerinin İştah Durumuna Göre Karşılaştırılması

	İştah Durumu	$\bar{X} \pm SS$	P
BHBA Ortalama (mmol/L)	İyi	3,35 $\pm$ 0,43	0,630
	Kötü	3,22 $\pm$ 0,10	
AcAcA Ortalama (mmol/L)	İyi	36,74 $\pm$ 7,89	0,070
	Kötü	26,71 $\pm$ 0,88	
Aseton Ortalama (mmol/L)	İyi	0,24 $\pm$ 0,02	0,010*
	Kötü	0,21 $\pm$ 0,01	
AKŞ Ortalama (mg/dL)	İyi	85,56 $\pm$ 2,42	0,030*
	Kötü	80,96 $\pm$ 2,36	

*p<0,05, $\bar{X} \pm SS$: Ortalama $\pm$ Standart sapma, BHBA: Beta-Hidroksibütirik Asit, AcAcA: Asetoasetik Asit, AKŞ: Açlık Kan Şekeri

Katılımcıların 30 günlük ortalama BHBA, AcAcA, aseton ve açlık kan şekeri değerlerinde aile eğitim durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 3.19).

Tablo 3.19 Katılımcıların BHBA, AcAcA, Aseton ve AKŞ Seviyelerinin Aile Eğitim Durumuna Göre Karşılaştırılması

		Kareler Toplamı	df	Kareler Ortalaması	F	p
BHBA Ortalama (mmol/L)	Gruplar arası	0,01	2,00	0,01	0,03	0,970
	Grup içi	0,98	6,00	0,16		
	Toplam	0,99	8,00			
AcAcA Ortalama (mmol/L)	Gruplar arası	103,34	2,00	51,67	0,76	0,510
	Grup içi	410,39	6,00	68,40		
	Toplam	513,72	8,00			
Aseton Ortalama (mmol/L)	Gruplar arası	0,00	2,00	0,00	0,60	0,580
	Grup içi	0,01	6,00	0,00		
	Toplam	0,01	8,00			
AKŞ Ortalama (mg/dL)	Gruplar arası	12,66	2,00	6,33	0,54	0,610
	Grup içi	70,06	6,00	11,68		
	Toplam	82,72	8,00			

* $p<0,05$, One Way ANOVA, BHBA: Beta-Hidroksibütirik Asit, AcAcA: Asetoasetik Asit, AKŞ: Açlık Kan Şekeri

Katılımcıların 30 günlük ortalama BHBA, AcAcA, aseton ve açlık kan şekeri değerlerinde nöbet sıklığına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 3.20).

Tablo 3.20 Katılımcıların BHBA, AcAcA, Aseton ve AKŞ Seviyelerinin Nöbet Sıklığına Göre Karşılaştırılması

		Kareler Toplamı	df	Kareler Ortalaması	F	p
BHBA Ortalama (mmol/L)	Gruplar arası	0,09	2,00	0,05	0,30	0,750
	Grup içi	0,90	6,00	0,15		
	Toplam	0,99	8,00			
AcAcA Ortalama (mmol/L)	Gruplar arası	136,44	2,00	68,22	1,09	0,400
	Grup içi	377,29	6,00	62,88		
	Toplam	513,72	8,00			
Aseton Ortalama (mmol/L)	Gruplar arası	0,00	2,00	0,00	0,15	0,860
	Grup içi	0,01	6,00	0,00		
	Toplam	0,01	8,00			

Tablo 3.20 (devam) Katılımcıların BHBA, AcAcA, Aseton ve AKŞ Seviyelerinin Nöbet Sıklığına Göre Karşılaştırılması

AKŞ Ortalama (mg/dL)	Gruplar arası	13,28	2,00	6,64	0,57	0,590
	Grup içi	69,44	6,00	11,57		
	Toplam	82,72	8,00			

*p<0,05, One Way ANOVA, BHBA: Beta-Hidroksibütirik Asit, AcAcA: Asetoasetik Asit, AKŞ: Açlık Kan Şekeri

Ketojenik diyet uygulanan epilepsili çocukların 30 günlük BHBA, AcAcA, aseton ve açlık kan şekeri değerlerinin ortalamaları arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildiğinde, diyet uygulanan süre boyunca AcAcA ve aseton seviyeleri arasında pozitif yönde kuvvetli düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı ($r=0,701$; $p<0,05$). Buna göre ketojenik diyet uygulandığı sürece idrardaki AcAcA seviyesi arttıkça nefesteki aseton seviyesi de artmaktadır.

Ketojenik diyet uygulanan süre boyunca AcAcA ve açlık kan şekeri seviyeleri arasında da pozitif yönde kuvvetli düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı ($r=0,733$; $p<0,05$). Buna göre ketojenik diyet uygulandığı sürece açlık kan şekeri seviyesi arttıkça idrardaki AcAcA seviyesi de artmaktadır.

Ketojenik diyet uygulanan süre boyunca nefesten ölçülen aseton ve açlık kan şekeri seviyeleri arasında da pozitif yönde kuvvetli düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı ($r=0,598$; $p<0,05$). Buna göre ketojenik diyet uygulandığı sürece açlık kan şekeri arttıkça seviyesi nefesteki aseton seviyesi de artmaktadır. (Tablo 3.21)

Tablo 3.21 Katılımcıların BHBA, AcAcA, Aseton ve AKŞ Seviyelerinin Aylık Ortalamalarının Korelasyon Analizi

		BHBA Ortalama (mmol/L)	AcAcA Ortalama (mmol/L)	Aseton Ortalama (mmol/L)	AKŞ Ortalama (mg/dL)
BHBA Ortalama (mmol/L)	r	1,000	-0,030	0,020	0,330
	p	-	0,470	0,480	0,200
AcAcA Ortalama (mmol/L)	r	-0,030	1,000	0,700	0,730
	p	0,470	-	0,020*	0,010*
Aseton Ortalama (mmol/L)	r	0,020	0,70	1,000	0,590
	p	0,480	0,020*	-	0,040*

Tablo 3.21 (devam) Katılımcıların BHBA, AcAcA, Aseton ve AKŞ Seviyelerinin Aylık Ortalamalarının Korelasyon Analizi

AKŞ Ortalama (mg/dL)	r	0,330	0,730	0,590	1,000
	p	0,200	0,010*	0,040*	-

*p<0,05, 'Pearson Korelasyon Analizi, BHBA: Beta-Hidroksibütirik Asit, AcAcA: Asetoasetik Asit, AKŞ: Açlık Kan Şekeri

AcAcA seviyesi ve açlık kan şekeri arasındaki basit doğrusal regresyon analiz sonuçlarına bakıldığında AcAcA seviyesinin açlık kan şekerini anlamlı olarak tahmin edip etmediği araştırılmıştır. Buna göre her bir birimlik açlık kan şekeri artışıyla beraber idrardaki keton seviyesinin 1,962 birim arttığı söylenebilir (p<0,05) (Tablo 3.22).

Tablo 3.22 Katılımcıların AcAcA Seviyesi ve AKŞ Arasındaki Regresyon Analizi

	AcAcA						
	Standardize Olmayan		Standardize				
	B	Std. Hata	Beta	T	F	R²	p
AKŞ	1,962	0,581	0,787	3,378	11,410	0,575	0,012*

*p<0,05, Lineer Regresyon Analizi, AcAcA: Asetoasetik Asit, AKŞ: Açlık Kan Şekeri

Bireylerin diyet müdahalesi öncesi ve 1 aylık diyet müdahalesi sonrası alınan besin tüketim kayıtları TÜRKOMP programı ile analizi sonucunda elde edilen enerji (kcal/gün), protein (g), karbonhidrat (g), yağ (g), doymuş yağ (g), çoklu doymamış yağ asidi (ÇDYA) (g), tekli doymamış yağ asidi (TDYA) (g), kolesterol (g), toplam lif (g), çözümlü lif (g), çözünmez lif (g), magnezyum (mg), kalsiyum (mg), sodyum (mg), potasyum (mg), fosfor (mg), demir (mg), selenyum (µg), çinko (mg), A vitamini (RE), retinol (µg), β-karoten (µg), tiamin (B₁) (mg), riboflavin (B₂) (mg), niasin (B₃) (mg), piridoksin (B₆) (mg), folat (µg), C vitamini (mg), B₁₂ vitamini (µg), D vitamini (IU), D₃ vitamini (µg), E vitamini (IU), K₁ ve K₂ vitaminleri (µg) gibi bazı besin öğelerinin diyet öncesi ve diyet müdahaleleri sonrasındaki değerlendirilmeleri Tablo 3.23'te verilmiştir.

Diyet müdahalesi öncesi ve 1 aylık diyet müdahalesi sonrası alınan besin tüketim kayıtlarının TÜRKOMP ile analizinden sonra sonuçlar TÜBER 2022'de verilen 18 yaş altı çocuklar için günlük önerilen besin öğeleri miktarları ile karşılaştırılarak değerlendirme yapılmıştır. Bu karşılaştırma yapılırken diyet tedavisi öncesi ve 1. Ay sonundaki 3 günlük besin tüketim kayıtlarından elde edilen verilerin ortalaması

alınmıştır. Diyet tedavisi öncesi ve diyet tedavisi sonrası olarak iki değerlendirme yapılmıştır ve TÜBER karşılama yüzdeleri ile tabloda verilmiştir (Tablo 3.24).

Diyet müdahalesi öncesi bakılan enerji ve makro besin öğelerinin ortanca değerleri sırasıyla Enerji (kcal) 1732 (1084-2323), Protein (g) 65 (35,5-93), Karbonhidrat (g) 240 (145-339), Yağ (g) 53 (37,5-64,4) şeklindedir. 1 aylık diyet müdahaleleri sonrası ise enerji ve makro besin öğelerinin ortanca değerleri sırasıyla Enerji (kcal) 1690 (1200-1955), Protein (g) 27 (20,5-32,7), Karbonhidrat (g) 12 (10-15,5), Yağ (g) 170 (120-190) şeklindedir. Diyet müdahalesi öncesi ve sonrası besin tüketim kayıtları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunan sonuçların; karbonhidrat (g), protein (g), yağ (g), lif (g), kalsiyum (mg), sodyum (mg), fosfor (mg), çinko (mg), K₁ ve K₂ vitamini (µg), doymuş yağ (g), çoklu doymamış yağ asidi (g), tekli doymamış yağ asidi (g), kolesterol (g), Magnezyum (mg) Potasyum (mg), selenyum (µg), B₁ vitamini (mg), B₃ vitamini(mg), folat (µg) olduğu saptanmıştır (p<0,05). Diyet müdahalesi öncesi ve sonrası besin tüketim kayıtları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan sonuçların ise; çözümler lif (g), çözünmeyen lif (g), E vitamini (IU), demir (mg), Avitamini (RE), retinol (µg), B₁₂ vitamini (µg), B₂ vitamini (mg), B₆ vitamini (mg), D vitamini (IU) ve D₃ vitamini (µg), C vitamini (mg) olduğu saptanmıştır (p>0,05).

Tablo 3.23 Katılımcıların Diyet Müdahalesi Öncesi ve Sonrası Besin Tüketim Kaydının Değerlendirilmesi

	MEDYAN(Q ₁ -Q ₃)		p	Diyet Öncesi TUBER Karşılama %	Diyet Sonrası TUBER Karşılama %
	Diyet Öncesi	Diyet Sonrası			
Enerji (kkal)	1732(1084-2323)	1690(1200-1955)	0,594	98	95
KH (g)	240(145-339)	12(10-15,5)	0,008*	184	10
Protein (g)	65(35,5-93)	27(20,5-32,7)	0,008*	110	50
Yağ (g)	53(37,5-64,4)	170(120-190)	0,008*	--	--
Doymuş Yağ (g)	16(9,1-20)	34,5(29-47,6)	0,008*	--	--
TDYA (g)	12,2(9,4-28)	120(107-136,5)	0,008*	--	--
ÇDYA (g)	1,6(,9-3,9)	19,8(16,5-23,6)	0,008*	--	--
Kolesterol (mg)	111(52-464)	707(597,5-930)	0,008*	--	--
Lif (g)	14,7(13,1-26,3)	2,8(1,9-3,3)	0,008*	92	18
Çözünmez lif (g)	2,7(1,8-7,6)	2,4(1,9-3,1)	0,214	--	--
Çözünür lif (g)	1,1(,5-1,8)	0,58(0,4-0,8)	0,139	--	--
Kalsiyum (mg)	639(307-1354)	207(147-266)	0,012*	80	26
Sodyum (mg)	2095(838,5-6222)	318(285-440)	0,008*	117	187
Fosfor (mg)	961(695-1604)	425(362-662)	0,015*	218	96
Çinko (mg)	7,1(5-9,5)	3,1(2,6-3,6)	0,008*	96	42
E vitamini (IU)	11,9(4,9-24,3)	39,4(31,3-48,4)	0,110	122	400
K ₂ vitamini (µg)	21(7,9-36,9)	39(33-52,9)	0,011*	69	129
Magnezyum (mg)	195(140-365)	61(54-71)	0,008*	85	27
Potasyum (mg)	1778(876-2827)	719(679-897)	0,008*	99	40
Demir (mg)	15(3,7-21,8)	5,1(4,03-6,2)	0,086	136	47
Selenyum (µg)	31(12,2-62,8)	63,5(54,4-77)	0,028*	89	179
A vitamini (RE)	367(196-802)	529(479-671)	0,441	92	132
Retinol (µg)	290(240-434)	402(210-495)	0,594	--	--
B ₁ vitamini (mg)	0,8(0,5-1,7)	0,4(0,2-0,7)	0,038*	200	100
B ₂ vitamini (mg)	0,9(0,6-1,3)	1,2(1-1,8)	0,374	90	120
B ₃ vitamini (mg)	10(3,6-12,1)	1,5(1,3-2,2)	0,008*	151	23
B ₆ vitamini (mg)	0,6(0,4-1,1)	0,4(0,2-0,9)	0,286	60	40
Folat (µg)	100(85-126)	134(110-172)	0,038*	50	67
B ₁₂ vitamini (µg)	1,7(0,7-2,4)	1,6(1,2-2,8)	0,953	68	64
C vitamini (mg)	50(32-103)	48,8(40-58)	0,214	111	102
D vitamini (IU)	112(66-148)	173(146-211)	0,051	--	--
D ₃ vitamini (µg)	3,1(1,6-5,7)	3,3(2,9-4,3)	0,953	25	25
K ₁ vitamini (µg)	53(10,1-75,7)	6,1(4,7-7,4)	0,008*	176	20

* $p < 0,05$, Wilcoxon Signed Ranks Test, Q₁: 25. Çeyreklik – Q₃: 75. Çeyreklik, TDYA: Tekli Doymamış Yağ Asidi, ÇDYA: Çoklu Doymamış Yağ Asidi, Toplam Yağ, Kolesterol, Retinol, Çözünür, Çözünmez posa, Doymuş yağ için TUBER 2022’de referans değer ayrımı mevcut değildir.

Bireylerin diyet müdahalesi öncesi ve diyet müdahalesi sonrası 1. ay laboratuvar bulgularının değerlendirilmesinde serumda glikoz (açlık) (mg/dl), BUN (mg/dl), kreatinin (mg/dl), total kolesterol (mg/dl), trigliserit (mg/dl), HDL-K (mg/dl), LDL-K (mg/dl), AST (U/L), ALT (U/L), ALP (U/L), kalsiyum (mg/dl), fosfor (mg/dl), sodyum (mEq/dl), potasyum (mEq/dl), klor (mEq/dl), vitamin D (mcg/L) ve magnezyum (mg/dl) değerlerine bakılmıştır. Laboratuvar bulgularının sonuçlarının değerlendirilmesi Tablo 3.24’te verilmiştir.

Araştırmaya katılan bireylerin diyet müdahalesi öncesi ve diyet müdahalesi sonrası laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında glikoz (açlık) değerinin medyanı (μ) 97(90-101) mg/dl ve 88(72-92) mg/dl olarak bulunmuştur. Hastaların 1 aylık diyet müdahalesi sonrasında glikoz (açlık) değeri azalmıştır ve bu azalış istatistiksel olarak değerlendirildiğinde diyet müdahalesi öncesi, diyet müdahalesi sonrası glikoz (açlık) ortalamaları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Araştırmaya katılan bireylerin diyet müdahalesi öncesi ve 1 aylık diyet müdahalesi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bulunan laboratuvar bulguları sırasıyla LDL-Kolesterol, Trigliserit, ALP, Magnezyum değerleridir ($p<0,05$). Araştırmaya katılan bireylerin diyet müdahalesi öncesi ve 1 aylık diyet müdahalesi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan laboratuvar bulguları ise sırasıyla Total Kolesterol, HDL-Kolesterol, ALT, AST, Kreatinin, BUN, D vitamini, Sodyum, Potasyum, Fosfor, Klor ve Kalsiyum değerleridir ($p>0,05$).

Tablo 3.24 Katılımcıların Diyet Müdahalesi Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Sonuçların Değerlendirilmesi

BİYOKİMYA	μ (Q_1 - Q_3)		p değeri
	Başlangıç	1. Ay	
Glikoz (mg/dL)	97(90-101)	88(72-92)	0,008*
Total Kolesterol (mg/dL)	155(120-181)	206(173-238)	0,086
LDL- K (mg/dL)	108(88-117)	121(105-207)	0,030*
HDL- K (mg/dL)	50(45-63)	53(45-61)	1,00
Trigliserit (mg/dL)	111(80-143)	194(116-249)	0,015*
ALT (U/L)	28(17-35)	27(18-38)	0,514
AST (U/L)	31(18-48)	23(16,5-32,5)	0,176
ALP (U/L)	158(139-235)	115(78-130)	0,011*
Kreatinin (mg/dL)	0,5(0,4-0,8)	0,5(0,2-0,7)	0,131
BUN (mg/dL)	24(18-34)	22(16-27)	0,141
D vitamini (mcg/L)	34(20-40)	36(29-44)	0,085
Sodyum (mEq/L)	138(135-143)	139(131-141)	0,440
Potasyum (mEq/L)	4,3(3,7-4,9)	4,7(3,8-4,9)	0,406
Fosfor (mg/dL)	5(3,7-5,2)	4,5(3,7-4,9)	0,575
Klor (mEq/L)	99(95-104)	99(94-103)	0,888
Kalsiyum (mg/dL)	9,6(8,7-10,3)	9,6(8,5-10,3)	0,635
Magnezyum (mg/dL)	2,0(1,7-2,1)	2,1(1,9-2,3)	0,027*

* $p<0,05$, Wilcoxon Signed Ranks Test, μ : Medyan, Q_1 : 25. Çeyreklik – Q_3 : 75. Çeyreklik, Kan Üre Nitrojeni (Blood Urea Nitrogen- BUN), yüksek yoğunluklu lipoprotein- High Density Lipoprotein Kolesterol (HDL-K), düşük yoğunluklu lipoprotein- Low Density Lipoprotein Kolesterol (LDL-K), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP).

3.9. TARTIŞMA

İstanbul ilinin Pendik ilçesinde Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ketojenik Diyet Polikliniği'nde 01/04/2022-28/12/2022 tarihleri arasında görülen epilepsi tanılı 18 yaş altı çocuklar üzerinde planlanan bu tez çalışması 9 katılımcı ile tamamlanmıştır. KDT alan hastalar toplam 30 günlük sürede kan, idrar ve nefes keton ölçümleri ile açlık kan şekeri değerleri alınarak incelenmiştir. Hastaların diyet tedavileri bireye özgü olarak planlanmış, her gün düzenli izlemelerle takip edilmiş; hastalarda kan, idrar ve nefeste keton cisimciği ve AKŞ değerleri taşınabilir cihaz ve strip yöntemiyle ölçülerek karşılaştırılmaları yapılmıştır. Bulgular ışığında elde edilen verilere değinecek olursak; tamamı pediatrik epilepsili hastalardan oluşan katılımcıların cinsiyet dağılımı %66,7'si erkek ve %33,3'ü kızdır (Tablo 3.8). Epilepsi gelişiminde cinsiyetin önemli olup olmadığı konusu literatürde çok sayıda çalışmada tartışılmıştır. Ülkemizde 2013 yılında Yılmaz ve arkadaşları (120) tarafından yapılan 200 dirençli epilepsi ve 208 ilaca yanıtı epilepsi hastasının dahil edildiği bir araştırmada her iki grupta erkeklerin oranının daha fazla olduğu saptanmış olup cinsiyet açısından her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır.

2019 yılında yapılan bir çalışmada ise dirençli epilepsi grubundaki 61 hastadan 26'sının kız (%42,6), 35'inin erkek (%57,4) ve ilaca yanıtı epilepsi grubundaki 180 hastadan 85'inin kız (%47,2), 95'inin erkek (%52,8) olduğu ve cinsiyet açısından gruplar arasında herhangi bir farklılık olmadığı saptanmıştır (121). İlgili tez çalışmasında ise katılımcıların 6'sının erkek, 3'ünün kız olduğu ve dolayısıyla dahil edilme kriterlerine uygun erkek hasta oranının daha fazla olduğu bulunmuştur. Bu çalışma, tek hasta grubu üzerinde planlanmış olması nedeniyle karşılaştırmalı gruplar arasında epilepsi teşhisinde cinsiyet açısından istatistiksel yönden anlamlı bir farklılık olup olmadığına bakılmamıştır.

Epilepsi hastalarında nöbetlerin ilk kez görüldüğü yaş üzerine yapılan çeşitli çalışmalar mevcuttur. Literatüre göre çocukluk çağı epilepsilerinde direnç gelişimi yönünden risk faktörü olarak söz edilen ölçütlerden biri nöbetlerin başlama yaşıdır. Yapılan farklı araştırmalarda ilk nöbet görülme durumu ile dirençli epilepsi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Chawla ve arkadaşları (122) tarafından yapılan araştırmada

hastaların %66'sında nöbetlerin 1 yaşından önce başladığı saptanmıştır. Berg ve arkadaşları (123) ise 76 hasta çocuk üzerinde hastalık başlangıç yaşının direnç gelişimiyle ilişkisini göstermiştir. Direnç gelişiminde prediktif faktör olarak 1 yaş altında nöbetlerin başlamasına ek olarak nöbet başlama yaşının artıkça prognozun iyiye gittiğini ifade etmişlerdir. Başka bir araştırma olan Ohtsuka ve arkadaşlarının (124) çalışmasında ise nöbet başlangıcının bir yaş üzerinde olmasının iyi prognoza işaret ettiği, bir yaşın altında olmasının ise direnç gelişimi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. İlgili tez çalışmasında ise katılımcıların yaş ortalamaları $8,00 \pm 2,83$ yıl, epilepsi hastalığı başlangıç yaş ortalaması ise $58,00 \pm 32,03$ ay olarak hesaplanmıştır ve hiçbir vakada bir yaş öncesi hastalık başlangıcı mevcut değildir (Tablo 3.10). Nöbetlerin bir yaş öncesinde başlamasının gelişmekte olan beyinde epileptogeneze kalıcı yatkınlık sağlayarak direnç gelişimine sebep olabildiği düşünülmektedir.

İlgili çalışmada, çocukların %88,9'unda epilepsi açısından aile öyküsü mevcut değildir ve %11,1 olguda ise aile öyküsü pozitif olarak saptanmıştır (Tablo3.8). Aile öyküsü ile epilepsinin ilişkilendirilememesi sebebi olarak araştırmadaki örneklem sayısının düşük olması söylenebilir. Konu ile ilgili yazılan bir derlemede, epilepsi hastalarının ailelerinde, epilepsi hastası olmayanlara göre hastalık insidansının 2,5 kat daha fazla olduğu ifade edilmektedir (125). Hauser tarafından yapılan benzer bir çalışmada ise epilepsi grubu hastalarda aile öyküsünün %21,8 olguda pozitif ve istatistiksel açıdan anlamlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır (126).

Epilepsi jeneralize, fokal ve karışık gibi farklı sınıflara ayrılmaktadır ve epilepsi türlerinin her biri diğerinden farklı prognoza sahiptir (127). 2011 yılında Tripathi ve arkadaşları (128) tarafından yapılan çocukluk çağı ve erişkin epilepsi hastaların dahil edildiği bir vaka kontrol çalışmasında dirençli epilepsi grubundaki hastaların %83'ünde fokal, %7'sinde jeneralize nöbet tipi saptanmış, ilaca yanıtı grupta ise hastaların %56,5'inde fokal, %30,5'inde jeneralize nöbet tipi gözlenmiştir. Bu tez çalışmasında ise hastaların geçirdikleri nöbetler incelendiğinde; %55,5'inin jeneralize, %33,3'ünün absans, %11,1'inin fokal karakterde nöbet geçirdiği ve belirtilen literatüre göre oransal olarak farklılık gösterdiği saptanmıştır (Tablo 3.11). Bu durumun hasta sayımızın benzer olmamasına bağlı olabileceğini düşünüyoruz. Henderson ve arkadaşlarının (129) 19 çalışmayı kapsayan metaanalizinde jeneralize nöbetlere sahip ve 1-10 yaş arasında olan hastalar için diyetten en çok fayda görenler olarak söz edilmektedir. Çalışmalar

arasında nöbet tipleri ve prognoz konusunda kesin bir görüş birliği sağlanamamıştır. Literatürler ve ilgili çalışma arasındaki bu farklılıkların nedeni nöbet anına şahit olarak tanımlayan kişinin nöbet hakkındaki bilgi ve tecrübe eksikliği olabilir. Çünkü bu nöbetlerin büyük çoğunluğu hekim tarafından görülmemekte, nöbet esnasında tıbbi olarak değerlendirilememekte genellikle aile tarafından tarif edilmektedir.

Cochrane Klinik Araştırma Kütüphanesi'nden taranan retrospektif ve prospektif 11 klinik çalışmanın incelendiği bir sistematik derlemede KD süresince en sık olarak belirtilen yan etkinin ishal, kabızlık, kusma, bulantı gibi gastrointestinal problemler olduğu bildirilmiştir (130). Çok merkezli başka bir çalışmada ise epilepsili çocuklarda en sık gözlenen KD yan etkilerinin kabızlık, uyku hali, bulantı, enfeksiyonlar ve asidoz olduğu sıralanmıştır (131). 2017 yılında Lin ve arkadaşlarının (132) yaptıkları retrospektif bir çalışmada klasik ketojenik diyet tedavisini en az 3 ay boyunca almış ve yaş ortalaması 4,6 yıl olan 158 hastanın sadece %80'inde yan etki görüldüğü ve bunlardan çoğunun hafif, kolayca tedavi edilebilir semptomlar olduğu bildirilmiştir. Bu hastalardan % 8,8'inde kusma, % 15'inde ise konstipasyon gözlemlendiği saptanmıştır. İlgili tez çalışması ise ketojenik diyetin uzun dönemli etkisini ortaya koymak için yeterli veriye ve süreye sahip değildir. Kısa dönem yan etkileri olarak ise hastaların sırasıyla en çok; ishal-kabızlık (%44,4), karın ağrısı (%22,2), uyku hali (%11,1), sinirlilik-huysuzluk (%11,1) ve bulantı (%11,1) yaşadığı bildirilmiştir (Tablo 3.9).

Çalışmaya dahil olan hastaların %44,4'ünün orta sıklıkta (haftada 1-6), %33,3'ünün yüksek sıklıkta (her gün), %22,2'sinin seyrek (ayda 1-3) olarak nöbet geçirmekte olduğu bulunmuştur (Tablo 3.9). 5 yıl süreyle 26 çocukta ketojenik diyetin dirençli epilepsi üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışma sonucunda KD'nin bazı ilaca dirençli epilepsili pediatrik bireyler için etkin uygulanabilir bir tedavi seçeneği olduğu vurgulanmıştır (133). Literatürde saptanan nöbet sıklığı farklılıklarının nedeninin gruplardaki vakaların örneklem sayısı farkı ve kabul gören farklı epilepsi nöbet tanı kriterlerinden kaynaklanmakta olduğunu düşünüyoruz.

Nöbet kontrolü ile ilgili Lefevre ve Aronson'un epilepsili çocuklarda yapmış olduğu çalışmaya göre KD alanların %32'sinde nöbetlerin %90 oranında azaldığı, %16'sında tam nöbet kontrolünün sağlandığı ve %50'sinden fazlasında nöbetlerin yarı yarıya oranda azaldığı saptanmıştır (130). Oldukça fazla sayıdaki randomize kontrollü, kesitsel ve prospektif çalışmalarda KKD uygulamasının epilepsi hastalarında nöbet sıklığını

%50-60 oranında azalttığı ve hastaların %10-30'unda nöbetin tamamen kontrol edildiği belirtilmektedir (134-136).

İlgili tez çalışmasının planında primer hedef olarak 1 aylık süre boyunca farklı keton seviyelerinin tespiti amaçlandığı için sadece çalışma öncesi nöbet durumuna dair veriler elimizde mevcuttur. 1 aylık sürenin nöbet prognozunu değerlendirmede yetersiz görülmesi ve literatürde KD ile en az 3 aylık süre boyunca nöbet takibinin önerilmesi nedeniyle 30 günlük süre sonrası nöbet sıklığı sorgulanmamıştır.

Dirençli epilepsi ile ailede nöbet öyküsü arasında anlamlı ilişkinin bulunmadığını saptayan bir çalışmada akraba evliliği ve febril konvülsiyon açısından değerlendirme yapıldığında dirençli epilepsi ile her hangi bir ilişki görülmemiştir (137). İlgili çalışmada ise hiçbir vakada akraba evliliği mevcut değildir (Tablo 3.8).

Dashti ve arkadaşları (138) tarafından epilepsi hastası çocuklarda uygulanan uzun dönemli KD tedavisi sonrası BKİ'de istatistiksel olarak önemli azalma gösterilmiştir ($p < 0,05$). Bu çalışmaya benzer olarak bizim ulaştığımız sonuçlarda BKİ (kg/m^2) ortalaması çalışma başlangıcında $17,2 \pm 3,2$ kg/m^2 ve çalışma sonunda ise $16,8 \pm 3,1$ kg/m^2 'dir (Tablo 3.10). Çalışmanın 30 gün gibi bir süredeki gözlemi içermesine rağmen elde ettiğimiz sonuçlara göre BKİ'de %2,3'lük bir azalmadan bahsedilebilir. Vining ve arkadaşlarının (139) ketojenik diyet alan çocukların büyüme hızları üzerine yapmış olduğu çalışmada bazı çocukların büyüme hızının normal olduğu görülürken bir kısmının ise azaldığı bulunmuştur. İlgili tez çalışmasında ise 1 aylık sürede hastaların ortalama ağırlığında %3'lük azalma hesaplanmıştır. Literatüre göre farklı sonuçların çıkmasında hastalarımızın çocuk olmasının ve büyüme ve gelişme döneminde olmasının etkisi olduğu düşünülmektedir.

Katılımcılarımızın 30 günlük ölçümler sonucunda hesaplanan ortalama BHBA değeri $3,30 \pm 0,35$ mmol/L, idrardaki AcAcA seviyesi ortalama $33,39 \pm 8,01$ mmol/L, nefesten ölçülen aseton seviyesi ortalama $0,23 \pm 0,02$ mmol/L ve açlık kan şekeri ortalaması $84,02 \pm 3,21$ mg/dL olarak bulunmuştur (Tablo 3.12). Veloso ve arkadaşlarının (72) ilgili tez çalışmasına benzerlik gösteren KD alan epilepsili çocuklarda nefes asetonu kullanarak ketozisin değerlendirilmesi üzerine 12 saatlik süreyi kapsayan bir araştırma gerçekleştirmiştir. Diyet tedavisinin sonunda plazma asetoasetat, plazma beta-hidroksibütirat ve nefes asetonu 3,5 kat artarken, idrar asetoasetatın enzimatik olarak ölçüldüğünde 13 kat, idrar keton çubuklarıyla ölçüldüğünde ise 25 kat arttığı

görülmüştür. Plazma asetoasetatin en iyi nefes asetonuyla tahmin edildiği ($p<0,001$) belirtilmiştir. 2018 yılında Güntner ve arkadaşlarına (73) göre; KD sırasında ketojenik durumun kalıcılığını sağlamak için sık sık izlem gerekliliğinin olduğu, çoğunlukla bunun idrar veya kanda AcAc veya BHBA' nın ölçülmesiyle yapıldığı, kan testinin invazivliği ve maliyeti nedeniyle sık izlem için ideal olmadığı, idrar tahlilinin ise hassasiyetinin düşük olması gibi birtakım dezavantajlarının olduğu söylenmektedir. Nefesin her zaman invaziv olmayan bir şekilde erişilebilir olması sebebiyle nefes aseton ölçümünün umut verici bir alternatif olduğu ifade edilmektedir.

Araştırmada aynı gruptan aynı bağımlı değişkene ilişkin süreklilik gösteren çok sayıda ölçüm alınması nedeniyle diyet müdahalesinin etkisini değerlendirebilmek için katılımcılardan birden fazla zaman noktasında veri toplanmış olması ve faktörler arasında etkileşim olup olmadığını görmek amacıyla tekrarlı ölçümler ANOVA testine göre analizler yapılmıştır. Tez çalışmasında ketojenik diyet uygulanan katılımcıların BHBA, AcAcA, aseton ve açlık kan şekeri değerleri arasında zamana bağlı farklılık olup olmadığı bu test ile analiz edildi. Bunun için 30 günlük süre 1'er haftalık periyodlar olacak şekilde 4 haftaya ayrıldı. Katılımcı çocukların varyans analizi sonuçlarına göre BHBA seviyesinin ($F=50,82$; $p<0,05$), idrar AcAcA seviyesinin ($F=30,1$; $p<0,05$) ve nefes aseton seviyesinin ($F=56,81$; $p<0,05$) zamana göre istatistiksel olarak farklılık gösterdiği saptandı. Haftalık hangi gruplar arasında farklılık olduğunu saptamak için Bonferroni çoklu karşılaştırma testi yapıldı ve haftalar ortalaması zaman ilerledikçe istatistiksel olarak tüm parametreler için anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0,05$). (Tablo 3.13). BHBA, AcAcA ve aseton seviyelerinin zamana göre anlamlı saptanmasının nedeninin hastalık kontrolünün ve takibinin iyi yapılmasından mı yoksa biyobelirteç olarak doğru şekilde saptanan ölçümlerden mi kaynaklandığı net olmayıp bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Ketojenik diyet sırasında ölçülen açlık kan şekeri seviyesi ortalamasının ise azaldığı ve zamana göre istatistiksel olarak farklılık gösterdiği saptandı ($F=4,51$; $p<0,05$). Bonferroni testinde bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0,05$) (Tablo 3.13). Bu anlamlılığın plasebo tepkisinden ve/veya spontan progresyondan kaynaklanması pek olası görülmemektedir (129).

Çalışmada, cinsiyete göre katılımcıların aylık ortalama BHBA değerleri ile beyana dayalı iştah durumuna göre nefesten ölçülen aseton ve açlık kan şekeri seviyelerinde

istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$) (Tablo 3.14 ve Tablo 3.18). Bu durum iştah seviyesi yüksek olan çocukların diyetle uyumunun zorlayıcı olabileceği ve kan şekeri ortalamalarının yüksek çıkacağı varsayımından yola çıkılarak incelenmiştir. Bu çalışmada epileptik çocukların açlık kan şekeri ortalamaları normal sınırlar içerisinde olup, iştah durumu iyi olanların açlık kan şekeri ortalamaları iştah durumu kötü olanlara göre daha yüksektir. Dolaylı olarak diyetle uyumları daha kötü gözlemlenmiştir. Ancak beyana dayalı iştah durumu iyi olanların aseton ortalamasının kötü olanlara göre yüksek saptanması ise oldukça kafa karıştırıcıdır (Tablo 3.18). Çalışmadaki tahminimiz nefes aseton ortalamalarının iştah durumu iyi olanlarda düşük çıkacağı yönündeydi. Ailenin KD hakkında bilgi sahibi olup olmamasına, ailede epilepsi öyküsü olup olmamasına ve birinci derece akrabalarda KD uygulayan olup olmamasına göre ise tüm parametrelerin ortalaması açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 3. 15, Tablo 3.16 ve Tablo 3.17). Literatür taraması yapıldığında farklı çalışmalarda uygulanan farklı keton ölçüm yöntemleri ile elde edilen sonuçlarda; kullanılan AEİ süresi ve sayısı, nöbetlerin gözlem süreleri ve sıklığı arasında geniş farklılıklar mevcuttur (90-95). Bu duruma hasta popülasyonundaki çeşitliliğin ve epilepsi sendromunun heterojenik özelliklerinin sebep olduğu düşünülmektedir.

Katılımcıların 30 günlük ortalama BHBA, AcAcA, aseton ve açlık kan şekeri değerlerinde aile eğitim durumu ve nöbet sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcut değildir ($p>0,05$) (Tablo 3.19, Tablo 3.20) Çocukların 30 günlük BHBA, AcAcA ve aseton değerlerinin ortalamaları arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirildiğinde, diyet uygulanan süre boyunca AcAcA ve aseton seviyeleri arasında pozitif yönde kuvvetli düzeyde ve anlamlı bir korelasyon saptandı ($r=0,701$; $p<0,05$) (Tablo 3.21). Buna göre KD uygulandığı sürece idrardaki AcAcA seviyesi arttıkça nefesteki aseton seviyesi de artmaktadır.

Elde ettiğimiz bulgulara paralel sonuçları olan ilk çalışmayı Veloso ve arkadaşları 2006 yılında gerçekleştirmiştir (72). Nefes asetonunun en yaygın olarak laboratuvar bazlı bir yöntem olan gaz kromatografisi ile değerlendirilebildiğini belirtmenin yanı sıra elde tutulan bir prototip nefes cihazı geliştirmişler ve bu hızlı ölçüm olanağı tanıyan aseton analizörü (Breath Aceton Analyzer-BAA) ile nefes asetonunun ölçümünü test etmişlerdir. Her iki cihazı kullandıkları çalışmada sağlıklı insanlara göre yaklaşık 125

kat daha yüksek seviyelerde nefes asetonu tespit edilmiştir (140). Söz konusu araştırmada, çocuklarda plazma ketonlarının sık sık ölçülmesinin zor olması nedeniyle sistemik ketoz ve nöbet kontrolünün bir biyobelirteci olarak nefes asetonunun kullanımını saptamak için, ilaçlara dirençli nöbetleri olan pediatrik bireylere KD uygulanmıştır. Nefes asetonunun, plazma asetonu ($R^2=0,99$; $p<0,001$), plazma asetoasetatı ($R^2=0,89$; $p<0,001$) ve plazma -hidroksibütiratı ($R^2=0,94$; $p<0,001$) ile pozitif ve eğrisel olarak ilişkili olduğu; nefes asetonu ile nöbet sıklığı arasında ise anlamlı bir ilişkinin varlığı bulunamamıştır. Sonuç olarak ise; nefesteki aseton, KD sırasında sistemik ketozun göstergesidir denilmiştir (140).

Gilbert ve arkadaşları (70), KD uygulayan 74 çocukta β -hidroksibütirat düzeyleri ile nöbet kontrolü arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla yaptıkları araştırmada kan β -hidroksibütirat seviyelerini istatistiksel olarak nöbet kontrolüyle korele olarak saptamışlardır ($p =0,003$). Kan β -hidroksibütirat düzeyleri 4 mmol/L'nin üzerinde olan çocukların nöbet sıklığında azalma olasılığı, düzeyleri 4 mmol/L'nin altında olan çocuklara göre önemli ölçüde daha fazla bulunmuştur. Kan β -hidroksibütirat seviyeleri 2 mmol/L'yi aştığında idrar çubuğu üzerinde 4+ (160 mmol/L) idrar AcAcA değeri bulunmuştur. Bu çalışmaya göre; nöbet kontrolü kan β -hidroksibütirat seviyeleri ile ilişkilidir ve kan β -hidroksibütirat seviyeleri 4 mmol/L'den yüksek olduğunda bu durum daha olasıdır. KD uygulayan çocuklarda idrar AcAcA'larının ölçüm çubuklarıyla geleneksel ölçümü, kandaki ketozis derecesinin optimal değerlendirmesinden daha azını sağlar. Ketojenik diyet uygulayan çocuklarda optimal nöbet kontrolünü sağlamak için 3 ila 4+ (80-160 mmol/L) idrar AcAcA ölçümü gereklidir, ancak salt yeterli değildir. Ek olarak, idrar AcAcA'larının şu an için keton değerlendirmesinde kolayca bulunabilen tek ucuz yaklaşım olduğu belirtilmiştir (70).

Delft ve arkadaşlarının (40) KD'yi izlemek için kan beta-hidroksibütiratı veya idrar AcAcA kullanmanın daha iyi olup olmadığını araştırmak için yaptıkları çalışmaya göre; 33 hastada ketozu parmak ucuyla alınan kılcal kanda BHBA ve idrar ölçüm çubuğu kullanarak idrardaki AcAcA seviyesi olmak üzere iki farklı şekilde ölçmüşlerdir. Ketozun derecesi ile nöbet azalması arasındaki ilişki karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak; BHBA'nın idrardaki AcAcA'lara göre nöbet azalmasıyla daha iyi ilişkili olduğu ve bu nedenle, BHBA'nın idrar AcAcA'lardan daha az sıklıkta ölçülse bile KD'yi izlemek için kullanımının daha iyi olduğu önerilmektedir.

Çalışmaya benzer bir hipotez ile; sıklıkla ölçüm gerçekleştirilebilecek, güvenilir, minimal invazif bir ketozis tespit yöntemi ihtiyacıyla planlanan bir araştırmada, KKD uygulayan dirençli nöbetleri olan çocuklarda ketozisin bir ölçüsü olarak nefesten aseton kullanımı incelenmiştir. Sonuçlar epilepsili ve sağlıklı kontrollerdeki nefes aseton düzeyleriyle karşılaştırılmıştır. KD uygulayan çocuklarda, epilepsi veya sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha yüksek açlık nefesi aseton düzeyi bulunmuştur (sırasıyla 2530 +/- 600 nmol/L'ye karşı 19 +/- 9 nmol/L ve 21 +/- 4 nmol/L; ($p<0,05$). Ketojenik diyet uygulayan bir çocukta nefes asetonu, hem gaz kromatografisi hem de elde taşınan nefes aseton analizörü ile 9 saatlik süre boyunca saat başı olarak belirlenmiştir. Bu elde taşınabilen nefes aseton analizörünün kullanıldığı ön sonuçlar cesaret verici olarak yorumlanmıştır. Nefes asetonu, ketozis ile nöbet kontrolü arasındaki ilişkiyi incelemek ve ketojenik diyetin mekanizması hakkında bilinenleri geliştirmek için yararlı bir araç olabilir denilmektedir (72).

Yetişkinler üzerinde yapılan benzer bir çalışmaya göre ketoz ve nöbet korumasının nasıl ilişkili olduğunu anlamak için, minimum rahatsızlıkla sık sık gerçekleştirilebilen güvenilir, noninvazif bir ketozis ölçümü ihtiyacı nedeniyle hangi indeksin (nefes asetonu veya idrar asetoasetatı) plazma ketonları asetoasetat ve beta-hidroksibutirat ile daha güçlü ilişkili olduğu belirlenmek istenmiştir. Çalışma tasarımı 12 saat süreyle gece boyunca oruç tuttuktan sonra 12 sağlıklı yetişkin 12 saatlik gündüz sürecinde 4 ketojenik öğün tüketimi gerçekleştirmiştir. Saat başı kan, nefes ve idrar örnekleri toplanmıştır. Kanda plazma asetoasetat ve beta-hidroksibutirat, nefeste aseton ve idrarda asetoasetat analiz edilmiştir. 12 saatlik diyet tedavisinin sonunda plazma asetoasetat, plazma beta-hidroksibutirat ve nefes asetonunda 3,5 kat artış görülürken, idrar asetoasetatı enzimatik olarak ölçüldüğünde 13 kat, idrar keton ölçüm çubuklarıyla ölçüldüğünde 25 kat arttığı bulunmuştur. Plazma asetoasetatının en iyi nefes asetonuyla tahmin edildiği ($R^2=0,70$; $p<0,001$) plazma beta-hidroksibutiratın, nefes asetonu ve idrar asetoasetatı ile eşit şekilde tahmin edildiği görülmüştür ($R^2 = 0,54$; $p=0,040$). Sonuç olarak nefes asetonu, idrar asetoasetatı kadar ketozun iyi bir göstergesidir denilmektedir. Nefes aseton analizi noninvazivdir ve hastalara minimum düzeyde rahatsızlık vererek sıklıkla yapılabilmekte, KD uygulayan epilepsi hastalarında ketozun bir göstergesi olarak nefes asetonu, diyet mekanizmasını anlamakta, nöbet korumasında ketozun önemini aydınlatmada ve hasta takibini iyileştirerek diyetin etkinliğini

arttırmada yararlı olabileceği vurgulanmaktadır (141). Nefeste bulunan gaz miktarının ölçüldüğü fakat farklı hastalık grubu üzerinde (kronik böbrek hastaları) yapılan bir çalışmada, 15 sağlıklı, 27 hasta kişiden nefes örneği alınmıştır. Araştırma sonucunda glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), kan üre nitrojen, kreatinin, üre ve amonyak miktarı arasında pozitif korelasyon ile anlamlı sonuçlara ulaşılmıştır. Nefes amonyak seviyesi ve üre ($r=0,69$; $p=0,017$), BUN ($r=0,71$; $p<0,001$) ile kreatin ($r=0,91$; $p<0,001$) arasında doğrusal korelasyon gösterilmiştir (99).

Öte yandan katılımcıların açlık kan şekeri durumu değerlendirildiğinde ise; Tablo 3.21’de belirtildiği üzere diyet süresi boyunca AcAcA ve nefesten ölçülen aseton ile açlık kan şekeri seviyeleri arasında pozitif yönde kuvvetli düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı ($r=0,733$; $p<0,05$) ($r=0,598$; $p<0,05$). Elde ettiğimiz bulgulara göre; KD uygulandığı sürece açlık kan şekeri seviyesi arttıkça idrardaki AcAcA seviyesi ve nefesteki aseton seviyesi artmaktadır. Bu durumun genel literatür bilgisinin aksi yönünde olduğu söylenebilir.

Tablo 3.22’teki AcAcA seviyesi ve açlık kan şekeri arasındaki basit doğrusal regresyon analiz sonuçlarına bakıldığında ise AcAcA seviyesinin açlık kan şekerini anlamlı olarak tahmin edip etmediği araştırılmıştır. Buna göre her bir birimlik açlık kan şekeri artışıyla beraber idrardaki keton seviyesinin 1,962 birim arttığı söylenebilir ($p<0,05$).

Ketozisin kan şekeri üzerine etkisi açısından yapılan birçok çalışmada çelişkiler olduğu gibi bizim bulgularımız da görüldüğü üzere farklı sonuçlara sahiptir. Hussain ve arkadaşları (142) tarafından 2012 yılında diyabetik hastalarda uygulanan KD ve düşük kalorili diyetin kan glukoz seviyeleri üzerindeki etkisini karşılaştıran bir araştırma yapmıştır. Araştırma sonuçlarına göre ilgili tez çalışmasının aksi yönünde KD grubunda kan glukoz konsantrasyonlarında düşüş saptanmıştır. Ketonemi ve hipoglisemi arasındaki ilişkiyi vurgulayan bu çalışmanın tersine ilgili tez çalışmasında kısa dönemde ketonemi ve hiperglisemi ilişkili bulunmuştur. Ketonemi ve ketonürinin yüksek kan şekeri ile ilişkili olup olmadığını desteklemek için daha çok katılımcının dahil edildiği çalışmaya ihtiyaç vardır. Kısa dönem etkisinde hiperglisemi, uzun dönem etkisinde ise hipoglisemi yaşanıp yaşanmadığı konusu ise belirsizdir.

İlgili tez çalışmasında kullanılan kapiller keton ölçüm metoduna benzer taşınabilir bir cihaz ile ketonemi tespitinin önemini vurgulayan farklı bir araştırmada acil servise

başvuran ve kan glikoz seviyesi 150 mg/dL üstü diyabetik hastalar içinde, idrar AcAcA ölçümü yerine kapiller kan keton ölçüm yönteminin kullanılmasının hastaların yönetiminde efektif değişikliklere yol açabileceği belirtilmiştir (92). Genel olarak kan keton seviyesi ve açlık kan şekeri ilişkisinin tespitine yönelik çalışmalar daha çok Tip 1 veya Tip 2 DM’li hastalarda diyabetik ketoasidoz üzerine yürütülmüştür (143,144).

Çalışmada diyet müdahalesi öncesi ve 1 aylık diyet müdahalesi sonrası elde edilen besin tüketim kayıtlarının TÜRKOMP ve TÜBER 2022 üzerinden analizine göre istatistiksel olarak anlamlı bulunan sonuçların; karbonhidrat (g), protein (g), yağ (g), lif (g), kalsiyum (mg), sodyum (mg), fosfor (mg), çinko (mg), K₁ ve K₂ vitamini (µg), doymuş yağ (g), tekli doymamış yağ asidi (g), çoklu doymamış yağ asidi (g), kolesterol (g), Magnezyum (mg) Potasyum (mg), selenyum (µg), B1 vitamini (mg), B3 vitamini (mg), folat (µg) olduğu saptanmıştır (p<0,05). (Tablo 3.23)

Diyet müdahalesi başlangıcında ve bitiminde istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan sonuçların ise; çözünür lif (g), çözünmeyen lif (g), E vitamini (IU), demir (mg), Avitamini (RE), retinol (µg), B₂ vitamini (mg), B₆ vitamini (mg), B₁₂ vitamini (µg), C vitamini (mg), D vitamini (IU) ve D₃ vitamini (µg) olduğu saptanmıştır (p>0,05) (Tablo 3.23).

Bu araştırmanın ülkemizde KD uygulayan pediatrik eplepsili çocukların besin tüketimlerini inceleyen ilk tez çalışması olma özelliği bulunmaktadır. Yurtdışında ise 3 günlük besin tüketim kaydına göre makro ve mikro besin ögelerini inceleyen her hangi bir literatüre rastlanmamıştır. Ancak randomize kontrollü bir çalışmada dirençli çocukluk çağı epilepsisi olan 76 hasta rastgele iki gruba ayrılarak 3:1 ve 4:1 oranlı iki farklı diyetin 3 aylık süredeki antiepileptik etkinliği ve diyetin tolere edilebilirliği besin tüketimlerine bakılarak karşılaştırılmıştır. 4:1 diyeti ile nöbetsiz sonuç elde edilen hastalar, 3:1 diyeti ile değiştirilmiş ve 3:1 diyeti ile nöbetsizlik sonucu elde edilemeyen hastalar, 3 ayın sonunda 4:1 diyeti ile değiştirilmiştir. Bu süreçteki ilerlemeler ve besin tüketimleri izlenmiştir. Antiepileptik etkinliğin 4:1 için 3:1 diyetinden daha yüksek olduğu (p<0,05) bulunmuştur. Diyet tolere edilebilirliğinin 3:1 diyeti için 4:1 diyetinden daha iyi olduğu ifade edilmiştir. 3:1 diyeti uygulanan 5 (%13,9) hastada ve 4:1 diyeti uygulanan 14 (%35,0) hastada gastrointestinal semptomlar gözlenmiştir (p<0,05). Ancak laboratuvar verilerine dayalı değerlendirilen komplikasyonlar iki grup arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Sonuç olarak; 4:1 KD, 3:1 diyetinden daha yüksek

antiepileptik etkinlik göstermiş ve daha yüksek nöbetsizlik sonucu elde edilmiştir. Diyet tolere edilebilirliğinin ise 3:1 diyetinde 4:1 diyetinden daha iyi olduğu ve gastrointestinal semptomların daha az görüldüğü bulunmuştur (145).

Tablo 3.24'e göre hastaların laboratuvar bulgularını inceleyecek olursak; hastaların 1 aylık diyet müdahalesi sonrasında glikoz (açlık) değeri azalmıştır ve bu azalış istatistiksel olarak değerlendirildiğinde diyet müdahalesi öncesi, diyet müdahalesi sonrası glikoz (açlık) ortalamaları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Araştırmaya katılan bireylerin diyet müdahalesi öncesi ve 1 aylık diyet müdahalesi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bulunan laboratuvar bulguları sırasıyla LDL Kolesterol, Trigliserit, ALP, Magnezyum değerleridir ($p<0,05$). Araştırmaya katılan bireylerin diyet müdahalesi öncesi ve 1 aylık diyet müdahalesi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan laboratuvar bulguları ise sırasıyla Total Kolesterol, HDL Kolesterol, ALT, AST, Kreatinin, BUN, D vitamini, Sodyum, Potasyum, Fosfor, Klor ve Kalsiyum değerleridir ($p>0,05$).

Kontrol edilmesi zor nöbetleri olan çocuklarda, ketojenik diyetin plazma lipoproteinleri üzerindeki uzun dönem etkisine dair az sayıda prospektif bilgi mevcuttur (146). Yapılan çalışmalar ketojenik diyetin hem toplam kolesterol hem de trigliseritlerde %30 oranında artışa neden olduğunu, uzun dönemli diyet uygulanmasında ise yükselmiş kolesterol değerlerinin plato evresine girdiği ifade edilmektedir (146,147). Yapılan 6 aylık prospektif bir kohort çalışmasına göre; ketojenik diyetin antiaterojenik HDL kolesterolde azalmaya neden olduğu bulunmuştur (146). İlgili tez çalışmasında ise HDL kolesterol seviyesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 3.24).

Toplam kolesterol ve trigliserit düzeylerinin incelendiği bu çalışmada dislipidemiye yönelik müdahaleler, etkinlikleri açısından analiz edilmiştir. Başlangıçta çocukların %25'inde hiperkolesterolemi (>200 mg/dL) varken; bu oranın KD alanlarda %60'a yükseldiği görülmüştür. Yalnızca formüle dayalı ketojenik diyet alan çocuklarda, yaşa ve başlangıçtaki ketojenik orana göre ayarlama yapıldıktan sonra, katı gıda yiyenlere kıyasla hiperkolesterolemiye yakalanma olasılığı daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Hiperkolesteroleminin, katı gıda bazlı ketojenik diyet alan çocukların çoğunda görüldüğü, ancak müdahale edilmese bile yaklaşık yarısında iyileşmenin görüldüğü

ifade edilmektedir. KD tedavisinin endotelial vasküler fonksiyonu olumsuz etkileyip etkilemediğini, inflamasyonu ve aterosklerotik lezyon oluşumunu teşvik edip etmediğini belirlemek için daha uzun süreli ve daha fazla örneklemli çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmektedir (146).

42 çocuk üzerinde elektrolitler, kan üre nitrojen (BUN), kreatinin, kalsiyum, fosfat, ürik asit, idrar tahlili ve ayrıca kolesterol ve TG değerlerinin incelendiği başka bir çalışmada; diyetin başlangıcı ve takibi sonunda idrar kalsiyum-kreatinin oranları (Ca/Cr) ve BUN değerlerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadığı ancak lipid verileri analiz edildiğinde ortalama kolesterol ve TG değerlerinin yükseldiği belirtilmiştir (148).

Fuehrlein ve arkadaşları (149) 20 sağlıklı yetişkin üzerinde randomize kontrollü doymuş yağ asidi ile (DYA) zenginleştirilmiş diyet yerine çoklu doymamış yağla zenginleştirilmiş (ÇDYA) KD'nin, karbonhidrat ve lipid metabolizması üzerinde daha az zararlı etkilerle benzer derecede ketoza neden olacağını varsaydıkları bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. Serum beta-hidroksibutirat, insülin duyarlılığı ve lipid profillerindeki değişiklikler ölçülmüştür. Veriler, kısa süreli ÇDYA KD'nin, geleneksel DYA KD ile karşılaştırıldığında toplam ve LDL kolesterolü de olumsuz etkilemeden daha yüksek düzeyde ketozis sağladığını ve insülin duyarlılığını iyileştirdiğini göstermektedir. Dolayısıyla bir ÇDYA KD'nin, kronik uygulama açısından klasik bir DYA KD'den daha üstün olabileceği vurgulanmaktadır.

Kapetanakis ve arkadaşlarının (150) ketojenik diyetin uzun dönemde vasküler fonksiyonlar üzerine olan etkisi ile ilgili yaptığı çalışmada başlangıçta kan lipid ve vasküler fonksiyonların değiştiğinin görülmesine karşın iki yıllık tedavi sonrası vasküler fonksiyonların da lipid değerlerinin de normale döndüğü görülmüştür. Epidemiyolojik veriler, yüksek düzeyde kolesterol ve doymuş yağ içeren diyetin aterogenez ile ilişkili olduğu yönündedir. Bu çalışmada izleyen dönemlerde kan lipidlerinin düşmesi; diyetin vasküler fonksiyonlar üzerine olan olumsuz etkisinin ortadan kalktığı yönünde yorumlanmıştır.

Görüldüğü üzere epilepsi tedavi yaklaşımlarında ketojenik tip diyet modelleri üzerinde yapılan sistematik derleme ve metaanaliz gibi araştırmaların giderek artması, konuyu daha da önemli hale getirmektedir. Karbonhidrat kısıtlı diyet modeli nöbet kontrolünde, süresinde ve sıklığında kayda değer iyileşmeler gösterdiği için günümüzde epilepsi tedavilerinde öncelikli olarak tercih edilmektedir. Epilepsi yönetimi için

onaylanan tedavi yaklaşımlarındaki son gelişmeler ile birlikte klinisyenlere ve hastalara daha fazla seçenek sunulmakta ve tüm bunlar daha iyi nöbet kontrolü ile yaşam kalitesi için umut verici olmaktadır (151- 153).

Epilepsi tanılı bireylerin tedavilerinde ketojenik diyet öncelikli olarak düşünülmeli, diyet tedavileri uzman diyetisyenler kontrolünde uygulanmalı ve takip edilmeli ayrıca konu ile ilgili hizmet içi eğitim ve seminerler yaygınlaştırılmalıdır (154). Uzun sürelerdir nöbet geçirmekte olan, fazla sayıda ilaç kullanımı olan (polifarmasi), bunların paralelinde ağır tıbbi, ekonomik ve sosyal boyutlar ile mücadele eden epilepsi hastası çocuk ve ailesinin bakımında disiplinler arası bir ekip yaklaşımı gereklidir (155). Bu sebeple bu diyet yalnızca doktor ve diyetisyen gözetiminde başlatılmalıdır. Hastalığın etkin bir şekilde yönetilmesinde atılacak önemli adımlardan biri de kaliteli bir sağlık hizmetinin önemli bir parçası olan hasta eğitimidir (156).

Hasta ve ailelerinin kendi kendini yönetme yeteneklerinin gelişmesi için hasta başı tıbbi cihaz yeniliklerin araştırılarak bakım uygulamalarının daha etkili ve verimli sunulmasına çalışılmalıdır. Bu yolla hasta bireyin ve yakınlarının kendi adına karar alma, aldığı kararları uygulama ve kararın sonucunda sorumluluk alma becerileri desteklenmiş olur. Taşınabilir teknolojik cihazların hastalar tarafından kullanımı, hastanın tüm tanı ve tedavi sürecine dair bilgilendirilerek tıbbi sürece dahil edilmesi hasta bireyler ile sağlık profesyonelleri arasındaki iş birliğini ve etkileşimi geliştirir (156, 157).

Tüm bu nedenlerle, kan BHBA ölçümü yöntemine ilave olarak idrar AcAcA tayini ve taşınabilir nefes analizi yöntemlerinin mevcut çalışmada kullanılarak pratikte uygulanmış olması ileride yapılacak çalışmalar için büyük bir kolaylık ve konfor sağlayacak, elde edilecek veriler yeni çalışmalara ışık tutacaktır (69,72). Yakın dönemde oldukça ilgi çeken bir konu olan ketojenik diyet uygulamaları her ne kadar geçmişten beri bilinirliğe sahip olsa da halen konu ile ilgili yeterli bilimsel çalışmanın bulunmamasından dolayı bu araştırma gelecek araştırmalar için öncü olma niteliği taşımaktadır. Ketojenik diyetin etraflica ele alındığı ve etki mekanizmalarını anlamaya yönelik yeni araştırmaların planı yürütülmesine ihtiyaç olduğu düşünülmektedir (9).

BÖLÜM SON: ÖNERİLER ve SONUÇ

- Araştırmadaki katılımcıların %66,7'si erkek, %33,3'ü kızdır.
- Yaş ortalamaları $8,00 \pm 2,83$ yıldır, hastalık başlangıç yaşı ortalama $58,00 \pm 32,03$ ay olarak hesaplanmıştır. Hiç bir vakada 1 yaş öncesi hastalık başlangıcı ve akraba evliliğinin mevcut olmadığı saptanmıştır.
- Çalışmaya katılan hastaların 1 aylık sürede ortalama ağırlığında %3 ve BKİ değerinde %2,3 azalma hesaplanmıştır.
- Katılımcıların 30 günlük ölçümler sonucunda hesaplanan BHBA değeri ortalama $3,30 \pm 0,35$ mmol/L, idrardaki AcAcA seviyesi ortalama $33,39 \pm 8,01$ mmol/L, nefesten ölçülen aseton seviyesi ortalama $0,23 \pm 0,02$ mmol/L ve açlık kan şekeri ortalaması $84,02 \pm 3,21$ mg/dL'dir. BHBA seviyesinin, idrar AcAcA seviyesinin ve nefes aseton seviyesinin zamana göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır ($p < 0,05$).
- Epileptik çocukların 30 günlük AcAcA ve aseton değerlerinin ortalamaları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, KD uygulandığı sürece idrardaki AcAcA seviyesi arttıkça nefesteki aseton seviyesi de artmaktadır. Dolayısıyla idrar ve nefes keton ölçümleri birbiri ile anlamlı korelasyona sahiptir. Epileptik çocuklarda idrarda keton ölçümü daha uğraştırıcı bir yöntem olması sebebiyle nefesten keton ölçümü alternatif bir yöntem olarak kullanılabilir.
- Epileptik çocukların 30 günlük BHBA ve aseton değerlerinin ortalamaları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, KD uygulandığı sürece kandaki BHBA seviyesi ile nefesteki aseton seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0,05$). Bu nedenle nefesten keton ölçümünün kan keton ölçümü yerine kullanılabilecek bir alternatif olmadığı görülmüştür. Ancak kan keton ölçümüyle birlikte kullanılabilecek doğru sonuçlar veren destekleyici bir yöntem olarak kullanılabilir.

- Diyet süresi boyunca açlık kan şekeri ile AcAcA ve aseton seviyeleri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$). Buna göre, KD uygulandığı süre boyunca AKŞ seviyesi arttıkça idrardaki AcAcA seviyesi ve nefesteki aseton seviyesi artmaktadır.
- AcAcA ve AKŞ arasındaki lineer doğrusal regresyon analiz sonuçlarına bakıldığında ise AcAcA seviyesinin AKŞ seviyesini anlamlı olarak tahmin edip etmediği araştırılmıştır. Buna göre her bir birimlik açlık kan şekeri artışıyla beraber idrardaki keton seviyesinin 1,962 birim arttığı söylenebilir ($p<0,05$).

Sonuç olarak, çalışmanın bulguları değerlendirildiğinde epileptik çocuklarda kan keton seviyelerinin ölçümü KD tedavisinin uygulanması sırasında keton seviyelerinin değerlendirilmesi için altın standart olma özelliğini korumaktadır. İdrar ve nefes keton ölçümleri de birbirleri yerine kullanılabilecek alternatif seçenekler olabilir, kan keton ölçümlerini destekleyici yöntemler olarak kullanılabilir.

ÖNERİLER

- Epilepsi hastalığının ortaya çıkışında beslenmeye bağlı bir neden olmasa bile, klinikte ve tıbbi tedavi aşamasında beslenme; özellikle dirençli epilepsi yönetiminin ayrılmaz bir parçasıdır.
- Dirençli epilepsisi olan pediatrik hastalarda ketojenik diyet tedavisinin takip edilmesinde altın standart olan kan keton ölçümünün yanında idrar analizlerinin yerine nefes ölçüm yönteminin kullanılması tedavi sürecinde alternatif bir yöntem olabilir.
- Hastalarda KD tedavisi başlangıcından itibaren doktor ve diyetisyen ile multidisipliner bir tedavi protokolü izlenmesi gereklidir. KD tedavisi süresince hastaların kullandıkları ilaçlar, bireysel hastalık durumuna göre doktor tarafından planlanmaktadır. Hastalara verilecek beslenme önerilerinin ve uygulanacak diyet tedavisinin de diyetisyen tarafından planlanması ve kişiye özel olması gerekmektedir.
- Nörolojik rahatsızlıkların kronik olarak seyretmesi nedeniyle epilepsi gibi bir hastalıkta, yaşam kalitesinin artırılmasına yönelik önerilerin geliştirilmesi konusunda daha çok çalışma planlanmalıdır. Beslenme durumu hakkında yapılan araştırmalar beslenme ile epilepsi gibi bir takım nörolojik hastalıklar arasındaki ilişkiyi etraflıca ortaya koyacaktır.
- Nanosensör teknolojisinin gelişmesine paralel olarak non-invaziv yapısı, kolay uygulanması ve kolay kullanımı nedeniyle ketozis takibinde yeni nesil cihazların kullanılması önerilebilir.
- Nefes analiz yöntemi, tıp alanında gelecekte yeni fikirler üretilmesi ve sağladığı kolaylıklar açısından önemli faydalar sağlayacak bir metoddur. Ülkemizde hastalardan nefes alınarak geniş bir veri tabanı oluşturulması, inovatif cihazların geliştirilmesi ve standartların oluşturulmamış olması gibi konularda çeşitli araştırmalar yapılmalıdır. Dünyada nefes analizi üzerine yapılan çalışmalar, sürekli ivme göstermektedir. Çalışmalar çok daha fazla sayıda hasta üzerinde yapılarak sonuçlar buna göre değerlendirilmelidir. Şu anda bu konuda görülen en önemli eksikliklerden birisi standardizasyon eksikliğidir.

KAYNAKLAR

1. Karaağaoğlu, N., Gökmen Özel, H. (2021), “*Pediatric Tıbbi Beslenme Tedavisi*”. Ankara Nobel Tıp Kitapevleri, 1. Baskı, 22. Bölüm, Syf: 456-486.
2. Hermann, B., Loring, DW, Wilson, S. (2017), “*Paradigm Shifts in the Neuropsychology of Epilepsy*”, J Int Neuropsychol Soc, 2017,23(9-10); 791–805.
3. Kutlu, İ., Demirel, İ., Kazan, G. (2021), “*Tetikte Hayatlar: Epileptik Bireylere Bakım Verenlerin Yaşadığı Sorunlar ve Baş Etme Becerileri*”. Akademik İncelemeler Dergisi, 16(1), 189-211.
4. Türk Nöroloji Derneği (2015). “*Epilepsi Çalışma Grubu Tanı ve Tedavi Rehberi*”.
5. Kalilani, L., Sun, X., Pelgrims, B., Noack-Rink, M., Villanueva, V. (2018), “*The Epidemiology of Drug-resistant Epilepsy: A Systematic Review and Meta-analysis*”. Epilepsia, 59(12), 2179-2193.
6. González, F. L., Osorio, X. R., Rein, A. G. N., Martínez, M. C., Fernández, J. S., Haba (2015), “*Drug-resistant Epilepsy: Definition and Treatment Alternatives. Neurología (English Edition)*”, 30(7), 439-446.
7. Kossoff EH, Hartman AL. (2012), “*Ketogenic Diets: New Advances for Metabolism-Based Therapies*”, Curr Opin Neurol, 2012,25(2);173-178.
8. Hartman AL, Vining EPG. (2007), “*Clinical Aspects of the Ketogenic Diet*”, Epilepsia, 2007,48; 31-42.
9. Zhu, H., Bi, D., Zhang, Y., Kong, C., Du, J., Wu, X., Qin, H. (2022), “*Ketogenic Diet for Human Diseases: The Underlying Mechanisms and Potential for Clinical Implementations*”. Signal transduction and targeted therapy, 7(1), 11.
10. Dixon M.,Stafford J., White F., Portnoi P., (2019), Karbonhidrat Metabolizması Bozuklukları. İçinde: *Klinik Pediatrik Beslenme*, Bölüm 18, Kısım 3., 4. Baskı Willey Blackwell Ankara Nobel Tıp Kitapevleri syf:3-7; 354-380; 526
11. Anderson, J. C., Mattar, S. G., Greenway, F. L., Lindquist, R. J. (2021), “*Measuring Ketone Bodies for The Monitoring of Pathologic And Therapeutic Ketosis*”. Obesity Science Practice, 7(5), 646-656.

12. Schwartz, R. H., Eaton, J., Bower, B. D., Aynsley-Green, A. (1989), “*Ketogenic Diets in the Treatment of Epilepsy: Short - Term Clinical Effects*”. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 31(2), 145-151.
13. Bahassan NA, Jan MM. (2006), “*Ketogenic Diet. Update and Application*”, *Neurosciences*, 2006, 11(4);235-240
14. Caraballo R, Vaccarezza M, Cercosimo R, Rios V, Soraru A, Arroyo H, Agosta G, Escobal N. (2011), “*Long-Term Follow-Up of the Ketogenic Diet for Refractory Epilepsy: Multicenter Argentinean Experience in 216 Pediatric Patient*”, *Seizure*, 2011, 20, (8); 640-645.
15. Hurk van den ThAM, Louw van der EJTM. (2010), “*Dietary Treatment Guideline for The Ketogenic Diet in Children (Ages 0-18 Years) with Refractory Epilepsy. Evidence-Based Manual for Multidisciplinary Treatment*”, University Medical Center Utrecht, Department Nutritional Science and Dietetics, The Netherlands, 2010;10,14,17.
16. Bora, S., Yeni, S. N., Gürses, C. (2008), *Epilepsi*. İçinde: s: 707-734, 1. Basım, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul
17. Karabulut Ş., (2019), “*Ketojenik Diyet ve Kalori Kısıtlı Diyetin Anti-İnflamatuvar Etkilerinin İncelenmesi*”. Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi.
18. Pauschek, J., Bernhard, M. K., Syrbe, S., Nickel, P., Neininger, M. P., Merkenschlager, A., Bertsche, A. (2016), “*Epilepsy in Children and Adolescents: Disease Concepts, Practical Knowledge, and Coping*”. *Epilepsy and Behavior*, 59, 77-82.
19. Yardımcı H., (2018), *Nörolojik Hastalıklara Özgü Tarifler*. İçinde: *Bazı Çocuk Hastalıklarında Beslenme Tedavisi ve Hastalıklara Özgü Tarifler*, 1. Baskı, Hatipoğlu Basım ve Yayım San. Tic. LTD.ŞTİ Bölüm:4, Syf:83-86; 164
20. Friedman, M. J., Sharieff, G. Q. (2006), “*Seizures in Children*”. *Pediatric Clinics*, 53(2), 257-277.

21. Fiest, K. M., Sauro, K. M., Wiebe, S., Patten, S. B., Kwon, C. S., Dykeman, J., Jetté, N. (2017), “*Prevalence and Incidence of Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis of International Studies*”. *Neurology*, 88(3), 296-303.
22. Shinnar, S., Berg, A. T., O'Dell, C., Newstein, D., Moshe, S. L., Hauser, W. A. (2000), “*Predictors of Multiple Seizures in a Cohort of Children Prospectively Followed From the Time of Their First Unprovoked Seizure*”. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 48(2), 140-147.
23. Hartman AL, Vining EPG. (2007), “*Clinical Aspects of the Ketogenic Diet*”, *Epilepsia*, 2007,48; 31-42.
24. Augustin K, Khabbush A, Williams S, Eaton S, Orford M, Cross JH, Heales SJR., (2018), “*Mechanisms of Action for the Medium-chain Triglyceride Ketogenic Diet in Neurological and Metabolic Disorders*”, *The Lancet Neurology*, 2018, 17(1);84–93.
25. Barzegar M, Afghan M, Tarmahi V, Behtari M, Rahimi S, Raeisi KS. (2021), “*Ketogenic Diet: Overview, Types, and Possible Anti-Seizure Mechanisms*”, *Nutritional Neuroscience*, 2021, 24;4, 307-316.
26. Tatlı B, Cebeci AN, Ekici B. (2013), “*Çocukluk Çağı Epilepsilerinde Diyet Tedavisi*”, *Türk Pediatri Arşivi Dergisi*, 2013, 275-80.
27. Akbulut G., (2016), “*Tıbbi Beslenme Tedavisinde Güncel Uygulamalar IV, Nörolojik Hastalıklarda Tıbbi Beslenme Tedavisi*” 2. Baskı, Ankara Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara 2016 syf: 64-75
28. Sihui MA, Suzuki K. (2018), “*Potential Application of Ketogenic Diet to Metabolic Status and Exercise Performance: A Review*”, *EC Nutrition*, 2018, 496-499.
29. Kossof H.E, (2022), “*Epilepsi ve Diğer Hastalıkların Tedavisinde Ketojenik Diyet ve Modifiye Atkins Diyeti*”, Çevirenler Prof.Dr. Dilşad Türkdoğan, Uzm. Dr. Gülten Öztürk, Dr. Dyt. Birsen Demirel Nobel Tıp Kitapevleri, syf: 73, 213
30. Türkiye Çocuk Nörolojisi Derneği ve Pediatri Diyetisyenleri Derneği, (2021), “*Dirençli Epilepsili Çocuk Hastalarda Ketojenik Diyet Tedavisi Klinik Rehberi*”, Berkman Padar Yayın Grubu Birinci Baskı, Syf: 30,32,39.

31. Filiz C., Yıldız E., Gürbüz O., (2022), “*Ketojenik Beslenme ve Sağlık*”. İzmir Demokrasi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 5(2),317-345
32. Sampaio, L.P. (2016), “*Ketogenic Diet for Epilepsy Treatment*”. Arquivos de Neuro-psiquiatria, 74 (10), 1678-1685.
33. Köken, M. ve Ertaş Öztürk, Y. (2023), “*Epilepsi Hastalarında Uygulanan Ketojenik Diyet Çeşitleri ve Etkinlikleri*”. Sağlık Akademisi Kastamonu (SAK), 8 (2), s.353-362.
34. Kossoff, E., Cervenka, M. (2020), “*Ketogenic Dietary Therapy Controversies For Its Second Century*”. Epilepsy Currents, 20(3), 125-129.
35. Wheles J. (2008), “*History of the Ketogenic Diet*”, Epilepsia, 2008, 49;(s8):3-5.
36. 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.
37. Kossoff, E. H., McGrogan, J. R. (2005), “*Worldwide Use of the Ketogenic Diet*”. Epilepsia, 46(2), 280-289.
38. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=ketojenik%20diet&timeline=expanded>, Erişim Tarihi: 26.02.2024
39. Yılmaz Ü., Ünalp A. (2021), “*Çocukluk Çağı Epilepsilerinde Ketojenik Diyet Tedavisi*”, Akademisyen Kitapevi 2021 syf: 1-8; 11, 31-35
40. Delft R, Lambrechts D, Verschuure P, Hulsman J, Majoie M. (2010), “*Blood Beta-hydroxybutyrate Correlates Better with Seizure Reduction Due to Ketogenic Diet Than Do Ketones in the Urine*”, Seizure, 2010, 19;(36–39).
41. 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.
42. Dhamija R, Eckert S, Wirrell E. (2013), “*Ketogenic Diet*. Canadian Journal of Neurology Sciences”. 2013;40(2):158-167.
43. 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

44. Cullingford TE. (2004), "*The Ketogenic Diet; Fatty Acids, Fatty Acid-Activated Receptors and Neurological Disorders*". Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2004 Mar;70(3):253-64. PMID: 14769484.
45. Olgun N., Satman İ., (2015), "*Erişkin Diyabetli Bireyler için Eğitimci Rehberi*", Koza Basım Yayın, Ankara
46. Kossoff, E. H., Zupec-Kania, Charlie Foundation, and the Practice Committee of the Child Neurology Society. (2009), "*Optimal Clinical Management of Children Receiving The Ketogenic Diet: Recommendations of The International Ketogenic Diet Study Group*". Epilepsia, 50(2), 304-317.
47. Alaca G., Kaner G., Yurtdaş G., (2022) "*Ketojenik Diyetin Dirençli Epilepsi Üzerine Etkisine Güncel Bakış*". İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi 2022; 7(1): 123-128
48. Guzmán M., Blázquez C., (2004), "*Ketone Body Synthesis in The Brain: Possible Neuroprotective Effects*" Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids Volume 70, Issue 3, Pages 287-292
49. Wang ZJ, Bergqvist C, Hunter JV, Jin D, Wang DJ, Wehrli S, Zimmerman RA. (2003), "*In Vivo Measurement of Brain Metabolites Using Twodimensional Double-Quantum Mr Spectroscopy--Exploration of Gaba Levels in a Ketogenic Diet*". Magn Reson Med. 2003 Apr;49(4):615-9
50. Yudkoff M, Daikhin Y, Horyn O, Nissim I, Nissim I. (2008), "*Ketosis and Brain Handling of Glutamate, Glutamine, and Gaba*". Epilepsia. 2008 Nov;49 Suppl 8(Suppl 8):73-5.
51. Szot P, Weinshenker D, Rho JM, Storey TW, Schwartzkroin PA. (2001), "*Norepinephrine Is Required for The Anticonvulsant Effect of the Ketogenic Diet*". Brain Res Dev Brain Res. 2001 Aug 23;129(2):211-4.
52. Veech, R. L. (2004), "*The Therapeutic Implications of Ketone Bodies: The Effects of Ketone Bodies in Pathological Conditions: Ketosis, Ketogenic Diet, Redox States, Insulin Resistance, and Mitochondrial Metabolism*". Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids, 70(3), 309-319.
53. Ruppert M.M.P., Kersten S., (2024), "*Mechanisms of Hepatic Fatty Acid Oxidation and Ketogenesis During Fasting*". Volume 35, Issue 2, P107-124

54. Grdl F., (2017), *Tıbbi Biyokimya*, Nobel Tıp Kitapevleri, 2. Baskı, Syf:33, 223-267; 598
55. Grdl F., (2018), *Beslenme Biyokimyası*, Nobel Tıp Kitapevleri, 2. Baskı, Syf:122,132
56. Laffel, L. (1999), “*Ketone Bodies: A Review of Physiology, Pathophysiology and Application of Monitoring to Diabetes*”. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 15(6), 412-426.
57. Cahill Jr, G. F. (2006), “*Fuel Metabolism in Starvation*”. *Annual Review of Nutrition*, 26(1), 1-22.)
58. Bulut Fatma D., Kor D. , Kılavuz S., ve ark., (2020), “*Ketoliz Defekti Tanısıyla İzlenen 16 Hastanın Klinik ve Moleküler zelliklerinin İncelenmesi: Tek Merkez Deneyimi*”. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, Cilt 13, Sayı 2, 2020, 158 – 166
59. Okur, İ., (2020), “*Keton Cisim Yapım ve Yıkım Bozuklukları*”. *Temel Pediatri* Syf:1132-1135, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri.
60. Uyar, G. ., Şanlıer, N. (2018), “*The Effect of Ketogenic Diet Treatment in Drug-Resistant Epilepsies of Childhood*”. *Turk Noroloji Dergisi*, 24(3), 216.
61. Sumithran, P., Proietto, J. (2008), “*Ketogenic Diets for Weight Loss: A Review of Their Principles, Safety and Efficacy*”. *Obesity Research and Clinical Practice*, 2(1), 1-13.
62. 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.
63. Drabińska, N., Wiczowski, W., Piskula, M. K. (2021), “*Recent Advances in The Application of a Ketogenic Diet for Obesity Management*”. *Trends in Food Science and Technology*. 110, 28- 38
64. Morris, A. A. (2016), “*Disorders of Ketogenesis and Ketolysis*”. *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*, 215-221.
65. Paoli, A. (2014), “*Ketogenic Diet for Obesity: Friend or Foe?*”. *International journal of environmental research and public health*, 11(2), 2092-2107.

66. Cervenka, M. C., Barron, B. J., Kossoff, E. H., Zahava Turner, R. D. (2016), "*The Ketogenic and Modified Atkins Diets: Treatments for Epilepsy and Other Disorders*". Springer Publishing Company.10-39, ISBN 10: 1936303949
67. Web site. (2024) <https://www.carbmanager.com/> Erişim Tarihi: 29.02.2024
68. Web site. (2024) <https://ketodietapp.com/> Erişim Tarihi: 29.02.2024
69. Prabhakar A, Quach A, Wang D, Zhang H, Terrera M, Jackemeyer D, Xian X, et al. (2014), "*Breath Acetone as Biomarker for Lipid Oxidation and Early Ketone Detection*", Glob J Obes Diabetes Metab Syndr, 2014,1(1); 012-019.
70. Gilbert DL, Pyzik PL, Freeman JM. (2000), "*The Ketogenic Diet: Seizure Control Correlates Better with Serum Β -Hydroxybutyrate Than with Urine Ketones*", J Child Neurol, 2000, 15; 787-790 Vol 15, Number 12.
71. Guo D, Zhang D, Zhang L, Lu G. (2012), "*Non-Invasive Blood Glucose Monitoring for Diabetics by Means of Breath Signal Analysis*", Sensors and Actuators B Chemical, 2012,173;106–113.
72. Veloso KM, Rarama E, Comeau F, Curtis R, Cunnane S. (2002), "*Epilepsy and the Ketogenic Diet: Assessment of Ketosis in Children Using Breath Acetone*", Pediatr Res, 2002, 52(3); 443–448.
73. G ntner AT, Kompalla JF, Landis H, Theodore SJ, Bettina Geidl B, Noriane A. Sievi NA, et al. (2018), "*Guiding Ketogenic Diet with Breath Acetone Sensors*", Sensors, 2018,18;3655 (1-12).
74. Rydosz A. (2015), "*A Negative Correlation Between Blood Glucose and Acetone Measured in Healthy and Type 1 Diabetes Mellitus Patient Breath*", Journal of Diabetes Science and Technology, 2015, 9(4); 881–884.
75. Hurk van den ThAM, Louw van der EJTM. (2010), "*Dietary Treatment Guideline For The Ketogenic Diet In Children (Ages 0-18 Years) With Refractory Epilepsy. Evidence-Based Manual for Multidisciplinary Treatment*", University Medical Center Utrecht, Department Nutritional Science and Dietetics, The Neitherlands, 2010;10,14,17.
76. Aslan ř., (2014), "*Parmak Ucu Kan Ketonu  l  m  n  n Hiperemesis Gravidarum Tanısı Koymadaki Değeri*" T.C. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Antalya

77. Federici, M. O., Benedetti, M. M. (2006), "*Ketone Bodies Monitoring*". Diabetes Research and Clinical Practice, 74, S77-S81
78. Anderson, J. C., Mattar, S. G., Greenway, F. L., Lindquist, R. J. (2021), "*Measuring Ketone Bodies for The Monitoring of Pathologic and Therapeutic Ketosis*". Obesity science and practice, 7(5), 646-656.
79. Misra, S., Oliver, N. S. (2015), "*Utility of Ketone Measurement in The Prevention, Diagnosis and Management of Diabetic Ketoacidosis*". Diabetic Medicine, 32(1), 14-23.
80. Dhatariya, K. (2016), "*Blood Ketones: Measurement, Interpretation, Limitations, And Utility in The Management of Diabetic Ketoacidosis*". The review of diabetic studies: RDS, 13(4), 217.
81. Turan, S., Omar, A., Bereket, A. (2008), "*Comparison of Capillary Blood Ketone Measurement by Electrochemical Method and Urinary Ketone in Treatment of Diabetic Ketosis and Ketoacidosis in Children*". Acta Diabetologica, 45, 83-85.
82. Memişoğulları, R., Yıldırım, H.A., Orhan, N., Yavuz, Ö. (2008), "*Böbrek Biyopsisi Kadar Bilgi Veren Tetkik: Rutin İdrar Analizi*". Düzce Medical Journal, 10(3), 77-84
83. Kuru, B., Sever, M., Aksay, E., Dogan, T., Yalcin, N., Eren, E. S., Ustuner, F. (2014), "*Comparing Finger-Stick B-Hydroxybutyrate with Dipstick Urine Tests in The Detection of Ketone Bodies*". Turkish Journal of Emergency Medicine, 14(2), 47-52.
84. Qiao, Y., Gao, Z., Liu, Y., Cheng, Y., Yu, M., Zhao, L., Liu, Y. (2014), "*Breath Ketone Testing: A New Biomarker for Diagnosis and Therapeutic Monitoring of Diabetic Ketosis*". BioMed Research International, 2014:2014:869186
85. Meas, T., Taboulet, P., Sobngwi, E., Gautier, J. F. (2005), "*Is Capillary Ketone Determination Useful In Clinical Practice? In Which Circumstances?*". Diabetes & Metabolism, 31(3), 299-303.
86. Del Caño, R., Saha, T., Moonla, C., De la Paz, E., Wang, J. (2023), "*Ketone Bodies Detection: Wearable and Mobile Sensors for Personalized Medicine and Nutrition*". TrAC Trends in Analytical Chemistry, 116938.
87. Yakıncı, C. (2007). *Biyokimya Terimleri Sözlüğü*.

88. Rigby D, Gray K. (2005), “*Understanding Urine Testing*”. Nurs Times. Mar 22-28;101(12):60-2. PMID: 15822715.
89. Wilson LA. (2005), “*Urinalysis*”. Nurs Stand. 2005 May 11-17;19(35):51-4. PMID: 15915958.
90. Iwata, A., Okada, T., Nakao, T. (2013), “*Is It Necessary to Collect and Store 24-H Urine Samples At 4°C?*”. Clinical and experimental nephrology, 17, 144-146.
91. Mishop M.L., Fody E.p., Schoeff E.E., (2013), “*Clinical Chemistry Principles, Techniques and Correlations*”. Bishop-Fody-Schoeff 7. Ed. 2013 LWW
92. Akosman, M. S., Fidan, A. F. (2022), “*Üriner Sistem ve İdrar Analizleri*”. Hiperlink Eğitim İletişim Yayın Gıda Sanayi ve Pazarlama Tic. Ltd. Şti.
93. Zorbozan, N., Akarken, İ., Zorbozan, O. (2021), “*Mikroskopik İdrar Analizini Öngörmede İdrar Strip Testinin Performansı*”. Turk Hij Den Biyol Derg, 2021; 78(1): 61 - 68
94. Xiaohua Wu,(2010), “*Urinalysis: A Review of Methods and Procedures, Critical Care Nursing Clinics of North America*”, Volume 22, Issue 1,Pages 121-128
95. Subramonian, K., MacDonald, H. F., Vijapurapu, R. K., Yadav, S. (2009), “*Urine Dipstick Tests*”. BMJ, 338.
96. Shanty, R. N. T., Ginardi, R. H., Sarno, R. (2013), “*Interpretation of Urine Dipstick Results Based On Color Similarity Using Linear Interpolation Curve Fitting*”. IEEE International Conference on Computational Intelligence and Cybernetics (cyberneticscom) (pp. 36-39).
97. McNally, M. A., Hartman, A. L. (2012), “*Ketone Bodies in Epilepsy*. Journal of neurochemistry, 121(1), 28-35.
98. Roberts, J. R. (2007), “*Urine Dipstick Testing: Everything You Need To Know*”. Emergency Medicine News, 29(6), 24-27.
99. Bayraklı, İ., Akman, H., Türkmen, A (2015), “*Hastaların Teşhisi İçin Nefes Analizi Breath Analysis to Diagnose Diseases.*” Biyomedikal Mühendisliği, Teknoloji Fakültesi Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıptekno15, Tıp Teknolojileri Ulusal Kongresi, Muğla
100. Smith, D., Španěl, P., Herbig, J., Beauchamp, J. (2014), “*Mass Spectrometry for Real-Time Quantitative Breath Analysis*”. Journal of Breath Research, 8(2), 027101.

- 101.Bruderer, T., Gaisl, T., Gaugg, M. T., Nowak, N., Streckenbach, B., Müller, S. Zenobi, R. (2019), “*On-line Analysis of Exhaled Breath: Focus Review*”. Chemical reviews, 119 (19), 10803-10828.
- 102.Kamarchuk, G., Pospelov, A., Kushch, I.,(2013), “*Sensors for Exhaled Gas Analysis: An Analytical Review*”, Editor(s): Anton Amann, David Smith, Volatile Biomarkers, Elsevier, Chapter 15, Pages 264-300,
- 103.Pauling L, Robinson AB, Teranishi R, Cary P. (1971), “*Quantitative Analysis of Urine Vapor and Breath by Gas-Liquid Partition Chromatography*”. Proc Natl Acad Sci U S A. 1971 Oct; 68(10):2374-6.
- 104.Bayraklı, İ., Akman, H. (2015), “*Ultrasensitive, Real-Time Analysis of Biomarkers in Breath Using Tunable External Cavity Laser and Off-Axis Cavity-Enhanced Absorption Spectroscopy*”. Journal of biomedical optics, 20(3), 037001-037001.
- 105.Bayraklı, İ., Akman, H. (2015), “*Global Journal on Technology. 4th World Conference on Innovation and Computer Sciences*” (INSODE-2014) Issue 7 (2015) 21-29
- 106.S. Van den Velde, F. Nevens, D. van Steenberghe, and M. Quirynen, (2008), “*Gc–Ms Analysis of Breath Odor Compounds in Liver Patients*,” Elsevier, Journal of Chromatography B, vol. 875, issue 2. pp. 344-348, 2008.
- 107.Wehinger, A., Schmid, A., Mechtcheriakov, S., Ledochowski, M., Grabmer, C., Gastl, G. A., Amann, A. (2007), “*Lung Cancer Detection by Proton Transfer Reaction Mass-Spectrometric Analysis of Human Breath Gas*”. International Journal of Mass Spectrometry, 265(1), 49-59.
- 108.Kossoff E. (2016), “*Ketogenic Diet Guidelines for Infants with Refractory Epilepsy*”, John Hopkins Hospital, Baltimore, USA,; 20-23.
- 109.Neyzi O., Günöz H., Furman A., Bundak R., Gökçay G., Darendeliler F., Baş F. (2008), “*Türk Çocuklarında Vücut Ağırlığı, Boy Uzunluğu, Baş Çevresi ve Vücut Kitle İndeksi Referans Değerleri*”. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2008; 51: 1-14
110. Web site. <https://www.ceddcozum.com/Home/Change?LanguageAbbreviation=tr>, Erişim Tarihi: Kasım 2023

- 111.Bakır B. O., Cebiroğlu İ.K., (2021), *Beslenme Durumunun Saptanması*. Ankara: EMA Tıp Kitabevi; 518 s.
- 112.Chavali MS, Nikolova MP. (2019), “*Metal Oxide Nanoparticles and Their Applications in Nanotechnology*”. SN Applied Sciences. 2019; 1(6):1-30.
- 113.Alphan E., (2022), *Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi*. Pekcan G. İçinde: Hastalıklarda Beslenme Tedavisi. 6. Baskı. Ankara: Hatiboğlu Yayınevi. s: 78-121.
- 114.Selimoğlu A., (2014), *Sağlıkta ve Hastalıkta Çocuk Beslenmesi*, Akademi Uluslararası Yayıncılık San. Ve Tic. Ltd.Şti. Syf: 171,343
- 115.Pekcan G., Şanlıer N., Baş M., “*Beslenme Rehberleri: Besine Dayalı Beslenme Rehberleri ve Diyet Referans Değerleri (Besin Ögesi Alım Miktarları) Önerileri*”. Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER) 2022. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1031, s. 3-7, Ankara, 2022. [İnternet]. 2024 [Erişim Tarihi: 06 Mart 2024]. Erişim adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-ve-hareketli-hayat-db/Dokumanlar/Rehberler/Turkiye_Beslenme_Rehber_TUBER_2022_min.pdf
- 116.Martenz, D. M., Zupec-Kania, B. (2015), “*The Modified Keto Cookbook: Quick, Convenient Great-tasting Recipes for Following a Low-ratio Ketogenic Diet*”. Springer Publishing Company.
- 117.Zupec-Kania, B. (2008), “*KetoCalculator: A Web-Based Calculator for The Ketogenic Diet*”. Epilepsia, 49, 14–16.
- 118.Haslam, R. L., Bezzina, A., Herbert, J., Spratt, N., Rollo, M. E., Collins, C. E. (2021), “*Can Ketogenic Diet Therapy Improve Migraine Frequency, Severity and Duration?*”. In Healthcare (Vol. 9, No. 9, p. 1105). MDPI.
- 119.Schwartz, K. A., Noel, M., Nikolai, M., Olson, L. K., Hord, N. G., Zakem, M., Chang, H. T. (2022), “*Long Term Survivals in Aggressive Primary Brain Malignancies Treated With an Adjuvant Ketogenic Diet*”. Frontiers in Nutrition, 9, 770796.
120. Seker Yilmaz B, Okuyaz C, Komur M. (2013), “*Predictors of Intractable Childhood Epilepsy*”. Pediatr Neurol; 48(1):52-5.
- 121.Ayça S, Oral R, Dündar P, Polat M. (2019), “*Six Clinical Predictors for Intractable Childhood Epilepsy*”. The Journal of Pediatric Research; 6:213-9.

122. Chawla S, Aneja S, Kashyap R, Mallika V. (2002), "*Etiology and Clinical Predictors of Intractable Epilepsy*". *Pediatr Neurol*; 27(3):186-91.
123. Berg AT, Levy SR, Novotny EJ, Shinnar S. (1996), "*Predictors of Intractable Epilepsy in Childhood: A Case-Control Study*". *Epilepsia*; 37(1):24-30.q
124. Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Kobayashi K., (2000), "*Refractory Childhood Epilepsy and Factors Related to Refractoriness*". *Epilepsia*; 41 Suppl 9:14-7.
125. Annegers J.F. (1994) "*Epidemiology and Genetics of Epilepsy*". *Neurol Clin*. 12(1): 15-29. Review.
126. Hauser W.A. (1992), "*Seizure Disorders. The Changes with Age*". *Epilepsia*. 33(4): 6-814
127. Samour Patricia Q., King K., (2016), *Pediatric Beslenmenin Esasları Nobel Tıp Kitapevi, Ankara, 1. Basımdan çeviri, syf: 120*
128. Tripathi M, Padhy UP, Vibha D, et al. (2011), "*Predictors of Refractory Epilepsy in North India: A Case-Control Study*". *Seizure*; 20(10):779-83.
129. Henderson CB, Filloux FM, Alder SC, Lyon JL, Caplin DA. (2006), "*Efficacy of The Ketogenic Diet as a Treatment Option for Epilepsy: Meta-Analysis*". *J Child Neurol*; 21(3): 193-198.
130. Lefeuere F., Aronson N. (2000), "*Ketogenic Diet for The Treatment of Refractory Epilepsy in Children, a Systematic Review of Efficacy*". *Pediatrics*. 105(4): 1-7.
131. Vining EPG, Freeman JM et al. (1998), "*A Multi-Center Study of the Efficacy of Ketogenic Diet*". *Arch Neurol*. 55: 1433-1437
132. Lin, A., Turner, Z., Doerr, S. C., Stanfield, A., Kossoff, E. H. (2017), "*Complications During Ketogenic Diet Initiation: Prevalence, Treatment, and Influence on Seizure Outcomes*". *Pediatric Neurology*, 68, 35-39.
133. Mackay MT, Bicknell-Royle, J. Nation and et al. (2005), "*The Ketogenic Diet in Refractory Children Epilepsy*". *J. Paediatrics and child health*. 41: 353-357.
134. Teng, L. Y., Lee, V. W. M., Murugesu, S., Lee, J. X., Ibrahim, N. S., Ishak, M. F., Khoo, T. B. (2022), "*Glycemic Biomarkers in Children with Drug - Resistant Epilepsy On Various Types Of Ketogenic Diet Therapies: A Cross - Sectional Study*". *Epilepsia*, 63(8), 2011-2023.
135. Oudmaijer, C. A. J., Berk, K. A., de Man, R., van der Lelij, A. J., Hoeijmakers, J. H. J., IJzermans, J. (2022), "*Protocol: Ketogenic Diet Therapy in Patients with*

- Hepatocellular Adenoma: Study Protocol of A Matched Interventional Cohort Study*". BMJ open, 12(2).
136. Baghdadi, L. R., Alhomaidi, R. A., Alhelal, F. S., Alqahtani, A. A., Aldosary, S. A., Almohammed, S. M., AlShammari, H. H. (2023), "Effect of A Ketogenic Diet on Decrease of Seizures In Refractory Epilepsy Among Children (Infancy To 14 Years Old) in Saudi Arabia: A Cross-Sectional Study". Translational Pediatrics, 12(9), 1676.
 137. Gururaj, A., Sztriha, L., Hertecant, J., Eapen, V. (2006), "Clinical Predictors of Intractable Childhood Epilepsy". Journal of Psychosomatic Research, 61(3), 343-347.
 138. Dashti HM., (2006), *Long Term Effects of Ketogenic Diet in Obese Subjects with High Cholesterol Level*. Mol Cell Biochem. 286: 1-9.
 139. Vining EP, Pyzik P, McGrogan J, (2002), "Growth of Children on The Ketogenic Diet". Dev. Med. Child Neurol. 44, 796-802.
 140. Musa-Veloso, K., Likhodii, S. S., Cunnane, S. C., (2006), "Breath Acetone Predicts Plasma Ketone Bodies in Children with Epilepsy on a Ketogenic Diet". Nutrition, 22(1), 1-8.
 141. Musa-Veloso K, Likhodii SS, Cunnane SC. (2002), "Breath Acetone Is Reliable Indicator of Ketosis in Adults Consuming Ketogenic Meals". Am J Clin Nutr. Jul;76(1):65-70.
 142. Talib A. Hussain, Thazhumpal C. Mathew, Ali A. Dashti, Sami Asfar, Naji Al-Zaid, Hussein M. Dashti, (2012), "Effect of Low-Calorie Versus Low-Carbohydrate Ketogenic Diet in Type 2 Diabetes". Nutrition, Volume 28, Issue 10, Pages 1016-1021,
 143. Sağlam H., (2005), "Çocuklarda Endokrinolojik Aciller Serisi", Diyabetik Ketoasidoz Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı Güncel Pediatri; 4 : 100-106
 144. Uzunlulu M., Oğuz A., (2011), "Tip 2 Diyabetli Hastalarda Asemptomatik Ketonemi Sıklığı". Klinik Araştırma Göztepe Tıp Dergisi 26(1):21-26.
 145. Seo JH, Lee YM, Lee JS, Kang HC, Kim HD. (2007), "Efficacy and Tolerability of The Ketogenic Diet According to Lipid:Nonlipid Ratios--Comparison of 3:1 With 4:1 Diet". Epilepsia. Apr;48(4):801-5.

- 146.Kwiterovich PO Jr, Vining EP, Pyzik P, Skolasky R Jr, Freeman JM. (2003), *“Effect of A High-Fat Ketogenic Diet on Plasma Levels of Lipids, Lipoproteins, And Apolipoproteins in Children”*. JAMA. Aug 20;290(7):912-20.
- 147.Nizamuddin J, Turner Z, Rubenstein JE, Pyzik PL, Kossoff EH. (2008), *“Management and Risk Factors for Dyslipidemia With The Ketogenic Diet”*. J Child Neurol. Jul;23(7):758-61.
- 148.Chesney D, Brouhard BH, Wyllie E, Powaski K. (1999), *“Biochemical Abnormalities of The Ketogenic Diet in Children”*. Clin Pediatr (Phila). Feb;38(2):107-9.
- 149.Fuehrlein BS, Rutenberg MS., et. al., (2004), *“Differential Metabolic Effects of Saturated Versus Polyunsaturated Fats in Ketogenic Diets”*. J Clin Endocrinol Metab. Apr;89(4):1641-5
- 150.Kapetanakis M, Liuba P, Odermarsky M. (2014), *“Effects of Ketogenic Diet On Vascular Function”*. Eur J Paediatr Neurol. Mar 25.
- 151.Zarnowska, I. M. (2020), *“Therapeutic Use of The Ketogenic Diet in Refractory Epilepsy: What We Know and What Still Needs to Be Learned”*. Nutrients, 12(9), 2616.
- 152.Rohani, P., Badv, R. S., Sohouli, M. H., Guimarães, N. S. (2024), *“The Efficacy of Low Glycemic Index Diet on Seizure Frequency in Pediatric Patients with Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis”*. Seizure: European Journal of Epilepsy. Volume 117, April 2024, Pages 150-158
- 153.Lima, M. C., Gabiatti, M. P., Moreira, J. D., Ribeiro, L. C., Lunardi, M. D. S., Lin, K., Venske, D. K. (2022), *“Ketogenic Diet, Epilepsy and Cognition: What Do We Know So Far? A Systematic Review”*. Nutrition Reviews, 80(10), 2064-2075.
- 154.Neal, E. G. (2014), *“Ketogenic Dietary Therapy for Epilepsy and Other Disorders: Current Perspectives”*. Nutrition and Dietary Supplements, 25-33.
- 155.Batchelor, L., Nance, J., Short, B. (1997), *“An Interdisciplinary Team Approach To Implementing The Ketogenic Diet for The Treatment of Seizures”*. Pediatric Nursing, 23(5), 465-474.
- 156.Engel Jr, J. (2016), *“What Can We Do for People With Drug-Resistant Epilepsy?”* The 2016 Wartenberg Lecture. Neurology, 87(23), 2483-2489.

157. Tanis, J., Dauksaite, E. (2022), “*The Benefits of Patient Perspectives in Health Technology Development*”. HM Government, European Union Health Tech Enterprise, Pages: 1-11.



EKLER

EK A ETİK KURUL ONAY FORMU



360

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

	PROTOKOL KODU 09.2022.340	PROJE ADI Ketojenik diyet tedavisi uygulanan epilepsi tanılı pediatrik hastaların idrar ketonu kan betahidroksibütirik asit ve nefes aseton ölçüm değerlerinin karşılaştırılması
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI/ADI Prof. Dr. Emel ALPHAN	

KARAR BİLGİLERİ

Tarih 02.03.2022

Yukarıda belirtilen bilgileri verilen araştırma hakkında detaylı ve ilgili bilgileri araştırmanın gerekçe, amacı, yöntemi ve yitirilmesi durumunda olası sonuçları ile ilgili olarak bilgilendirilmiştir. Bilgi Kararına uygun olarak ay kararı verilmiştir. Üstte belirtilen yapılabildiği takdirde bu etik kurul değişikliği (bilgilendirme, takip vb.) veya protokol değişikliği ile Etik Kurulu bilgilendirilerek proje uygulanabilir.

Üyeler	Unvanları	Kurumları	Etik Kurulu Üyesi	Onaylayan Proje	Yapılmasına	İmza
				Var	Yok	
Prof. Dr. Emel ALPHAN	Rectör	M.Ü. Tıp Fakültesi	☒	☒	☒	
Prof. Dr. Tülin ERGUN	Decan	M.Ü. Tıp Fakültesi	☒	☒	☒	
Prof. Dr. Ayta KARALP	Farmakoloji	İstanbul Sağlık ve Tıp Fakültesi	☒	☒	☒	
Prof. Dr. Selma GÖRKEK	Tıp Tarihi ve Etik	Kocaeli Tıp Fakültesi	☒	☒	☒	
Prof. Dr. Hakan KAYA	Fakülte	M.Ü. Tıp Fakültesi	☒	☒	☒	
Prof. Dr. M. Bekir ÇELİKOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü. Tıp Fakültesi	☒	☒	☒	
Prof. Dr. Serkan KARDAŞ	Enfer	İstanbul Sağlık ve Tıp Fakültesi	☒	☒	☒	
Prof. Dr. Bekir DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü. Diş Hekimliği Fak. Üye	☒	☒	☒	
Prof. Dr. Bener Nihal ATASOY	Materyal	M.Ü. Tıp Fakültesi	☒	☒	☒	
Prof. Dr. Emel KARADÖK AYDINER	Çocuk Sağlık ve Hastalıkları	M.Ü. Tıp Fakültesi	☒	☒	☒	
Prof. Dr. Meltem KURBAN	Diş Hekimi	İstanbul Sağlık ve Tıp Fakültesi	☒	☒	☒	
Doç. Dr. Gülhan SERE	Halk Sağlığı	M.Ü. Tıp Fakültesi	☒	☒	☒	
Doç. Dr. Figen DUYUR	Halk Sağlığı	Ankara Tıp Fak.	☒	☒	☒	
Doç. Dr. Pinar Mega TİBER	Biyoetik	M.Ü. Tıp Fakültesi	☒	☒	☒	
Gözetici MİRZA	Sağlık Yönetimi	Sektör	☒	☒	☒	

EK B HASTANE İZİN FORMU



T.C.
İSTANBUL VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi



Sayı : E-43766128-604.01.01
Konu : Bilimsel Araştırma

İLGİLİ MAKAMA

Kurumumuzda Uzm. Diyetisyen olarak görev yapmakta olan Hayriye YILDIRIM' ın "Ketojenik Diyet Tedavisi Uygulanan Hastaların İdrar Ketonu,Kan Beta Hidroksibütirik Asit ve Nefes Aseton Ölçüm Değerlerinin Karşılaştırılması" konulu çalışmasını Hastanemizde yapma talebi Başhekimliğimizce uygun görülmüştür.
Gereğini arz ederim.

Prof. Dr. İsmail CİNEL
Başhekim

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: 98578cb2-c077-4239-a138-4e37aab46381

Belge Doğrulama Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-elbya>

Fevzi Çakmak Mah. Mahir Yavuzoğlu Cad.No:10 Üst Kaynarca Pendik

Telefon: 0216 657 06 06 Faks No:

e-Posta: harife.canel@saglik.gov.tr İnternet Adresi: harife.canel@saglik.gov.tr

Bilgi İçin: Harife CAN

BİRİM SORUMLUSU

Telefon No: (0 216) 625 45 43



EK C ANA BİLİM DALI ONAY FORMU



T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi
(Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı)

05.01.2022

Marmara Üniversitesi Etik Kurul Başkanlığı'na,

Çocuk Nöroloji Bilim Dalı'nda Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ketojenik Diyet Polikliniği'nde Uzm. Dyt. Hayriye YILDIRIM'ın "KETOJENİK DİYET TEDAVİSİ UYGULANAN EPİLEPSİ TANILI PEDIATRİK HASTALARIN İDRAR KETONU, KAN BETA HİDROKSİBÜTİRİK ASİT ve NEFES ASETON ÖLÇÜM DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI" başlıklı doktora tez çalışması Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD başkanının bilgisi ve izni dahilinde yapılacaktır. Etik kurul onayı alındıktan sonra çalışma başlatılmadan önce Marmara Üniversitesi İstanbul Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimliğinin ve Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığının ilgili birimlerine gerekli bildirimlerini yapmak ve onaylarını almak yürütücünün sorumluluğundadır.

Bilgilerinize ve gereğini saygılarımla arz ederim.

Prof. Dr. Elif KARAKOÇ AYDINER
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

EK D HASTA ONAM FORMU (EBEVEYNE YÖNELİK)

GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırmanın Adı: KETOJENİK DİYET TEDAVİSİ UYGULANAN EPİLEPSİLİ PEDIATRİK HASTALARIN İDRAR, KAN ve NEFES KETON ÖLÇÜMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Sayın Katılımcı,

Yukarıda adı yazılı araştırmaya çocuğunuzun katılımı konusunda davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu araştırmada yer almayı kabul etmeden önce, araştırmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve bu bilgilendirme sonucunda kararınızı vermeniz gerekmektedir. Aşağıdaki bilgileri lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınız olursa sorunuz ve açık yanıtlar isteyiniz.

Çocuğunuzu “KETOJENİK DİYET TEDAVİSİ UYGULANAN EPİLEPSİLİ PEDIATRİK HASTALARIN İDRAR, KAN ve NEFES KETON ÖLÇÜMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI” başlıklı araştırmaya davet ediyoruz. Bu araştırmada KETOJENİK DİYET TEDAVİSİNİN İDRAR, NEFES ve KANDA ölçülen değerler üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmaktadır. Araştırmada sizden her görüşme için yaklaşık 30 dakika kadar süre ayırmanız istenmektedir. Bu çalışmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Araştırmanın amacına ulaşması için sizden beklenen, bütün soruları eksiksiz, kimsenin baskısı veya telkini altında olmadan, size en uygun gelen cevapları içtenlikle vermenizdir. Araştırmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda, Uzm. Dyt. HAYRİYE YILDIRIM tarafından çocuğunuzun genel sağlık özellikleri ve beslenme durumunu değerlendirmek amacıyla bilgi kayıt formuna kaydedilecektir. Çocuğunuza 4 hafta süresince tıbbi beslenme programı çerçevesinde yağ içeriği arttırılmış ketojenik diyet uygulanacaktır. Yine izniniz doğrultusunda bu araştırmayı yapabilmek için araştırmacı tarafından araştırmanın başında ve 1. ay sonunda; çocuğunuzun boy uzunluğu, vücut ağırlığı gibi antropometrik ölçümleri alınacaktır. Ayrıca 30 günlük olarak idrar, kan ve nefesten keton ölçümü yapmanız istenecektir. Beslenme programınızın takibi sırasında araştırmanın başında, 4. haftanın sonunda kontrolleriniz için istenen rutin tetkikleriniz hekim gözetiminde alınacaktır. Rutin olarak izlenen bazı serum biyokimyasal bulgulardan elde edilen veriler de bu araştırmada kullanılacaktır. Bu formu okuyup onaylamanız, araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz anlamına gelecektir. Ancak, araştırmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir anda araştırmayı bırakma hakkına da sahipsiniz.

Bu araştırmadan elde edilecek bilgiler tamamen bilimsel amaç için kullanılacak olup tüm kişisel bilgiler gizli tutulacak ve bilimsel veriler yayın amacı ile kullanılacaktır. Eğer araştırmanın amacı ile ilgili verilen bu bilgiler dışında şimdi veya sonra daha fazla bilgiye ihtiyaç duyarsanız araştırmacıya sorabilir, *****

numaralı telefon veya ***@gmail.com ya da ***.***@gmail.com e-posta adreslerinden ulaşabilirsiniz. Araştırma tamamlandığında çocuğunuza özel sonuçların sizinle paylaşılmasını istiyorsanız lütfen araştırmacıya iletiniz.

İkinci bölüm: (Katılımcının/Hastanın Beyanı) (bu bölüm hazırlanan gönüllü olur formunun sonuna eklenmelidir)

Sayın **Uzm. Dyt. Hayriye YILDIRIM** tarafından **Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ketojenik Diyet Polikliniği** (kurum adı) **Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nöroloji Kliniği'nde** (anabilim dalı adı, ünite adı vb.)'da tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler ebeveyn olarak tarafıma aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya yasal velisi olduğum çocuğum "katılımcı" olarak davet edildi. Eğer bu araştırmaya katılırsam araştırmacı ile aramda kalması gereken çocuğuma ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında çocuğumun kişisel bilgilerinin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim. Ayrıca çocuğumun tıbbi durumuna herhangi bir zarar verilmemesi amacıyla araştırmacı tarafından araştırmadan çıkartılabileceğimi de biliyorum. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana ya da çocuğuma bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğimi biliyorum.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, **Uzm. Dyt. Hayriye YILDIRIM'ı** ***** 'den arayabileceğimi, ***@gmail.com ya da ***.***@gmail.com e-posta adreslerinden ulaşabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılma konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve araştırmacı ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde çocuğumun katılımcı olması konusunda ebeveyni olarak yer alma kararını verdim. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalamış bulunduğum bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU (Ayrı Sayfada)

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin adı-soyadı, imzası, adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Ebeveyn (ANNE)

Adı-Soyadı:

İletişim Bilgileri:

İmza:

Ebeveyn (BABA)

Adı-Soyadı:

İletişim Bilgileri:

İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının adı-soyadı, imzası

Uzm Dyt. Hayriye YILDIRIM

İmza:

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin adı-soyadı, imzası, görevi

EK E ÇOCUK HASTALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (KATILIMCIYA YÖNELİK)

Araştırma Projesinin Adı:

**“KETOJENİK DİYET TEDAVİSİ UYGULANAN EPİLEPSİLİ PEDIATRİK
HASTALARIN İDRAR, KAN ve NEFES KETON ÖLÇÜMLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI ”**

Sorumlu Araştırmacının Adı: PROF.DR. M. EMEL ALPHAN

Diğer Araştırmacıların Adı: UZM. DR. GÜLTEN ÖZTÜRK, UZM.DYT.HAYRİYE
YILDIRIM

Merhaba,

Benim adım Uzm. Dyt. Hayriye Yıldırım. Senin şu andaki hastalığın olan Epilepsi ve Ketojenik Diyet konusunda bir araştırma yapıyoruz. Amacımız, bu hastalığın tedavisinde uygulanan ketojenik diyet süresince nefes, idrar ve parmak ucu kanında keton tayin yöntemlerini değerlendirmek (teşhisinin konulmasında yeni bir yöntem geliştirmek/etkili bir tedavisini bulabilmek/v.b) ve senin gibi bu hastalığa sahip olan çocukların daha az canı yanarak hastanede ya da evde rahatlıkla izlenmesini sağlamaktır.

Nefes ölçümü yöntemi ya da idrar sonuçlarının kandaki keton değerlerine göre kıyaslanması ile bunu hedeflemekteyiz.

Araştırmaya ben, Uzm. Dr. Gülten Öztürk ve bazı başka doktorlar katılacaklar. Eğer sen de bu araştırmaya katılmayı istersen, sana tedavin için yapılan işlemlerin dışında herhangi bir şey yapılmayacak. Sadece, tedavin sırasında zaten senden alınacak olan kanda/nefeste/idrarda sana rutin yapılacak olan tetkiklerle bu araştırma yürütülecektir.

Bu araştırmanın sonuçlarını başka akademisyenlere de söyleyeceğiz ancak senin adın ve tahlil sonuçlarını kimseye açıklamayacağız.

Bu araştırma hakkında anne ve babana bilgi vereceğiz ve senin de bu çalışmaya katılıp katılmaman için onlardan izin alacağız. Sen de bu konuyu anne ve/veya baban ile konuşabilirsin. Eğer katılmak istemezsen hiç kimse sana kızmaz veya küsmez. Ketojenik Diyet Ekibimiz sana önceden olduğu gibi iyi davranacak, tedavini aynen sürdürecektir.

Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları bana sorabilirsin.
Telefon numaram ve adresim aşağıda yazıyor.

Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsan lştfen aşağıya adını ve soyadını
yazarak imzanı at. Daha sonra bu formun bir kopyası sana ve ailene
verilecektir.

Çocuğun Adı- Soyadı:

Çocuğun İmzası ve Tarih:

Velisinin Adı- Soyadı:

Velisinin İmzası ve Tarih:

Araştırıcının Adı-Soyadı, Ünvanı: Uzm. Dyt. Hayriye Yıldırım, Beslenme
ve Diyet Uzmanı

Adres: Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Ketojenik Diyet Polikliniği

Tel: *****

İmza:

EK F HASTA BİLGİ FORMU

BİLGİ KAYIT FORMU

KETOJENİK DİYET TEDAVİSİ UYGULANAN EPİLEPSİLİ PEDIATRİK HASTALARIN İDRAR, KAN ve NEFES KETON ÖLÇÜMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Bu araştırma, Ketojenik Diyet Tedavisi Uygulanan Epilepsi Tanılı Pediatrik Hastaların İdrar Asetoasetik Asit, Kan Beta-Hidroksibütirik Asit ve Nefes Aseton Ölçüm Değerlerinin Karşılaştırılması amacıyla yapılmaktadır. Araştırmaya katılımda gönüllülük esas olup, verilecek bilgiler gizli tutulacak ve bu araştırma dışında hiçbir kişi veya

Kayıt No:

Tarih (Gün/Ay/Yıl):/...../.....

Ketojenik Diyet Başlangıç Tarihi :/...../.....

1) Sosyo-Demografik Durum ve Kişisel Bilgiler ile İlgili Sorular:

Hasta Ad – Soyad ve Yaş:	
Ebeveyn Cep Telefonu ve Mail Adresi: Program Kullanıcı Adı ve Şifresi:	
Ağırlık (kg.), Boy (cm.), BKİ (kg/m ²) :	
Cinsiyet: Doğum Tarihi Hastalığın Başlangıç Yaşı:	Kadın () Erkek ()/...../..... yıl
Ailenin Yaşadığı Şehir:	
Tanı ve Eşlik Eden Hastalıklar:	
Akraba Evliliği Durumu:	
Anne-Baba Eğitim Durumu:	() İlkokul () () Ortaokul () () Lise () () Lisans ve Üstü ()
Ailedeki Çocuk Sayısı	

2) Hasta Değerlendirme ve Sağlık Durumu ile İlgili Sorular:

Lütfen Değerlendirme Soruları ve Çocuğunuzun Sağlık Durumu ile İlgili Aşağıda Verilenleri Yanıtlayınız.

Ailenin K. Diyet Hakkında Bilgisi 1.Derece Akraba Ketojenik Diyet Uygulayan Var Mı? Uygulanmış İse Yarar Görülmüş Mü?	() Var () Yok () Var () Yok () Evet () Hayır
Kullanılan Farmakolojik İlaçlar ve Dozları:	
İlaçları düzenli kullanıyor musunuz?	Evet () Hayır () Hayır ise nedeni:.....
Ketojenik Diyet Yan Etkileri:	Bulantı () Karın Ağrısı () İshal / Kabızlık ()

	Uyku Hali () Sinirlilik / Huysuzluk () Allerjik Reaksiyonlar () Deri Döküntüleri ()
Kullanmakta Olunan Takviye İlaçlar?	Multivitamin () Balık Yağı () Karnitin () Dulcosoft () Selenyum – Çinko () Vitamin D () Diğer ()
Planlanan Öğün Sayısı ve Diyet Oranı:	
Planlanan Başlangıç Kalorisi, Enerji ve Protein Gereksinimi:	
Çocuğunuzun Beslenme Şekli Hangisidir ?	Oral () Nazogastrik () PEG ()
Çocuğunuzun İştahını Genel Olarak Nasıl Tanımlarsınız? (Ebeveyn Beyanı)	İyi () Kötü () Orta () Bilmiyorum/Emin değilim ()
Çocuğunuzun Mobilite Durumu	Mobil () İmmobil ()

<i>Epilepsi Hastalığınız İle İlgili Soruları Lütfen Yanıtlayınız.</i>	
Ailenizde Epilepsi Hastası var mı ?	Evet () Hayır ()
Bir Yıl İçinde Epilepsi Nedeniyle Hastaneye Yatış Var Mı? Varsa kaç kez?	Evet () Hayır () kez
Bir Günde /Haftada/Ayda Geçirilen Nöbet Sayısı	 kez / gün kez / hafta kez / ay Bilmiyorum/Emin değilim ()
Nöbet Tipinizi Tanımlayınız.	Bilinç Kaybı () Kasılma () Çiğneme-Dudak Emme gb İstemsiz tekrarlayıcı hareketler () Aşırı Duygusal Tepkiler () İdrar veya Dışkı kaçırmak () Konuşma Bozukluğu () Uzun Süre Bir Noktaya Bakma () Kontrolsüz Düşme ()
Nöbeti Başlatan / Kolaylaştıran Etmenler Var mı?	Kola, Çay, Kahve () Yorgunluk () Uykusuzluk () Ateşli Hastalıklar () İlaçların Düzensiz Kullanımı () Gürültü,Şiddetli Işık () Açlık () Bilmiyorum/Emin değilim ()

3) 1. Ay Kontrolü ve Ketojenik Diyet Değerlendirme Soruları:

<i>Lütfen 1. Ay Kontrolünüze Dair Aşağıda Verilen Soruları Yanıtlayınız. Anket Formunun İlgili Bölümü 1. Ay Değerlendirmenizde İlgili Araştırmacı Tarafından Doldurulacaktır.</i>	
Diyete Bağlı Yan Etkiler ve Olumlu Etkiler?	Var () Yok ()
Gastrointestinal Semptomlardaki Değişiklik:	Dışkılama Sıklığı: Karın Ağrısı () Şişkinlik () Konstipasyon ()
Diyet Oranı Değişikliği Mevcut mu?	Evet () Hayır ()

Olduysa Değişen Diyet Oranı veya İlaç Dozu ve Başlangıç Zamanı:	
Nörolojik Muayene:	Göz Teması-Sosyal İletişim () Baş Kontrolü () Desteksiz Oturma () Destekle Yürüme () Bağımsız yürüme () Konuşma () Konuşmama () Tek Kelime- Cümle Kurma ()
Enfeksiyon Geçirdi mi? :	Evet () Hayır ()
Diyet Tam Uygulanıyor mu? Diyetle Ara Verdi mi?:	Evet () Hayır ()
Nöbet Durumu	Arttı () Azaldı () Değişmedi () Yeni Nöbet Çeşidi Ortaya Çıktı () Farkındalığı Arttı ()

KATILIMINIZ İÇİN TEŞEKKÜR EDERİZ.



EK G 3 GÜNLÜK BESİN TÜKETİM KAYDI

 T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI	T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	BESLENME VE DİYET ÜNİTESİ BESİN TÜKETİM FORMU

Hastanın Adı / Soyadı: Görüşme Tarihi: / / 20.....

Not: Tüketimlerinize mutlaka miktar (gr, su bardağı, yemek kaşığı vb) belirtiniz.

	KAHVALTI	1.ARA	ÖĞLE	2.ARA	AKŞAM	3.ARA
1. GÜN Miktar:						
Toplam Su(ml):						
2. GÜN Miktar:						
Toplam Su(ml):						
3.GÜN Miktar:						
Toplam Su(ml):						

EK H HASTA TAKİP ÇİZELGESİ

Günlük Ölçülmesi /Değerlendirilmesi Planlanan Prospektif Takip Çizelgesi

HASTA ADI / SOYADI :						TARİHİ :/...../2022	
GÜNLER	İDRAR SONUCU (KETON)					KAN SONUCU (BHB) ve AKŞ	NEFES SONUCU (ASETON)
1.GÜN	3.0.31.0	150.30	400.00++	800.00++	160.10++		
2.GÜN	3.0.31.0	150.30	400.00++	800.00++	160.10++		
3.GÜN	3.0.31.0	150.30	400.00++	800.00++	160.10++		
4.GÜN	3.0.31.0	150.30	400.00++	800.00++	160.10++		
5.GÜN	3.0.31.0	150.30	400.00++	800.00++	160.10++		
6.GÜN	3.0.31.0	150.30	400.00++	800.00++	160.10++		
7.GÜN	3.0.31.0	150.30	400.00++	800.00++	160.10++		
8.GÜN	3.0.31.0	150.30	400.00++	800.00++	160.10++		
9.GÜN	3.0.31.0	150.30	400.00++	800.00++	160.10++		
10.GÜN	3.0.31.0	150.30	400.00++	800.00++	160.10++		
11.GÜN	3.0.31.0	150.30	400.00++	800.00++	160.10++		
12.GÜN	3.0.31.0	150.30	400.00++	800.00++	160.10++		
13.GÜN	3.0.31.0	150.30	400.00++	800.00++	160.10++		
14.GÜN	3.0.31.0	150.30	400.00++	800.00++	160.10++		
15.GÜN	3.0.31.0	150.30	400.00++	800.00++	160.10++		
16.GÜN	3.0.31.0	150.30	400.00++	800.00++	160.10++		
17.GÜN	3.0.31.0	150.30	400.00++	800.00++	160.10++		
18.GÜN	3.0.31.0	150.30	400.00++	800.00++	160.10++		
19.GÜN	3.0.31.0	150.30	400.00++	800.00++	160.10++		
20.GÜN	3.0.31.0	150.30	400.00++	800.00++	160.10++		
21.GÜN	3.0.31.0	150.30	400.00++	800.00++	160.10++		
22.GÜN	3.0.31.0	150.30	400.00++	800.00++	160.10++		
23.GÜN	3.0.31.0	150.30	400.00++	800.00++	160.10++		
24.GÜN	3.0.31.0	150.30	400.00++	800.00++	160.10++		
25.GÜN	3.0.31.0	150.30	400.00++	800.00++	160.10++		
26.GÜN	3.0.31.0	150.30	400.00++	800.00++	160.10++		
27.GÜN	3.0.31.0	150.30	400.00++	800.00++	160.10++		
28.GÜN	3.0.31.0	150.30	400.00++	800.00++	160.10++		
29.GÜN	3.0.31.0	150.30	400.00++	800.00++	160.10++		
30.GÜN	3.0.31.0	150.30	400.00++	800.00++	160.10++		

LÜTFEN SONUÇLARINIZI SİZE VERİLEN BU FORMA HER GÜN ÖZENLE YAZINIZ, TAKİBİNİZ İÇİN MUTLAKA BİZE ULAŞTIRINIZ.

EK I FARKLI ORANLARDA ÖRNEK KETOJENİK MENÜLER

12 yaş 8 ay, 1:1 Oranlı Yayla Çorbası Tarifi

	GRAM	YAĞ	PRO	NET CARB	KALORİ	PRO+KH	ORAN
TAHİL PİRİNÇ	4	0,02	0,27	3,2	14		
YOĞURT TAM YAĞLI	250	8,75	10,5	17,5	191		
ZEYTİNYAĞI	17	15,47	0	0	139		
TEREYAĞI	12	9,73	0,11	0,01	88		
NANE KURU	5	0,25	0,76	1,49	11		
MEVCUT:		34,22	11,64	22,2	443	33,84	1,01:1
HEDEF:		28,84	12,50	16,34	375	28,84	1:1

12 yaş 8 ay, 2:1 Oranlı Yayla Çorbası Tarifi

	GRAM	YAĞ	PRO	NET CARB	KALORİ	PRO+KH	ORAN
TAHİL PİRİNÇ	5	0,02	0,34	4,01	18		
YOĞURT TAM YAĞLI	13	0,46	0,55	0,91	10		
ZEYTİNYAĞI	23	20,93	0	0	188		
TEREYAĞI	17	13,79	0,15	0,02	125		
NANE KURU	5	0,25	0,76	1,49	11		
PROTİFAR	10	0,16	8,72	0,12	37		
YUMURTA SARISI	15	4,93	2,46	0,03	54		
MEVCUT:		40,54	12,98	6,58	443	19,56	2,07:1
HEDEF :		34,09	12,50	4,55	375	17,05	2:1

12 yaş 8 ay, 2:1 Oranlı Kahvaltı Tarifi

	GRAM	YAĞ	PRO	NET CARB	KALORİ	PRO+KH	ORAN
KURUYEMIŞ 8 CEVİZ		5,12	1,18	1,1	55		
SEBZE 10 DOMATES		0,02	0,11	0,42	2		
SEBZE 10 SALATALIK		0,01	0,09	0,28	2		
EKMEK 10 BEYAZ		0,32	0,94	5,01	27		
B.PEYNİR 26 TAM YAĞLI		5,2	4,16	0,39	65		
YUMURTA 30 TAM		3,36	3,63	0,36	46		
SIZMA 26 ZEYTİNYAĞI		23,66	0	0	213		
MEVCUT:		37,69	10,11	7,56	410	17,67	2,13:1
HEDEF :		34,09	12,50	4,55	375	17,05	2:1

EK J KETOJENİK DİYET MALZEME LİSTESİ

(HASTAYA VERİLECEK OLAN)

- 1 GR HASSASİYETLİ ELEKTRONİK TARTI
- SİLİKON UÇLU SPATULA (2 BOY KÜÇÜK-ORTA)
- KETON STİĞİ-ŞEKER ÇUBUĞU (FREESTYLE ABBOTT), MAKİNASI OPTİUM MARKA
- NEFES ÖLÇÜM CİHAZI, AVOKADİO® MARKA (Keton Test Kiti Mp303a)
- İDRAR KETON ÖLÇÜM ÇUBUĞU, MISSION MARKA
- STEVİA TOZ (TABLET OLMASIN)
- HİNDİSTAN CEVİZİ YAĞI (ORGANİK)
- ADVİL-ATEŞ DÜŞÜRÜCÜ (ŞURUP YERİNE TABLET FORMU TERCİHİ)
- TARIŞ ZEYTİNYAĞI (ASİDİTE YAĞ %0.5)
- MULTİBİONTE VİTAMİN VEYA CENTRUM YETİŞKİN FORMU
- KETOCAL MAMA (İHTİYAÇ VARSA)

EK K KETOJENİK DİYET YÖNETİMİ KİTAPÇIĞI

Ketojenik diyet ne demektir?

Ketojenik Diyet; nöbetlerinizi azaltmaya belki de tamamen hepsini durdurmaya yardım eden bir yöntemdir. Bu daha fazla ilaç almadan yediğiniz yiyecekleri kullanarak ya da besin ögesi oranını değiştirerek, nöbetleri azaltmaya ve durdurmaya çalışan özel bir diyetir.

Ketojenik diyetin çalışma prensibi nedir?

Yiyecekler bizim yakıtımızdır. Bu bizim beynimizin çalışmayı sürdürmesini sağlar. Beynimiz ise vücudumuzdaki diğer HERŞEYİN çalışmasını sağlar ve yiyecekler bize okula gitmemiz, arkadaşlarımızla oynamamız ve eğlenmemiz için gerekli enerjiyi verir.

Beynimizin yeteri kadar yakıt almasını sağlamamız ÇOK önemlidir ve beynimizin kullanabileceği iki tip yakıt vardır.

İlki glikoz olarak adlandırılır. Bunları ekmekten, pirinçten, makarnadan, meyve ve sebzelerden alırız (Bunlar karbonhidrat olarak adlandırılır).

İkincisi KETONLARDIR. Bunları tereyağı, krema, peynir ve sıvı yağ gibi besinlerden alırız. (Bunlar “yağlar” olarak adlandırılır)

Beynimiz yakıt olarak ilk glikozu seçer ve çoğunlukla bundan vücutta bol miktarda bulunur. Ama eğer vücudumuzda beyin yakıt olarak kullanacağı kadar yeterli miktarda glikoz bulunmazsa beynimiz yakıtını “değiştirir” ve vücudumuzda bulunan herhangi bir yağdan elde ettiği ketonları kullanmaya başlar. Biz bu değişimi fark etmeyiz. Bu vücudumuzun beynimizin içinde olan bir değişimdir.

Bazı çocuklarda nöbetleri azaltan ya da durduran bu ketonlardır. Yani bu diyet bizim beynimizin glikozu DEĞİL ketonları kullanmasını sağlar. Sizin sadece vücudunuzun enerji olarak yağı kullandığı yemekleri yemeniz gerekmektedir. Böylelikle vücut ketonları oluşur.

Ketojenik diyetimin işe yaradığını ne kadar zamanda anlarım?

Bazı çocuklar birkaç haftada gelişme gösterirken diğerlerinde daha uzun sürebilir. Sizi iyi yapıp yapmadığını görmek için genellikle diyeti yaklaşık 3 ay denemeniz gerektiğini söyleriz. Eğer sonunda iyi olursanız diyetle devam edersiniz.

Ketojenik diyetten kendimi nasıl hissedeceğim?

Diyetten herkes aynı şekilde hissetmez. Çoğu çocuk kendilerini iyi hisseder ama başlangıçta kendinizi biraz uyuklu ya da biraz miskin hissedebilirsiniz, bu birkaç gün

içerisinde geçer. Bazı çocuklar diğerlerinden çok daha aktif hale gelebilir ve daha çok enerjileri olabilir.

Açlık hissedecek miyim?

Bazı öğünler normalden az gözüke de açlık hissetmezsiniz. Keton yapan yiyecekler sizi çabucak tok hissettirirler böylece eskiden yediğiniz kadar miktara ihtiyaç duymazsınız. Hala lezzetli tatlar alacaksınız.

Hastaneye gitmem gerekir mi?

Bazı çocuklar diyetle başladıkları zaman hastanede kalırlar bazıları ise diyetle evde başlarlar- Bu sizin Keto takımınızın işleri nasıl yaptığına bağlıdır.

Ketojenik diyetim için neden bir doktor ve diyetisyen (Keto-takımı) görmem gerekiyor?

Bu sadece sizin için çalışması gereken çok özel bir diyetdir. Başka kimsenin bu diyeti uygulamasına izin verilmez. Size özel çok ayrıntılı matematiksel formüllerle ayarlanır.

Zaten ilaçlarınızla ilgili olarak doktorunuzu görmeye alıştınız, şimdi ketojenik diyetinizle ilgili olarak da göreceksiniz. Ekibiniz size bakmak ve sizin iyi olarak kalmanızı sağlamak için var.

Diyetisyen sizin ketojenik diyetinizi, beyinin ihtiyacı olan bütün yakıtı (Ketonları) alması için planlayacak. Lezzetli yemekler yemenizi sağlamaya yardım edecek ve sadece sizin için özel tarifler yaratabilecek. En sevdiğiniz yiyecekleri katabileceği kadar diyetinize eklemeyi sağlayacak. Bazen kan testleri yaptırmak zorunda kalacaksınız. Eğer kan testlerini sevmiyorsanız üzülmeyin. Sadece hemşirelerin birinden, testten önce biraz “sihirli kremi” sürmesini isteyin böylelikle bir şey hissetmeyeceksiniz!

Ketojenik diyetten atıştırmalık yiyebilir miyim?

Atıştırmalıklar diyetinize eklenebilir ama diyetisyeninizin aynı öğünlerini planladığı gibi bunları da planlaması gerekmektedir. Sadece diyetinizde yer alan yemekleri yiyebilirsiniz. Bir dükkâna girip bir paket şeker ya da gevrek alamazsınız. Sizin için yapılabilecek yemesi lezzetli güzel atıştırmalıklar var merak etmeyin. Cikolata bile...

Yapmayı sevdiğim şeyleri (partiler ve tatiller) şimdi de hala yapabilecek miyim?

Evet, tabii ki yapabilirsiniz. Sadece özel yemeğinizin (diyetinizin) yanınızda olduğundan emin olmalısınız.

Ya bir hata yaparsam ve diyetimde olmayan bir şeyi yersem ne olur?

Bu, diyetiniz bir süre için çalışması gerektiği kadar iyi çalışmayacak demektir, birkaç nöbet geçirebilirsiniz, bu nedenle olabildiğiniz kadar dikkatli olun ve yapabildiğiniz kadar çabuk diyetinizi tekrar yoluna koyun.

Bu diyeteyken hala ilacımı almam gerekecek mi?

Diyetin başlangıcında evet; sadece diyetin size yardımcı olup olamayacağını bileceğimiz zamana kadar, muhtemelen ilacı da almaya devam etmeniz gerekecek. Eğer diyetiniz size yardım ederse çoğunlukla doktor her gün aldığınız ilaçlarının miktarını azaltmaya başlayacak.

AMA ALTIN KURALI HATIRLAYIN...

“Doktorun sana söylemeden ilaçlarını kesme”

Eğer ketojenik diyetim çalışırsa, hep bu diyetle mi kalacağım?

Hayır, bu diyetle sonsuza kadar kalmanız gerekmez. Genellikle doktor bu diyetle iki yıl kadar kalmanızı söyler ve daha sonra diyetten çıkabilirsiniz. Ancak, ihtiyaç duyarsanız bu diyetle daha uzun da kalabilirsiniz.

Ketojenik diyet beni hasta yapacak mı?

Hayır, sizi hasta yapmamalı. Başlangıçta, buna alışana kadar biraz hasta hissedebilirsiniz, ama bu çok çabuk geçecek ve bu herkesin başına gelmez.

Ketojenik diyet zor mudur?

Diyet başlangıçta çok farklı gözükebilir ve alışması biraz zaman alır. Başlamak da çok kafa karıştırıcı olabilir. Ancak zamanla çok daha kolay hale gelecektir ve alışacaksınız.

Diyetim hakkında arkadaşlarıma ne söyleyeyim?

Onlara karşı dürüst olun ve onlara özel diyetinizle ilgili her şeyi anlatın. Onlara isterseniz bu kitapçığı gösterebilirsiniz, bu bazı şeyleri açıklamaya yardım eder. Onlardan yememeniz gereken bir şeyi yanlışlıkla yemenizi engellemeleri için yardım isteyebilirsiniz. Bu bilgileri arkadaşlarınızla birlikte okuyun.

Benim yemeklerim arkadaşlarımdan yemeklerinden çok farklı gözükecek mi?

Evet gözükebilir ama bunun için üzülmemeye bakın. Diyetle olsun ya da olmasın herkesin aynı yiyecekleri sevmediğini ve bu diyetle de hala güzel yiyecekler olduğunu hatırlayın.

Şişmanlayacak mıyım?

Hayır, şişmanlamamalısınız. Sadece eğer çok fazla yemek yerseniz ve yeterince egzersiz yapmazsanız şişmanlarsınız. Diyetisyeniniz ketojenik diyetiniz için SİZİN ihtiyacınız kadar olan doğru miktarlarda yemeği almanızı sağlayacak.

Ketojenik diyetten başka bir şey almam gerekir mi?

Evet, bazı vitaminleri diyetinizle birlikte her gün almanız gerekmektedir.

Başka ne yapmam gerekir?

Normalde her gün evde ketonlarınızı test etmeniz gerekmektedir.



EK L KETOJENİK DİYET KONTROL REHBERİ

Altın Kurallar

- Sadece ketojenik diyetle belirtilen yemekleri hazırlayın. Yerine başkasını koymayın.
- Çocuğunuzun reçetelenmiş öğünlerine göre yiyeceklerin hepsini tartın.
- Çocuğunuzun her öğündeki, her lokmayı yemesini teşvik edin
- Bulaşıklarda ve kaplarda kalan her damlayı temizlemek için küçük bir spatula kullanın.
- Çocuklarınızı, bir öğünü 30 dakikada bitirmesini için teşvik edin.
- Öğünlerin arasını 3-4 saat tutarak, çocuğunuzun çok acıkmasını engelleyin.
- Çocuğunuzun tavsiye edilen içecekleri içmesi için teşvik edin.
- Çocuklarınıza reçete edilen vitamin ve mineralleri her gün verin.
- Eğer çocuğunuz öğünler arasında çok acıkırsa, her gün bir tane “serbest yiyecek” atıştırma izni verebilirsiniz.
- Çocuğunuzun arkadaşlarının doğum günlerinde ya da sınıf partilerinde yemek olmayan ikramlarda bulunmayı planlayın.
- Ailenize de ketojenik diyet uyguladığınız çocuğa verdiğiniz aynı yiyecekleri (et ve sebzeleri) vermeyi planlayın.
- Eğer çocuğunuz devamlı açlık hissediyorsa diyetisyeninizi arayın.
- Eğer çocuğunuz aynı yemekleri yemekten sıkıldıysa diyetisyeninizi arayın.
- İçerdiği karbonhidrat oranlarını araştırmadan çocuğunuza hiçbir sıvı ya da çiğnenebilir ilaç vermeyin.
- Çocuğunuzun her hafta aynı tartıda ve üstünde aynı ya da benzer kıyafetlerle tartın.
- Diyet sürecinde günlük olarak kan keton ve şeker miktarını test edin ve bildirin
- Kan ketonlarını, ağırlığınızı ve nöbetlerinizi kaydedin.
- Düzenlenen, Ketojenik Diyet izleme programlarına diyetle başladıktan bir ay ve daha sonraları düzenli olarak 3 ayda bir katılın.

Serbest Yiyecekler

Serbest yemekler kalori içermeyen ya da çoğunlukla yağ kalorileri içeren yiyeceklerdir. Bu yiyecekler öğünleri daha enteresan hale getirmek için kullanılırlar.

Tatlandırıcılar: Kalorisiz ve karbonhidratsız olmalıdır.

- Sıvı sakarin ürünleri: Sweet’N Low, Sweet 10
- Karbonhidratsız ve kalorisiz Stevia (şekerotu) tozu, özü ya da sıvıları
- Karbonhidratsız ve kalorisiz Splenda sıvıları
- Necta Sweet™ suda çözülebilen ¼ sakarin tablet tanesi

İçecekler: Çocuğunuz için tavsiye edilen miktarda içecek veriniz. (200ml)

- Su ya da buz parçaları
- Yukarıdaki tatlandırıcılarla tatlandırılmış su
- Cola Zero, soda(sade), Uludağ şekersiz limonata, Dimes limonata şekersiz,
- Lipton Ice Tea Light (şeftali ve limon) ve Çamlıca gazoz Light, Fruit shoot (portakalli, elmali, yaz meyveli, elmalı ve kuş üzümlü)

Diğer Serbest Yiyecekler: Aşağıdakilerden bir tanesi her gün yenebilir. Daha fazla miktar çocuklarınızın öğünlerinde hesaplanmalıdır.

- 25g kıvırcık
- 3 Küçük (olgun) siyah zeytin
- 1 siyah ceviz
- 1 pekan cevizi
- 3 fındık
- 1 şekersiz Jell-O (turuncu kırmızıdan daha çok tavsiye edilir)

Otlar ve Baharatlar: Lezzet için sadece bir tutam kullanın.

Karabiber, nane, kimyon, fesleğen, kekik, maydanoz, tarçın, hindistancevizi. İstenildiği kadar tuz çeşnilendirmek için kullanılabilir.

Kabızlık Rehberi

Kabızlık ketojenik diyetle en sık gözlenen yan etkidir. Bunun nedeni diyetin lifler açısından yoksun, yağ açısından fazla olmasıdır. Kabızlık karın ağrısına, ketonların istenen seviyede yükselmemesine ve çocuğunuzun aşırı sinirli olmasına yol açabilir. Kabızlık nöbete bile neden olabilir.

Kabızlığı önleme

- Bazı çocuklarda günlük lavman kullanılmalıdır.
- 25 gram “serbest yiyecek” marulu lif miktarını arttırmak için çocuğunuzun öğününe her gün ekleyin.
- Lif miktarını arttırmak için özellikle avokadolu ve kayısıli menüler kullanın.
- Çocuğunuzun diyetle belirlenen sıvıların hepsini içmesini sağlayın.
- Çocuğunuzun kahvaltıdan sonra tualete oturmasını teşvik edin.
- Çocuğunuzun diyetinde MCT yağı ilavesi düşünün (hindistancevizi yağı)