

Epilepsili Çocuklarda Ketojenik Parenteral Beslenmede Klinik Uygulama

Aycan Ünalp ©
Gürkan Gürbüz ©
Zeynep Akışın ©

Clinical Practice in Ketogenic Parenteral Nutrition in Children With Epilepsy

ÖZ

Yüksek yağ, düşük karbonhidratlı ketojenik diyetler yaklaşık bir yüzyıldır epilepsi tedavisinde kullanılmaktadır. Son yıllarda dirençli pediatrik epilepsilerin tedavisi için geleneksel olarak kullanılan ketojenik diyetlerin kullanımı, refrakter status epileptikustan febril enfeksiyon ilişkili epilepsi sendromuna kadar değişen koşulları içerecek şekilde genişlemiştir. Enteral yolun kullanılmadığı bu gibi durumlarda parenteral ketojenik diyetin akla getirilmesi yaşam kurtarıcı olabilir. Ancak, etkili ve güvenilir bir şekilde bu tedavinin başlanarak uygun şekilde izlem yapılması için dikkat edilmesi gereken noktalar bulunmaktadır. Bu derleminin amacı, daha önce yapılmış olan olgu bildirimini, çalışma ve uluslararası klinik uygulama klavuzunun ışığında hekim ve diyetisyenlerin bu konudaki farkındalığını arttırmaktır.

Anahtar kelimeler: Ketojenik diyet, parenteral beslenme, çocuk, epilepsi

ABSTRACT

High-fat, low-carb ketogenic diets have been used around for over a century for the treatment of epilepsy. In recent years, the use of ketogenic diets traditionally used for the treatment of resistant pediatric epilepsies has expanded to include conditions ranging from refractory status epilepticus to febrile infection-related epilepsy syndrome. In such cases where the enteral route can not be used, it may be life-saving to consider the parenteral ketogenic diet. However, there are some points to be considered for proper and effective monitoring by starting this treatment effectively and reliably. The aim of this review is to increase the awareness of physicians and dieticians on this subject in the light of the case reports, studies and international clinical practice guide.

Keywords: Ketogenic diet, parenteral nutrition, children, epilepsy

Received/Geliş: 29.04.2020
Accepted/Kabul: 18.08.2020
Published Online: 22.12.2020

Aycan Ünalp
SBÜ Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir, Türkiye
✉ aycanunalp@mynet.com
ORCID: 0000-0002-3611-5059

G. Gürbüz 0000-0001-6640-636X
Tekirdağ Çorlu Devlet Hastanesi, Tekirdağ, Türkiye

Z. Akışın 0000-0002-2865-4810
SBÜ Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir, Türkiye

GİRİŞ

Ketojenik diyet tedavisi (KDT) çocuklarda ve epilepsili ergenlerde etkinliği kabul görmüş daha çok ilaca dirençli epilepsilerde kullanılan ve olguların yaklaşık %50'sinde en az %50 nöbet azalması sağlayabilen bir tedavidir. Ayrıca bazı metabolik hastalıklarda KDT başlıca tedavi şeklini oluşturur; Glut-1 eksikliği sendromu, piruvat dehidrogenaz eksikliği (PDHE) gibi ⁽¹⁻³⁾. Bu tedaviyi uygulamanın birçok yolu vardır. Çoğu olguda KDT enteral diyet olarak verilir ve iyi tolere edilir. Yeterli büyümeyi sağlamak ve eksiklikleri önlemek için besin bileşimlerinin dikkatli ve ayrıntılı hesaplanmasını gerektirir. KDT'nin tolerans ve ketoza göre bireyselleştirilen, çoğu 3:1 veya 4:1

olarak (keton üreten bileşen: yağ/keton üretmeyen bileşenler: proteinle birlikte karbonhidratlar) farklı oranlarda kullanımı vardır fakat bazı çocuklar 1:1 veya 2:1 oranlarıyla da nöbet kontrolüne ulaşabilirler ⁽⁴⁾. KDT ayrıca gerektiğinde enteral ürünün nazogastrik tüp veya perkütan endoskopik gastrostomi (PEG) ile verilmesiyle de yapılabilir.

Refrakter status epileptikus (RSE) ve febril enfeksiyon ile ilişkili epilepsi sendromu (FIRES) gibi nadir durumlarda KDT'nin bazen intravenöz (parenteral) yolla verilmesi gerekir. Parenteral yolla KDT'nin kullanılması akut olarak sindirim sisteminin geçici bir disfonksiyonu olduğunda veya daha nadiren kronik sindirim sistemi disfonksiyonu olan hastalarda gerekli olabilir. Bazen de yoğun bakım ünitesinden KDT baş-

© Telif hakkı İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne aittir. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır. Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

© Copyright İzmir Dr. Behçet Uz Children's Hospital. This journal published by Logos Medical Publishing. Licensed by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)



lanması istenir ve diyetisyenler fonksiyonel olmayan sindirim sisteminde bunu nasıl uygulayacaklarını düşünmeye başlarlar. Uluslararası bir uzmanlar grubu (n=14) ketojenik diyet-parenteral beslenme (KD-PN) için fikir birliği sağlamak üzere bir anket çalışması yapmıştır. Dokuz farklı ülkeden 24 merkez ankete yanıt vermiştir. Bu çalışmanın amacı, uzmanlarla birlikte literatürden elde edilen kanıtlara dayanılarak KD-PN'un güvenli bir şekilde uygulanmasına rehberlik etmektir. Bu öneriler uluslararası bir uzmanlar grubu tarafından oluşturulmuştur ve fikir birliğine

dayalıdır⁽⁵⁾ (Tablo 1).

Literatürde çoğu olguda Ketojenik Parenteral Nutrisyon enteral uygulanan KDT yerine uygulandığında yalnızca birkaç gün kullanılmıştır. Parenteral beslenme kullanılması bazen intestinal ileus, şiddetli kusma veya diyare gibi akut hastalıklardan dolayı olabilir. Enteral yolun kullanımının zor olduğu parenteral KD'in uzun süreli kullanıldığı birkaç olgu bildirilmiştir^(6,7). Daha önce bildirilen olgulardan elde edilen bilgilere göre parenteral KD, KDT'nin ayırt edici özelliği olan ketozis oluşumuna neden olmaktadır. KDT'nin

Tablo 1. KD-PN uygulanması için 23 öneri⁽⁵⁾.

KPN yalnızca yoğun bakım ünitesinde başlanmalıdır.

1. Genel olarak KD-PN ile KDT'nin endikasyon ve kontrendikasyonları (örn. yağ asidi oksidasyon bozuklukları) benzerdir.
2. >48 saatten uzun bir süre ağızdan hiçbir şey yenemeyeceği beklenen olgularda KDT'i parenteral olarak başlayın.
3. Yeni başlanacak olan KDT olgularında kontrendikasyonları kontrol edin.
4. Medikal ve beslenme durumlarının dikkatle değerlendirilmesi: preterm doğan infantlar ve malnutrisyonlu çocuklar yüksek komplikasyon riskine sahip ve bu nedenle KD-PN'dan kaçınılmalıdır.
5. Olabiliyorsa tüm ilaçları karbonhidrat içermeyen forma çevirin (tablet), en az gliserol ve karbonhidrat içeren diş macununu kullanmayı planlayın. İntravenöz ürünün karbonhidrat ve alkol içeriği son KD-PN diyet oranına göre hesaplanmalıdır.
6. İlk defa KDT başlanacak olduğunda ketozis sağlamak için maksimum 24 saat ilaveten açlık uygulanabilir. Not: hiperketozis ve/veya hipoglisemi kalori kısıtlanması ile hızlanabilir.
7. Bazal beslenme değerlendirmesi yapın: ideal ağırlık/boy ve boy/yaş kullanın.
8. Sıvı: parenteral beslenme için gereken net sıvı volümünü belirleyin. Medikal durum, vücut ağırlığı, ekskresyonlar, kan elektrolitleri, asid baz statusu, hematokrit, idrar dansitesi ve idrar elektrolitlerinin farkında olun.
9. Kalori: hedefin %50'si ile başlayın lipidler arttırdığında 1 hafta içinde maksimuma çıkın. İstirahat enerji gereksiniminin veya hesaplanan enerji ihtiyacının %70-80'ini hedefleyin. Hesaplanan enerji gereksiniminin %50'sinin alınması kısıtlı bir zamanda (3-4 gün) kabul edilebilir. Eğer mümkünse dinlenme enerji gereksinimini ve solunumsal bölümünü ölçün. Hiperalimentasyonun risklerinin farkında olun.
10. Karbonhidratlar: ketozis sağlamak için glukoz/dekstroza kullanımından KD-PN başlangıcının 3-4 gününde kaçınılmalıdır. Klinik olarak uygun olduğunda belli miktarda karbonhidrat gliserol metabolizmasıyla iv lipid emülsiyonlarından sağlanacaktır. Kan elektrolitleri temelinde %0,45 sodyum klorür veya diğer sıvıları uygulayın. Takiben, keton ve glukoz düzeyleri ve laboratuvar kontrolleriyle en düşük dekstroza ile veya orijinal enteral KD'in karbonhidratını maksimum miktarda veren %5 dekstroza solüsyonu ile başlayın.
11. Protein: Hedef olarak %100 gereksinimleri hedefleyin, minimum gereksinim olarak 1,5 g/kg/gün. Ketozisi maksimum elde etmek için geçici olarak 0,5-0,8 g/kg/g'e kısıtlanabilir. Kritik hastalık sırasında pozitif nitrojen dengesini sağlamak için ilave protein gerekebilir.
12. Lipidler: Hedef lipidler %50'si veya 1-2 g/kg/g ile başlayın. Her 1-2 günde 1 artış ile (trigliserit düzeylerine göre) maksimum 4 g/kg/g'e kadar artış yapın. Lipidleri sürekli olarak çalıştırın. Balık, yumurta, soya fasülyesi veya fındık proteinlerine karşı allerji veya hipersensitiviteye dikkat edin.
13. Diyet oranı: Başlangıçta 1:1 ile başlayıp, 1-2 günde artış ile olası olan en yüksek orana çıkın. Diyet oranında amaç; 3-4 gün içinde 2.0:1-2.9:1 aralığına ulaşmaktır (lipid emülsiyonlarından gliserole dönüşüm dahil). Amaç en düşük komplikasyon düzeyiyle, en yüksek diyet oranını sağlamaktır. Ketozizi arttırmak için karnitin eklemeyi düşünün (50 mg/kg, maksimum 1000 mg/g).
14. Vitamin/mineral eklenmesi yaşa uygun olmalı ve hastanın ağırlığını göz önünde tutun.
15. Tedavinin gecikmesinden (7 günden fazla) kaçınılmalıdır; önceden ketojenik diyet almakta olan çocuklar (ketozisin devamı) veya epilepsi kontrolü için (RSE veya FIRES) KDT acilen gerekli olduğunda (ketozise erişmek için).
16. Uygun ketoz seviyesine her zaman ulaşamayabilir, nöbet yükü azaldığında bu kabul edilebilir.
17. Parenteral beslenmenin genel komplikasyonlarından korunmak için ASPEN veya ESPGHAN/ESPEN kılavuzlarını kullanın.
18. KDT sırasında parenteral beslenmenin yan etkileri en sıklıkla lipidler yükselmesi, ketozisin yetersiz olması (1,5 mmol/L), hipoglisemi (45 mg/dl); daha az sıklıkla hiperketozis (6,5 mmol/L), hiperbilirubiniemi, karaciğer fonksiyon testlerinin ve pankreatik enzimlerin bozulmasıdır.
19. Özel bir beslenme rejimi dikkatle seçilmeli ve izlenmelidir.
20. Propofol anestezisi sırasında KD-PN başlanması önerilmez, yalnızca dikkatlice yapılabilir.
21. Yakın takip başlangıçta tamamlanmalı, takip sırasında sürdürülmeli, hastanın medikal ve beslenme durumuna göre uyarlanmalıdır.
22. Değerlendirme KD'in ilk enteral reçetesi ile sağlanan nöbet kontrolünün devam ettirilmesine dayanacaktır. RSE veya FIRES olgularında etkinlik hem klinik hem de elektroensefalografik olarak değerlendirilmelidir.
23. Enteral bir beslenmeye geçiş tıbbi durum ve beslenme durumuna göre ayarlanmalıdır. Trofik beslenmeyi mümkün olan en kısa zamanda ve uygun olduğunda başlatın.

parenteral olarak başlatılıp birkaç gün sonra enteral uygulamaya geçildiği tedavi şekli bir çok ekip tarafından raporlanmıştır (8-10). KD-PN uygulaması hipertrigliseridemi veya pankreatik ve karaciğer enzimlerinde yükselme gibi yan etkilere yol açabilir. Bu değişikliklerin önemi, geçici veya uzun süreli olup olmadığı belirlenememiştir. Bu parametreler dikkatle izlenmeli ve aktif olarak yönetilmelidir. Parenteral yolla KD uygulanmasının sepsis, kateter trombozu gibi TPN ile benzer risklere sahip olduğu varsayılmaktadır (yazarların uzman görüşü).

Tedavinin Hazırlanması:

Genel olarak KD'in endikasyon ve kontrendikasyonları (Örn. yağ asidi oksidasyon defektleri) parenteral ve enteral beslenmede aynıdır. Fakat şu 2 durumda KD'in parenteral olarak uygulanması düşünülmelidir: önceden KDT alan çocuğun enteral beslenmesinin olası olmadığı durumlar (ketozis sağlanması ve nöbet durdurucu etkisi için) veya KDT'nin enteral olarak beslenemeyecek olan hastada başlaması (nöbetleri azaltmak amacıyla). Son zamanlarda giderek artarak RSE ve FIRES durumlarında KD uygulandığı rapor edilmiştir (11,12). Bu akut durumlarda KDT enteral yolla uygulanmıştır, (Chiusolo ve ark. 47 çocuk hastanın 46'sında bildirdiler.) ancak hastaların bir kısmı parenteral uygulamaya gereksinim duyabilir.

Parenteral beslenmenin yan etkileri hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, hepatik (GOT, GPT, GGT) ve pankreatik enzimlerin (amilaz, lipaz) yükselmesi olarak bildirilmiştir (6,7). Genel olarak kabul edilen; bir çocuk 48 saatten fazla enteral yolla beslenemeyecekse parenteral beslenme düşünülmelidir (13,14). Akut aşamada KDT ilk kez başlanacaksa ketozis açısından en üst düzeyde etki elde edebilmek için hastanın 24 saat aç bırakılması uygun olabilir. Bunun için glukoz ve keton düzeyleri dikkatlice izlenmelidir. Prematüre çocuklarda malnutrisyon ve komplikasyon riski yüksek olduğu için parenteral KDT yapılmamalıdır. KD-PN başlamadan önce beslenmenin değerlendirilmesi ve antropometrik veriler düzgünce tamamlanmalıdır. Olası olabilecek allerji veya hipersensitiviteler ortaya konulmalıdır. Parenteral beslenme ve KDT'nin ayrıntıları ve amaçları hastanın medikal ekibiyle tartışılmalıdır. Tüm ilaçlar (intravenöz olanlar da dahil) en

düşük karbonhidrat içeren formlara dönüştürülmelidir. İntravenöz formlar genellikle dekstroz içerir veya kalori sağlayabilir, ki bu da ketozisi negatif etkileyebilir. İntravenöz ilaç yazılırken dikkatlice düşünmek gerekir (Örn. Pentobarbital-gliserol ve alkolden karbonhidrat üretimine yol açar.). Tedavi başlamadan önce tüm ilaçların karbonhidrat içeriğini değerlendirmek üzere bir eczacı ile iş birliği yapmak gerekir. Kullanılan diş macunundaki karbonhidrat bile düşünülmesi gereken bir konudur. Çoğu hastada sıvı olarak kullanılan epilepsi ilaçlarının tablet veya iv. formlara dönüştürülmesi yeterlidir.

Diyet Reçetesi:

Sıvı

Tıbbi uygulamada, toplam parenteral beslenme hacmi yoğun bakım ünitesinde kullanılan çok çeşitli ilaçları seyreltmek için gereken hacim ile sınırlıdır. Sıvı gereksinimi değişkendir ve hastanın tıbbi durumu, vücut ağırlığı, çıkardıkları, kan elektrolitleri, asid-baz durumu, hematokrit, idrar yoğunluğu ve idrar elektrolitlerine göre biçimlendirilmelidir (14). Sıvı gereksiniminin değerlendirilmesinde Holliday-Segar formülü kullanılabilir. Louw ve ark.'nın (5) yaptığı anket çalışmasından çıkan sonuçlar sıvı gereksinimiyle ilgili herhangi bir öneri içermemektedir.

Kalori

Parenteral nutrisyona yönelik uluslararası kılavuzlar %100 enerji gereksinimi alımının her zaman sağlanamayabileceğini ve gereksinimin hastalığın fazına göre değişebileceği üzerinde hemfikirdirler: akut ve stabil fazda önemli derecede düşüktür. Olabiliyorsa dinlenme enerjisinin ölçümü yapılmalıdır. Kalori alımı bireysel durumlara göre ayarlanmalıdır. FIRES durumundaki hasta kritik olarak hastayken, sedatize komada olan bir hastada dinlenme enerji gereksinimi daha düşük olabilir. Hastanın tıbbi durumu değişikçe yinelenen ölçümler yapılmalıdır (Örn. ateş, inflamasyon) fakat hiperalimentasyondan kaçınmak gerekir; metabolik dengeyi bozabilir, karaciğer zedelenmesi ve refeeding sendromu riski nedeniyle (Örn. ciddi malnutrisyonlu hastalarda). Yoğun bakımda dinlenme enerji ihtiyacını hesaplamak olası olmuyorsa

Schofield ağırlık denklemi kullanılabilir ⁽¹⁵⁾. Bazı çalışmalar kalori alımının günlük önerilenin %50-75'ine azaltılmasını önermektedirler ^(8,9). Amaç KD-PN reçetesinin glukoz ve protein düşük, ve yağ içeriği yüksek olarak verilmesidir. Uluslararası anketin sonuçları klinik pratikte enerji gereksiniminin çok farklı yollarla hesaplandığını göstermiştir. Örn. önerilen günlük alımın %50-90'ı, parenteral beslenme volümüne bağlı kalori alımı, dinlenme enerji gereksiniminin hesaplanması, Schofield denklemi gibi. Ancak, KDT'nin düzenlenmesi temelinde her zaman elde edilen kalorinin alımı gerçekleştirilemeyebilir.

Karbonhidratlar

Uluslararası total parenteral beslenme (TPN) kılavuzları glukoz alımını protein-olmayan kalori alımının %40-60'ı olacak şekilde önermektedirler ki bu oran KD ve KD-PN için geçerli değildir ⁽¹³⁾. KDT sırasında izin verilen karbonhidrat miktarı enerji ve protein gereksinimlerinin hesaplanmasını takip ederek gerekli yağ reçetesini belirledikten sonra belirlenir. KD-PN sırasında keton seviyesini korumak için önceki KD'lerdeki günlük karbohidrat alımı parenteral beslenmede reçete edilen maksimum karbonhidrat miktarı için bir kriter olarak kullanılmalıdır. Klinik uygulamada, ketozis için son glikoz temini olası olan en yüksek lipid ve yetersiz beslenmeyi önlemek için güvenli protein alımının minimumuna bağlıdır. Ketozisi sağlamak ve korumak için diyet başlangıcında KD-PN sırasında dekstroz/glikoz solüsyonunun çıkarılması ile karbonhidrat alımından kaçınılabilir. Küçük çocuklarda hipoglisemi riskine karşı özel bir dikkat göstermek gerekir, özellikle akut hastalık sırasında. Çünkü birçok KD-PN dekstroz/glikoz içermez veya %5'in altında içerir ve glikoz infüzyon hızı çok düşük (sıfıra yakın) olabilir. Sıvı kısıtlaması durumunda, uygun bir günlük glukoz uygulaması sağlamak için daha yüksek dekstroz/glukoz yüzdesi gerekebilir. İntravenöz lipid emülsiyonları-metabolizasyondan sonra-aynı zamanda karbonhidrat (%2,2-2,5 gliserol oranı) içerebilir. Bu karbonhidratlar düşünülürse son diyet oranı farklı olabilir. Hatta, iv. ürünler (pentobarbital gibi sedatifler) gliserolden yalnızca karbonhidrat değil aynı zamanda alkol oluşturabilir ⁽¹⁶⁾. Literatürde 3 çalışma formülasyonlarında %5 dekstroz kullandılar

ve bu nedenle toplam karbonhidrat kullanımını azaltmak için %0,45 sodyum klorürü sirküle ederek parenteral beslenme döngülerini kısalttılar (16 saatten 8 saate) ^(9,17). Bu eğilim büyük olasılıkla birbirlerinin deneyimlerinden uyarlandı. Uluslararası anketin sonuçlarına göre, 24 merkezden %58'i gliserolü karbonhidrat kaynağı olarak diyet oranı hesaplamasında kullanmamıştır. Merkezlerin %64'ü başlangıçta dekstroz/glukoz içermeyen solüsyon kullanırken, %42'si düşük dekstroz/glukoz solüsyonu ile başladıklarını belirtmişlerdir ⁽⁵⁾.

Protein

Uluslararası parenteral beslenme kılavuzlarına göre, kritik hastalık, termal zedelenme ve catch-up growth sırasında protein gereksinimi %20-50 kadar arttırılmalıdır. Kritik hastalığı olan hastalar durumlarının ciddiyetine bağlı protein yıkımı nedeniyle malnutrisyon riskine sahiptir ki çok küçük yaşlarda (infant ve küçük çocuklarda) bu durum daha belirgindir. Malnutrisyondan korunmak için ideal ağırlığa göre minimal protein alımı 1,5 g/kg yeterlidir ^(18,19). Literatüre göre, çalışmalar 1 g/kg/g protein alımını amaçlamayı önermekte fakat klinik pratikte 0,5 g/kg ile 0,8 g/kg alınması daha gerçekçi gibi görünmektedir. Yalnızca bir çalışmada, Dressler ve ark. ⁽⁷⁾ KD-PN sırasında ortalama protein alımını 2 g/kg/g ile 1,5 g/kg arasında önermiştir ki bu da çok küçük çocuklarda (ort. yaş: 1 yaş 10 ay) ortalama diyet oranının 0,9:1 olmasına neden olmuştur. Charlie Derneğindeki Beyaz Kitap'ta stres sırasında ketojenik diyetle 1,5 g/kg protein önerilirken kısa dönemde 0,5 g/kg-0,8 g/kg kullanımının kabul edilebileceği belirtilmektedir ⁽¹⁶⁾. Uluslararası anketin sonuçları 24 uzman merkezin %63'ünde PN reçetesinde protein alımının 1 g/kg'dan fazla olarak hesaplandığını göstermiştir ⁽⁵⁾. KD-PN sırasında diyet oranını maksimum sınırlara optimize etmek yeterli protein ve karbonhidrat alımını sınırlar. Bu nedenle klinik uygulamada malnutrisyondan korunmak için, karbonhidratlar ihmal edilerek (glukoz ve keton seviyeleri buna izin verdiğinde) protein alımına öncelik verilmelidir.

Lipidler

KD-PN'da nöbet kontrolü için optimal ketozis sevi-

yesini sağlamak için lipidlerin verilmesi son derece önemlidir. Klinik pratikte zor olan kısa süreli kullanımda bile yan etki (Örn. hiperlipidemi) oluşabilmektedir. Lipidler parenteral beslenmenin önemli bir komponentidir çünkü küçük bir volümle ve düşük osmolariteyle kalori alımına büyük miktarda katkıda bulunurlar, bu nedenle periferik infüzyona da uygundur. Aynı zamanda esansiyel yağ asitleri sağlarlar⁽²⁰⁾. İntravenöz lipid emülsiyonlarının değişik bileşenleri bulunur; bu nedenle KD-PN başlamadan önce allerji ve hipersensitiviteleri ekarte etmek önemlidir. Çünkü pek çok intravenöz lipid emülsiyonları yumurta, zeytin, soya fasülyesi veya fıstık proteinleri içerir. Uluslararası kılavuzlar 1-2 g/kg/g arasında başlayıp 2,5-3 g/kg/g'e arttırmayı⁽¹³⁾ veya 2 g/kg/g ile başlayıp 3-4 g/kg/g'e çıkmayı önermektedir⁽²⁰⁾. Santral intravenöz yolla devamlı infüzyon daha iyi tolere edilebilir. Klinik uygulamada diyet oranını en üst düzeye çıkarmak için 4 g/kg/g uygulanması gerekli olacaktır. Literatürde Roan ve ark.'nın⁽⁸⁾ olgu sunumunda ve Jung ve ark.⁽⁹⁾ tarafından yapılan KD-PN ile ilgili çalışmada, en az 4 g/kg/g lipid verildiği raporlanmıştır. Lin ve ark.⁽¹⁷⁾ ve Dressler ve ark.'nın çalışmalarında, lipid olarak 3 g/kg/g kullanılmıştır. Dressler ve ark.'nın⁽⁷⁾ 17 infant ile yaptığı çalışmada, ort. KD diyet oranı 0,9:1 (SD 0,28; 0,6-1,5 arasında) olarak bildirildi. Önceden KDT almakta olan 13 çocuktan 10'u KD-PN sırasında nöbet kontrol seviyelerini aynen devam ettirebilirken, KD-PN'a yeni başlanan 4 çocuktan 2'sinde sırasıyla %50 ve %86 nöbet azalması deneyimlemiştir. Beyaz Kitap lipidleri 2-3 g/kg/g ile başlayıp 4 g/kg/g'e çıkmayı önermektedir⁽¹⁶⁾. Uluslararası ankete göre çoğu merkez parenteral beslenme lipidlerini 1-3 g/kg (%54) ile başlayıp, basamak şeklinde çıkılarak 3-4 g/kg/g hedeflenmektedir. Merkezlerin %66,6'sında yağ asidi oksidasyonunu uyarmak için karnitin eklenmektedir (50 mg/kg, en fazla 1000 mg/g). Tolere edilen en yüksek lipitlere ve beraberindeki gliserol miktarına bağlı olarak 4:1 diyet oranına ulaşılamayabilir, ancak yine de bu oran nöbetleri azaltmada etkili olabilir.

Vitamin ve Mineraller

Parenteral vitaminler ve mineraller genellikle karışım olarak sağlanır. Vitaminler ve mineraller her

ikisi de belirli farmakolojik problemlere yol açabilir. İntravenöz olarak verildiğinde, bazıları tüpe yapışabilir veya ışıkla bozulabilir. Ayrıca karışımın ve bileşenlerin kararlılığı da belli bir etkiye sahip olabilir. Bu nedenle hastaya verilen vitamin/mineral miktarı amaçlanan dozdan daha düşük olabilir^(21,22). Vitamin ve mineral karışımlarının farklı formları vardır fakat hastaya hastane/eczane protokolüne göre verilirler. Literatürde Roan ve ark.'nın⁽⁸⁾ olgu sunumunda, standart multivitamin ve elektrolitler kullanılmıştır; eksikliğini önlemek için 2-2,5 µg/kg/g selenyum başlanmasını önermişlerdir. Uzun süreli parenteral beslenme kullanımı durumunda 1 mg vitamin K/D, ve diyare varsa çinko (çıkışa göre 10-15 mg/L) eklenmesi önerilir⁽²³⁾. Diğer çalışmalar uluslararası kılavuzlara göre destekleyici kullanmışlardır^(21,22). Ketojenik diyetle ilgili Beyaz Kitap bu konuda spesifik bir öneri vermemektedir⁽¹⁶⁾. Uluslararası anketin sonucu 24 merkezin 20'sinin bir multivitamin eklediğini gösterdi⁽⁵⁾.

KD-PN Başlatma

Uluslararası kılavuzlar (Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme Derneği, Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği, Amerika Parenteral ve Enteral Beslenme Derneği) pediatrik hastalarda TPN için kılavuzluk eder fakat bu öneriler KDT açısından değerlendirilmelidirler⁽¹⁸⁾. Eğer bir hasta enteral beslenmeyi ve ketojenik diyeti tolere edemezse antikonvülsan olarak KD-PN düşünülmelidir. Bununla beraber, KD-PN'in dikkate alınması gereken zaman değişkendir. Yakın zamanlarda güncellenen kılavuzlar bir hastanın 48 saat içinde enteral beslenmeyi yeniden başlatamayacağı tahmin edildiğinde parenteral beslenmeye başlanmasını önermektedir⁽¹⁴⁾. Yakın tarihli bir yayın kritik hasta çocuklarda TPN'yi (7 güne kadar) ertelemenin yararlarını vurgulamıştır; ancak bu hala tartışılmaktadır ve genel uygulama değildir⁽²⁴⁾. Uygun KDT altındayken tedavide gecikme olması istenmez çünkü çocuk ya KDT almaktadır, ya ketozisi sürdürmek zorundadır ya da akut nöbet kontrolü için acil olarak KDT'ne gereksinimi vardır (dirençli tekrarlayan nöbetler, RSE veya FIRES nedeniyle). Literatüre ve yapılan bir uluslararası ankete göre KD-PN sırasında birkaç gün içerisinde belirli bir keton seviyesine ulaşılabileceği açıkça gös-

terilmiştir ⁽⁵⁾. Ketozisin izlenmesi hem idrarda ve/veya hem de kanda hergün veya gūnaşırı yapılır. Olası bir başlangıcı yapmanın birkaç yolu vardır ve hangisinin daha etkili olduğu açık değildir.

Yan Etkiler ve İzleme

Uluslararası TPN kılavuzları yan etkilerin tanımını da içerir ^(13,18) fakat KDT'ye özgü özel bir bilgi sağlamazlar. Parenteral KD olarak RSE veya FIRES tedavisinde kullanıldığında, KDT sırasında olan yan etkiler meydana gelebilir (Örn. hipoglisemi, konstipasyon, hipertrigliseridemi, karaciğer enzimlerinde yükselme, pankreas amilazında yükselme). İlaçların parenteral beslenme içine karıştırılmasından ilaç uyumsuzluğu açısından kaçınılmalıdır KD-PN çalışmaları verilerine dayanarak ^(9,10) ve klinik pratikte, parenteral beslenme yalnızca birkaç gün bile verilse yan etkilerin sıklıkla saptandığı açıkça bellidir ⁽²⁵⁾. Çoğu yan etki geçicidir ve yoğun bakımda katı protokollerin kullanılmasıyla önlenebilir.

Uluslararası parenteral beslenme kılavuzuna göre KD-PN'un yağ, protein ve karbonhidratlarla tolere edilen orana kadar yavaşça başlanması, karaciğer fonksiyonlarının düzenli izlenmesi, hiperketozis ve hipoglisemiye hızlı müdahale edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (Örn. tıbbi ve beslenme durumuna göre keton ve glukoz izleme sıklığı düzenlenmelidir.). Propofol infüzyon sendromuna yol açabileceğinden propofol anestezisinden kaçınılmalıdır ki bu anestezinin trigliserit içeriği yüksektir. Gerekli olduğu durumlarda çok dikkatli bir şekilde lipidler, böbrek, kardiyak ve karaciğer fonksiyonları izlenmelidir. Bu alanda çok kısıtlı veri bulunmaktadır ^(7,26). Beyaz Kitap KD-PN izlemi hakkında kısa öneriler içermektedir ⁽¹⁶⁾. Uluslararası anket sonucunda çok çeşitli laboratuvar parametrelerinin (Örn. glukoz, keton değerleri veya bikarbonat/karbon dioksit) KD-PN sırasında kontrol edilme sıklığı belirlenmiştir. İzlem ile ilgili öneriler Tablo 2'de verilmiştir.

Risk-Yarar Değerlendirmesi

KD-PN'un değerlendirilmesi etkinliğin, ketozisin ve yan etkilerin değerlendirilmesine dayanır. Başlanmış bir KDT yerine parenteral uygulama kullanıldığında değerlendirme nöbet kontrolünün sürdür-

rülmesine dayanacaktır. Nöbet sıklığı genelde nöbet günlüğüne bazı epilepsi sendromlarında ise elektroensefalografi (EEG) kayıtlarına dayanır ki bu KD-PN değerlendirilmesinde başlıca kriter olacaktır. Medikal durumun dikkatli değerlendirilmesi (Örn. altta yatan hastalık, laboratuvar kontrolleri) parenteral beslenme kullanımının güvenli olmasını sağlamak ve enteral KDT'nin ne zaman tekrar başlanacağına karar vermek için gereklidir. KD-PN tedavisi FIRES'in da dahil olduğu refrakter status epileptikusta kullanıldığında, bazı kriterlerin uygulanması gerekecektir (anestetik ajanı kesilme, devamlı EEG deşarjlarını azaltma, nöbetlerin kesilmesi açısından). Refrakter status epileptikus tedavisinde anestetik ajan kullanıldığında devamlı EEG kayıtlaması gereklidir. Etkinliğin değerlendirilmesinde kriter hem elektroensefalografik hem klinik iyileşmedir. Yukarıda belirtildiği gibi ketozun betahidrosibutirat seviyeleri ile değerlendirilmesi hastanın KDT'nin özelliklerine sahip olup olmadığını değerlendirmek açısından yararlıdır. Enteralden parenteral uygulamaya geçişten sonra ketozisin sürdürülmesinin veya KD-PN'nin başlatılmasından sonra ketozun ortaya çıkmasının değerlendirilmesi de yararlı olabilir. Ketozu izleme sıklığı, hastanın tıbbi ve beslenme durumuna bağlı olacaktır. Literatürde ketozisin antinöbet etkinliğiyle direkt korelasyonu olmasıyla ilgili çelişkili bilgiler bulunmaktadır. Bundan dolayı KD-PN başlandığında ve yönetiminde şunlar düşünülmelidir: ketozis yalnızca klinik semptomların/ölçümlerin iyileşmesini gösteren bir kılavuz olarak kullanılır (Örn. nöbet sıklığı veya anesteziyi azaltabilme yeteneği) ve KD'in etkinliğinin sağlanmasında başlıca bir kılavuz olarak kullanılmaz. Ketonlar düşükse fakat hasta nöbetsiz olma gibi bir klinik yarar gösteriyorsa daha fazla bir şey yapmaya gerek yoktur. Parenteralden enteral ketojenik diyete geçişte yüksek risk profili temeline dayanarak parenteral beslenme periyodunun süresini kısıtlamak çok önemlidir. Ağızdan bir şey alamamanın nedeni çözüldüğünde enteral yol en kısa zamanda kullanılmalıdır. Parenteral beslenmenin nasıl kesileceğiyle ilgili detaylı bilgi sınırlıdır ^(16,27) fakat basamak şeklinde azaltma enteral beslenmenin tolerabilitesini arttırabilir ⁽²⁷⁾. Literatürde KD-PN'den enteral KD'ye geçişle ilgili çok az bilgi vardır. Bazı çalışmalar

Tablo 2. KD-PN izlemi sırasında hangi parametrenin ne sıklıkla izleneceği ile ilgili öneriler ⁽⁵⁾.

(a) yeni başlanan parenteral KDT için bazal kontrol önerileri
(b) KD-PN izlemi sırasındaki öneriler

a-Kontrendike olan metabolik hastalıkların ekarte edilmesi (Örn. yağ asidi oksidasyon bozuklukları, primer karnitin eksikliği, karnitin palmitoil transferaz 1 veya 2 eksikliği, karnitin translokaz eksikliği, piruvat karboksilaz eksikliği)
Anthropometrik ölçümler (ağırlık, boy, baş çevresi <1 yaş)
Diyetle alınan ve harcanan
Tam kan sayımı
Elektrolitler serum bikarbonat, total protein, kalsiyum, çinko, selenyum, magnezyum, fosfat dahil
Eser elementler; çinko, selenyum, bakır,
CRP, serum karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri (albumin, AST, ALT, üre, kreatinin dahil)
Açlık lipid profili
Serum açilkarnitin profili
İdrar analizi
İdrar kalsiyum ve kreatinin
Antiepileptik ilaç düzeyi (eğer olabiliyorsa)
Başlangıç sırasında
Günlük glukoz/gün aşırı
β-hidroksibutirat günlük/gün aşırı

b- Değerler	<1 yaş Stabil olmayan	<1 yaş Stabil	>1 yaş Stabil olmayan	>1 yaş Stabil
Ağırlık	günlük	haftalık	2Xhf.	haftalık
Boy	haftalık	aylık	1X2hf.	1X3 ay
BÇ	1X2 hf.	aylık	-	-
Aldığı/çıkardığı	günlük	günlük	günlük	günlük
Nöbetler	günlük	günlük	günlük	günlük
Kan				
Kan gazları ve osmolarite	günlük	2-3Xhf	günlük	2Xhf.
Na, K, Cl, Ca, Mg, P	günlük	2-3Xhf	günlük	2Xhf.
Bakır	aylık	aylık	aylık	aylık
Tam kan sayımı	bilinmiyor	haftalık	bilinmiyor	haftalık
Albumin	günlük	2xhf	günlük	haftada
Şeker	1x4 saat	2-4X gün	günlük	haftalık
Bil.T/direkt	günlük	2xHf.	günlük	haftalık
Amilaz/lipaz	bilinmiyor	haftalık	bilinmiyor	haftalık
Üre	günlük	günlük	günlük	2xhf.
Kreatinin	günlük	günlük	günlük	2xhf.
Trigliserit	günlük	haftalık	günlük	haftalık
β-hidroksibutirat	günlük	günlük	günlük	günlük
Karnitin serbest/total	bilinmiyor	1X6 ay	bilinmiyor	1X6 ay
Lipid profili	günlük	aylık	bilinmiyor	aylık
Hemoglobin	haftalık	haftalık	haftalık	haftalık
Ferritin	aylık	aylık	bilinmiyor	aylık
Vit A, D, B1, B12	aylık	aylık	aylık	aylık
Folik asid, Zn, Al	1X6-12 ay	1X6-12 ay	1X6-12 ay	1X6-12 ay
Cr, Mn	endikasyon olunca	endikasyon olunca	endikasyon olunca	endikasyon olunca
Selenyum	aylık	1X6 ay	bilinmiyor	1X6 ay
İdrar Na, K	haftalık	aylık	aylık	aylık
İdrar Ca/Cr	haftalık	aylık	haftalık	aylık
İdrar ketonu	günlük	2Xgün	günlük	2Xgün
Osmolarite	haftalık	aylık	aylık	aylık

detaylı bilgi vermeden yalnızca enteral beslenmenin basamak şeklinde verildiğinden söz etmektedir (9,10,28,29). Uluslararası araştırmanın sonuçları geçişin kişisel bazda yapıldığını, çoğu merkezin ketojenik

formüla kullanarak ve %33'ünün orta zincirli trigliserit yağı kullanarak gerçekleştirdiğini göstermektedir (5).

Uluslararası uzman ekiplerin değişik uygulamaları

olsa da en önemli konularda KD-PN uzlaşma önerilerine ulaşılmıştır. İki anımsatmadan sonra ankete verilen yanıt oranının 24/150 (%16) olarak kalmış olması merkezlerin sınırlı deneyime sahip olduğunu göstermektedir. KD-PN'nin güvenli ve etkili olarak uygulanması için öneriler oluşturulmuştur. Tablo 2 bu önerileri özetlemektedir. Bu önerileri güncellemek için daha fazla veri toplanması yararlı olabilir. KD-PN uygulamasında yeni veriler sağlayarak sonraki adımlara geçmenin önemli olduğu düşünülmektedir.

İlk adımlardan biri, KD-PN ile tedavi edilen hastaların olgularını toplayan uluslararası bir kayıt defteri geliştirilmesini düşünmek olabilir. Bu tür bir güncelleme önümüzdeki 5 yıl içinde planlanmaktadır⁽⁵⁾.

Sonuç olarak, hastanın gereksinimi olduğunda KDT'nin parenteral olarak kullanılması yaşam kurtarıcı olabilir. Bu konuyla ilgili daha önce yapılan çalışmalar ve KD-PN klinik uygulama kılavuzundan yararlanarak her olgu özelinde ketojenik diyet tedavisi kişiselleştirilmelidir. KD-PN uygulamasının etkinliğini ve güvenliğini kanıtlamak için prospektif ve kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

Çıkar Çatışması: Yoktur.

Finansal Destek: Yoktur.

Conflict of Interest: None.

Funding: None.

KAYNAKLAR

1. Kossoff E, Zupec-Kania B, Auvin S, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*. 2018;3:175-92. <https://doi.org/10.1002/epi4.12225>
2. Klepper J. GLUT1 deficiency syndrome and ketogenic diet therapies: missing rare but treatable diseases? *Dev Med Child Neurol*. 2015;57:896-7. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12807>
3. Veggiotti P, De Giorgis V. Dietary treatments and new therapeutic perspective in GLUT1 deficiency syndrome. *Curr Treat Options Neurol*. 2014;16:29. <https://doi.org/10.1007/s11940-014-0291-8>
4. Miranda MJ, Turner Z, Magrath G. Alternative diets to the classical ketogenic diet-can we be more liberal? *Epilepsy Res*. 2012;100:278-85. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2012.06.007>
5. Elles van der Louw, Vanessa Aldaz, Jessica Harvey, Marian Roan, Dorine van den Hurk, J Helen Cross, Stéphane Auvin, Review Group. Optimal Clinical Management of Children Receiving Ketogenic Parenteral Nutrition: A Clinical Practice Guide. *Dev Med Child Neurol*. 2020;62(1):48-56. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14306>
6. Chiusolo F, Diamanti A, Bianchi R, et al. From intravenous to enteral ketogenic diet in PICU: a potential treatment strategy for refractory status epilepticus. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016;20:843-7. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.08.004>
7. Dressler A, Haiden N, Trimmel-Schwahofer P, et al. Ketogenic parenteral nutrition in 17 pediatric patients with epilepsy. *Epilepsia Open*. 2018;3:30-9. <https://doi.org/10.1002/epi4.12084>
8. Roan M. Management of long-term ketogenic parenteral nutrition. *Child Obes Nutr*. 2011;3:282-7. <https://doi.org/10.1177/1941406411419021>
9. Jung DE, Kang HC, Lee JS, Lee EJ, Kim HD. Safety and role of ketogenic parenteral nutrition for intractable childhood epilepsy. *Brain Dev*. 2012;34:620-4. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2011.11.008>
10. Strzelczyk A, Reif PS, Bauer S, et al. Intravenous initiation and maintenance of ketogenic diet: proof of concept in super-refractory status epilepticus. *Seizure*. 2013;22:581-3. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.03.007>
11. O'Connor SE, Ream MA, Richardson C, et al. The ketogenic diet for the treatment of pediatric status epilepticus. *Pediatr Neurol*. 2014;50:101-3. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2013.07.020>
12. Nabbout R, Mazzuca M, Hubert P, et al. Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRE). *Epilepsia*. 2010;51:2033-7. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02703.x>
13. Corkins MR, Balint J, editors. The A.S.P.E.N. Pediatric Nutrition Support Core Curriculum, 2nd edn. Silver Spring, MD: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, 2015.
14. Koletzko B. Parenteral nutritional support. In: Koletzko B, Bhatia J, Bhutta ZA, et al. editors. *Pediatric Nutrition in Practice*. 2nd revised edition. Basel: Karger, 2015: 158-6.
15. Joosten K, Embleton N, Yan W, Senterre T, the ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: energy. *Clin Nutr*. 2018;37:2309-14. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.944>
16. Zupec-Kania B, Partikian A, Aldaz V, et al. White Paper. Proceedings of Ketogenic Diet Therapies Symposium, March 2015. Manhattan Beach, CA. The Charlie Foundation for Ketogenic Therapies, 2016.
17. Lin JJ, Lin KL, Chan OW, et al. Intravenous ketogenic diet therapy for treatment of the acute stage of superrefractory status epilepticus in a pediatric patient. *Pediatr Neurol*. 2015;52:442-5. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.12.008>
18. Mehta NM, Skillman HE, Irving SY, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the pediatric critically ill patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2017;41:706-42. <https://doi.org/10.1177/0148607117711387>
19. van Goudoever JB, Carnielli V, Darmaun D, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: amino acids. *Clin Nutr*. 2018;37:2315-23. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.945>

20. Lapillonne A, Fidler Mis N, Goulet O, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: lipids. *Clin Nutr.* 2018;37:2324-36.
<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.946>
21. Bronsky J, Campoy C, Braegger C; ESPGHAN/ ESPEN/ESPR/ CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/ CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: vitamins. *Clin Nutr.* 2018;37:2366-78.
<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.951>
22. Mihatsch W, Fewtrell M, Goulet O, et al. ESPGHAN/ ESPEN/ ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: calcium, phosphorus and magnesium. *Clin Nutr.* 2018;37:2360-5.
<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.950>
23. Livingstone C. Zinc: physiology, deficiency, and parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract.* 2015;30:371-82.
<https://doi.org/10.1177/0884533615570376>
24. Fizez T, Kerklaan D, Mesotten D, Verbruggen S, Joosten K, Van den Berghe G. Evidence for the use of parenteral nutrition in the pediatric intensive care unit. *Clin Nutr.* 2017;36:218-23.
<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.11.004>
25. Hartman C, Shamir R, Simchowit V, et al. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: complications. *Clin Nutr.* 2018;37:2318-29.
<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.956>
26. Soysal E, Gries H, Wray C. Pediatric patients on ketogenic diet undergoing general anesthesia-a medical record review. *J Clin Anesth.* 2016;35:170-5.
<https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2016.04.010>
27. Puntis JWL, Hojsak I, Ksiazek J. ESPGHAN/ESPEN/ ESPR/ CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: organisational aspects. *Clin Nutr.* 2018;37:2392-400.
<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.953>
28. Chiusolo F, Diamanti A, Bianchi R, et al. From intravenous to enteral ketogenic diet in PICU: a potential treatment strategy for refractory status epilepticus. *Eur J Paediatr Neurol.* 2016;20:843-7.
<https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.08.004>
29. Appavu B, Vanatta L, Condie J, Kerrigan JF, Jarrar R. Ketogenic diet treatment for pediatric super-refractory status epilepticus. *Seizure.* 2016;41:62-5.
<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.07.006>