

İlaca Dirençli Epilepsisi Olan Çocuklarda Farmakolojik Olmayan Alternatif Tedavi Yaklaşımları: Vagus Sinir Stimülasyonu ve Ketojenik Diyet

Non-pharmacologic Therapeutic Alternatives for Children with Pharmacoresistant Epilepsy: Vagus Nerve Stimulation and Ketogenic Diet

Sibel K. VELİOĞLU

Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Trabzon

Özet

Epilepsili hastaların yaklaşık %20-30'unda ilaca dirençli epilepsi gelişmektedir. Bu grupta alternatif veya farmakolojik olmayan tedavi yaklaşımları olan vagus sinir stimülasyonu (VSS) ve ketojenik diyet (KD) etkin olabilecek yöntemler olarak göz önüne alınmalıdır. Rezektif cerrahiye uygun olmayan antiepileptik ilaç (AEİ) tedavisine dirençli nöbetleri olan çocuk ve gençler, ek tedavi olarak VSS ve KD yöntemlerinin uygunluğu yönünde değerlendirilmek üzere ileri çocuk epilepsi merkezlerine gönderilebilirler. Ancak uygun yöntemlenmiş çalışmaların eksikliği, kullanımlarını sınırlayabilmektedir. VSS, tüm yaş grubu çocuklar için iyi tolere edilen ve etkin bir tedavidir. Çeşitli açık etiketli çalışmalar, etkinliğinin uzun dönemde de devam ettiği yönünde bilgiler vermektedir. VSS'nin implantasyon ile ilişkili komplikasyonları, kesi yeri enfeksiyonu, kaburga kırıkları ve geçici sol vokal kord paralizisi olup, uyku apnesi, kardiyak ileti bozukluğu ve astımı olanlarda dikkatli olunması önerilmektedir. Bu tedavi yönteminin özellikle yararlı bulunduğu durumlar drop atakların tedavisi, status epileptikusa bağlı hastanede kalma sürelerinde, nöbetlerin süre ve şiddetinde azalma olarak özetlenebilir. KD, ilaca dirençli epilepsisi olan çocuklarda ek tedavi olarak kullanılmakta olan, 4:1 oranında yağdan zengin, karbonhidrat ve proteinden düşük içerikli özel bir diyettir. Yeni çalışmaların sonuçları KD'nin çocuklardaki etkinliğinin yeni bir antiepileptik ilaca geçme ile benzer olduğunu göstermektedir. Kullanımı kolay olmayan KD'in bildirilen yan etkileri, kabızlık, asidoz, hiperkolesterolemi, böbrek taşı ve açlıktır. Atkins diyeti ve düşük glisemik indeks (LGI) tedavileri gibi kullanımı daha kolay olan diyet yaklaşımları ortaya çıkmakta olup, yenilerinin hazırlanması da olası gözükmektedir.

Anahtar sözcükler: İlaca dirençli epilepsi; ketojenik diyet; vagus sinir stimülasyonu.

Summary

Approximately 20%-30% of individuals who develop epilepsy will develop medically refractory epilepsy. For this population, "alternative" or nonpharmacologic treatments such as vagus nerve stimulation (VNS) and ketogenic diet (KD) can be highly efficacious and should be seriously considered. Children and young people with medically-resistant epilepsy and poor candidates for epilepsy surgery may be referred to a tertiary paediatric epilepsy specialist for consideration of introducing VNS or KD. Information on the availability of VNS and KD in children is limited yet, due to the lack of suitably designed clinical studies in this population. VNS, is well-tolerated and effective as add-on therapy for refractory seizures in children. There has been no indication of reduction of effectiveness in long-term, open studies. Complications associated with implantation includes infection at the incision site, rib fractures and transient paralysis of the left vocal cord. Special caution is advised for children with pre-existing sleep apnea, cardiac conduction disorders, and asthma. Decreased seizure severity and recovery time, abolition of daytime drop attacks, and reduced hospitalization due to SE have improved patients' quality of life. KD, with a nonfat-to-fat ratio of 1:4 is a nonpharmacologic treatment for children with intractable epilepsy. Recent reports suggest that the benefit of KD is equivalent to any of the new anticonvulsant medications. The KD is difficult to maintain and has common side effects as constipation, acidosis, hypercholesterolemia, kidney stones, and hunger. It seems possible to design a therapy that is less rigorous and intrusive than the current KD, and promising alternative dietary approaches such as the Atkins and Low-glycemic-index (LGI) diet are emerging.

Key words: Pharmacoresistant epilepsy; ketogenic diet; vagus nerve stimulation.



Epilepsili hastaların yaklaşık %30'unda nöbetler ilaca dirençlidirler. Hastalarda kullanılan antiepileptik ilaçlar (AEİ) tedavi dozunda dahi istenmeyen yan etkilere yol açabilirler. Nöbetleri tıbbi tedaviye dirençli hasta grubunun bir kısmı cerrahi girişimlerden fayda görmektedir. Ancak epilepsi cerrahisi için uygun olmayan hastalarda KD veya VSS başvuru alan alternatif tedavi yöntemleridir.^[1-3]

Çocukluk çağı epilepsilerinde KD ve VSS yöntemlerinin bir tedavi seçeneği olarak kullanılması için medikal tedaviye dirençli epilepsi tanısının konulması gerekir. Bu tedavi yöntemlerinin planlanması aşamasında, hastanın tedavi için uygun aday olup olmadığı değerlendirme aşamaları, tedavi öncesi tetkikler ve tedavi uygulamaları ileri pediatrik epilepsi merkezlerince yapılmalıdır.

Vagal Sinir Stimülasyonu

VSS, dirençli epilepside kullanılan ilk elektrostimülasyon yöntemi olan palyatif bir tedavidir. Rezektif cerrahiye aday olmayan ve ilaca dirençli fokal (sekonder jeneralizasyon olsun ya da olmasın) veya jeneralize nöbetleri devam eden çocuklarda nöbet sıklığını azaltmaya yönelik ek tedavi olarak endikedir.^[1,2,4-6] Amerikan gıda ve ilaç kurumu (FDA) 1997 yılında 12 yaş üzeri çocuklar için ek tedavi olarak VSS'yi uygun görmüştür. O zamandan günümüze yapılan çalışmaların çoğu, VSS'nin klinik etkinliğini erişkin hastalarda değerlendirmiştir. Ancak son yıllarda daha küçük yaş gruplarında da uygulanmasını destekler deneyimler cesaret verici olmaktadır.^[4-7] Son yıllardaki bir çok çalışma düşük mortalite ve morbidite oranları ile birlikte erişkinde olduğu gibi çocuklarda da benzer cevaplara yol açtığını göstermektedir.^[8-10] Çocuk yaş gurubunda AEİ'lerin ve nöbetlerin, nörogelişim üzerine olumsuz etkilerinin uzun süreli olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu açıdan da bakıldığında VSS, AEİ 'lerin aksine çocuklarda ek olumlu etkilere yol açabildiği ve kognisyonu negatif etkilemediği düşünülmektedir.^[8-10] Ancak VSS'nin, konusunda özelleşmiş bir merkezde, pediatrik epilepsi uzmanlarından oluşan bir ekip tarafından değerlendirildikten sonra uygulanması gerekliliği önemle vurgulanmaktadır.

VSS, implante jeneratör ve sarmal elektrodların sol vagus sinirini devamlı veya aralıklı olarak uarması temelinde işlev görmektedir. Uyarıcı bir batarya, sol göğüs kafesi üst kısmı altına yerleştirilir. Bir kablo cilt altından geçirilerek boyunda sol vagus sinirine bağlanır. Uyarı parametreleri (uyaran genişliği ve frekansı, akım şiddeti, açılıp/kapanma

siklus), programlanmış bir uyarı sihirbazı aracılığı ile jeneratöre yüklenir. Hasta veya yakınları ek uyarıcı veya aralıklı inhibitör uyarıcı verebilirler. Bataryanın ömrü 8-10 yıldır ve lokal anestezi altında yerleştirilebilir. Tipik tedavi uygulaması, gün ve gece boyunca her 5 dakikada bir 30 sn aralıklı uyarıcı verme şeklindedir. VSS'nin nöbetler üzerine nasıl etkili olduğuna dair mekanizma henüz açıklığa kavuşturulamamıştır. Olası mekanizma olarak, vagus sinirinin uyarılmasının boşalıkların senkronizasyonunu bozması ve elektroensefalografide (EEG) anormal diken- dalgaları azaltması şeklinde olduğu öne sürülmektedir. Olası hedef bölgenin ise talamus, hipokampus, amigdala ve neokorteks gibi epileptogenezle ilgili olan çeşitli ön beyin ve beyin sapı alanları olduğu sanılmaktadır.

Amerikan Nöroloji Akademisi'nin (AAN) Kılavuz Geliştirme Alt-komitesi, 2013 yılında çocuklarda VSS'nin etkinliğini kanıta-dayalı olarak değerlendirmiştir.^[4] Komite, çocukluk çağı epilepsilerinde VSS'nin uzun süreli kullanımdaki etkinliğine dair az sayıda yeni çalışma olduğunu vurgulamaktadır. Bu kanıtlar, AAN Kılavuz Metodolojisi kullanılarak değerlendirilmiştir. Kanıta dayalı bu değerlendirmede, 14 tane sınıf III çalışma sonuçlarına göre nöbet sıklığının %50 azaldığı saptanmakta, ancak çalışmalardaki verilerin istatistik açıdan anlamlı heterojenite gösterdiği vurgulanmaktadır. Sonuç olarak, bu kılavuzda dirençli fokal veya jeneralize epilepsili çocuklarda ve Lennox Gestaut Sendromundaki nöbetlerde VSS'nin uygulanabileceğini, ancak çocukların implantasyon sonrası enfeksiyon açısından yakın takibini önermektedir (Kanıt düzeyi C).^[4] Komitenin bu klavuzdaki önerileri genellikle 12 yaş ve üzeri çocukları içeren çalışmalara dayanmakta, ama, 12 yaş altındaki çocukları kapsayan uzun dönem takipli çalışmalarda da sonuçlar çok farklı görünmemektedir (VSS uygulanma yaşı, takip süresi ve nöbet sıklığındaki azalma sırası ile 5-16 yaş, 1,5- 8,5 yıl ve \geq 50).^[5-7] Uzun dönem takipli çalışmalarda VSS 'nin, nöbet sıklığı yanında hastaların sakatlık oranlarındaki azalma, status epileptikus nedeni ile hastanede yatış süreleri, uygulandığı yıllar içerisindeki nöbet sıklığında giderek kümülatif azalma gibi değişkenler üzerine olumlu etkileri vurgulanmaktadır.^[5,11] VSS'nin çocukluk çağı epilepsilerindeki uzun dönem sonuçlarını gösteren ülkemizden bir çalışmanın sonuçları, takip süresi arttıkça nöbet sıklığının 12 yaş ve altı ve üstü çocuklarda yaş farkı olmaksızın azaldığı şeklindedir.^[11] Bazı çocukluk çağı serilerinde, VSS'nin nöbet sıklığının üzerine olan etkisinden bağımsız olarak yaşam kalitesindeki düzelmelere de dikkat çekilmektedir.^[4-7]

Ketojenik Diyet

KD, 1920'lerden beri çeşitli kohort çalışmalarla olası etkinliği vurgulanan bir tedavi yöntemidir. AEİ'lerin pratiğimize hızla girmesine paralel olarak kullanımı çok daha kısıtlı olmakla birlikte, son 15 yıldır KD tedavisinin ivme kazandığını görmekteyiz. Ancak, bu çalışmalara bakıldığında KD'nin çocuk ve adolesanlardaki etkinliğini gösteren yeterli sayıda güvenilir çalışma olmadığı görülmektedir. Bugüne kadar yapılan sistematik gözden geçirme ve meta analiz çalışmalarının sınıf 3 ve sınıf 4 düzeyinde olduğu görülmektedir.^[3]

Antikonvülzan etkisi tam olarak anlaşılammakla birlikte, KD'nin etkisini organizmada keton artımına yol açarak ve olası antiinflamatuar etkinliği aracılığı ile yaptığı düşünülmektedir.^[12,13] Yenidoğan döneminden, erişkinliğe kadar kullanılabilmeyle birlikte, etkinliğinin çocuklarda daha başarılı olmasının sebebi, ketonların bu yaş grubunda çok daha hızlı üretilip kullanılmasına ve tedaviye olan uyumda daha az problem yaşanmasına bağlanmaktadır. Uluslararası epilepsi tedavi kılavuzları, ketojenik diyetin ilaca dirençli epilepsisi olan çocuklarda ek tedavi olarak önerilebileceğini, tedaviye başlamadan önce hastanın laboratuvar yöntemleri ile iyi araştırılması, endikasyonun doğru konulması, özellikle cerrahi olarak tedavi edilebilecek bir sendromun dışlanması gerektiğine ve en önemlisi, endikasyon kararının epilepsi merkezlerindeki uzmanlarca verilmesi gerekliliğine dikkat çekmektedirler.^[1,2,14]

Genel kabul, KD'yi mevcut AEİ tedavisine eklemek şeklindedir. Orijinal KD, yüksek yağ ve düşük karbonhidrat diyeti şeklindedir. Son yıllarda Almanya'da ulusal düzeyde önerilmiş olanın haricinde, günümüze kadar henüz uluslararası kabul edilmiş bir özgün diyet protokolü yoktur.^[14,15] Klasik KD, diyetteki yağ gramının protein ve karbonhidrat toplam gramına oranı ile hesaplanır. En sıklıkla kullanılan oran, 4 g yağa karşılık 1 g protein+karbonhidrat şeklindedir (4:1). Bu formül, enerjinin %90'unun yağlardan gelmesine karşın %10'unun protein ve karbonhidratların toplamından oluşturulması temeline dayanmaktadır. Diyetin kısıtlanması ve bazı erken ya da geç yan etkileri, kullanımında zorluklara yol açabilmektedir. Erken yan etkileri diyet başlangıcının ilk birkaç günü veya ilk bir ayı içinde, geç yan etkileri ise birkaç ayından sonra ortaya çıkmaktadır. En sık görülen erken yan etkiler bulantı, kusma, diyare ve kabızlık gibi gastrointestinal belirtiler olup, gastrit ve yağ intoleransına da yol açabilirler. Erken komplikasyonlar arasında aspirasyona bağlı lipoid pnömoni, hepatit, akut pankreatit ve inatçı metabolik asidoz sayılabilir. Geç başlayan yan etkiler arasında, osteopeni, renal taş, kardiyomiyopati, sekonder hipokarnitinemi ve demir eksikliği sayılabilir. Kullanım kolaylığı daha fazla ve yan etki profilleri daha az olan ketojenik diyetlerin (Modifiye Atkins Diyeti (MAD), Düşük Glisemik İndeks Diyeti (Low-glycemic-index diet (LGID) ve Poliansature yağ asitlerinden (polyunsaturated fatty acids (PUFAs) zengin diyet) geliştirilmeleri halen devam etmektedir.^[16-18]

Tablo 1. Ketojenik diyetin özellikle faydalı ya da kontrendike olduğu düşünülen sendrom ve durumlar^{r[14]}

Kullanımında özellikle faydalı olduğu kabul edilen	Kullanımının kontrendike olduğu kabul edilen
<p>Olasılıkla Faydalı</p> <ul style="list-style-type: none"> Glukoz transport protein 1 (GLUT-1) Eksikliği Piruvat dehidrogenaz eksikliği (PDHD) Miyoklonik-astatik epilepsi (Doose sendromu) Tuberoz skleroz kompleksi Rett sendromu Yenidoğanın şiddetli miyoklonik epilepsisi (Dravet syndrome) İnfanıl spazmlar Sadece mama ile beslenen çocuklar (yeni doğan veya enteral beslenen hastalar) <p>Faydalı olabileceği düşünülen</p> <ul style="list-style-type: none"> Bazı mitokondrial hastalıklar Glikojenez tip V Landau-Kleffner sendromu Lafora cismi hastalığı Subakut sklerozan panensefalit (SSPE) 	<p>Kesin kontrendike</p> <ul style="list-style-type: none"> Karnitin eksikliği (primer) Karnitin palmitoiltransferaz (CPT) I veya II eksikliği Karnitin translokaz eksikliği β-oksidasyon defektleri Orta-zincirli açıl dehidrogenaz eksikliği (MCAD) Uzun-zincirli açıl dehidrogenaz eksikliği (LCAD) Kısa-zincirli açıl dehidrogenaz eksikliği (SCAD) Uzun-zincirli 3-hidroksiaçil-CoA eksikliği Orta-zincirli 3-hidroksiaçil-CoA eksikliği Piruvat karboksilaz eksikliği <p>Porfiri</p> <p>Göreceli</p> <ul style="list-style-type: none"> Uygun beslenmeyi sürdürme yetersizliği Nörogörüntüleme veya video EEG ile saptanan cerrahi odak Aile veya bakıcı uyumsuzluğu

KD ile medikal tedaviyi karşılaştıran kontrollü bir çalışma yoktur. Sekiz'i retrospektif 11 kontrolsüz çalışmanın değerlendirildiği sistematik bir derlemede, %90'dan fazla nöbetsiz kalma oranları %15-31, %50'den fazla nöbet azalması oranları da %55 olarak bildirmektedir.^[19] Bu derleme, dirençli çocukluk çağı epilepsilerinde her ne kadar klinik olarak anlamlı iyileşmeyi vurgulasa da, kontrollü çalışmaların olmadığına dikkat çekmektedir. Sistematik derlemeleri içeren 2004 ve 2006 yıllarındaki güncelleme çalışmaları, KD'nin epilepside kullanımının geçerliliğini destekler güvenilir kanıtın olmadığını bildirmekte, farklı nöbet tiplerindeki ve uzun dönemdeki etkinliği ile tedaviyi bırakmaya yol açan nedenlere yönelik ileri çalışmalar yapılması gerekliliğine dikkat çekmektedirler.^[20-22] Son çalışmalarda, diyetin infantil spazmlarda, şiddetli miyoklonik epilepside ve tuberozskleroz kompleksinde özellikle etkin olduğu vurgulanmakta, pediatrik status olgularında da etkinliğine dikkat çeken olgu sunumları bildirilmektedir.^[23-27] Az sayıdaki çalışmalar da, çocuklarda epilepsinin erken dönemlerinde de KD'ye başvurulabileceği konusunda öneriler getirmekte, özellikle iki beyin enerji metabolizma bozukluğu hastalığı olan GLUT 1 Eksikliği Sendromu ve Piruvat Dehidrogenaz Eksikliği'nde (PDHD) erken evrelerde başlanılmasının faydalarından bahsedilmektedir.^[28-30] Kullanımında özellikle fayda görülen ya da kontrendike bulunan sendrom ve durumlar Tablo 1'de görülmektedir.^[14] Ayrıca KD'in semptomatik jeneralize ve fokal epilepsilerdeki etkinliği arasında bir fark olmadığı da bildirilmektedir.^[3,14,31]

Uluslararası Ketojenik Diyet Çalışma Gurubu 2009 yılında yayınladıkları raporda, son yıllarda yapılmış sınıf 1 düzeyindeki bir çalışma ve randomize kontrollü bir diğer çalışmanın da sonuçlarını göz önüne alarak çocuklarda ilaca dirençli nöbetlerde, KD'in nöbet sıklığını azaltmada mevcut tedaviye devam etmeye oranla daha üstün olduğu ya da yeni bir AEİ tedavisine geçme ile etkinlik açısından eşdeğerde olduğuna dikkat çekmektedir.^[14,31,32]

Kaynaklar

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care (update). (Clinical guideline 137.) 2012. <http://guidance.nice.org.uk/CG137>.
2. Nunes VD, Sawyer L, Neilson J, Sarri G, Cross JH. Diagnosis and management of the epilepsies in adults and children: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2012;344:e281. [CrossRef](#)
3. Cross JH, Neal EG. The ketogenic diet—update on recent clinical trials. *Epilepsia* 2008;49 Suppl 8:6-10. [CrossRef](#)
4. Morris GL 3rd, Gloss D, Buchhalter J, Mack KJ, Nickels K, Harden C. Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2013;81(16):1453-9. [CrossRef](#)
5. Shahwan A, Bailey C, Maxiner W, Harvey AS. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in children: More to VNS than seizure frequency reduction. *Epilepsia* 2009;50(5):1220-8. [CrossRef](#)
6. Elliott RE, Rodgers SD, Bassani L, Morsi A, Geller EB, Carlson C, et al. Vagus nerve stimulation for children with treatment-resistant epilepsy: a consecutive series of 141 cases. *J Neurosurg Pediatr* 2011;7:491-500.
7. Elliott RE, Morsi A, Tanweer O, Grobelny B, Geller E, Carlson C, Devinsky O, Doyle WK. Efficacy of vagus nerve stimulation over time: review of 65 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy treated with VNS > 10 years. *Epilepsy Behav* 2011;20(3):478-83. [CrossRef](#)
8. Helmers SL, Duh MS, Guérin A, Sarda SP, Samuelson TM, Bunker MT, et al. Clinical outcomes, quality of life, and costs associated with implantation of vagus nerve stimulation therapy in pediatric patients with drug-resistant epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2012;16(5):449-58. [CrossRef](#)
9. Hauptman JS, Mathern GW. Vagal nerve stimulation for pharmacoresistant epilepsy in children. *Surg Neurol Int* 2012;3(Suppl 4):S269-74. [CrossRef](#)
10. Klinkenberg S, van den Bosch CN, Majoie HJ, Aalbers MW, Leenen L, Hendriksen J, et al. Behavioural and cognitive effects during vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy - a randomized controlled trial. *Eur J Paediatr Neurol* 2013;17(1):82-90. [CrossRef](#)
11. Arhan E, Serdaroglu A, Kurt G, Bilir E, Durdağ E, Erdem A, et al. The efficacy of vagal nerve stimulation in children with pharmacoresistant epilepsy: practical experience at a Turkish tertiary referral center. *Eur J Paediatr Neurol* 2010;14(4):334-9.
12. Jeong EA, Jeon BT, Shin HJ, Kim N, Lee DH, Kim HJ, et al. Ketogenic diet-induced peroxisome proliferator-activated receptor-γ activation decreases neuroinflammation in the mouse hippocampus after kainic acid-induced seizures. *Exp Neurol* 2011;232(2):195-202. [CrossRef](#)
13. Wilder RM. The effects of ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clinic Proc* 1921; 2:307-8.
14. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia* 2009;50(2):304-17. [CrossRef](#)
15. Klepper J, Leiendecker B, Riemann E, Baumeister FA. The ketogenic diet in German-speaking countries: update 2003. [Article

- in German] *Klin Padiatr* 2004;216(5):277-85. [Abstract] [CrossRef](#)
16. Miranda MJ, Turner Z, Magrath G. Alternative diets to the classical ketogenic diet--can we be more liberal? *Epilepsy Res* 2012;100(3):278-85. [CrossRef](#)
 17. Neal EG, Zupec-Kania B, Pfeifer HH. Carnitine, nutritional supplementation and discontinuation of ketogenic diet therapies. *Epilepsy Res* 2012;100(3):267-71. [CrossRef](#)
 18. Yoon JR, Kim HD, Kang HC. Lower fat and better quality diet therapy for children with pharmacoresistant epilepsy. *Korean J Padiatr* 2013;56(8):327-331. [CrossRef](#)
 19. Lefevre F, Aronson N. Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: A systematic review of efficacy. *Pediatrics* 2000;105(4):E46. [CrossRef](#)
 20. Levy R, Cooper P. Ketogenic diet for epilepsy (Cochrane review). In: *The Cochrane library*, Issue 3. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd.; 2004.
 21. Keene DL. A systematic review of the use of the ketogenic diet in childhood epilepsy. *Pediatr Neurol* 2006;35(1):1-5. [CrossRef](#)
 22. Henderson CB, Filloux FM, Alder SC, Lyon JL, Caplin DA. Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: meta-analysis. *J Child Neurol* 2006;21(3):193-8.
 23. Kossoff EH, Pyzik PL, McGrogan JR, Vining EP, Freeman JM. Efficacy of the ketogenic diet for infantile spasms. *Pediatrics* 2002;109(5):780-3. [CrossRef](#)
 24. Caraballo RH, Cersósimo RO, Sakr D, Cresta A, Escobal N, Fejerman N. Ketogenic diet in patients with Dravet syndrome. *Epilepsia* 2005;46(9):1539-44. [CrossRef](#)
 25. Kossoff EH, Thiele EA, Pfeifer HH, McGrogan JR, Freeman JM. Tuberous sclerosis complex and the ketogenic diet. *Epilepsia* 2005;46(10):1684-6. [CrossRef](#)
 26. Nam SH, Lee BL, Lee CG, Yu HJ, Joo EY, Lee J, et al. The role of ketogenic diet in the treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsia* 2011;52(11):e181-4. [CrossRef](#)
 27. O'Connor SE, Richardson C, Trescher WH, Byler DL, Sather JD, Michael EH, et al. The ketogenic diet for the treatment of pediatric status epilepticus. *Pediatr Neurol* 2014;50(1):101-3. [CrossRef](#)
 28. Ito S, Oguni H. Ketogenic diet for intractable childhood epilepsy; as an early option as well as a last resort. [Article in Japanese] *Brain Nerve* 2011;63(4):393-400. [Abstract]
 29. Klepper J, Leiendecker B. GLUT1 deficiency syndrome-2007 update. *Dev Med Child Neurol* 2007;49(9):707-16. [CrossRef](#)
 30. Wexler ID, Hemalatha SG, McConnell J, Buist NR, Dahl HH, Berry SA, et al. Outcome of pyruvate dehydrogenase deficiency treated with ketogenic diets. Studies in patients with identical mutations. *Neurology* 1997;49(6):1655-61. [CrossRef](#)
 31. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, Lawson MS, Edwards N, Fitzsimmons G, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7(6):500-6. [CrossRef](#)
 32. Henderson CB, Filloux FM, Alder SC, Lyon JL, Caplin DA. Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: meta-analysis. *J Child Neurol* 2006;21(3):193-8.