

Efektivitas Diet Ketogenik dalam Penurunan Frekuensi Kejang pada Anak Dengan Epilepsi Resisten Obat

Claraiva Mayung

Puskesmas Oemeu, Kabupaten Timor Tengah Utara, Provinsi Nusa Tenggara Timur

Email: claraclaraiva@gmail.com

Abstract. *More than 30% of epilepsy patients do not achieve seizure control with antiepileptic drugs (OAE) and are referred to as drug-resistant epilepsy. OAE also causes various side effects so other types of therapy are considered. The ketogenic diet, which is a high-fat and low-carbohydrate diet, is a dietary therapy that has been known for a long time to treat epilepsy. Currently there are also known variations of the classic ketogenic diet, such as the modified Atkins diet (MAD). Literature collection was conducted through the PubMed, ScienceDirect, and Cochrane databases using the following keywords: “drug resistant epilepsy”, “refractory epilepsy”, “ketogenic diet”, and “seizure frequency”. The articles used are those published from January 2020 to December 2022. After screening and article selection, 11 articles were obtained (4 systematic reviews and meta-analyses, 4 retrospective cohorts, 2 randomized controlled clinical trials, and 1 prospective cohort). After ketogenic diet therapy, the proportion of children with reduced seizure frequency (RFK) $\geq 50\%$ varied between 45-80% and the proportion of children free of seizures was between 7-35%. One meta-analysis found that compared to classical DK (4:1), MAD (1:1 to 2:1) was slightly less effective in producing RFK $\geq 50\%$ (RR=0.63 [0.79-0.83]), but equally effective in producing RFK $\geq 90\%$ (RR=0.73 [0.49-1.10]) and seizure-free (RR=0.83 [0.49-1.41]). The ketogenic diet, regardless of variation, is effective in reducing seizure frequency in children with drug-resistant epilepsy.*

Keywords: *Children, ketogenic diet, drug resistant epilepsy, modified Atkins diet, seizure frequency*

Abstrak. Lebih dari 30% pasien epilepsi tidak mencapai kontrol kejang dengan obat antiepilepsi (OAE) dan disebut sebagai epilepsi resisten obat. OAE juga menyebabkan berbagai efek samping sehingga dipertimbangkan jenis terapi lain. Diet ketogenik, yakni diet tinggi lemak dan rendah karbohidrat, adalah salah satu terapi diet yang sudah dikenal sejak dahulu untuk terapi epilepsi. Saat ini juga sudah dikenal berbagai variasi diet ketogenik klasik, seperti modified Atkins diet (MAD). Pengumpulan literatur dilakukan melalui database PubMed, ScienceDirect, dan Cochrane menggunakan kata kunci berikut: “drug resistant epilepsy”, “refractory epilepsy”, “ketogenic diet”, dan “seizure frequency”. Artikel yang digunakan yaitu yang dipublikasi sejak Januari 2020 s.d. Desember 2022. Setelah melalui skrining dan seleksi artikel, didapatkan 11 artikel (4 tinjauan sistematis dan meta-analisis, 4 kohort retrospektif, 2 uji klinik terkontrol acak, dan 1 kohort prospektif). Setelah terapi diet ketogenik, didapatkan proporsi anak dengan reduksi frekuensi kejang (RFK) $\geq 50\%$ bervariasi antara 45—80% dan proporsi anak bebas kejang antara 7—35%. Satu meta-analisis menemukan bahwa dibandingkan DK klasik (4:1), MAD (1:1 s.d. 2:1) sedikit kurang efektif dalam menghasilkan RFK $\geq 50\%$ (RR=0,63 [0,79-0,83]), tetapi sama efektif dalam menghasilkan RFK $\geq 90\%$ (RR=0,73 [0,49-1,10]) dan bebas kejang (RR=0,83 [0,49-1,41]). Diet ketogenik, apapun variasinya, efektif dalam menurunkan frekuensi kejang pada anak dengan epilepsi resisten obat.

Kata kunci: Anak, diet ketogenik, epilepsi resisten obat, *modified Atkins diet*, frekuensi kejang

LATAR BELAKANG

Epilepsi adalah gangguan neurologis yang memiliki karakteristik adanya predisposisi yang menetap terhadap terjadinya kejang epileptik. Epilepsi menyerang sekitar 0,5—1% anak-anak (Aaberg et al., 2017). Insidensi epilepsi ditemukan terbesar pada dua tahun pertama kehidupan (56—88/100.000 anak per tahun), yang mana merupakan kelompok usia yang paling berisiko terhadap gangguan perkembangan neurologis pada masa yang akan datang (Eltze et al., 2013). Menurut International League Against Epilepsy (ILAE), definisi epilepsi resisten obat adalah, “kegagalan percobaan penggunaan dua obat antiepilepsi yang dipilih dengan sesuai dan dapat ditoleransi (baik sebagai monoterapi maupun kombinasi) untuk mencapai kebebasan dari kejang yang berkelanjutan (Kwan & Brodie, 2010).”

Terdapat banyak kemungkinan etiologi yang berhubungan dengan kejadian epilepsi resisten obat, terutama gangguan neurologis dari berbagai spektrum, mulai dari gangguan kongenital, didapat, dan abnormalitas perkembangan structural. Selain itu, epilepsi juga dapat disebabkan oleh gangguan metabolik, proses inflamasi serta infeksi, dan perubahan genetic (Gonzalez-Giraldo & Sullivan, 2020). Lebih dari 30% pasien epilepsi tidak dapat mencapai kontrol kejang dengan obat antiepilepsi (OAE) yang ada saat ini (Kwan et al., 2010). Ditambah lagi, OAE menyebabkan berbagai efek samping yang cukup signifikan yang memengaruhi kualitas hidup pasien (Schmidt, 2009). Oleh karena itu, berbagai opsi terapi selain OAE dipertimbangkan pada pasien epilepsi resisten obat, seperti pembedahan, stimulasi nervus vagus, *deep brain stimulation* (DBS) dan *responsive neurostimulation* (RNS), hingga terapi diet (Gonzalez-Giraldo & Sullivan, 2020).

Terapi diet telah dilaporkan efektif dan aman serta dapat dilakukan bersamaan dengan terapi lainnya (Kossoff et al., 2018). Diet ketogenik (DK) klasik adalah diet tinggi lemak, cukup protein, dan rendah karbohidrat. Diet ketogenik klasik memiliki rasio ketogenik 3-4:1, artinya untuk setiap 3-4 g lemak, terdapat 1 g karbohidrat dan protein. Diet ini telah diterapkan sebagai terapi epilepsi resisten obat sejak 1 abad yang lalu. Diet ketogenik memicu perubahan metabolik seperti saat periode puasa. Dalam beberapa jam setelah dimulainya diet, terjadi perubahan signifikan pada kadar plasma asam lemak bebas, insulin, glukosa, dan badan keton. Produksi badan keton oleh liver menjadi pengganti glukosa untuk digunakan sebagai bahan bakar energi tubuh. Selain itu, pada otak yang tengah berkembang, badan keton juga berperan

sebagai pembentuk biosintesis membran sel dan lipid (Bough & Rho, 2007). Di samping diet ketogenik klasik, terdapat beberapa variasi diet ketogenik lain dengan prinsip serupa, contohnya *modified Atkins diet* (MAD) yang tergolong lebih baru. Rasio ketogenik MAD sekitar 1-2:1, artinya untuk setiap 1-2 g lemak, terdapat 1 g karbohidrat dan protein. MAD tidak seketat diet ketogenik klasik sehingga lebih disukai pada populasi remaja (Rezaei et al., 2019).

Mengingat pentingnya peran terapi nonfarmakologis pada epilepsi resisten obat, tinjauan literatur ini akan mengumpulkan bukti-bukti terbaru mengenai efektivitas diet ketogenik dalam menurunkan frekuensi kejang pada anak dengan epilepsi resisten obat.

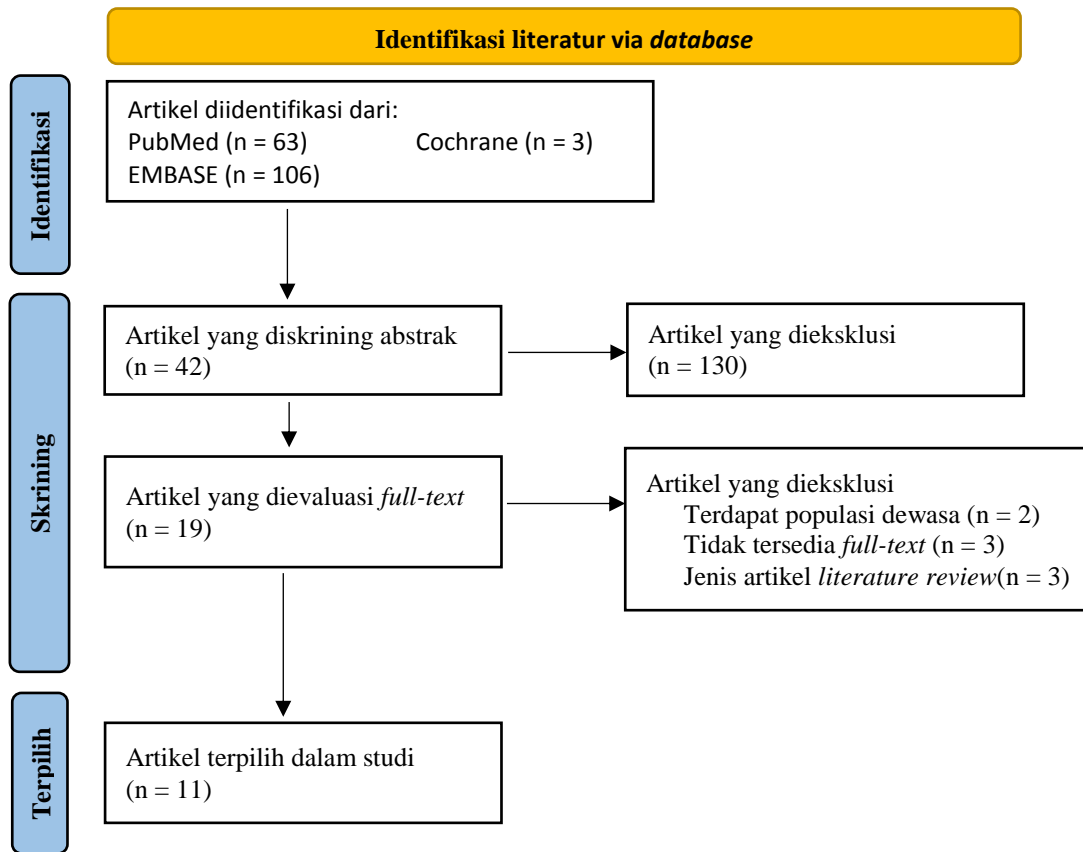
METODE PENELITIAN

Pengumpulan literatur dilakukan melalui database PubMed, ScienceDirect, dan Cochrane menggunakan kata kunci berikut: “drug resistant epilepsy”; “refractory epilepsy”; “ketogenic diet”; dan “seizure frequency”. Pencarian secara lanjut dilakukan menggunakan MeSH Terms berikut: *drug resistant epilepsy; diet, ketogenic; seizures [epidemiology]; dan epidemiology*. Artikel yang digunakan adalah artikel yang dipublikasi sejak 1 Januari 2020 s.d. 1 Desember 2022.

Kriteria inklusi pemilihan artikel dalam tinjauan literatur ini antara lain jenis studi studi kasus kontrol, seri kasus, laporan kasus, studi kohort observasional, uji kontrol acak, tinjauan sistematis, dan meta-analisis; populasi anak (usia <18 tahun) dengan epilepsi resisten obat; artikel berbahasa Inggris; dan waktu publikasi sejak 1 Januari 2020 s.d. 1 Desember 2022. Kriteria eksklusi dalam tinjauan literatur ini yaitu terdapat populasi dewasa pada studi dan tidak tersedia artikel *full-text*. Kualitas dan risiko bias literatur yang terpilih tidak dinilai dalam studi ini.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan penelusuran artikel dari 3 *database*, ditemukan 171 artikel. Setelah melalui proses skrining dan seleksi artikel berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, didapatkan 11 artikel terpilih untuk analisis lebih lanjut (Gambar 1).



Gambar 1. Alur PRISMA untuk seleksi artikel.

Secara keseluruhan, didapatkan 11 artikel dengan rincian 4 tinjauan sistematis dan meta-analisis, 4 kohort retrospektif, 2 uji klinik terkontrol acak, dan 1 kohort prospektif. Rangkuman karakteristik studi beserta hasil studi yang terpilih dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Rangkuman literatur yang terpilih.

Penulis (Tahun)	Desain Studi	Populasi	Intervensi	Pembanding	Luaran studi
J. et al. (2020)	Tinjauan sistematis (7 studi RCT) dan meta-analisis (5 studi RCT)	Anak/remaja (1-18 tahun) dengan epilepsi refrakter dengan etiologi apapun (n=374)	Diet ketogenik dan/atau <i>modified Atkins diet</i> (MAD) (n=196)	Diet plasebo atau tidak menerima intervensi diet sama sekali (n=178)	Proporsi pasien dengan reduksi frekuensi kejang (RFK) $\geq 50\%$: - Diet ketogenik: 0,52 (95% CI: 0,29-0,74) - MAD: 0,52 (95% CI: 0,42-0,61) Risiko relatif (RR) diet ketogenik dan/atau MD dalam mencapai RFK $\geq 50\%$ dibandingkan kontrol = 5,1 (95% CI: 3,18-8,21)
Martin-McGill et al. (2018)	Tinjauan sistematis Cochrane (4 RCT)	Anak berusia 1-18 tahun dengan epilepsi resisten obat (n=385)	Diet ketogenik (termasuk klasik [4:1], kombinasi klasik dan <i>middle-chain triglyceride</i> [MCT], MAD, MCT KD, dan sMAD)	Terapi standar	Bebas kejang (RFK=100%) setelah <i>follow-up</i> 3-4 bulan - RR=3,16 (95%CI: 1,20-3,85), GRADE: <i>very low</i> RFK $\geq 50\%$ setelah <i>follow-up</i> 3-4 bulan - RR=5,80 (95%CI: 3,48-9,65), GRADE: <i>low</i>
Sondhi et al. (2020)	Uji klinik terkontrol acak	Anak berusia 1-15 tahun dengan epilepsi resisten obat (n=170)	Diet ketogenik klasik	MAD dan diet LGIT (<i>low-glycemic index therapy</i>)	Perbedaan median persentase RFK (<i>intention to treat</i>) - DK vs MAD: -21 (-29 s.d. 3) - DK vs LGIT: -12 (-21 s.d. 7) *batas noninferioritas sebesar -15%
Lyons et al. (2020)	Tinjauan sistematis dan meta-analisis (RCT dan kohort observasional)	Bayi atau anak berusia <24 bulan dengan epilepsi	Diet ketogenik tipe apapun (termasuk klasik, diet Atkins, dan MAD)	Terapi standar atau tanpa kontrol	Proporsi pasien dengan RFK $\geq 50\%$: - 0,58 (95% CI: 0,52-0,64) Proporsi pasien bebas kejang: - 0,34 (95% CI: 0,26-0,43)
Li et al. (2020)	Kohort retrospektif	Anak usia >4 bulan dan remaja dengan epilepsi refrakter (n=139)	Diet ketogenik dengan rasio awal 1:1, 2:1, dan 3:1	Tanpa kontrol	Responder RFK (>50% s.d. bebas kejang) pada bulan ke-1 dibandingkan dengan bulan ke-3 atau ke-6 (p<0,05): - 28,0% vs 55,0% dan 67,9%

Efektivitas Diet Ketogenik dalam Penurunan Frekuensi Kejang pada Anak Dengan Epilepsi Resisten Obat

Poorshiri et al. (2021)	Uji klinik terkontrol acak	Anak berusia 2-15 tahun dengan epilepsi refrakter yang mengalami kejang >1x/bulan (n=45)	Diet ketogenik 4:1 selama 6 bulan pertama, 3:1 dua bulan kedua, dan 2:1 dua bulan ketiga (n=30)	MAD dengan 60% lemak, 30% protein, dan 10% karbohidrat (n=15)	RFK \geq 50% (p=0,437): - DK: 45,8% (11/24 pasien) - MAD: 45,5% (5/11)
Armeno et al. (2021)	Kohort prospektif	Bayi berusia <2 tahun dengan epilepsi resisten obat (n=57)	Formula ketogenik (4:1) dicampur dengan susu formula (1:1) atau ASI (2:1) setelah pemberian susu formula	Tanpa pembandingan	RFK \geq 50% pada <i>follow-up</i> 3, 6, 12, dan 24 bulan: - 62,4%; 60,7%; 48,2%; dan 25% Bebas kejang pada <i>follow-up</i> 3, 6, 12, dan 24 bulan: - 19,6%; 17,8%; 10,7%; dan 7,1%
Dou et al. (2022)	Kohort retrospektif	Anak dengan epilepsi resisten obat yang disebabkan etiologi struktural (n=23)	Diet ketogenik dengan rasio 3:1 s.d. 4:1	Tanpa pembandingan	RFK \geq 50% pada <i>follow-up</i> 3, 6, dan 12 bulan: - 60,9%; 52,2%; dan 47,8%
Yilmaz et al. (2022)	Kohort retrospektif	Anak dengan epilepsi resisten obat dengan frekuensi kejang >4x/bulan (n=91)	Diet ketogenik dengan rasio 3:1	Tanpa pembandingan	RFK \geq 50% pada <i>follow-up</i> 1, 3, 6, 9, dan 12 bulan: - 73,6%; 80,2%; 75,8%; 73,6%; dan 70,3% Bebas kejang pada <i>follow-up</i> 1, 3, 6, 9, dan 12 bulan: - 18,7%; 25,3%; 27,5%; 30,8%; dan 35,2%
Yıldırım et al. (2022)	Kohort retrospektif	Anak dengan epilepsi resisten obat (n=18)	Diet ketogenik dengan rasio 3:1 pada bayi dan 4:1 pada anak yang lebih besar; MAD pada remaja	Tanpa pembandingan	RFK \geq 50% setelah <i>follow-up</i> 1 tahun dibandingkan dengan jumlah kejang sebelum diet: 55,6% (p=0,008)
Mhanna et al. (2022)	Tinjauan sistematis dan meta-analisis	Anak dan remaja (usia 1 bulan s.d. 18 tahun) dengan epilepsi refrakter (n=397)	MAD dengan rasio 1:1 s.d. 2:1 (n=201)	DK klasik dengan rasio 4:1 (n=196)	Pada saat <i>follow-up</i> 6 bulan: - RFK \geq 50%: RR=0,63 (95%CI: 0,79-0,83) - RFK \geq 90%: RR=0,73 (95%CI: 0,49-1,10) - Bebas kejang: RR=0,83 (95%CI: 0,49-1,41)

Diskusi

Dalam berbagai literatur yang didapatkan dalam tinjauan literatur ini, secara umum didapatkan bahwa diet ketogenik, apapun variasinya, berhubungan dengan reduksi frekuensi kejang (RFK) >50% pada anak dengan epilepsi resisten obat. Hal ini ditunjukkan dari dua studi meta-analisis yang hanya memasukkan studi-studi yang menggunakan terapi standar sebagai pembanding dari diet ketogenik. Temuan studi Sourbron, dkk. dan Martin-McGill, dkk. konsisten bahwa RFK $\geq 50\%$ pada kelompok diet ketogenik lebih baik dibandingkan kontrol (RR=5,1 [95%CI: 3,18-8,21] dan RR= 3,16 [95%CI: 1,20-3,85]). Efek samping dari diet ketogenik yang umum dikeluhkan adalah gejala gastrointestinal, seperti muntah, konstipasi, dan diare. Meski demikian, kedua studi melaporkan bahwa berbagai penelitian mengenai diet ketogenik yang ada saat ini masih memiliki keterbatasan sampel minimal dan kualitas bukti yang rendah sehingga masih dibutuhkan penelitian lebih besar *multi-center* agar validitas temuan yang ada lebih baik (J. et al., 2020 ; Martin-McGill et al., 2018).

Di samping itu, lima studi kohort observasional yang tidak menggunakan kontrol terapi standar menunjukkan bahwa secara umum, lebih dari 50% pasien yang menerima diet ketogenik mengalami RFK $\geq 50\%$ setelah *follow-up* dalam 3 bulan (Li et al., 2020 ; Dou et al., 2022; Yilmaz et al., 2022; Yıldırım et al., 2022). Studi Li et al., 2020 menemukan bahwa tidak ada perbedaan signifikan antara RFK $\geq 50\%$ setelah 3 bulan dan 6 bulan. Studi Dou et al., 2022 secara spesifik menggunakan populasi anak epilepsi resisten obat dengan etiologi struktural. Anak dengan riwayat jejas otak saat neonatus merespons lebih baik terhadap diet ketogenik. Meski demikian, studi tersebut memiliki kekurangan sampel yang sedikit dan pengamatan secara retrospektif.

Terdapat beberapa hipotesis mengenai mekanisme antikonvulsan dari diet ketogenik. Diet ketogenik jangka panjang meningkatkan ekspresi gen metabolisme, biogenesis dan kepadatan mitokondria, serta meningkatkan cadangan energi dalam bentuk fosfokreatin. Diet ketogenik juga dianggap memperkuat resistensi jaringan otak terhadap stress metabolik sehingga meningkatkan ambang kejang. Penurunan konsumsi glukosa dan produksi ATP dari glikolisis pada diet ketogenik dapat menginduksi terbukanya kanal kalium yang sensitif terhadap ATP dan menyebabkan hiperpolarisasi

membran neuron. Hal ini juga semakin menurunkan eksitabilitas otak dan meningkatkan ambang kejang (Barzegar et al., 2021). Peran GABA dalam menurunkan eksitabilitas neuron sangat penting dalam inisiasi dan penyebaran aktivitas kejang di otak. Diet ketogenik ditemukan dapat menyebabkan aktivasi asam glutamat dekarboksilase yang menginduksi sintesis GABA (Calderón et al., 2017).

Efektivitas antar variasi diet ketogenik telah ditelusuri oleh beberapa literatur. Studi RCT oleh Sondhi et al., 2020 menunjukkan bahwa walaupun penurunan kejang dengan MAD cenderung lebih sedikit dibandingkan DK klasik, tidak ada perbedaan signifikan antara penurunan frekuensi kejang antara DK klasik dibandingkan dengan MAD. Studi Poorshiri et al. (2021) juga menemukan hal yang serupa. Meta-analisis oleh Mhanna et al. (2022) menemukan bahwa diet ketogenik klasik berhubungan dengan RFK $\geq 50\%$ yang lebih tinggi dibandingkan MAD setelah 6 bulan. Akan tetapi, tidak ada perbedaan signifikan untuk pencapaian RFK $\geq 90\%$ dan bebas kejang antara DK klasik dan MAD. Meskipun telah dibuat hipotesis bahwa MAD memungkinkan konsumsi protein yang lebih banyak dan menurunkan risiko gangguan pertumbuhan, batu ginjal, dan dislipidemia (D'Andrea Meira et al., 2019), studi Mhanna et al. (2022) dan Sondhi et al. (2020) justru menemukan bahwa MAD dan DK klasik memiliki tolerabilitas dan profil keamanan yang serupa. Sebaliknya, studi Poorshiri, dkk. menemukan bahwa MAD memiliki efek samping lebih sedikit dan toleransi yang lebih baik dibandingkan DK klasik. Dengan demikian, MAD dapat menjadi alternatif DK klasik yang cukup baik jika DK klasik tidak tersedia atau sulit ditoleransi pasien.

Terkhusus pada populasi bayi atau anak berusia < 2 tahun, terdapat dua studi yang meneliti efektivitas diet ketogenik terhadap epilepsi refrakter obat pada populasi tersebut. Studi Lyons et al. (2020) menunjukkan bahwa respons bayi terhadap diet ketogenik sama atau bahkan lebih menjanjikan dibandingkan anak yang lebih besar. Hasil serupa ditemukan oleh uji kontrol acak oleh Armeno et al. (2021) Kemungkinan respons yang lebih tinggi pada anak dapat disebabkan kepatuhan yang lebih tinggi atau faktor biologis. Walau secara teori dapat diperkirakan bahwa tingkat retensi penggunaan diet ketogenik lebih tinggi pada bayi dibandingkan anak lebih besar karena orang tua masih lebih dapat mengontrol diet, ditemukan bahwa ternyata durasi diet pada bayi dapat lebih singkat dibandingkan anak lebih besar atau dewasa. Hal ini dapat disebabkan kerentanan populasi

bayi yang menyebabkan masa percobaan penggunaan suatu diet diakhiri lebih cepat bila tidak tampak efektivitas yang nyata (Lyons et al., 2020). Efek samping diet ketogenik pada bayi tidak begitu konsisten dan cenderung jarang dilaporkan (Lyons et al., 2020), tetapi studi Armeno et al. (2021) menemukan 91,7% bayi mengalami efek samping (asidosis [32,1%], konstipasi [17,9%], dll.) Akan tetapi, tidak ada bayi yang harus menghentikan diet ketogenik karena efek samping tersebut.

KESIMPULAN DAN SARAN

Diet ketogenik, apapun variasinya, dapat menurunkan frekuensi kejang pada anak dengan epilepsi resisten obat. Secara umum, diet ketogenik klasik (rasio 4:1) memiliki efektivitas yang sama atau sedikit lebih baik dibandingkan MAD (2:1) sehingga bagi pasien yang tidak bisa menoleransi diet ketogenik klasik, MAD dapat menjadi alternatif. Pada populasi bayi (usia <2 tahun), diet ketogenik terbukti sama atau sedikit lebih efektif dalam menurunkan frekuensi kejang dibandingkan pada anak yang lebih besar.

DAFTAR REFERENSI

- Aaberg, K. M., Gunnes, N., Bakken, I. J., Soraas, C. L., Berntsen, A., Magnus, P., Lossius, M. I., Stoltenberg, C., Chin, R., & Suren, P. (2017). Incidence and prevalence of childhood epilepsy: A nationwide cohort study. *Pediatrics*, *139*(5). <https://doi.org/10.1542/peds.2016-3908>
- Armeno, M., Verini, A., Caballero, E., Cresta, A., Valenzuela, G. R., & Caraballo, R. (2021). Long-term effectiveness and adverse effects of ketogenic diet therapy in infants with drug-resistant epilepsy treated at a single center in Argentina. *Epilepsy Research*, *178*. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2021.106793>
- Barzegar, M., Afghan, M., Tarmahi, V., Behtari, M., Rahimi Khamaneh, S., & Raeisi, S. (2021). Ketogenic diet: overview, types, and possible anti-seizure mechanisms. *Nutritional Neuroscience*, *24*(4), 307–316. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2019.1627769>
- Bough, K. J., & Rho, J. M. (2007). Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet. *Epilepsia*, *48*(1), 43–58. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.00915.x>
- Calderón, N., Betancourt, L., Hernández, L., & Rada, P. (2017). A ketogenic diet modifies

glutamate, gamma-aminobutyric acid and agmatine levels in the hippocampus of rats: A microdialysis study. *Neuroscience Letters*, 642, 158–162. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.02.014>

D’Andrea Meira, I., Romão, T. T., Do Prado, H. J. P., Krüger, L. T., Pires, M. E. P., & Da Conceição, P. O. (2019). Ketogenic diet and epilepsy: What we know so far. *Frontiers in Neuroscience*, 13(JAN). <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00005>

Dou, X., Xu, X., Mo, T., Chen, H., Wang, Z., Li, X., Jia, S., & Wang, D. (2022). Evaluation of the seizure control and the tolerability of ketogenic diet in Chinese children with structural drug-resistant epilepsy. *Seizure*, 94, 43–51. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.11.008>

Eltze, C. M., Chong, W. K., Cox, T., Whitney, A., Cortina-Borja, M., Chin, R. F. M., Scott, R. C., & Cross, J. H. (2013). A population-based study of newly diagnosed epilepsy in infants. *Epilepsia*, 54(3), 437–445. <https://doi.org/10.1111/epi.12046>

Gonzalez-Giraldo, E., & Sullivan, J. E. (2020). Advances in the Treatment of Drug-Resistant Pediatric Epilepsy. *Seminars in Neurology*, 40(2), 257–262. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1702941>

J., S., S., K., S.M.J., van K., L., L., D., L., H.M.H., B., & M., M. (2020). Ketogenic diet for the treatment of pediatric epilepsy: review and meta-analysis. *Child’s Nervous System*, 36(6), 1099–1109. <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L2004451652%0Ahttp://dx.doi.org/10.1007/s00381-020-04578-7>

Kossoff, E. H., Zupec-Kania, B. A., Auvin, S., Ballaban-Gil, K. R., Christina Bergqvist, A. G., Blackford, R., Buchhalter, J. R., Caraballo, R. H., Cross, J. H., Dahlin, M. G., Donner, E. J., Guzel, O., Jehle, R. S., Klepper, J., Kang, H. C., Lambrechts, D. A., Liu, Y. M. C., Nathan, J. K., Nordli, D. R., ... Wirrell, E. C. (2018). Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*, 3(2), 175–192. <https://doi.org/10.1002/epi4.12225>

Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A. T., Brodie, M. J., Hauser, W. A., Mathern, G.,

- Moshé, S. L., Perucca, E., Wiebe, S., & French, J. (2010). Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, *51*(6), 1069–1077. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x>
- Kwan, P., & Brodie, M. J. (2010). Definition of refractory epilepsy: defining the indefinable? *The Lancet Neurology*, *9*(1), 27–29. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70304-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70304-7)
- Li, H., Ouyang, M., Zhang, P., Fei, L., & Hu, X. (2020). The efficacy and safety of a ketogenic diet for children with refractory epilepsy in China: a retrospective single-center cohort study. *Translational Pediatrics*, *9*(4), 561–566. <https://doi.org/10.21037/TP-20-219>
- Lyons, L., Schoeler, N. E., Langan, D., & Cross, J. H. (2020). Use of ketogenic diet therapy in infants with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, *61*(6), 1261–1281. <https://doi.org/10.1111/epi.16543>
- Martin-McGill, K. J., Jackson, C. F., Bresnahan, R., Levy, R. G., & Cooper, P. N. (2018). Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2018*(11). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001903.pub4>
- Mhanna, A., Mhanna, M., Beran, A., Al-Chalabi, M., Aladamat, N., & Mahfooz, N. (2022). Modified Atkins diet versus ketogenic diet in children with drug-resistant epilepsy: A meta-analysis of comparative studies. *Clinical Nutrition ESPEN*, *51*, 112–119. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2022.09.004>
- Poorshiri, B., Barzegar, M., Tahmasebi, S., Shiva, S., Raeisi, S., & Ebadi, Z. (2021). The efficacy comparison of classic ketogenic diet and modified Atkins diet in children with refractory epilepsy: a clinical trial. *Acta Neurologica Belgica*, *121*(2), 483–487. <https://doi.org/10.1007/s13760-019-01225-0>
- Rezaei, S., Abdurahman, A. A., Saghazadeh, A., Bady, R. S., & Mahmoudi, M. (2019). Short-term and long-term efficacy of classical ketogenic diet and modified Atkins diet in children and adolescents with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Nutritional Neuroscience*, *22*(5), 317–334.

<https://doi.org/10.1080/1028415X.2017.1387721>

Schmidt, D. (2009). Drug treatment of epilepsy: Options and limitations. *Epilepsy and Behavior*, 15(1), 56–65. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.02.030>

Sondhi, V., Agarwala, A., Pandey, R. M., Chakrabarty, B., Jauhari, P., Lodha, R., Toteja, G. S., Sharma, S., Paul, V. K., Kossoff, E., & Gulati, S. (2020). Efficacy of Ketogenic Diet, Modified Atkins Diet, and Low Glycemic Index Therapy Diet among Children with Drug-Resistant Epilepsy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatrics*, 174(10), 944–951. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.2282>

Yıldırım, G. K., Yağcı, M., Uygur, A. Ç., Özen, H., Yazar, C., & Çarman, K. B. (2022). Evaluation of ketogenic diet therapy in children diagnosed with drug-resistant epilepsy: a single-center experience. *Turkish Journal of Pediatrics*, 64(3), 435–445. <https://doi.org/10.24953/turkjped.2020.3091>

Yılmaz, Ü., Edizer, S., Akışın, Z., Köse, M., Güzin, Y., Gürbüz, G., Baysal, B. T., Sarıtaş, S., Pekuz, S., Kırkgöz, H. H., Yavuz, M., & Ünalp, A. (2022). The effectiveness of the ketogenic diet in drug-resistant childhood epilepsy. *Turkish Journal of Pediatrics*, 64(2), 210–220. <https://doi.org/10.24953/turkjped.2021.4>