

Epilepsi refrakter

Harsono

Bagian Ilmu Penyakit Saraf, Fakultas Kedokteran, Universitas Gadjah Mada/
SMF Saraf RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

ABSTRACT

Harsono – *Refractory epilepsy*

In most patients with epilepsy the prognosis for seizure control is very good. However, about 10-20% of patients develop chronic or refractory epilepsy despite the advent of new antiepileptic drugs and intensive monitoring. Meanwhile, the definition of refractory or intractable epilepsy may vary, and a correct diagnostic work-up is of the utmost importance for the choice of treatment. Refractory epilepsy represents a challenge for both experimental and clinical research to obtain knowledge about why and how it develops and whether the condition can be prevented by early and adequate treatment. Definitions and epidemiology, experimental models, diagnostic evaluation, consequences, risk and costs, medical management, neurosurgery, and vagus stimulation are all important elements in managing refractory epilepsy. When dealing with therapy-resistant patients, a systemic step-by-step evaluation is essential. This includes: diagnosis, seizure/syndrome classification, aetiological considerations, review of drug treatment hitherto given, and evaluation of significant learning and psychosocial problems.

Key words : refractory epilepsy – seizure – diagnostic evaluation – medical management – aetiological consideration

(*B.I.Ked, Vol. 28, No. 3:147-153, September 1996*)

PENGANTAR

Epilepsi refrakter (*refractory epilepsy*) atau *intractable epilepsy* atau *treatment-resistant epilepsy* merupakan tantangan bagi penelitian eksperimental maupun klinik untuk memperoleh pengetahuan tentang mengapa dan bagaimana epilepsi refrakter itu terjadi, dan apakah kondisi tadi dapat dicegah dengan pemberian terapi secara dini dan adekuat.

Antara 80-90% penderita epilepsi yang menerima monoterapi, walaupun obat anti-epilepsi (OAE) yang diberikan tidak selalu merupakan obat pilihan pertama, akan mengalami remisi dan bahkan banyak di antaranya yang dapat berhenti dari minum OAE tanpa diikuti serangan kembali. Di lain pihak, antara 10-20% akan menjadi kelompok epilepsi refrakter. Namun demikian,

lebih kurang 20% dari kasus epilepsi (yang dianggap) refrakter tadi ternyata bukan epilepsi yang sebenarnya melainkan merupakan kasus *pseudoseizures*.^{1,2}

Secara umum, permasalahan pada epilepsi refrakter lebih kompleks daripada permasalahan pada epilepsi yang terkendali. Epilepsi refrakter mempunyai dampak yang luas, meliputi aspek pengertian atau definisi, epidemiologi, etiologi, risiko medik, pemilihan OAE termasuk obat-obat baru, pembiayaan, kualitas hidup, serta terapi pembedahan. Dengan demikian kita harus hati-hati apabila akan menetapkan suatu kasus epilepsi sebagai epilepsi refrakter.³

Epilepsi refrakter kronis berkaitan erat dengan masalah psikososial. Walaupun serangan epilepsi mungkin merupakan masalah utama, para penderita dan keluarganya akan mengalami masalah sekunder baik dalam kejiwaan maupun perilaku. Hubungan di dalam keluarga pada umumnya tidak harmonis, cenderung agak jauh dan ter-

Harsono, Department of Neurology, Faculty of Medicine, Gadjah Mada University, Yogyakarta, Indonesia

ganggu. Reaksi orang tua berkisar antara perlin-dungan yang berlebihan sampai pada penolakan. Penderita yang masih kanak-kanak akan berupaya untuk menyembunyikan penyakitnya atau mena-rik diri. Sementara itu penderita dewasa dapat mengalami gangguan emosional, psikiatrik, isolasi sosial dan menarik diri serta secara relatif sulit menemukan jodoh. Secara umum penderita kehilangan rasa percaya diri yang menghambat penderita untuk memiliki ketrampilan interaksi sosial. Umumnya mereka sulit untuk memperoleh pekerjaan.^{4,5}

Pemahaman tentang epilepsi refrakter ini sangat diperlukan dalam bidang medik-klinik maupun penelitian karena dalam bidang neurologi epilepsi merupakan masalah yang menonjol selain *stroke*.

Makalah ini membahas berbagai perma-salahan pada epilepsi refrakter berikut berbagai cara yang pernah dan tengah dicoba untuk meng-atasi permasalahan tadi.

PEMBAHASAN

Secara teori, *absolute intractability* dapat di-definisikan sebagai menetapnya serangan epilepsi walaupun telah diberi semua OAE yang ada dengan cara monoterapi maupun dengan kombi-nasi yang memungkinkan, dengan dosis tole-ransi maksimal. Definisi ini tampak begitu seder-hana tetapi aplikasi praktisnya hampir tidak mungkin dapat dilaksanakan. Di pasar tersedia begitu banyak jenis OAE; sementara itu jumlah kombinasi OAE merupakan fungsi eksponen dari jumlah jenis OAE tadi. Tambahan lagi, penga-matan hasil pengobatan atas tiap jenis OAE mau-pun kombinasinya memerlukan waktu berta-hun-tahun agar dapat memenuhi definisi tadi. Dengan demikian definisi epilepsi refrakter, agar operasional, merupakan konsep yang relatif.⁶

Sifat relatif tadi memerlukan beberapa per-syaratan yang perlu dinilai agar definisi epilepsi refrakter dapat lebih mudah dipahami. Hal-hal berikut ini sangat erat kaitannya dengan definisi epilepsi refrakter: frekuensi kritis serangan, peran jenis serangan atau sirkadian, berapa jenis OAE yang pernah diberikan sebelum mempertimbang-kan terapi non-farmakologik misalnya pembedahan, stimulasi nervus vagus, diet ketogenik, atau

strategi modifikasi perilaku, dan bagaimana pen-derita, dokter dan masyarakat memberi penilaian tentang situasi tadi.⁵

Janz (*cit. Alving 1995*) menunjuk tiga faktor utama yang berkaitan dengan definisi, ialah: (a) hambatan subyektif, (b) ketidakmampuan sosial, dan (c) *medical intractability*. Ketiga faktor terse-but tidak harus ada pada saat yang bersamaan. Sebagai contoh, perubahan jenis serangan dari parsial kompleks menjadi parsial sederhana – sebagai akibat dari pemberian OAE – justru dianggap sebagai suatu kemunduran karena pen-derita menyadari dan merasakan akan adanya se-rangan. Di lain pihak, sedikit penurunan frekuensi serangan pada *absence* dirasakan sebagai suatu kemajuan yang sangat berarti karena si anak dapat bermain dengan lebih bebas.⁵

Ditinjau dari sudut sosial sifat refrakter ber-gantung kepada frekuensi serangan dan kemung-kinan terganggunya kehidupan sehari-hari oleh adanya serangan tadi. Sementara itu apabila dilihat dari sudut vokasional maka risiko untuk terjadinya kecelakaan dan situasi yang mema-lukan pada saat terjadinya serangan merupakan hal yang penting untuk diperhatikan. Dengan demikian sekedar catatan harian perihal serangan yang terjadi bukan merupakan informasi yang sesungguhnya bagi kepentingan penderita; na-mun demikian frekuensi serangan tetap merupa-kan hal yang diperlukan dalam pemantauan sehari-hari.⁵

Untuk kepentingan penelitian, Berg *et al.*⁷ dan Erikssen *et al.*⁸ menggunakan batasan epilepsi refrakter sebagai berikut: frekuensi serangan setidak-tidaknya sekali dalam satu bulan selama 2 tahun berturut-turut, dalam waktu 2 tahun terse-but penderita pernah menerima paling sedikit 3 jenis OAE yang berbeda baik berupa obat tunggal maupun kombinasi. Suatu OAE dianggap tidak efektif apabila OAE tadi tidak mampu mengend-alikan serangan atau OAE tadi dihentikan ka-rena menimbulkan efek samping, dan OAE di-anggap tidak gagal apabila kadar obat dalam serum di bawah angka normal atau bila ketaatan minum obat rendah. Dengan demikian jelas bah-wa definisi epilepsi refrakter tidak dapat diako-modasikan dalam satu kalimat yang definitif karena definisi tersebut mencakup berbagai aspek yang harus selalu diperhitungkan.⁷

Di samping masalah diagnosis, penyebab epilepsi refrakter juga merupakan pokok bahasan yang menarik, bahkan tak kunjung habis. Mengapa terjadi resistensi terhadap OAE, atau mengapa sebagian kecil penderita epilepsi mengalami resistensi terhadap OAE secara kronis? Pertanyaan yang sederhana ini ternyata belum dapat dijawab secara tuntas. Berdasarkan pendapat standar dan tradisional, kelompok penderita epilepsi refrakter mengalami penyakit yang lebih "berat"; terlalu berat bagi OAE yang tersedia untuk menekan serangan epilepsi yang ada. Namun demikian, kita perlu mengembangkan pandangan alternatif yang menganggap bahwa kronisitas yang ada bukannya tidak dapat dielakkan, bahwa epilepsi harus dipandang sebagai suatu proses, dan bahwa epilepsi refrakter dapat dicegah dengan terapi yang lebih dini dan lebih efektif. Konsep ini sesuai dengan pendapat Gowers (1881) yang menyatakan bahwa makin lama epilepsi disandang oleh seseorang maka makin buruk prognosinya, dan bahwa suatu serangan epilepsi akan menimbulkan serangan berikutnya.⁹

Dari penelitiannya terhadap jaringan otak penderita epilepsi refrakter yang direseksi, Tishler *et al.*¹⁰ mempunyai dugaan kuat bahwa salah satu kemungkinan penyebab terjadinya epilepsi refrakter adalah rendahnya konsentrasi obat di dalam jaringan otak. Dugaan ini masih memerlukan penelitian lebih lanjut karena kadar obat di dalam jaringan otak dipengaruhi oleh berbagai faktor.

Selubungan dengan resistensi obat pada epilepsi lobus temporalis, Heinemann¹¹ mengajukan 4 hipotesis sebagai berikut: (a) gangguan perkembangan menimbulkan aktivitas epileptiform di lobus temporalis, (b) *kindling hypothesis*: stimulasi berulang kali pada struktur limbik terlebih dahulu akan menimbulkan serangan lokal dan kemudian menyebar ke bagian otak lainnya dan akhirnya muncul serangan yang lebih kompleks, (c) berdasarkan pada pengamatan, bahwa banyak penderita epilepsi lobus temporalis yang memiliki hipokampus yang menunjukkan berkurangnya jumlah sel di hilus, area CA 1, area CA 3, subikulum, dan korteks entorinal, (d) gangguan pada penyediaan oksigen akan menyebabkan perubahan pada korteks dan hipokampus yang akan mengakibatkan kematian sel otak dan reorganisasi jaringan kortikal. Seluruh hipotesis tersebut ma-

sih diteliti lebih lanjut.

Faktor-faktor yang mendukung terjadinya resistensi obat pada penderita epilepsi antara lain serangan parsial, epilepsi simtomatik, penyakit atau gangguan pada otak yang dibuktikan secara klinis maupun dengan *computerized tomographic scan (CT Scan)* atau *magnetic resonance imaging (MRI)*, gangguan intelektual, gangguan psikiatrik, masalah sosial maupun kepribadian.⁸ Secara *cohort*, Sillanpaa¹² meneliti tentang prediktor untuk terjadinya epilepsi refrakter. Dengan analisis multivarian ditemukan adanya prediktor sebagai berikut: status epileptikus (OR:11.4), frekuensi serangan yang tinggi pada saat awal epilepsi (OR:4.61), pemberian OAE tidak segera menampakkan hasil yang memuaskan (OR:3.6) dan epilepsi simtomatik (OR:2.9). Sementara itu Camfield *et al.*¹³ meneliti prediktor untuk terjadinya remisi serangan epilepsi, dengan hasil sebagai berikut: pada masa neonatus tidak pernah mengalami serangan, awitan epilepsi pada usia lebih dari satu tahun, memiliki inteligensi normal, dan jumlah serangan sebelum diobati kurang dari 20 kali.

Beberapa keadaan berikut dapat pula mendorong terjadinya epilepsi refrakter: kekeliruan diagnosis, kekeliruan klasifikasi epilepsi maupun jenis serangan, faktor pencetus yang tidak dikenali, pemilihan OAE yang tidak tepat, dosis OAE yang tidak cukup, kombinasi obat yang tidak rasional, adanya interaksi obat, efek dari penyakit itu sendiri, penyuluhan tentang minum OAE yang tidak tepat, adanya komorbiditas, tidak taat minum obat atau penderita mengubah tatacara minum obat, dan penderita mencari pengobatan alternatif.¹⁴

Permasalahan yang ada pada diagnosis dan penyebab epilepsi refrakter akan sangat mempengaruhi penanganannya. Setiap kali menghadapi penderita epilepsi refrakter, evaluasi langkah demi langkah merupakan hal yang esensial, meliputi hal-hal sebagai berikut: diagnosis (epilepsi atau bukan epilepsi), klasifikasi serangan atau sindrom, faktor penyebab atau pencetus (*neuroimaging*, metabolik), tinjauan tentang pemberian obat termasuk ketaatan minum obat (dosis, kadar obat dalam plasma, pemantauan serangan), dan evaluasi masalah-masalah yang berkaitan dengan belajar dan psikososial yang dapat menyumbang terjadinya serangan yang sulit

terkendali.³ Langkah berikutnya adalah memilih terapi atau penanganan yang paling sesuai dengan hasil evaluasi menyeluruh tadi.

Ada beberapa pilihan untuk penanganan epilepsi refrakter, meliputi pemberian obat tambahan atau ajuvan, tindakan operasi, stimulasi nervus vagus, teknik modifikasi perilaku atau *behaviour treatment*, dan terapi diet.^{5,15} Pemberian lamotigrin (jenis OAE baru), sebagai suatu *add-on therapy*, saat ini sedang dicoba di berbagai negara. Hasilnya sangat bervariasi dan khusus untuk Indonesia terhalang oleh harga obat yang terlalu mahal.

Pemberian ajuvan dan OAE dosis tinggi dapat dipertimbangkan. Flunarizin, salah satu jenis *calcium antagonist*, pernah dicoba oleh Overweg *et al.*, Binnie *et al.*, dan Starreveld *et al.*, (*cit. de Falco et al.*,¹⁶) untuk mengatasi serangan epilepsi refrakter. Kemudian Larkin *et al.*¹⁷ memberi nifedipin, jenis *calcium antagonist* lainnya, sebagai ajuvan. Kedua jenis obat tadi menunjukkan hasil yang lumayan sampai baik; namun demikian ada pula beberapa penderita yang tetap mengalami serangan seperti semula. Dari percobaan-percobaan tadi belum dapat diambil kesimpulan secara final. Penelitian lebih lanjut masih diperlukan, mengingat bervariasinya jenis serangan dan latar belakang patologisnya.

Dengan model epilepsi eksperimental, Meyer *et al.* (*cit. de Falco et al.*¹⁶) meneliti efektivitas nimodipin (termasuk *calcium antagonist* pula) untuk menekan timbulnya serangan. ternyata nimodipin mempunyai aksi antikonvulsan. De Falco *et al.*¹⁶ memberi nimodipin sebagai ajuvan dengan dosis 3 x 30 mg tiap hari kepada 21 penderita epilepsi refrakter. Seluruh penderita menunjukkan lesi di otaknya. Setelah 12 minggu, 14 penderita (67%) menunjukkan penurunan frekuensi serangan, 4 penderita tidak menunjukkan adanya perubahan, dan 3 penderita justru makin bertambah frekuensi serangannya. delapan penderita (38%) mengalami penurunan serangan lebih dari 40%.

Di samping kelompok *calcium antagonist*, pernah pula dicoba obat lain yang bukan OAE untuk mengatasi serangan yang refrakter terhadap OAE. Pada tahun 1974 Coleman *et al.* (*cit. Tada et al.*¹⁸) pertama kali melaporkan penggunaan alopurinol, suatu *xanthine oxidase inhibitor*, untuk mengobati epilepsi pada penderita yang

mengalami hiperurikosuria. Pada tahun 1986 de Marco dan Zagnoni (*cit. Tada et al.*¹⁸) untuk pertama kalinya melaporkan bahwa alopurinol sebagai ajuvan paling efektif untuk penderita dengan *localization-related epilepsy*, terutama pada kejang tonik-klonik sekunder dan epilepsi lobus temporalis. Untuk sindrom Lennox, sindrom West, atau epilepsi mioklonik berat pada bayi, alopurinol tidak efektif.

Otsuka *et al.*¹⁹ memberi asam valproat (salah satu jenis OAE) dengan dosis tinggi (konsentrasi dalam serum: 105,1 - 198,4 ug/ml). Dari 41 anak yang mengalami epilepsi refrakter, 15 di antaranya (32,6%) terkontrol dengan baik dan 12 anak lainnya mengalami penurunan frekuensi serangan; dengan demikian 58,5% dari para penderita tadi mengalami perbaikan. Enam bulan kemudian 14 anak (30,4%) tetap terkontrol dengan baik dan 11 anak (23,9%) mengalami penurunan frekuensi serangan. Asam valproat dosis tinggi menimbulkan efek samping berupa hipofibrinogenemia dan trombositopenia tetapi bersifat reversibel dengan penurunan dosis.

Tindakan operasi terhadap epilepsi refrakter merupakan pilihan lain dan hal ini cenderung makin sering dikerjakan. Kemajuan dalam teknik operasi dan perbaikan metode untuk identifikasi area epileptogenik membawa dampak makin seringnya dilakukan operasi pada penderita epilepsi refrakter.²⁰ Prosedur operasi meliputi lobektomi temporal anterior, amigdalo-hipokampektomi, reseksi neokorteks, lesionektomi, transeksi subpial multipleks, hemisferektomi, reseksi multilobar luas, dan korpus kalosotomi. Pengalaman yang paling luas adalah reseksi korteks fokal terutama di lobus temporal bagian anterior.²¹ Sementara itu ada 3 kriteria untuk melakukan operasi pada penderita epilepsi refrakter: serangan dimulai di daerah korteks yang terbatas yang diketahui secara pasti, irisan mencakup sebagian besar regio epileptogenik, dan reseksi yang diperlukan tidak mengganggu fungsi neurologik.²⁰

Lobektomi temporal telah diterima sebagai terapi alternatif untuk epilepsi lobus temporalis yang refrakter terhadap OAE. Pada awalnya operasi tersebut ditujukan untuk membebaskan penderita dari serangan dengan cara mengambil lesi massa atau sikatriks yang ada. Pada kasus yang tidak memiliki lesi massa operasi berhasil

baik pada kasus yang mengalami sklerosis hipokampus. Sementara itu persiapan operasi meliputi pencatatan pola serangan, pemeriksaan elektroensefalografi (EEG) iktal dan interiktal, pemeriksaan MRI, pemeriksaan neuropsikologi, serta prosedur amobarbital intrakarotid.²² Reseksi lobus temporalis tampaknya memberi hasil yang lebih baik daripada reseksi lobus frontalis. Kemungkinan terbebasnya penderita dari serangan epilepsi lebih tinggi pada kelompok epilepsi lobus temporalis daripada kelompok epilepsi lobus frontalis. Pada kedua jenis epilepsi tadi hasil operasi berkaitan dengan faktor etiologi dan patologi yang mendasarinya.²³

Korpus kalosotomi telah dikerjakan secara luas sejak 15 tahun yang lalu terhadap para penderita epilepsi umum sekunder dengan klasifikasi berat atau resisten terhadap OAE. Dasar neurofisiologis tindakan operasi ini adalah memutus sinkroni bilateral cetusan epileptiform. Operasi ini menurunkan frekuensi dan beratnya serangan serta mencegah serangan umum yang berkepanjangan. Korpus kalosotomi tidak mengubah asal atau frekuensi cetusan epileptogenik melainkan mempengaruhi perambatan serangan sekunder; dengan demikian operasi ini mengubah gejala iktus. Oleh karena korpus kalosum bukan satu-satunya jalur untuk perambatan cetusan serangan, khususnya selama dalam keadaan tidur, maka penurunan frekuensi dan bukan menghilangnya serangan secara komplet merupakan hal yang wajar.^{24,25}

Dari suatu studi retrospektif diperoleh gambaran bahwa operasi terhadap neoplasma glial derajat rendah – yang menjadi latar belakang terjadinya epilepsi refrakter – memberi hasil yang memuaskan. Enam puluh enam persen dari 51 penderita terbebas dari serangan. Enam belas penderita (31%) dapat berhenti sama sekali dari minum OAE dan tetap bebas dari serangan. Dua puluh lima dari 31 penderita (81%) yang berhak mengemudi kendaraan bermotor memperoleh SIM pasca-operasi. Penderita yang mengalami reseksi tumor secara total dan tidak menunjukkan aktivitas epileptiform pada EEG pasca-operasi menunjukkan hasil yang paling baik.²⁶

Stimulasi nervus vagus merupakan salah satu alternatif untuk meredakan serangan pada epilepsi refrakter yang tidak dimungkinkan untuk dilakukan tindakan operasi. Pada mulanya dikerjakan

pada binatang percobaan dengan memberi stimulasi kronik secara intermiten terhadap nervus vagus kiri. Percobaan pada manusia dilakukan sejak tahun 1987. Stimulasi nervus vagus memperlihatkan efek antikonvulsan pada binatang percobaan dan kemudian percobaan dilakukan pada manusia, secara buta-tunggal. Berdasarkan hasil penelitian tersebut kemudian dilakukan penelitian di 17 pusat penanganan epilepsi terhadap 114 penderita secara buta-ganda plasebo. Pada pengamatan jangka pendek maupun jangka panjang, stimulasi nervus vagus tadi memperlihatkan efek antikonvulsan yang bermakna secara statistik.²⁷

Behaviour treatment cukup baik untuk mengatasi epilepsi refrakter, dengan cara memberi stimulasi sensorik spesifik. Ada lima jenis pendekatan yaitu: menghindari, mengubah stimulus, mengubah nilai ambang, mengganggu kesiagaan, dan persiapan pencegahan. Penghindaran biasanya digunakan untuk penderita fotosensitif, peminum alkohol, hipoglikemia dan gangguan tidur. Perubahan stimulus meliputi desensitisasi atau induksi toleransi dengan cara presentasi berulang, ditujukan untuk misalnya epilepsi musikogenik. Sementara itu perubahan nilai ambang mirip dengan desensitisasi khususnya pada periode refrakter pada epilepsi parsial kompleks. Penghindaran kesiagaan dalam bentuk pengalihan perhatian secara sengaja terhadap stimulus tertentu secara periodik. Persiapan penghindaran bermanfaat untuk penderita yang mengalami *self-induced epilepsy*. Hukuman dapat digunakan sebagai alat pencegah pada perilaku tertentu yang dapat mencetuskan berbagai serangan. Sementara itu, konsentrasi atau menggosok bagian tubuh yang terkena serangan kadang-kadang cukup efektif untuk mencegah serangan.²⁸

Diet ketogenik dapat mengendalikan serangan yang ada, terutama pada anak-anak. Berdasarkan pengetahuan bahwa ketosis dan asidosis mempunyai efek antikonvulsan maka Wilder (*cit. Engel*²⁸) mengenalkan diet ketogenik sebagai terapi epilepsi. Diet tersebut memerlukan protein 1 gr/Kg BB/hari, ditambah lemak untuk kalori tambahan dan karbohidrat minimal. Restriksi karbohidrat dan pemasukan lemak yang tinggi akan menyebabkan rasa yang sangat tidak enak. Efek antiepilepsi bergantung kepada derajat ketosis yang ditentukan oleh rasio lemak-karbohidrat.

Pendekatan terhadap keluarga penderita merupakan bagian yang sangat penting dalam penanganan epilepsi refrakter. Apabila nyata-nyata kita berhadapan dengan penderita epilepsi refrakter maka pihak keluarga harus diberi penjelasan secara menyeluruh, agar mereka memahami situasi yang sebenarnya dan dapat memberi bantuan kepada penderita maupun kepada kita. Tujuan terapi harus didefinisikan kembali bersamaan dengan dorongan semangat agar penderita bersama-sama dengan keluarga dapat mempertahankan situasi kehidupan sehari-hari sewajar mungkin.¹⁵

KESIMPULAN

Epilepsi refrakter harus dipastikan secara hati-hati melalui evaluasi setapak-demi-setapak dan menyeluruh. Apabila dipastikan ada epilepsi refrakter maka tindakan atau penanganannya disesuaikan dengan hasil evaluasi. Tujuan terapi harus didefinisikan kembali dan pihak keluarga harus diberi penjelasan secara menyeluruh termasuk rencana terapi yang akan diberikan kepada penderita. Hal ini perlu ditekankan karena belum ada terapi yang pasti untuk mengatasi epilepsi refrakter.

Baik penderita maupun keluarganya mengalami gangguan psikososial, oleh karena itu tingkat kebersamaan dalam program terapi harus ditingkatkan agar terapi dapat memperoleh efektivitas yang tinggi. Secara relatif, terapi untuk epilepsi refrakter akan lebih meminta perhatian atau lebih rumit, dengan hasil yang belum menggembarakan.

KEPUSTAKAAN

1. Brodie MJ. Established anticonvulsants and treatment of refractory epilepsy. *Lancet* 1990; 336:350-4.
2. National Institutes of Health Consensus Conference. Surgery for epilepsy. *JAMA* 1990; 264:729-33.
3. Shorvon SD. Medical assessment and treatment of chronic epilepsy. *Br Med J* 1991; 302:363-6.
4. Seidman-Ripley JG, Bound VK, Andermann F, Olivier A, Gloor P, Feindel WH. Psychosocial consequences of postoperative seizures relief. *Epilepsia* 1993; 34(2):248-54.
5. Alving J. What is intractable epilepsy? In: Johannessen SI, Gram L, Sillanpaa M, Tomson T. editors *Intractable Epilepsy* 1995; Petersfield: Wrightson Biomedical Publishing Ltd: 1-12.
6. Bourgeois BPD. Establishment of pharmacoresistance. In: Wolf P editor: *Epileptic Seizures and Syndromes* 1994; London: John Libbey & Company Ltd; 591-97.
7. Berg AT, Levy SR, Novotny EJ, Shinnar S. Predictors of intractable epilepsy in childhood: a case control study. *Epilepsia* 1996; 37(1):24-30.
8. Erikssen HR, Ellertsen BE, Grongingsaeter H, Nakken KO, Loyning Y, Ursin H. Physical exercise in women with intractable epilepsy. *Epilepsia* 1994; 35(6):1256-64.
9. Reynolds EH. Mechanisms of intractability. In: Wolf P editor: *Epileptic Seizures and Syndromes* 1994; London: John Libbey & Company Ltd: 599-603.
10. Tishler DW, Weinberg KI, Hinton BR, Barbaro N, Annett GM, Raffel C. MDRI gene expression in brain of patients with medically intractable epilepsy. *Epilepsia* 1995; 36(1):1-6.
11. Heinemann U. Strategies for analysing the generation and causes of drug-resistant seizures in temporal lobe epilepsy. In: Wolf P editor: *Epileptic Seizures and Syndromes* 1994; London: John Libbey & Company Ltd: 605-17.
12. Sillanpaa M. Remission of seizures and prediction of intractability in long-term follow-up. *Epilepsia* 1993; 34(5):930-6.
13. Camfield C, Camfield P, Gordon K, Smith B, Dooley J. Outcome of childhood epilepsy: a population-based study with a simple scoring system for those treated with medication. *J Pediatr* 1993; 122:861-8.
14. Sillanpaa M. Epidemiology of intractable epilepsy in children. In: Johannessen SI, Gram L, Sillanpaa M, Tomson T. editors *Intractable Epilepsy* 1995; Petersfield: Wrightson Biomedical Publishing Ltd:13-23.
15. Livingstone JH. Management of intractable epilepsy. *Arch. Dis Child* 1991; 66: 1454-6.
16. de Falco FA, Bartiromo U, Majello L, Di Geronimo G, Mundo P. Calcium antagonist nimodipin in intractable epilepsy. *Epilepsia* 1992; 33(2):343-5.
17. Larkin JG, Besag FMC, Cox A, Williams J, Brodie MJ. Nifedipin for epilepsy? A double-blind, placebo controlled trial. *Epilepsia* 1992; 33(2):346-52.
18. Tada H, Marooka K, Arimoto K, Matsuo T. Clinical effects of allopurinol on intractable epilepsy. *Epilepsia* 1991; 32(2): 279-83.
19. Otsuka Y, Amano R, Mizukawa M, Oka E, Ohtahara S. Treatment of intractable childhood epilepsy with high-dose valproate. *Epilepsia* 1992; 33(1): 158-64.
20. Sheuer ML, Pedley TA. The evaluation and treatment of seizures. *N Engl J Med* 1990; 323(21):1468-74.
21. Engel J Jr. Surgery for seizures. *N Engl J Med* 1996; 334(10):647-52.
22. Thadani VM, Williamson PD, Berger R, Spencer SS, Spencer DD, Novelly RA, et al. Successful epilepsy surgery without intracranial EEG recording: criteria for patients selection. *Epilepsia* 1995; 36(1):7-15.
23. Fish DA, Smith SJ, Quesney LF, Andermann F, Rasmussen T. Surgical treatment of children with medically intractable frontal or temporal lobe epilepsy: results and highlights of 40 years' experience. *Epilepsia* 1993; 34(2):244-7.

24. Cendes F, Ragazzo PC, da Costa V, Martins LF. Corpus callosotomy in treatment of medically resistant epilepsy: preliminary results in a pediatric population. *Epilepsia* 1993; 34(5):910-7.
25. Reutens DC, Bye AM, Hopkins IJ, Danks A, Somerville E, Walsh J, et al. Corpus callosotomy for intractable epilepsy: seizure outcome and prognostic factors. *Epilepsia* 1993; 34(5):904-9
26. Britton JW, Cascino GD, Sharbrough FW, Kelly PJ. Low-grade glial neoplasms and intractable partial epilepsy: efficacy of surgical treatment. *Epilepsia* 1994; 35(6):1130-5.
27. Ben-Menachim E. Vagal nerve stimulation for the treatment of intractable epilepsy. In: Johannessen SI, Gram L, Sillanpaa M, Tomson T (editors): *Intractable Epilepsy* 1995; Petersfield: Wrightson Biomedical Publishing Ltd: pp.245-53.
28. JJ Engel. *Seizures and Epilepsy* 1989; Philadelphia:FA Davis Company.