

EPILEPSI RESISTEN OBAT

Edward Nangoy¹, Corry Novita Mahama^{2*}, Elies Oktaviani³

Bagian Farmakologi Klinis, Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado¹

Bagian Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado^{2,3}

*Corresponding Author : corry.mahama@gmail.com

ABSTRAK

Epilepsi resistensi obat merupakan kondisi dimana seseorang masih mengalami bangkitan meskipun telah mendapatkan dua atau lebih obat antibangkitan yang sesuai dan ditoleransi baik. Berbagai patomekanisme dan faktor risiko yang diduga mendasari terjadinya resistensi obat termasuk faktor genetik dan etiologi epilepsi perlu ditelusuri lebih lanjut untuk dapat melakukan diagnosis dan tata laksana yang lebih efisien bagi pasien epilepsi.

Kata kunci : epilepsi, obat, resisten

ABSTRACT

Drug-resistant epilepsy is a condition where a person still experiences seizures even though they have received two or more appropriate and well-tolerated anti-seizure medications. Various pathomechanisms and risk factors that are thought to underlie drug resistance, including genetic factors and the etiology of epilepsy, need to be explored further to enable more efficient diagnosis and management of epilepsy patients.

Keywords : epilepsy, drug, resistance

PENDAHULUAN

Resistensi obat masih menjadi masalah utama dalam penanganan epilepsi. Diperkirakan 30% pasien mengalami resistensi obat dan masih mengalami bangkitan meskipun telah diberikan politerapi dengan dosis optimal. Roy dkk (2019) melaporkan sebesar 48,6% epilepsi fokal yang resisten obat. Gilioli dkk (2012) melaporkan epilepsi resisten obat terdapat 50,9 % pada pasien epilepsi fokal dan 57,8% pada pasien dengan epilepsi fokal simtomatik dan dikaitkan dengan abnormalitas elektroensefalografi (EEG), tipe kejang, dan adanya sklerosis temporal mesial. Kegagalan dalam merespon obat antibangkitan (OAB) ini merupakan suatu masalah klinis penting yang dapat menimbulkan konsekuensi dibidang medis, sosial, ekonomi. Risiko kematian pada pasien epilepsi resisten obat dapat mencapai 2-10 kali lebih besar dibandingkan populasi umum dimana bentuk kematian tiba-tiba yang tidak diharapkan (*sudden unexepected death in epilepsy*) merupakan bentuk kematian yang paling sering ditemukan. Bangkitan yang tidak terkontrol berhubungan dengan meningkatnya risiko efek samping obat, menimbulkan komplikasi psikiatri seperti depresi, gangguan kognitif, meningkatkan penggunaan layanan dan biaya kesehatan, menyebabkan pembatasan lapangan kerja dan sosial, menimbulkan luka fisik, serta kematian.(Chen et al., 2018; Gilioli et al., 2012; Laxer et al., 2014; Picot et al., 2008)

Kemungkinan penyebab tidak terkontrolnya bangkitan pada sebagian besar pasien ini salah satunya karena telah terjadi resistensi terhadap OAB yang digunakan dan epilepsi telah berkembang menjadi epilepsi resisten obat. Epilepsi resisten obat menurut *International League Against Epilepsy* (ILAE) adalah kegagalan penggunaan dua (atau lebih) OAB yang adekuat, dapat ditoleransi, dipilih secara tepat, menggunakan jadwal pemberian OAB baik sebagai terapi tunggal maupun kombinasi untuk mencapai keadaan bebas bangkitan. Untuk kepentingan klinis terdapat skala resistensi yang mengklasifikasikan epilepsi resisten obat menjadi potensial, *probable*, dan definit. Potensial resisten obat yaitu apabila tidak tercapai

bebas bangkitan dengan penggunaan OAB kurang dari 1 tahun, dan terdapatnya faktor prediktor resisten obat. *Probable* resisten obat adalah jika tidak ditemukan bebas bangkitan selama lebih dari 1 tahun dengan penggunaan minimal dua macam OAB. Sedangkan definit resisten obat yaitu jika ditemukan bebas bangkitan selama lebih dari 1 tahun setelah 5 tahun pengobatan dengan minimal 3 macam OAB.(Beleza, 2009; Kwan et al., 2010, 2011)

Evaluasi sedini mungkin adanya epilepsi resisten obat perlu dilakukan untuk menghindari akibat-akibat yang mungkin terjadi karena tidak terkontrolnya bangkitan. Dengan demikian dapat diambil langkah-langkah yang tepat dalam tata laksana penyakit, misalnya pertimbangan pengobatan non medikamentosa seperti pembedahan maupun terapi paliatif lainnya. Untuk memudahkan dalam deteksi dini kelainan ini, beberapa studi mengevaluasi faktor risiko yang berperan dalam terjadinya epilepsi resisten obat. Wassenaar dkk (2013) dalam review sistematis melaporkan usia muda saat onset bangkitan, penyebab simtomatik, frekuensi bangkitan awal yang tinggi, riwayat medis seperti kejang demam dan status epileptikus, gambaran EEG yang abnormal, dan penggunaan OAB sebelumnya merupakan faktor independen terjadinya epilepsi resisten obat pada minimal 2 dari 11 penelitian. Xue-Ping dkk (2019) dalam review sistematisnya melaporkan abnormal EEG, status epileptikus, kejang demam, penyebab simtomatik, kejang fokal, serta bangkitan multipel merupakan faktor risiko kuat terjadinya epilepsi resisten obat. Di Indonesia penelitian dikhususkan pada epilepsi lobus temporal (ELT) potesial resisten obat oleh Answar dkk (2014) mendapatkan riwayat status epileptikus dan tidak respon terhadap pengobatan pertama menjadi faktor yang mempengaruhi resistensi obat pada ELT.(Aswar et al., 2015; Nair, 2016; Wassenaar et al., 2013; Xue-ping et al., 2019)

Mengetahui faktor risiko epilepsi resisten obat merupakan suatu keharusan dalam tatalaksana epilepsi dan perlu dievaluasi pada semua pasien. Dengan mengetahui faktor-faktor ini diharapkan dapat dilakukan identifikasi awal pasien yang berisiko mengalami epilepsi resisten obat, diberikan tata laksana yang sesuai sehingga dapat mengurangi morbiditas dan mortalitas akibat tidak terkontrolnya bangkitan, menghindari penggunaan OAB yang tidak efektif, dan memungkinkan dilakukan konseling lebih awal mengenai pilihan pengobatan.(Aswar et al., 2015; Chen et al., 2018; Laxer et al., 2014)

Epilepsi

Kejang adalah suatu tanda atau gejala singkat yang diakibatkan oleh aktivitas neuron otak yang abnormal dan berlebih. Sedangkan epilepsi adalah gangguan otak yang ditandai oleh adanya faktor predisposisi secara terus-menerus untuk terjadinya suatu bangkitan epileptik, dan juga ditandai oleh adanya faktor neurobiologis, kognitif, psikologis, dan konsekuensi sosial akibat kondisi tersebut. Pada tahun 2014, ILAE membuat suatu definisi operasional epilepsi sebagai suatu penyakit otak yang ditandai dengan kondisi/gejala berikut:(Fisher et al., 2014)

Minimal terdapat 2 bangkitan tanpa provokasi atau 2 bangkitan refleks dengan jarak waktu antar bangkitan pertama dan kedua lebih dari 24 jam. Satu bangkitan tanpa provokasi atau 1 bangkitan reflex dengan kemungkinan terjadinya bangkitan berulang dalam 10 tahun kedepan sama dengan (minimal 60%) bila terdapat 2 bangkitan tanpa provokasi/bangkitan reflex. Diagnosis dari suatu sindrom epilepsi

Epilepsi Resistan Obat

Berdasarkan ILAE, epilepsi resisten obat adalah kegagalan penggunaan dua (atau lebih) OAB adekuat, dapat ditoleransi, dipilih secara tepat, menggunakan jadwal pemberian OAB (baik sebagai terapi tunggal atau kombinasi) untuk mencapai keadaan bebas bangkitan. Epilepsi resisten obat juga dikenal sebagai epilepsi refrakter, intraktabel, farmakoresisten. Bebas bangkitan atau responsif obat adalah bebas dari semua bentuk bangkitan termasuk aura selama minimal 12 bulan atau selama 3 kali interval antar bangkitan terpanjang sebelum pengobatan. Jika terjadi bangkitan berulang setelah diberikan pengobatan yang adekuat maka

terjadi kegagalan pengobatan.(Kwan et al., 2010; Yoo & Panov, 2019) Pengobatan adekuat adalah pengobatan dengan dosis yang efektif secara klinis dalam jangka waktu yang cukup panjang. Tepat dalam hal ini adalah sebelumnya telah terbukti efektif, terutama melalui *randomized controlled studies*, dengan *level of evidence* tertinggi. Sebelum dapat mendiagnosis epilepsi resisten obat beberapa hal yang harus diperhatikan terlebih dahulu antara lain: (Kwan et al., 2010; Yoo & Panov, 2019)

Diagnosis epilepsi yang kurang tepat. Penggunaan obat antibangkitan yang tidak sesuai. Pemakaian obat antibangkitan yang tidak tepat jadwal. Kontrol yang buruk pada gaya hidup yang dapat mencetuskan suatu bangkitan (konsumsi alkohol). Untuk kepentingan klinis berdasarkan durasi epilepsi dan pengobatan, kontrol bangkitan, serta jumlah obat yang digunakan, terdapat skala resistensi yang mengklasifikasikan epilepsi menjadi:(Beleza, 2009) Potensial, Tidak ditemukan bebas bangkitan dengan penggunaan OAB kurang dari 1 tahun, dan terdapat faktor prediktor terjadinya resistensi obat. *Probable*, Tidak ditemukan bebas bangkitan selama lebih dari 1 tahun dengan minimal dua macam OAB. *Definit*, Tidak ditemukan bebas bangkitan selama lebih dari 1 tahun setelah 5 tahun pengobatan dengan minimal 3 macam OAB.

Tinjauan sistematik yang dilakukan oleh Kalilani dkk (2018) mendapatkan proporsi prevalensi epilepsi resisten obat sebesar 0,30 dan proporsi insidennya adalah 0,15. Dalam penelitiannya masih terbatas pada kualitas data, dimana dari berbagai penelitian hanya sedikit yang memenuhi definisi epilepsi resisten obat berdasarkan definisi ILAE 2010. Sultana dkk (2021) juga dalam review sistematiknya menemukan insiden kumulatif epilepsi resisten obat pada anak sebesar 25% dan 14,6% pada dewasa. Ia juga melakukan penelitian pada dua populasi dan didapatkan prevalensi epilepsi resisten obat adalah 13,7% pada studi populasi umum, sedangkan pada studi kohort populasi klinik sebesar 36,3%. Roy dkk (2019) melaporkan terdapat 48,6% epilepsi fokal yang resisten obat. Gilioli dkk (2012) melaporkan epilepsi resisten obat terdapat 50,9 % pada pasien epilepsi fokal dan 57,8% pada pasien dengan epilepsi fokal simtomatik.(Gilioli et al., 2012; Kalilani et al., 2018; Sultana et al., 2021)

Mekanisme Selular dan Molekular Epilepsi Resistensi Obat

Mekanisme resistensi obat cenderung bervariasi dan multifaktorial sesuai dengan penyebab yang mendasarinya dan tempat kerja obat. Berbagai teori berusaha menjelaskan terjadinya resistensi obat ini. Diantara teori tersebut muncul hipotesis farmakokinetik, yang menyatakan bahwa adanya ekspresi berlebihan dari transporter efluks yang terletak di organ perifer mengurangi bioavailabilitas sistemik OAB mengakibatkan berkurangnya konsentrasi OAB untuk melintasi sawar darah otak (SDO) dan fokus epileptik. Hipotesis transporter menekankan bahwa adanya ekspresi berlebihan dari transporter efluks dalam sel endotel SDO dan di sel lain dari otak pasien epilepsi, menghambat akses OAB ke otak dan menurunkan konsentrasi OAB di jaringan epileptogenik. Hipotesis *neural network* menyatakan bahwa aktivitas kejang bertanggung jawab atas terjadinya remodeling dan degenerasi struktur saraf dan karenanya menahan OAB dari mencapai target saraf, hipotesis *intrinsic severity* mengusulkan bahwa resistensi obat adalah karena patofisiologi intrinsik perjalanan evolusi dari epilepsi. Baru-baru ini, hipotesis varian gen mulai mengungkapkan bahwa resistensi obat merupakan hasil dari variasi genetik yang terjadi pada target farmakodinamik OAB (seperti kanal voltase Na⁺) dan dalam biomolekul penting yang menentukan farmakokinetik OAB, yaitu enzim dari superfamili sitokrom P450 (CYP). Demikian pula, hipotesis target juga menyatakan bahwa modifikasi dalam reseptor target OAB menyebabkan OAB menjadi tidak responsif dalam menjalankan kerjanya. Setiap teori ini tidak dapat sepenuhnya menjelaskan refraktori terhadap pengobatan.(Bazhanova et al., 2021; Tang et al., 2017a)

Hipotesis terjadinya resistensi obat secara luas dapat dikategorikan dalam beberapa kelompok. Hipotesis yang populer dan paling banyak diteliti adalah hipotesis target dan

hipotesis transporter.(Kwan et al., 2011) Salah satu mekanisme yang mendasari terjadinya epilepsi resisten obat adalah terdapatnya gangguan penetrasi obat ke dalam otak yang disebabkan oleh adanya transporter effluks yang dikenal dengan hipotesis transporter. Salah satu dari transporter effluks ini adalah P-glycoprotein (P-gp). P-gp merupakan pompa effluks aktif yang berasal dari superfamili protein *adenosine triphosphate (ATP)-binding cassette (ABC)*. P-gp dikode oleh dua gen yaitu *multiple drug resistance 1 (MDR-1)* dan *multiple drug resistance 2 (MDR 2)* yang berlokasi di kromosom 7q21.1. Protein yang terletak pada sel endotel kapiler ini bekerja sebagai pompa effluks mengembalikan obat yang masuk ke dalam sel kembali ke darah. P-gp dan transporter obat lainnya kemudian ditemukan pada lobus temporal pasien epilepsi resisten obat yang menjalani temporal lobektomi. Overekspresi dari P-gp dan transporter effluks lainnya disekitar fokus epileptik dapat menyebabkan epilepsi resisten obat. Berbagai penelitian dikembangkan untuk mengetahui penyebab dari mekanisme ekspresi berlebihan (*upregulation*) pada transporter ABC ini. Beberapa hal yang menyebabkan *upregulasi* ini antara lain inflamasi dan stres oksidatif pada otak pasien epilepsi, pelepasan glutamat yang dimediasi oleh kejang, induksi terkait obat melalui *pregnane X receptor (PXR)*, polimorfisme genetik atau kombinasi dari berbagai faktor ini.(Leandro et al., 2019)

Teori lain yang mendasari ELT resisten obat adalah hilangnya sensitivitas OAB pada target obat tertentu. Beberapa penelitian menyebutkan hilangnya farmakosensitivitas obat yang bekerja pada kanal natrium (Na) dapat ditemukan pada hewan coba maupun pasien dengan ELT resisten obat. Selain kanal Na, target obat lain yang mungkin berubah pada ELT resisten obat adalah GABA_A. Reorganisasi reseptor GABA_A dapat ditemukan pada hipokampus pasien ELT, menyebabkan berkurangnya potensi OAB yang bekerja meningkatkan inhibisi GABAergik via reseptor GABA.(Kwan et al., 2011; Tang et al., 2017a)

Faktor-Faktor Risiko yang Mempengaruhi Epilepsi Resistan Obat Etiologi Epilepsi

Penelitian menunjukkan terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi epilepsi resisten obat, salah satu faktor yang penting adalah etiologi epilepsi. Etiologi epilepsi dapat dibagi dalam 3 kategori yaitu idiopatik, kriptogenik, simtomatik. Penelitian jangka panjang selama 30 tahun pada anak dengan epilepsi menunjukkan hanya 13% pasien dengan epilepsi umum idiopatik dan tidak ada kasus pasien dengan epilepsi fokal idiopatik yang menjadi resisten obat. Di lain pihak pada kasus yang lebih jarang sebanyak 78% pasien dengan epilepsi umum simtomatik tidak mengalami remisi dan pada kasus yang lebih sering sebanyak 49% pasien dengan epilepsi parsial simtomatik juga tidak mengalami remisi. Hal ini menunjukkan bahwa epilepsi idiopatik memiliki prognosis yang lebih baik dibandingkan dengan epilepsi simtomatik. Pada penelitian lainnya disebutkan 82% pasien dengan bangkitan umum idiopatik mengalami 1 tahun bebas bangkitan dibandingkan hanya 39% pasien dengan epilepsi parsial simtomatik dan 45% dengan epilepsi parsial kriptogenik.(Sillanpää & Schmidt, 2017; Yang et al., 2021)

Ada tidaknya penyebab simtomatik merupakan faktor prognosis penting terjadinya remisi yang telah dibuktikan melalui banyak penelitian. Penyebab simtomatik dari epilepsi baik bawaan atau didapat merupakan kondisi yang dapat mempengaruhi dan menyebabkan kerusakan otak sehingga meningkatkan risiko epilepsi. Kasus epilepsi umum resisten obat pada anak dapat berupa sindrom Ohtahara, sindrom West, sindrom Dravet, dan sindrom Lennox-Gastaut. Pada epilepsi fokal, sklerosis hipokampus, kortikal displasia, dan pendarahan seringkali berkaitan dengan epilepsi resisten obat. Lobus temporal mungkin merupakan area yang paling sering ditemukan. Xueping dkk dalam review sistematiknya mengungkapkan etiologi simtomatik berisiko tiga kali lipat untuk menjadi resisten obat (OR 3,36). Penelitian lain oleh A. Voll dkk (2015) meneliti pada pasien dengan epilepsi umum dengan adanya etiologi simtomatik meningkatkan resiko terjadinya resisten obat (OR 8.0).(Beleza, 2009; Voll et al., 2015; Xue-ping et al., 2019)

Seiring dengan perkembangan pemeriksaan MRI, beberapa penelitian memperlihatkan hubungan antara penyebab epilepsi dengan kontrol bangkitan. Sebuah penelitian menyebutkan epilepsi resisten obat dapat ditemukan pada 97% pasien dengan sklerosis hipokampus dan malformasi perkembangan kortikal (dual patologi) di lobus temporal, 89% pasien dengan sklerosis hipokampus saja, 76% pasien dengan malformasi perkembangan kortikal saja, 65% pasien dengan cedera otak, 50% pasien dengan malformasi vaskular, dan hanya 46% pasien dengan epilepsi pasca stroke. Penelitian lain menemukan bahwa sklerosis temporal mesial dan kortikal displasia memiliki prognosis yang buruk, dengan rata-rata masing-masing 58% dan 46% tidak mengalami bebas bangkitan, diikuti oleh tumor (37%), stroke (33%) dan malformasi arteriovenosus (22%). Epilepsi pasca stroke memiliki rata-rata remisi yang lebih baik dibandingkan pasien dengan tumor otak. Sebuah penelitian menyebutkan kebanyakan epilepsi pasca stroke akan mengalami bebas bangkitan, hanya 2% pasien yang mengalami bangkitan berulang ketika dalam pengobatan. Penelitian lain melaporkan risiko terjadinya bangkitan pasca stroke adalah 4.1 % setelah infrak serebri, 18,2% setelah perdarahan intraserebri, dan 27.8% setelah perdarahan subarachnoid. (Rugg-Gunn & Stapley, 2017; Semah & Ryvlin, 2005)

Sklerosis hipokampus merupakan kelainan yang banyak ditemukan pada pasien ELT resisten obat, sehingga seringkali diduga bahwa sklerosis hipokampus berperan dalam mekanisme terjadinya epilepsi ini. Di hipokampus, girus dentatus biasanya berfungsi sebagai gerbang resistensi tinggi atau filter yang mencegah penyebaran aktivitas sinkron yang berasal dari korteks entorhinal ke daerah hipokampus yang rentan terjadi bangkitan. Pada pasien dengan ELT dan hewan coba dengan ELT hilus GABAergik interneuron hilang, sehingga sel-sel granul dentatus membentuk jaringan sinaps yang saling berhubungan menyebabkan fungsi girus dentatus berkaitan dengan terjadinya disinhibisi sel granul dan hipereksibilitas yang mendasari terjadinya fokus bangkitan pada daerah hipokampus. Sebuah penelitian dilakukan untuk melihat apakah perubahan morfologi hipokampus berkaitan dengan epilepsi yang respon atau tidak dengan fenobarbital. Dari penelitian ini didapatkan hilangnya neuron yang signifikan pada CA1, CA3c/CA4 dan hilus dentatus pada kelompok yang tidak respon dengan fenobarbital, sedangkan pada kelompok yang berespon tidak berbeda dengan kelompok kontrol non epilepsi. Hal ini memperlihatkan perbedaan yang signifikan antara farmakoresisten dan farmakoresponsif epilepsi. Berdasarkan hasil observasi ini, perubahan fungsional pada girus dentatus sebagai respon terhadap hilangnya sel hilus berperan dalam terjadinya resisten OAB. Perubahan struktural dan fungsional jaringan ini juga dapat mempengaruhi target OAB. Hal ini kemudian mendasari timbulnya hipotesis jaringan pada mekanisme terjadinya epilepsi resisten obat. (Schmidt & Löscher, 2009)

Epilepsi juga dapat terjadi pasca trauma kepala. Penelitian menyebutkan cedera ringan tanpa adanya fraktur tulang kepala, dan dengan amnesia pasca trauma kurang dari 30 menit tidak meningkatkan risiko terjadinya epilepsi dibandingkan dengan cedera kepala yang lebih berat. Sekitar 75% pasien akan mengalami bangkitan pertama kalinya 1 tahun pasca trauma. Tidak ditemukan perbedaan yang signifikan antara bangkitan yang terjadi dalam minggu pertama dengan bangkitan yang terjadi kemudian sebagai faktor risiko terjadinya bangkitan berulang. Bangkitan yang terjadi segera setelah cedera kepala (*immediately*) tidak memberi prognosis buruk untuk terjadinya kejang berulang. Penelitian menyebutkan 25% pasien dengan *early seizure* (bangkitan yang terjadi dalam 7 hari setelah trauma) akan mengalami epilepsi dikemudian hari dibandingkan dengan hanya 3% pasien tanpa *early seizure*. Ketika faktor risiko lain seperti adanya fraktur impresi tulang kepala dan perdarahan otak dieksklusi maka didapatkan epilepsi hanya terjadi pada 1,2% pasien yang tidak mengalami *early seizure* dibandingkan dengan 51% pasien dengan *early seizure*. Faktor lainnya yang meningkatkan terjadinya epilepsi pasca trauma adalah adanya perdarahan intrakranial (31%) dan fraktur impresi (15%). Pada pasien tanpa gambaran ini, amnesia pasca trauma yang lebih lama meningkatkan risiko terjadinya epilepsi. Prognosis epilepsi pasca trauma lebih buruk

dibandingkan dengan epilepsi tanpa ada penyebab yang ditemukan. Penelitian menyebutkan rata-rata remisi hanya 50%. Prognosis yang lebih buruk ditemukan pada bangkitan yang berasal dari lobus temporal. Hitiris dkk (2007) dalam studinya mengungkapkan adanya cedera kepala berisiko 3 kali lipat untuk menjadi epilepsi resisten obat (OR 2,73). (Hitiris et al., 2007)

Genetik

Adanya polimorfisme genetik untuk menjadi resisten obat (OR 28,4). (Voll et al., 2015; Xue-ping et al., 2019; Zhang et al., 2013a) Frekuensi bangkitan awal diduga berperan dalam terjadinya epilepsi resisten obat. Hal ini menjelaskan kenapa suatu lesi otak yang serupa dapat menyebabkan resistensi obat pada beberapa pasien tapi tidak pada sebagian lainnya. Obat-obatan epilepsi juga memiliki efektifitas yang tidak dapat diprediksi, reaksi efek samping dan dosis optimal yang berbeda untuk masing-masing individu pasien sehingga hal ini dianggap sebagai konsekuensi dari variasi genetik. Semakin jelas polimorfisme genetik berperan dalam variasi farmakokinetik dan farmakodinamik OAB. Polimorfisme nukleotida tunggal yaitu variasi pada satu sisi DNA merupakan bentuk variasi genom yang paling sering ditemukan dan dapat mempengaruhi efektifitas, tolerabilitas, dan durasi kerja OAB. Target obat dan transporter obat juga dapat dipengaruhi oleh variasi genetik. Dua polimorfisme gen dikaitkan dengan resisten OAB yaitu reseptor GABA_B dan glikoprotein P170 (P-gp atau MDR 1). Sehubungan dengan reseptor GABA_B, polimorfisme A/G pada posisi 1465 berperan dalam substitusi *Gly489Ser* pada reseptor, yang dapat mengganggu fungsional. Sebuah penelitian melaporkan sebanyak 17% pasien dengan ELT memiliki genotip A/G dibandingkan hanya 0.5% pada populasi normal. Pada penelitian ini genotip A/G menunjukkan risiko 6 kali lipat untuk berkembang menjadi resistensi obat (OR 6,47). Meskipun demikian ternyata temuan ini tidak ditemukan pada penelitian lainnya. (Semah & Ryvlin, 2005)

Beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan antar polimorfisme CYP2C9 dan kebutuhan dosis fenitoin. Fenitoin dimetabolisme oleh CYP2C9 (90%) dan CYP2C19. Van der Weide dkk melaporkan adanya hubungan yang kuat antara rendahnya aktivitas alel dari CYP2C9 dengan menurunnya dosis fenitoin yang diperlukan. (Tang et al., 2017b) Berkaitan dengan gen P-gp atau gen ABCB1 (*ATP binding cassette subfamily B 1 gene*), banyak studi berfokus pada polimorfisme 3435C-T berhubungan dengan ekspresi P-gp yang tinggi pada beberapa sel. Penelitian pada pasien yang mendapat OAB tunggal (fenitoin atau fenobarbital) yang ditransport oleh P-gp menunjukkan bahwa farmakoresisten akan lebih sering terlihat pada pasien dengan genotip CC pada polimorfisme MDR2 C3435T. Penelitian lebih lanjut menyebutkan bahwa genotip CC berhubungan dengan rendahnya kadar fenobarbital pada cairan serebrospinal dibandingkan dengan genotip CT atau TT. Genotip CC pada posisi 3435 berhubungan dengan meningkatnya risiko resisten obat. (Schmidt & Löscher, 2009)

Beberapa penelitian menyebutkan adanya riwayat keluarga dengan epilepsi merupakan salah satu faktor risiko terjadinya epilepsi resisten obat. Hitiris dkk (2007) menemukan adanya riwayat keluarga yang menderita epilepsi berisiko dua kali lipat berkembang menjadi epilepsi resisten obat (OR 1,89). Terkait genetik, pada klasifikasi ILAE 2010 berdasarkan usia saat onset epilepsi pada saat remaja atau dewasa. ELT dapat dibagi menjadi *autosomal dominant epilepsy with auditory features* (ADPEAF) dan *familial temporal lobe epilepsies* (FTLE), ADPEAF merupakan sindrom epilepsi fokal idiopatik autosomal dominan dengan manifestasi iktal berupa gejala auditorik dan atau afasia reseptif. Diagnosis ADPEAF didasari oleh klinis, riwayat keluarga, sedangkan gambaran imaging biasanya normal. Pada sekitar 1/3 keluarga yang menderita kelainan ini diidentifikasi adanya mutasi dari LG11. Bisully dkk 2014 menemukan lokasi kelainan ADPEAF ini pada kromosom 19q13.11–q13.31. Pemberian OAB pada kelainan ini menunjukkan respon yang baik dan kontrol bangkitan dapat tercapai dengan terapi medikamentosa. FTLE merupakan sindrom epilepsi yang diwariskan secara autosomal dominan. Kelainan ini dapat dibagi dua menjadi *Mesial familial temporal lobe epilepsy*

(MFTLE) dan *Lateral familial temporal lobe epilepsy* (LFTLE). LFTLE merupakan kelainan yang sama ADPEAF seperti yang disebutkan sebelumnya. Pada MFTLE diturunkan secara autosomal dominan, bangkitan biasanya jarang, dan terkontrol baik dengan OAB. Bangkitan parsial sederhana lebih sering ditemukan dibandingkan dengan bangkitan parsial kompleks (90% vs 66%). Manifestasi ikhtal dapat berupa *deja vu*, halusinasi dengan atau tanpa gejala otonom, gejala emosional seperti panik dan takut, ilusi visual dan auditorik, serta gejala somatosensori difus. Gejala epigastrium biasanya tidak ditemukan pada kelainan ini. Meskipun kedua jenis epilepsi ini memiliki prognosis yang baik, dilaporkan juga beberapa kasus yang resisten obat. (Panayiotopoulos, 2010)

Tipe Bangkitan

Beberapa penelitian menunjukkan hubungan yang signifikan antara tipe bangkitan dan prognosis epilepsi. Pada studi berbasis populasi di Rochester, Annegers dkk menemukan bahwa kejang umum tonik klonik dan absans memiliki kemungkinan remisi yang tinggi yaitu 80 dan 85%, dibandingkan dengan kejang parsial kompleks (klasifikasi ILAE 2017 dikenal dengan kejang fokal dengan gangguan kesadaran/ *focal impaired awareness seizure*) yang hanya memiliki kemungkinan remisi sekitar 65%. Analisis data pada studi kontrol acak oleh *Veteran affairs* menunjukkan terapi OAB pada pasien dengan kejang parsial kompleks memiliki angka remisi 23 dan 26 % dibandingkan tipe umum tonik klonik adalah 55 dan 48%. (Mohanraj & Brodie, 2013)

Tipe bangkitan fokal dikaitkan dengan resiko resisten obat. Xue-ping dkk mengungkapkan adanya bangkitan fokal berisiko tiga kali lipat menjadi resisten obat dibandingkan tipe lainnya (RR 3,63). Selain itu tipe kejang multipel yang ditemukan pada pasien epilepsi juga berisiko 3 kali lipat untuk menjadi resisten (RR 3,66). Zhang dkk (2013) dalam penelitiannya pada pasien yang baru didiagnosis epilepsi, melaporkan bahwa kejang fokal dan adanya kejang multipel menunjukkan risiko 3 kali lipat untuk keluaran yang lebih buruk (OR 3,21 dan OR 3,74). (Zhang et al., 2013b)

Frekuensi bangkitan awal yang tinggi sebelum pengobatan merupakan faktor prediktor terjadinya epilepsi resisten obat yang telah dibuktikan melalui beberapa penelitian. Namun dalam literatur dikatakan faktor ini tidak berdiri sendiri dan terdapat faktor lain yang ikut berperan. Dalam sebuah penelitian pada hewan percobaan dengan ELT, ditemukan adanya resistensi terhadap fenobarbital pada semua hewan coba dengan frekuensi bangkitan yang tinggi sebelum pengobatan. Namun dalam penelitian ini juga disebutkan frekuensi bangkitan yang tinggi hanya ditemukan pada 46% kelompok nonresponsif, sementara 54% lainnya tidak berbeda dengan kelompok responsif. Hal ini mendukung bahwa frekuensi bangkitan yang tinggi merupakan faktor prediktor kuat terjadinya resisten obat, akan tetapi ada faktor lain yang juga terlibat dalam resistensi obat dalam model ini. Berdasarkan penelitian sebelumnya disebutkan bahwa pada kelompok nonresponsif terhadap fenobarbital, sebagian besar menunjukkan kerusakan hipokampus (90%) dibandingkan hanya 7% pada kelompok responsif, dan penelitian ini menyebutkan selain kerusakan hipokampus, terdapat perbedaan dalam peningkatan ekspresi transporter P-gp di otak dan ekspresi subunit dan karakteristik reseptor GABA_A antara kelompok yang responsif dan nonresponsif. (Löscher & Brandt, 2010)

Beberapa penelitian juga menunjukkan berbagai perbedaan dalam mendefinisikan frekuensi bangkitan awal yang tinggi. Beberapa penelitian menggunakan tinggi frekuensi bangkitan dengan kejang per hari sebagai faktor prediktor yang mempengaruhi resistensi obat, penelitian lain menggunakan jumlah kejang lebih dari 10 kali sebagai frekuensi kejang awal yang tinggi yang menjadi prediktor terjadinya resisten obat. Xueping dkk meneliti pada subgrup analisis beberapa penelitian menunjukkan frekuensi bangkitan awal yang tinggi dengan kejang per hari berisiko 6 kali lipat menjadi resisten (RR 6,4) dan pada grup yang mendefinisikan kejang lebih dari 10 kali didapatkan 3 kali lipat (RR 2,85) menjadi resisten obat. Hitiris dkk (2007)

mengungkapkan dalam penelitiannya bahwa jumlah kejang lebih dari 10 kali sebelum memulai OAB meningkatkan risiko 2 kali lipat untuk resisten obat (OR 2,77). Kejang berulang telah terbukti menghasilkan kehilangan neuron dan *sprouting mossy fiber* di hipokampus, yang pada akhirnya dapat memperkuat produksi dan pembentukan rangsangan eksitasi sirkuit berulang. (Huang et al., 2014; Voll et al., 2015; Xue-ping et al., 2019)

Bangkitan dapat menyebabkan peningkatan P-gp. Sebuah penelitian yang dapat menjelaskan mekanisme ini yaitu studi pada hewan percobaan dengan ELT menyebutkan setelah bangkitan dapat ditemukan ekspresi berlebih dari P-gp pada sel endotel kapiler otak, astroglia, dan neuron. P-gp merupakan salah satu transporter efluks yang berperan untuk mengeluarkan obat-obat dari sistem saraf pusat sehingga membatasi pengambilannya oleh otak. Salah satu mekanisme yang mendasari terjadinya ELT resisten obat adalah gangguan penetrasi obat ke otak akibat adanya transporter efluks. Hal ini mendasari timbulnya hipotesis transporter obat dalam mekanisme terjadinya epilepsi resisten obat. Dalam hipotesis transporter obat disebutkan kegagalan OAB dalam mengontrol bangkitan disebabkan karena kadar subterapeutik obat tersebut pada daerah kerjanya yang disebabkan oleh adanya aktivitas dari transporter obat. (Kwan et al., 2011; Schmidt & Löscher, 2009; Tang et al., 2017b)

Frekuensi bangkitan lebih dari 1 kali per bulan yang terjadi segera setelah diagnosis epilepsi baik sebelum atau setelah pengobatan, berkaitan dengan resistensi obat untuk jangka pendek (2-4 tahun) dan jangka panjang (30-35 tahun). Tripathy melaporkan frekuensi bangkitan yang tinggi lebih dari 1 kali perbulan merupakan faktor prediktor terjadinya epilepsi resisten obat. (Beleza, 2009; Tripathi et al., 2011)

Status Epileptikus

Status epileptikus merupakan salah satu faktor prediktor epilepsi resisten obat pada beberapa penelitian. Xueping dkk dalam penelitiannya mengungkapkan status epileptikus memiliki risiko 11 kali menjadi resisten epilepsi obat (RR 11,6). Yuan dkk (2015) meneliti faktor risiko terjadinya epilepsi resisten obat setelah status epileptikus, ditemukan durasi status epileptikus lebih dari 24 jam (OR 4,82) dan adanya abnormalitas kortikal atau hipokampus (OR 9,49) serta adanya riwayat epilepsi (OR 9,17) memiliki hubungan yang signifikan terhadap terjadinya resisten obat. Voll dkk (2019) juga melakukan penelitian pada pasien epilepsi umum yang mengalami status epileptikus berisiko 15 kali lipat untuk menjadi resisten obat (OR 15,1). Pada status epileptikus dapat terbentuk sinaps eksitasi baru pada sel granula dentatus yang beroperasi melalui reseptor kainat (bagian dari reseptor glutamat) yang tidak ditemukan pada sel granula *naïve*. Bangkitan berulang pada daerah limbik yang dihasilkan oleh aktivasi reseptor kainat ini kemudian menyebabkan pembentukan sinaps baru yang memfasilitasi munculnya bangkitan lebih lanjut. Bangkitan dapat mencetuskan bangkitan melalui kaskade peristiwa meliputi kerusakan neuron, pertumbuhan serabut-serabut saraf, dan terbentuknya sinaps baru yang bergantung pada sinyal yang berbeda dengan sel *naïve* dan berperan dalam epileptogenesis. Serabut saraf mossy tumbuh dan membentuk sinaps baru yang hanya dapat dilihat pada jaringan epilepsi. (Ben-Ari et al., 2008; Voll et al., 2015; Xue-ping et al., 2019; Yuan et al., 2018)

Sebagaimana telah disebutkan sebelumnya peningkatan ekspresi gen P-gp dapat mempengaruhi kadar obat di otak. Sebuah penelitian memperlihatkan adanya peningkatan ekspresi P-gp pada daerah epileptogenik yang telah direseksi (lobus temporal) pada pasien epilepsi. Selain itu terjadinya penurunan akumulasi fenitoin pada kultur buatan sel yang mengekspresikan P-gp dibandingkan dengan yang tidak. Peningkatan ekspresi P-gp ini dapat membatasi akses OAB ke jaringan otak. Penelitian lain melaporkan bahwa setelah bangkitan, MDR1 mRNA (gen yang mengkode P-gp) mengalami ekspresi berlebihan pada daerah hipokampus tikus percobaan. Ketika fenitoin diberikan secara sistemik pada tikus ini maka rasio plasma-otak obat ini 30% lebih rendah dibandingkan dengan tikus yang tidak mengalami

bangkitan, yang menunjukkan berkurangnya konsentrasi obat diotak. Perubahan konsentrasi fenitoin diotak ini dapat mempengaruhi efektifitasnya. Peningkatan P-gp pada daerah otak yang epileptogenik dapat menurunkan konsentrasi OAB yang merupakan substrat P-gp di daerah otak tersebut menyebabkan OAB menjadi tidak efektif. (Schmidt & Löscher, 2005, 2009)

Usia Saat Onset Bangkitan

Usia muda saat onset epilepsi merupakan salah satu faktor prediktor epilepsi resisten obat. Bangkitan pada otak imatur dari seorang anak berperan terhadap tingginya jumlah *gap junction* yang menyebabkan konektivitas abnormal pada kortek. *Gap junction* berfungsi pada sistem saraf pusat berperan dalam komunikasi cepat, nonsinaptik antara sel-sel yang berdekatan. *Gap junction* diyakini mendasari sinkronisasi aktivitas epileptiform dan berkontribusi terhadap osilasi frekuensi tinggi (300-400 Hz) yang mendahului timbulnya cetusan iktal pada ELT. (Beleza, 2009; Li et al., 2019)

Penelitian oleh Otshuka dkk (2000) di Jepang mendapatkan usia <1 tahun saat onset bangkitan epilepsi merupakan faktor prediktor terjadinya epilepsi resisten obat yang signifikan. Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya oleh Casetta dkk (1994). Penelitian Glioli pada pasien dewasa dengan epilepsi fokal membagi onset bangkitan menjadi kurang dan lebih dari 15 tahun. Pada penelitian ini ditemukan hubungan yang signifikan antara onset bangkitan dengan kejadian epilepsi resisten obat. Studi MRI kualitatif menunjukkan pada pasien dengan hipokampus normal onset bangkitan terjadi pada usia yang lebih tua dibandingkan pasien dengan kerusakan hipokampus. Peneliti lain menyebutkan pula bahwa pasien ELT resisten obat dengan atrofi hipokampus mengalami onset epilepsi pada usia muda dibandingkan pasien dengan hipokampus normal. Disebutkan juga bahwa onset bangkitan awal merupakan salah satu faktor penentu terjadinya kerusakan hipokampus pada ELT kronik. Voll dkk dalam penelitiannya terhadap epilepsi umum, menemukan usia onset kurang dari 12 tahun berisiko 12 kali lipat terjadinya resisten obat (OR 12,1). (Casetta et al., 1999; Gilioli et al., 2012; Kälviäinen & Salmenperä, 2002; Ohtsuka et al., 2000)

Respon terhadap OAB Pertama

Salah satu faktor prediktor terjadinya epilepsi resisten obat adalah respons awal pada penggunaan OAB pertama. Anwar dkk (2014) dalam penelitian menemukan hubungan yang signifikan antara tidak respon terhadap pengobatan pertama dengan potensial resisten obat pada ELT. Kontrol bangkitan yang tidak adekuat setelah pengobatan awal dapat memberikan prognosis yang buruk. Disebutkan penambahan OAB baru pada pasien yang telah mendapat 2-5 OAB sebelumnya tidak bermanfaat dan resistensi obat akan tetap berlanjut. Rata-rata bebas bangkitan akan menurun dari 61,8% pada penggunaan OAB pertama menjadi 41,7% hingga 16,6% setelah penggunaan 2-5 OAB yang tidak efektif. Setelah penggunaan 6 OAB dapat terjadi resistensi obat absolut (bebas kejang 0%). Probabilitas terjadinya remisi bangkitan berkurang secara signifikan setiap kali terjadinya kegagalan pengobatan. (Aswar et al., 2015; Beleza, 2009; Nair, 2016; Wassenaar et al., 2013; Xue-ping et al., 2019)

Terdapat penurunan dari *multiple drug resistance gene* (MDR-1) yang menyebabkan berkurangnya sensitivitas terhadap OAB. MDR-1 mengekspresikan P-gp yang dapat mengeluarkan obat keluar dari sel. Apabila obat tidak dapat mencapai target, maka efektifitasnya akan berkurang. Overekspresi dari MDR-1 ini ditemukan pada fokus bangkitan pasien epilepsi resisten obat. (Tang et al., 2017a)

Kejang Demam

Pada banyak pasien, kejang demam menyebabkan ELT mesial, dan kejang demam berkepanjangan selama masa bayi telah dikaitkan dengan kerusakan parah pada struktur temporomesial. Pada umumnya ELT mesial ini dikaitkan dengan perubahan hipokampus,

termasuk ukuran yang berkurang dan hilangnya neuron dan lesi pada hipokampus. ELT dengan sklerosis hipokampus merupakan jenis sindrom epilepsi yang serius dan paling sering mengalami epilepsi resisten obat. Beberapa studi menunjukkan korelasi antara kejang demam dengan kerusakan hipokampus. Xueping dkk (2019) dan Hitiris dkk (2007) dalam penelitiannya mengungkapkan bahwa pasien dengan kejang demam memiliki risiko sekitar tiga kali lipat (RR 3,43 dan OR 3,36) untuk menjadi resisten obat.(Hitiris et al., 2007; Xue-ping et al., 2019)

Gambaran EEG

Gambaran EEG merupakan salah satu faktor prediktor terjadinya epilepsi resisten obat. Penelitian oleh Xue ping dkk menyebutkan abnormalitas EEG memiliki risiko 2 kali lipat untuk menjadi epilepsi resisten obat (RR 2.82), ketika dilakukan analisis secara terpisah baik gambaran perlambatan (RR 2.65) maupun gelombang epileptiform (RR 2,92), keduanya merupakan faktor risiko kuat untuk terjadinya epilepsi resisten obat. Yilmaz dkk meneliti gelombang paku baik fokal maupun multifokal merupakan kelainan yang paling banyak ditemukan pada kedua kelompok baik resisten obat maupun tidak, akan tetapi kelainan ini secara signifikan lebih sering pada kelompok dengan epilepsi resisten obat.(Seker Yilmaz et al., 2013; Xue-ping et al., 2019)

Gangguan Psikiatri

Epilepsi dikaitkan dengan peningkatan prevalensi gangguan psikiatri dibandingkan dengan populasi umum. Studi telah menyatakan bahwa gangguan psikiatri ini ada pada satu dari setiap tiga pasien epilepsi dan jumlahnya meningkat pada epilepsi resisten obat, dengan dominasi gangguan mood dan kecemasan. Hubungan antara epilepsi dan kognisi ini juga bersifat dua arah, yang berarti bahwa tidak hanya pasien dengan epilepsi resisten obat menyebabkan resiko adanya komorbiditas psikiatri, tetapi juga gangguan psikiatri mungkin menjadi salah satu faktor risiko untuk epilepsi dan bahkan dapat berdampak negatif pada toleransi dan respons terhadap OAB yang akhirnya berkembang menjadi epilepsi resisten obat.(Laxer et al., 2014; Monteagudo-Gimeno et al., 2020)

Penelitian oleh Brodie dkk (2009) menunjukkan bahwa depresi berkaitan dengan kurangnya respon terhadap OAB. beberapa kemungkinan mekanisme patogenesis yang berkaitan antara ELT dan depresi adalah abnormalitas struktural dan fungsional lobus temporal serta sekresi neurotransmitter yang abnormal seperti serotonin. Proses neurobiologis yang mendasari terjadinya depresi, kecemasan dan psikosis dapat berinteraksi pada area yang menghasilkan kejang untuk meningkatkan tingkat disfungsi otak dan dengan demikian kemungkinan berkembang menjadi epilepsi resisten obat. Hitiris dkk (2007) mengungkapkan dalam penelitiannya adanya komorbiditas psikiatri pada pasien meningkatkan risiko 2 kali lipat untuk menjadi epilepsi resisten obat (OR 2,17).(Hitiris et al., 2007; Kwan & Brodie, 2000)

Pola Epilepsi Resistensi Obat

De Novo

Teori ini menyebutkan pada beberapa pasien resistensi obat telah berkembang sepenuhnya pada onset bangkitan pertama sebelum dimulai pemberian OAB. Yang mendukung studi ini adalah karena ditemukannya pasien-pasien yang gagal menunjukkan respon pada penggunaan OAB pertama. Pada sebuah penelitian disebutkan pasien yang gagal pada penggunaan OAB pertama karena kurangnya efektifitas (bukan karena efek samping obat atau sebab lainnya), hanya 11% yang mengalami remisi 12 bulan kemudian dengan OAB lainnya. Penelitian lain menyebutkan bahwa respon terhadap OAB pertama merupakan faktor prediktor keluaran. Pasien yang gagal mengontrol bangkitan pada penggunaan OAB pertama akan mengalami

resistensi pada hampir semua OAB.(Aswar et al., 2015; Callaghan et al., 2011; Pati & Alexopoulos, 2010; Schmidt & Löscher, 2005)

Resistensi Obat Progresif

Pada beberapa pasien epilepsi pada awalnya dapat dikontrol kemudian secara bertahap menjadi resisten obat. Pola ini dapat dilihat sebagai contoh pada epilepsi dengan sklerosis hipokampus. Sebuah penelitian melaporkan pasien yang baru terdiagnosis epilepsi dapat mengalami epilepsi resisten obat meskipun sebelumnya menunjukkan respon awal yang bagus terhadap OAB. Penelitian lainya melaporkan pasien epilepsi resisten obat yang merupakan kandidat untuk pembedahan sebelumnya mengalami remisi selama > 5 tahun. Resistensi obat dapat terjadi dalam beberapa tahun bahkan sampai >10 tahun. (Aswar et al., 2015; Pati & Alexopoulos, 2010; Schmidt & Löscher, 2005)

Diperkirakan 7-9% pasien yang bebas bangkitan dan direncanakan untuk menghentikan OAB gagal mencapai remisi kembali dan mengalami epilepsi resisten obat. Sekitar 50% pasien membutuhkan waktu bertahun-tahun untuk mencapai remisi setelah menghentikan OAB. (Aswar et al., 2015; Pati & Alexopoulos, 2010; Schmidt & Löscher, 2005)

Resistensi Waxing dan Waning

Pada beberapa pasien, epilepsi mempunyai pola *waxing* yaitu berubah dari remisi (farmakoresponsif) dan relaps (farmakoresisten). Pasien dengan epilepsi resisten obat dapat bebas bangkitan ketika diberikan OAB jenis lainya. Sebuah penelitian menyebutkan penambahan OAB baru dapat mengurangi bangkitan pada pasien dengan epilepsi resisten obat. Callaghan dkk (2011) melakukan studi prospektif pada pasien dengan epilepsi resisten obat dan didapatkan probabilitas estimasi kumulatif remisi 12 bulan kejang sebesar 34.6% dalam 7 tahun, dan risiko untuk relaps sebesar 71,2 % dalam waktu 5 tahun. Dalam penelitian prediktor negatif untuk terjadinya remisi adalah keterlambatan tumbuh kembang, sindrom epilepsi umum simptomatik, durasi resisten obat, dan jumlah OAB yang gagal, sedangkan prediktor negatif untuk terjadinya relaps adalah lokalisasi epilepsi. (Aswar et al., 2015; Pati & Alexopoulos, 2010; Schmidt & Löscher, 2005)

Komplikasi Epilepsi Resistan Obat

Individu dengan epilepsi resisten obat memiliki angka mortalitas yang meningkat, diperkirakan 1,37 per 100 orang-tahun. Rasio mortalitas standar untuk pasien dengan kejang berulang adalah 4,69. Jika dapat mengatasi penyebab dasar dari kejangnya, individu yang menjadi bebas kejang tampaknya tidak meningkatkan angka mortalitas. Beberapa kematian berkaitan dengan penyebab dasar epilepsi (seperti tumor otak, penyakit serebrovaskular), kematian lainya disebabkan langsung oleh kejangnya seperti pada pasien yang mengalami status epileptikus dan kejang yang berkaitan dengan kecelakaan. SUDEP didapatkan 40x lipat pada pasien yang masih terus mengalami kejang dibandingkan dengan yang bebas kejang.(Tomson, 2000)

Epilepsi resisten obat juga berhubungan dengan disabilitas dan menurunnya kualitas hidup, contohnya pencapaian nilai akademik yang rendah, tidak bekerja, dan isolasi sosial. Pasien dengan epilepsi resisten obat tidak dapat menyetir. Pada survey berbasis komunitas pada orang dengan epilepsi, pada individu yang melaporkan belum terkontrolnya kejang lebih mungkin untuk mengungkapkan kekhawatiran tentang perasaan ketakutan, kualitas hidup mereka, pekerjaan, efek samping terapi, dan stigma yang terkait dengan kondisi mereka, bahkan ketika kejang mereka relatif jarang. Komplikasi epilepsi resisten obat ini dihasilkan dari efek gabungan kejang berulang, toksisitas obat antikejang, depresi, komorbiditas, serta faktor psikososial seperti ketergantungan terhadap orang lain yang berlebihan.(Concepts et al., 2011; Yoo & Panov, 2019)

Tatalaksana Medikamentosa

Pada pasien epilepsi resisten obat terdapat tiga strategi pengobatan yang dapat dilakukan yaitu dengan monoterapi sekuensial, politerapi, atau mengoptimalkan OAB yang diberikan. Monoterapi sekuensial, yaitu mengganti regimen obat pasien dari satu atau banyak OAB menjadi OAB tunggal yang belum pernah didapat pasien sebelumnya. Politerapi yaitu merubah regimen obat pasien menjadi beberapa OAB yang berbeda yang diberikan secara bersamaan. Mengoptimalkan OAB yang diberikan yaitu mengubah dosis, minimal satu obat pada regimen obat pasien dengan mengganti dosis total harian, frekuensi pemberian, dan sediaan obat (seperti menggunakan sediaan lepas lambat) atau mengurangi jumlah total obat. Hingga saat ini masih belum jelas jenis pengobatan yang memberikan keluaran yang lebih baik dalam mengobati epilepsi resisten obat. Namun dalam studi kohort di rumah sakit sekitar dua dekade terakhir, terapi kombinasi (politerapi) berhubungan dengan meningkatkan tingkat bebas kejang dibandingkan monoterapi. Keuntungan menggunakan politerapi ini mungkin berhubungan dengan adanya penemuan OAB generasi baru mekanime aksi yang berbeda dan farmakokinetik yang lebih baik. Pilihan OAB generasi baru yang dapat ditambahkan sebagai pilihan dalam memberikan politerapi dijelaskan dalam Tabel 1. Saat ini dikenal dengan istilah politerapi rasional yang terdiri dari kombinasi OAB dengan berbagai mekanisme aksi yang berbeda, profil efek samping yang berbeda, tanpa atau minimal interaksi farmakokinetik, dan yang telah diketahui memberikan regimen kombinasi dengan interaksi yang sinergis. (Park et al., 2019)

Tabel 1. Pilihan OAB yang tersedia di Indonesia pada Epilepsi Resisten Obat Berdasarkan Pedoman American Academy of Neurology dan America Epilepsy Society 2018 (Kanner et al., 2018)

OAB	Monoterapi untuk bangkitan fokal pada dewasa	Ajuvan untuk bangkitan fokal pada dewasa	Ajuvan untuk bangkitan fokal pada anak	Ajuvan untuk LGS	Ajuvan untuk bangkitan umum pada dewasa
Pregabalin	A	A	-	-	-
klobazam	C	B	-	B	-
Perampanel	-	A	-	-	-
Oxkarbamazepin	C	-	B	-	-
Topiramamat	-	B	-	-	-
Levetirasetam	-	B	B	-	B
Lamotigrin	-	-	-	-	B
Zonisamid	-	-	B	-	-

Keterangan : A= level A *evidence-based medicine*, B= level B *evidence-based medicine*

Pembedahan

Berdasarkan tujuannya, pembedahan pada epilepsi dapat diklasifikasikan menjadi prosedur kuratif atau paliatif. Yang termasuk prosedur kuratif adalah lobektomi, lesionektomi dan pembedahan multilobar atau hemisfer (hemisferektomi). Lobektomi temporal anterior dan hipokampektomi merupakan prosedur yang sering dilakukan pada pembedahan epilepsi (>50%). Pasien dengan bangkitan yang disebabkan oleh adanya lesi struktural diotak dapat mengalami bebas bangkitan setelah dilakukan reseksi pada lesi tersebut (lesionektomi) atau meluas hingga ke lobus (lobektomi). Epilepsi lobus temporal mesial dengan sklerosis hipokampus adalah epilepsi fokal yang sering ditemukan, dimana prognosinya buruk, namun menunjukkan respon yang baik dengan pembedahan. Apabila bangkitan berasal dari area yang luas atau multifokal pada satu hemisfer, dapat dilakukan reseksi multilobar atau hemisferektomi. (Consales et al., 2021; Nair, 2016; Nobili et al., 2007; Yoo & Panov, 2019)

Tidak seperti pada prosedur kuratif, prosedur paliatif jarang dapat menghentikan bangkitan secara keseluruhan. Sangat penting dapat menentukan bahwa pasien bukan merupakan kandidat prosedur paliatif seperti *corpus callostomy*, transeksi di subpial multipel, atau stimulasi nervus vagus. *Corpus callostomy* dilakukan pada sekelompok kecil pasien dengan tipe bangkitan yang dengan cepat menjadi umum atau serangan dapat melukai pasien dan bukan merupakan kandidat untuk reseksi fokal. Prosedur ini bertujuan untuk mencegah penyebaran cepat cetusan bangkitan interhemisfer dengan memutuskan hubungan antar kedua hemisfer. Transeksi subpial multipel dilakukan pada bangkitan yang berasal dari korteks *eloquent* atau dari daerah yang tidak dapat diangkat tanpa menimbulkan defisit neurologis. Oleh sebab itu ahli bedah hanya melakukan transeksi secara vertikal sehingga mengganggu hubungan korteks horizontal tanpa reseksi. Pendekatan ini dianggap dapat mengganggu penyebaran cetusan dengan mempertahankan fungsi fisiologis. (Consaes et al., 2021; Nair, 2016; Nobili et al., 2007; Yoo & Panov, 2019)

Saat ini juga dikembangkan teknis pembedahan modern non-reseksi seperti terapi laser interstisial termal, *radiosurgery gamma knife*, dan pemasangan alat neuromodulasi seperti *responsive neurostimulation* (RNS), *vagal nerve stimulation* (VNS). (Englot, 2018; Yoo & Panov, 2019)

Terdapat beberapa penelitian yang menunjukkan bahwa terapi pembedahan lebih superior dibandingkan terapi medikamentosa pada pasien epilepsi resisten obat, kelebihan ini tidak hanya pada terkontrolnya kejang namun juga meningkatnya kualitas hidup pasien. *American Academy of Neurology* telah merekomendasikan pada pasien epilepsi fokal yang gagal dalam pemberian lini pertama OAB dapat dipikirkan untuk dirujuk pada pusat bedah epilepsi, namun dalam kenyataannya hanya sekitar 1% saja dari pasien yang mengalami resisten obat yang dirujuk ke pusat pelayanan epilepsi, dan biasanya dirujuk rata-rata 20 tahun setelah onset pertama epilepsi. Alasan dari terlambatnya dalam merujuk untuk ke tata laksana bedah ini bervariasi antara lain dari ketakutan keluarga, kurang pengetahuan dari tenaga kesehatan mengenai bedah epilepsi, isu ekonomi dan sosial (stigma). (Consaes et al., 2021; Nair, 2016; Nobili et al., 2007; Yoo & Panov, 2019)

Diet Ketogenik

Diet ketogenik merupakan salah satu alternatif pengobatan non farmakologi pada pasien usia muda dengan bangkitan yang tidak terkontrol. Pada diet ini terjadi perubahan biokimia yang mirip dengan perubahan yang terjadi pada saat kelaparan dimana tubuh akan mulai memetabolisme lemak sebagai ganti glukosa. Komposisi yang digunakan adalah tinggi lemak, rendah karbohidrat dan protein yang adekuat dengan rasio 4:1 atau 3:1 pada remaja dan anak-anak. Penggunaan terapi ini harus dengan pemantauan ketat dari ahli gizi. Mengingat efek samping jangka panjang pada pertumbuhan dan kesehatan secara keseluruhan, diet ketogenik biasanya hanya digunakan pada kelompok kecil pasien usia muda dengan epilepsi intraktabel dan jarang digunakan dalam jangka waktu panjang. (Cervenka & Kossoff, 2013; Nair, 2016)

Neuromodulasi

Terdapat dua modalitas terapi stimulasi elektrik yang diterima oleh FDA yaitu neurostimulasi responsif dan stimulasi nervus vagus. (DeGiorgio & Krahl, 2013)

Neurostimulasi Responsif (RNS)

Neurostimulasi responsif diberikan untuk perawatan pasien epilepsi fokal refrakter yang telah gagal dalam berbagai modalitas pengobatan. Neurostimulasi responsif adalah teknologi baru yang dapat menemukan aktivitas kejang di otak melalui pemantauan aktivitas elektrokortikografi dan untuk memberikan stimulasi langsung pada fokus cetusan, sehingga dapat mengurangi kejang epilepsi melalui targetnya. Neurostimulasi responsif dapat secara

tepat menekan aktivitas epileptiform, dan memisahkan stimulus kejang terhadap targetnya. Melalui elektroda ditempatkan pada area target di otak, dihubungkan dengan perangkat analisis yang ditempatkan secara subkutan, yang dapat terus menerus merekam sinyal fisiologis saraf di area target otak, dan dapat menganalisis data dengan programnya sendiri, untuk memberikan pemrosesan stimulus yang sesuai. Oleh karena itu keuntungan dari perangkat ini adalah kombinasi efektif pemantauan kejang dan stimulasi listrik. Morrell MJ dkk. telah menemukan bahwa 12 minggu setelah implantasi, frekuensi kejang secara signifikan menurun dibandingkan dengan kelompok kontrol dan tidak ada perbedaan efek samping yang signifikan diantara dua kelompok. (DeGiorgio & Krahl, 2013; Englot, 2018; Nair, 2016)

Stimulasi Saraf Vagus (VNS)

Terapi VNS telah dibuktikan untuk mengurangi frekuensi dan intensitas kejang. FDA telah menyetujui VNS sebagai pengobatan tambahan medis epilepsi resisten obat pada tahun 1997. Stimulasi nervus vagus terdiri dari generator yang ditanamkan subkutaneus dibawah klavikula dan kawat perangsang ditanam dibawah kulit dan melekat pada nervus vagus kiri. Mekanisme bagaimana VNS bisa memiliki efek anti kejang tidak diketahui secara pasti, salah satu mekanisme yang diketahui adalah desinkronisasi dari aktivitas talamokortikal dimediasi oleh talamus dan inti batang otak. Sebuah ulasan literatur tentang terapi VNS menemukan bahwa 14 studi melaporkan terdapat pengurangan 50% atau lebih dari frekuensi kejang. (Nair, 2016; Yoo & Panov, 2019)

Stimulus nervus vagus merupakan alternatif pengobatan nonfarmakologi untuk orang dewasa atau remaja dengan usia lebih dari 12 tahun, bangkitan fokal yang resisten obat, dan bukan merupakan kandidat yang tepat untuk terapi pembedahan. Efektifitasnya pada pasien yang lebih muda dan pasien dengan bangkitan umum yang resisten obat masih belum jelas, meskipun beberapa penelitian melaporkan manfaatnya dalam hal berkurangnya frekuensi bangkitan, durasi bangkitan, durasi periode post iktal dan kualitas hidup yang lebih baik. (Nair, 2016; Yoo & Panov, 2019)

Efek samping yang sering ditemukan berupa batuk, perubahan suara, suara serak, yang biasanya tergantung pada stimulasi dan cenderung berkurang seiring waktu. Stimulasi nervus vagus tidak mempunyai efek samping terhadap fungsi kognitif seperti yang dapat ditemukan akibat peningkatan dosis OAB. Kurang lebih 1/3 dari pasien yang mendapat pengobatan ini memberikan respon dengan berkurangnya frekuensi bangkitan sebanyak 50% atau lebih, dan hanya beberapa yang mengalami bebas bangkitan. Terapi ini termasuk tata laksana paliatif dan dilakukan pada pasien yang bukan kandidat untuk prosedur bedah atau mereka yang gagal pada prosedur bedah. (Englot, 2018; Nair, 2016; Yoo & Panov, 2019)

UCAPAN TERIMAKASIH

Peneliti menyampaikan terima kasih atas dukungan, inspirasi dan bantuan kepada semua pihak dalam membantu peneliti menyelesaikan penelitian ini, termasuk pada peserta yang telah bersedia berpartisipasi dalam penelitian hingga selesai.

DAFTAR PUSTAKA

- Aswar, A., Octaviana, F., Budikayanti, A., & Prihartono, J. (2015). FAKTOR-FAKTOR YANG MEMENGARUHI EPILEPSI LOBUS TEMPORAL POTENSIAL RESISTEN OBAT. *Majalah Kedokteran Neurosains*, 32(2), 9.
- Bazhanova, E. D., Kozlov, A. A., & Litovchenko, A. V. (2021). Mechanisms of Drug Resistance in the Pathogenesis of Epilepsy: Role of Neuroinflammation. A Literature Review. *Brain Sciences*, 11(5), 663. <https://doi.org/10.3390/brainsci11050663>

- Beleza, P. (2009). Refractory epilepsy: A clinically oriented review. *European Neurology*, 62(2), 65–71. <https://doi.org/10.1159/000222775>
- Ben-Ari, Y., Crepel, V., & Represa, A. (2008). Seizures Beget Seizures in Temporal Lobe Epilepsies: The Boomerang Effects of Newly Formed Aberrant Kainatergic Synapses. *Epilepsy Currents*, 8(3), 68–72. <https://doi.org/10.1111/j.1535-7511.2008.00241.x>
- Callaghan, B., Schlesinger, M., Rodemer, W., Pollard, J., Hesdorffer, D., Allen Hauser, W., & French, J. (2011). Remission and relapse in a drug-resistant epilepsy population followed prospectively. *Epilepsia*, 52(3), 619–626. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02929.x>
- Casetta, I., Granieri, E., Monetti, V. C., Gilli, G., Tole, M. R., Paolino, E., Govoni, V., & Iezzi, E. (1999). Early predictors of intractability in childhood epilepsy: a community-based case-control study in Copparo, Italy. *Acta Neurologica Scandinavica*, 99(6), 329–333. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1999.tb07360.x>
- Cervenka, M. C., & Kossoff, E. H. (2013). Dietary treatment of intractable epilepsy. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 19(3 Epilepsy), 756–766. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000431396.23852.56>
- Chen, Z., Brodie, M. J., Liew, D., & Kwan, P. (2018). Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs. *JAMA Neurology*, 75(3), 279. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3949>
- Concepts, C., Kwan, P., Schachter, S. C., & Brodie, M. J. (2011). *Drug-Resistant Epilepsy*. 919–926.
- Consales, A., Casciato, S., Asioli, S., Barba, C., Caulo, M., Colicchio, G., Cossu, M., de Palma, L., Morano, A., Vatti, G., Villani, F., Zamponi, N., Tassi, L., Di Gennaro, G., & Marras, C. E. (2021). The surgical treatment of epilepsy. *Neurological Sciences*, 42(6), 2249–2260. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05198-y>
- DeGiorgio, C. M., & Krahl, S. E. (2013). Neurostimulation for drug-resistant epilepsy. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 19(3 Epilepsy), 743–755. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000431397.61970.2b>
- Englot, D. J. (2018). A modern epilepsy surgery treatment algorithm: Incorporating traditional and emerging technologies. *Epilepsy & Behavior*, 80, 68–74. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.12.041>
- Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., Engel, J., Forsgren, L., French, J. A., Glynn, M., Hesdorffer, D. C., Lee, B. I., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Perucca, E., Scheffer, I. E., Tomson, T., Watanabe, M., & Wiebe, S. (2014). ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4), 475–482. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>
- Gilioli, I., Vignoli, A., Visani, E., Casazza, M., Canafoglia, L., Chiesa, V., Gardella, E., La Briola, F., Panzica, F., Avanzini, G., Canevini, M. P., Franceschetti, S., & Binelli, S. (2012). Focal epilepsies in adult patients attending two epilepsy centers: Classification of drug-resistance, assessment of risk factors, and usefulness of “new” antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 53(4), 733–740. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03416.x>
- Hitiris, N., Mohanraj, R., Norrie, J., Sills, G. J., & Brodie, M. J. (2007). Predictors of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy Research*, 75(2–3), 192–196. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2007.06.003>
- Huang, L., Li, S., He, D., Bao, W., & Li, L. (2014). A predictive risk model for medical intractability in epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 37, 282–286. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.07.002>
- Kalilani, L., Sun, X., Pelgrims, B., Noack-Rink, M., & Villanueva, V. (2018). The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, 59(12), 2179–2193. <https://doi.org/10.1111/epi.14596>

- Kälviäinen, R., & Salmenperä, T. (2002). *Do recurrent seizures cause neuronal damage? A series of studies with MRI volumetry in adults with partial epilepsy* (pp. 279–295). [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(02\)35026-X](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(02)35026-X)
- Kanner, A. M., Ashman, E., Gloss, D., Harden, C., Bourgeois, B., Bautista, J. F., Abou-Khalil, B., Burakgazi-Dalkilic, E., Llanas Park, E., Stern, J., Hirtz, D., Nespeca, M., Gidal, B., Faught, E., & French, J. (2018). Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy. *Neurology*, *91*(2), 82–90. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000005756>
- Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A. T., Brodie, M. J., Allen Hauser, W., 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. (2000). Early Identification of Refractory Epilepsy. *New England Journal of Medicine*, *342*(5), 314–319. <https://doi.org/10.1056/NEJM200002033420503>
- Kwan, P., Schachter, S. C., & Brodie, M. J. (2011). Drug-Resistant Epilepsy. *New England Journal of Medicine*, *365*(10), 919–926. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1004418>
- Laxer, K. D., Trinkka, E., Hirsch, L. J., Cendes, F., Langfitt, J., Delanty, N., Resnick, T., & Benbadis, S. R. (2014). The consequences of refractory epilepsy and its treatment. *Epilepsy & Behavior*, *37*, 59–70. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.05.031>
- Leandro, K., Bicker, J., Alves, G., Falcão, A., & Fortuna, A. (2019). ABC transporters in drug-resistant epilepsy: mechanisms of upregulation and therapeutic approaches. *Pharmacological Research*, *144*, 357–376. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.04.031>
- Li, Q., Li, Q.-Q., Jia, J.-N., Liu, Z.-Q., Zhou, H.-H., & Mao, X.-Y. (2019). Targeting gap junction in epilepsy: Perspectives and challenges. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *109*, 57–65. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.068>
- Löscher, W., & Brandt, C. (2010). High seizure frequency prior to antiepileptic treatment is a predictor of pharmacoresistant epilepsy in a rat model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, *51*(1), 89–97. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02183.x>
- Mohanraj, R., & Brodie, M. J. (2013). Early predictors of outcome in newly diagnosed epilepsy. *Seizure*, *22*(5), 333–344. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.02.002>
- Monteagudo-Gimeno, E., Sánchez-González, R., Rodríguez-Urrutia, A., Fonseca-Casals, F., Pérez-Sola, V., Bulbena-Vilarrasa, A., & Pintor-Pérez, L. (2020). Relationship between cognition and psychopathology in drug-resistant epilepsy: A systematic review. *The European Journal of Psychiatry*, *34*(3), 109–119. <https://doi.org/10.1016/j.ejpsy.2020.03.002>
- Nair, D. R. (2016). Management of Drug-Resistant Epilepsy. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, *22*(1, Epilepsy), 157–172. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000297>
- Nobili, L., Francione, S., Mai, R., Cardinale, F., Castana, L., Tassi, L., Sartori, I., Didato, G., Citterio, A., Colombo, N., Galli, C., Lo Russo, G., & Cossu, M. (2007). Surgical treatment of drug-resistant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Brain: A Journal of Neurology*, *130*(Pt 2), 561–573. <https://doi.org/10.1093/brain/awl322>
- Ohtsuka, Y., Yoshinaga, H., & Kobayashi, K. (2000). Refractory Childhood Epilepsy and Factors Related to Refractoriness. *Epilepsia*, *41*(s9), 14–17. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb02212.x>
- Panayiotopoulos, C. (2010). *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment* (second ed.). Springer.

- Park, K. M., Kim, S. E., & Lee, B. I. (2019). Antiepileptic Drug Therapy in Patients with Drug-Resistant Epilepsy. *Journal of Epilepsy Research*, 9(1), 14–26. <https://doi.org/10.14581/jer.19002>
- Pati, S., & Alexopoulos, A. v. (2010). Pharmacoresistant epilepsy: From pathogenesis to current and emerging therapies. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 77(7), 457–467. <https://doi.org/10.3949/ccjm.77a.09061>
- Picot, M., Baldy-Moulinier, M., Daurès, J., Dujols, P., & Crespel, A. (2008). The prevalence of epilepsy and pharmacoresistant epilepsy in adults: A population-based study in a Western European country. *Epilepsia*, 49(7), 1230–1238. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01579.x>
- Rugg-Gunn, F. J., & Stapley, H. B. (2017). *Epilepsy 2017 From Bench to Bedside* (17th ed.). International League Against Epilepsy (British Chapter).
- Schmidt, D., & Löscher, W. (2005). Drug Resistance in Epilepsy: Putative Neurobiologic and Clinical Mechanisms. *Epilepsia*, 46(6), 858–877. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.54904.x>
- Schmidt, D., & Löscher, W. (2009). New Developments in Antiepileptic Drug Resistance: An Integrative View. *Epilepsy Currents*, 9(2), 47–52. <https://doi.org/10.1111/j.1535-7511.2008.01289.x>
- Seker Yilmaz, B., Okuyaz, C., & Komur, M. (2013). Predictors of intractable childhood epilepsy. *Pediatric Neurology*, 48(1), 52–55. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2012.09.008>
- Semah, F., & Ryvlin, P. (2005). Can we predict refractory epilepsy at the time of diagnosis? *Epileptic Disorders : International Epilepsy Journal with Videotape*, 7 Suppl 1, S10-3.
- Sillanpää, M., & Schmidt, D. (2017). Long-term outcome of medically treated epilepsy. *Seizure*, 44, 211–216. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.09.002>
- Sultana, B., Panzini, M.-A., Veilleux Carpentier, A., Comtois, J., Rioux, B., Gore, G., Bauer, P. R., Kwon, C.-S., Jetté, N., Josephson, C. B., & Keezer, M. R. (2021). Incidence and Prevalence of Drug-Resistant Epilepsy. *Neurology*, 96(17), 805–817. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000011839>
- Tang, F., Hartz, A. M. S., & Bauer, B. (2017a). Drug-resistant epilepsy: Multiple hypotheses, few answers. *Frontiers in Neurology*, 8(JUL), 1–19. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00301>
- Tang, F., Hartz, A. M. S., & Bauer, B. (2017b). Drug-Resistant Epilepsy: Multiple Hypotheses, Few Answers. *Frontiers in Neurology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00301>
- Tomson, T. (2000). Mortality in epilepsy. *Journal of Neurology*, 247(1), 15–21. <https://doi.org/10.1007/s004150050004>
- Tripathi, M., Padhy, U. P., Vibha, D., Bhatia, R., Padma Srivastava, M. V., Singh, M. B., Prasad, K., & Chandra, S. P. (2011). Predictors of refractory epilepsy in North India: A case–control study. *Seizure*, 20(10), 779–783. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2011.07.010>
- Voll, A., Hernández-Ronquillo, L., Buckley, S., & Téllez-Zenteno, J. F. (2015). Predicting drug resistance in adult patients with generalized epilepsy: A case–control study. *Epilepsy & Behavior*, 53, 126–130. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.09.027>
- Wassenaar, M., Leijten, F. S. S., Egberts, T. C. G., Moons, K. G. M., & Uijl, S. G. (2013). Prognostic factors for medically intractable epilepsy: A systematic review. *Epilepsy Research*, 106(3), 301–310. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2013.06.013>
- Xue-ping, W., Hai-jiao, W., Li-na, Z., & Ling, L. (2019). Risk factors for drug-resistant epilepsy. *Medicine*, 98(30), 1–12.

- Yang, H., Zhang, J., Yang, C., Wu, D., Liu, X., Lu, H., Zhou, W., & Sun, W. (2021). The long-term prognosis and predictors of epilepsy: a retrospective study in 820 patients. *Acta Epileptologica*, 3(1), 26. <https://doi.org/10.1186/s42494-021-00060-2>
- Yoo, J. Y., & Panov, F. (2019). Identification and Treatment of Drug-Resistant Epilepsy. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 25(2), 362–380. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000710>
- Yuan, F., Jia, R., Gao, Q., Yang, F., Yang, X., Jiang, Y., Li, W., Marcuse, L. V., & Jiang, W. (2018). *Early Predictors of Drug-Resistant Epilepsy Development after Convulsive Status Epilepticus*. *European Neurology*, 79(5–6), 325–332. <https://doi.org/10.1159/000490900>
- Zhang, Y., Yu, N., Su, L., & Di, Q. (2013a). *A prospective cohort study of prognosis for newly diagnosed epilepsy in east China*. *BMC Neurology*, 13(1), 116. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-116>
- Zhang, Y., Yu, N., Su, L., & Di, Q. (2013b). *A prospective cohort study of prognosis for newly diagnosed epilepsy in east China*. *BMC Neurology*, 13(1), 116. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-116>