

MODALITAS PEMBEDAHAN EPILEPSI INTRAKTABEL PADA ANAK

SURGICAL MODALITY FOR INTRACTABLE EPILEPSY IN CHILDREN

Prastiya Indra Gunawan,* Wihasto Suryaningtyas,** Darto Saharso*

ABSTRACT

Introduction: Surgery is considered to be the treatment of choice for pediatric cases of intractable epilepsy whose response to oral anti-epilepsy agents is inadequate. Surgery for intractable epilepsy in children is different compared to adults. Surgery for intractable epilepsy is categorized into curative and palliative. The purpose of curative surgery is to cure intractable epilepsy, while palliative surgery aims to reduce seizures and thus, prevent further damage to the brain. The ideal timing to consider surgery is still a controversial issue. One of the targets of surgery is to become seizure-free to optimize cognitive function, motoric, and social development. This review aims to explore surgery as one of applicable treatments of pediatric intractable epilepsy.

Keywords: Pediatric intractable epilepsy, surgery

ABSTRAK

Pendahuluan: Terapi pembedahan menjadi pilihan pada epilepsi intractabel (EI) anak jika respons obat anti epilepsi tidak adekuat. Pembedahan EI dibagi menjadi kuratif dan paliatif. Pembedahan kuratif bertujuan menyembuhkan EI, sementara pembedahan paliatif untuk mengurangi kejang dan mencegah kerusakan otak lebih jauh. Tujuan akhir adalah bebas kejang serta optimalisasi fungsi kognitif, perkembangan motorik, dan perkembangan sosial. Pembedahan untuk EI berbeda antara pasien dewasa dan anak berbeda. Terdapat pula perbedaan pendapat waktu pembedahan yang ideal. Tinjauan pustaka ini bertujuan mempelajari tindakan pembedahan sebagai salah satu tatalaksana EI pada anak.

Kata kunci: Epilepsi intractabel anak, pembedahan

*Divisi Neurologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak FK Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo, Surabaya,

**Departemen Bedah Saraf FK Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo, Surabaya.

Korespondensi: prastiya_ig@yahoo.co.id

PENDAHULUAN

Epilepsi didefinisikan sebagai suatu penyakit otak dengan adanya salah satu dari kondisi 1) paling sedikit 2 kejang tanpa provokasi (atau refleks) yang terjadi >24 jam, 2) satu kejang tanpa provokasi (atau refleks) dan probabilitas untuk kejang ikutan sama dengan risiko rekurensi umum (paling sedikit 60 %) setelah dua kejang tanpa provokasi, yang terjadi dalam 10 tahun ke depan, atau 3) diagnosis sindrom epilepsi.¹ Luaran epilepsi antara lain 65 % akan membaik jika didiagnosis secara dini dan diberikan pengobatan, namun 35 % akan menjadi epilepsi intractabel (EI). Pada EI yang tidak respons terhadap obat anti epilepsi (OAE), maka evaluasi penanganan dengan pembedahan menjadi pilihan.²

Pembedahan untuk EI berbeda pada pasien dewasa dan anak, oleh karena otak anak masih imatur dengan sifat plastisitas, yaitu kemampuan untuk pulih dan mereorganisasi bagian otak yang rusak. Tujuan pembedahan EI dibagi menjadi kuratif dan paliatif.²

Pembedahan dapat menghilangkan kejang pada 70 % pasien EI dan 30 % mengalami penurunan frekuensi kejang.³ Tinjauan pustaka ini bertujuan mempelajari tindakan pembedahan sebagai salah satu tatalaksana EI pada anak.

PEMBAHASAN

Epilepsi intractabel disebut juga sebagai epilepsi resisten obat atau epilepsi farmakoresisten. Masih banyak kontroversi tentang definisi EI sehingga perlu keseragaman definisi untuk menentukan tindakan selanjutnya.⁴ Regesta menyatakan EI adalah kondisi yang terjadi jika pasien tidak respons terhadap 2 atau 3 obat anti epilepsi (OAE) lini pertama walaupun telah dilakukan pemantauan secara optimal.⁵ Komisi ILAE dalam proposal terbaru mendefinisikan EI adalah kegagalan uji coba adekuat dari 2 OAE yang telah ditoleransi dan terpilih (baik sebagai monoterapi atau kombinasi) untuk mencapai bebas kejang.⁶

Beberapa penelitian menyebutkan faktor prediktor terjadinya EI antara lain epilepsi lobus temporal, epilepsi simtomatik, kejang lebih dari 20 kali sebelum diberikan OAE, tidak respons dengan pengobatan awal OAE, epilepsi terkait lokasi di otak dan jenis kejang yang bervariasi, epilepsi pascatrauma, awitan epilepsi sebelum umur 12 bulan, defisit neurologis khususnya mental retardasi, komorbiditas psikiatri, sklerosis hipokampus, riwayat keluarga epilepsi pada turunan pertama, serta gambaran perlambatan latar belakang dan gelombang paku ombak fokal pada elektroensefalografi (EEG).^{1,7,8}

Teori yang menjelaskan tentang proses epileptogenesis pada tingkat molekuler, seluler, dan jaringan masih belum lengkap. Secara umum disebutkan bahwa sklerosis hipokampus merupakan penyebab dasar dari EI. Ada pula konsep hipotesis transporter yang berpendapat bahwa ekspresi atau fungsi transporter beberapa obat bertambah di otak, menyebabkan gangguan akses OAE untuk mencapai target di SSP. Peningkatan ekspresi atau fungsi dari protein transporter *multidrug* mengakibatkan penurunan jumlah OAE terhadap dosis yang mencapai sistemik dalam bentuk aktif pada target.⁹ Teori lain yaitu mutasi *nonsense* pada gen *sodium channel* (SCN2A) pada pasien EI dan mutasi gen *voltage-gated sodium channel* (VGSC) yang dikenal bertanggung jawab terhadap epilepsi. Awalnya mutasi *missense* secara heterogen dari subunit gen VGSC_1 *accessory* (SCN1B) pada kromosom 19q13.1 telah diidentifikasi pada pasien dengan epilepsi general dengan kejang demam (KD) *plus*. Pada pasien EI telah dibuktikan adanya mutasi *nonsense* dari SCN2A.¹⁰ Suatu studi menggunakan *positron emission tomograph* (PET) dengan substrat P-glikoprotein(R)-[¹¹C]verapamil untuk melihat peningkatan aktivitas P-glikoprotein di beberapa regio otak pada 16 pasien dengan EI lobus temporalis dibandingkan dengan kontrol didapatkan hasil terdapat hubungan aktivitas P-glikoprotein pada beberapa regio di otak dengan farmakoresisten di epilepsi lobus temporalis. P-glikoprotein dapat diidentifikasi sebagai kontributor farmakoresisten.¹¹

Pembedahan pada EI

Terdapat perbedaan pendapat waktu untuk pembedahan, antara lain jika pasien tidak respons terhadap 2 OAE yang telah ditoleransi dan terpilih (baik sebagai monoterapi atau kombinasi) untuk mencapai bebas kejang.^{6,7} Pembedahan dipertimbangkan saat efek kejang dan OAE pada anak akan lebih berat memengaruhi kualitas hidup dibandingkan risiko pembedahan dan konsekuensinya, serta terdapat kemungkinan bebas kejang setelah pembedahan.

Salah satu tujuan pembedahan adalah mengontrol kejang, sehingga optimalisasi fungsi kognitif, perkembangan motorik dan perkembangan sosialnya dapat tercapai. Telah ditunjukkan bahwa sebagian besar anak akan mengalami perbaikan fungsi kognitif dan

tingkah laku setelah dilakukan pembedahan, serta 12 bayi akan mengejar perkembangannya setelah mengalami pembedahan epilepsi.^{3,12} Keuntungan dan risiko pada pembedahan itu sendiri harus dipertimbangkan. Angka mortalitas perioperatif berkisar antara 1,2-1,3 %. Risiko ini lebih tinggi pada bayi dengan volume darah yang masih relatif sedikit dan dijumpai lesi di otak yang luas sehingga memerlukan reseksi multi lobus atau hemisferektomi. Risiko penting yang lain akibat pembedahan pada epilepsi adalah kemungkinan tidak membaiknya defisit neurologis pasca operasi. Bagaimanapun plastisitas perkembangan dari otak imatur dapat mengambil alih fungsi dari area yang hilang, pengaturan tersebut dari wilayah otak yang lain berfungsi dengan baik. Sebagai contoh, reseksi dari korteks yang sesuai menyebabkan defisit yang sedikit pada bahasa dan motorik jika pembedahan dilakukan pada otak yang sedang berkembang.¹²

Langkah-langkah yang perlu dilakukan untuk pembedahan EI adalah:

1. Identifikasi awal pada kandidat pembedahan

EI dipertimbangkan setelah 2 OAE terpilih gagal. Pengobatan bayi kejang serial dengan OAE diharapkan sesingkat mungkin. Kandidat yang bagus untuk pembedahan pada anak adalah kejang yang tidak terkontrol sedikitnya dengan 2 jenis OAE dosis maksimal selama 18 bulan sampai 2 tahun atau kejang yang terkontrol namun terdapat efek samping yang nyata dari OAE.^{13,14}

2. Pemeriksaan fisik

Pemeriksaan pada otak imatur masih terbatas. Semiologi epilepsi dan EEG menunjukkan beberapa tanda lateralisasi, terutama anak di bawah 5 tahun. Hemiparesis pada bayi sulit terlihat, demikian juga traktus kortikospinal dan sistem motorik yang masih berkembang sehingga evaluasi fungsinya sulit; lesi kulit dapat menunjukkan suatu sindrom Sturge-Weber, *tuberous sclerosis complex* (TSC) atau epidermal nevus sindrom; keterlambatan perkembanganditemukan 70 % pada bayi dan anak usia dini dengan epilepsi; lesi fokal berpotensi epileptogenik tanpa ditemukan kejang fokal atau kelainan neurologis fokal; deteksi adanya aura automatism, postur distonik pada lengan dan tangan serta tingkat kesadaran pada saat kejang mungkin tidak terlihat pada anak lebih muda. Keterbatasan pemeriksaan tersebut memerlukan evaluasi yang lebih hati-hati dan didukung oleh beberapa alat penunjang seperti monitoring video EEG dan pemeriksaan pencitraan otak.

3. EEG dan EEG-video monitoring

EEG merupakan instrumen yang penting untuk menentukan lokalisasi fokus epileptogenik yang direncanakan untuk operasi. EEG *video monitoring* memberikan banyak data selama evaluasi sebelum pembedahan termasuk klinis dan karakteristik elektroensefalografik serta konsistensi kejang, lokalisasi awitan kejang yang berhubungan dengan klinis.¹⁵ Jika lokalisasi awitan kejang tidak bisa dideteksi dengan elektroda permukaan atau klinis, pencitraan otak dan data neuropsikologi yang tidak sesuai dengan hasil EEG sehingga teknik monitoring dengan elektrofisiologi invasif termasuk subdural, epidural, atau elektroda dalam otak diperlukan. Area epileptogenik yang merupakan sumber kejang sesuai dengan area otak yang sakit menjadi indikasi utama untuk monitoring elektrofisiologi invasif.^{15,16}

4. Pencitraan otak

Magnetic resonance imaging (MRI) merupakan instrumen pemeriksaan yang direkomendasikan untuk pasien epilepsi sebagai kandidat pembedahan. Tujuannya

adalah identifikasi abnormalitas struktur yang merupakan area epileptogenik, *eloquent regions* dari otak termasuk area bahasa, ingatan, dan sensorimotor.¹⁶ *Functional MRI* (fMRI), peta pada MRI fungsional menggambarkan aktivasi fungsi otak secara tidak langsung dan merupakan metode invasif yang memetakan zona epilepsi untuk meningkatkan akurasi dan keamanan prosedur pembedahan.¹⁶ *Single photon emission computed tomography* (SPECT) merupakan alat noninvasif yang bisa mendeteksi area hiperperfusi pada fokus epileptogenik di mana MRI tidak terlihat. *Positron emission tomography* (PET) *scan* dapat mendeteksi daerah hipometabolisme yang berhubungan dengan disgenesis saat tidak terdapat kelainan yang spesifik pada MRI. PET dan SPECT sebagai pelengkap untuk menentukan lokalisasi atau laterisasi dari fokus epileptogenik dan meminimalkan pemeriksaan dengan monitoring EEG invasif.^{16,17}

5. Pemeriksaan neuropsikologi

Pemeriksaan ini merupakan penilaian pra pembedahan yang penting untuk melokalisasi zona defisit fungsional dan memperkirakan luarankognitif setelah pembedahan. Instrumen untuk mengetahui profil kognitif pada masing-masing hemisfer dan lobus dengan metode Wechsler memory scale (WMS), sementara untuk mengetahui fungsi bahasa dan ingatan menggunakan *Rey-Osterrieth Figure, 15 words and 15 signs tests*, *Boston Naming test, verbal*, dan *semantic fluency tests*.^{18,19}

6. Pemeriksaan Wada

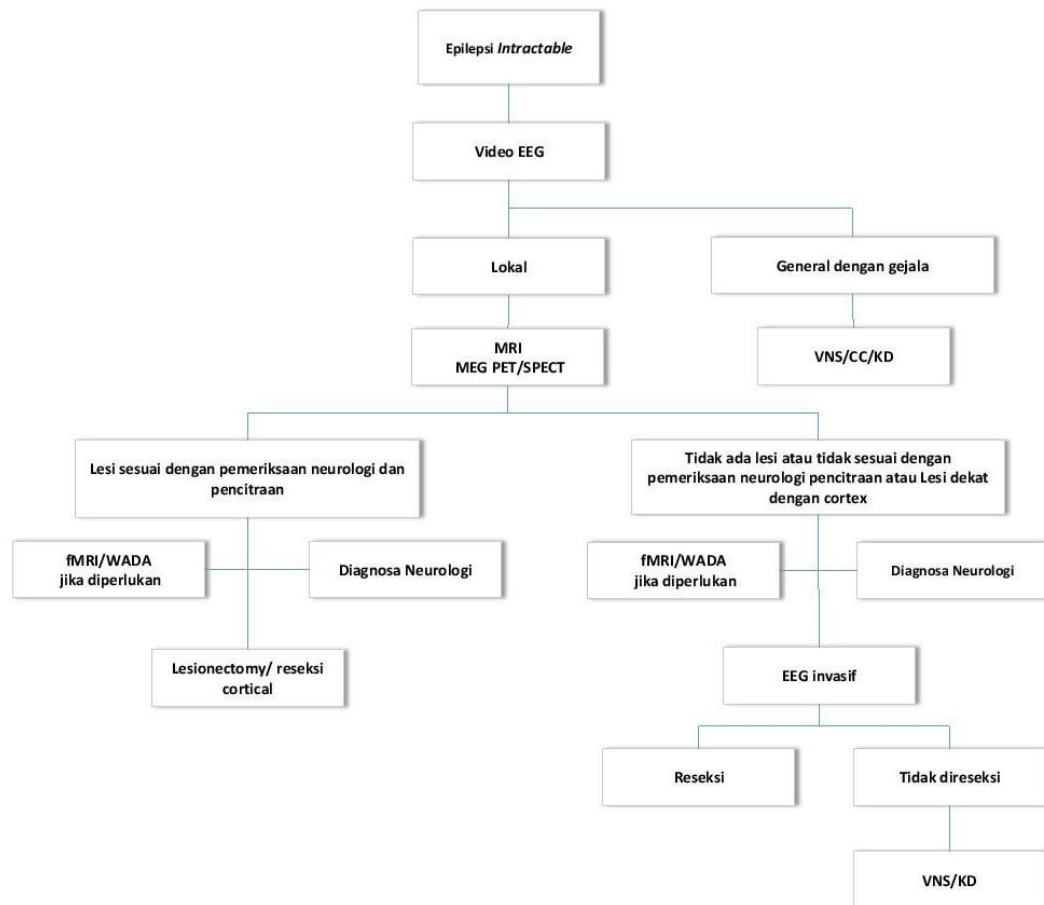
Pemeriksaan ini merupakan pemeriksaan menggunakan injeksi amobarbital ke arteri karotid interna untuk menentukan fungsi area korteks yang masih ada dan juga dapat digunakan untuk menilai sindrom amnesia sebagai risiko pascapembedahan pada epilepsi lobus temporal. Bisa juga untuk mengetahui defisit motorik pasca pembedahan.¹⁶ Secara garis besar tahapan pra pembedahan dapat terbagi menjadi 2, yaitu fase invasif dan non invasif (Tabel 1). Pada umumnya, untuk menentukan pasien EI dilakukan pembedahan cukup menggunakan evaluasi fase non invasif. Jika fokus epileptogenik dan atau daerah korteks vital tidak jelas atau tidak sesuai maka diperlukan evaluasi fase invasif.

Tabel 1. Fase evaluasi pra pembedahan pada epilepsi¹⁹

Fase	Metode Evaluasi
Fase I – Metode non invasif	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Video monitoring</i> dan <i>surface EEG</i> (dengan elektrode sfenoidal jika memungkinkan) >30 <i>channel</i> • MRI dan fMRI • PET dan SPECT • Evaluasi neuropsikologi • Tes Wada
Fase II – Metode invasif	Rekaman EEG intrakranial dengan menggunakan: <ul style="list-style-type: none"> • <i>Subdural electrode</i> • <i>Depth electrode</i> • <i>Foramen ovale electrode</i>

EEG: elektroensefalografi, MRI: *magnetic resonance imaging*, fMRI: *functional MRI*, PET: *positron emission tomography*, SPECT: *single photon emission computed tomography*

Skema algoritma pemeriksaan evaluasi pra pembedahan dan tatalaksana pasien EI dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Skema Algoritma Pemeriksaan Evaluasi Prapembedahan dan Tatalaksana Pasien EI. (CC=corpus callosotomy; KD=ketogenic diet; VNS=vagus nerve stimulation)²⁰

Wirrell membagi jenis pembedahan pasien EI anak berdasarkan tujuannya, yaitu pembedahan kuratif dan paliatif. Pembedahan kuratif bertujuan untuk menyembuhkan EI, yaitu reseksi korteks ekstratemporal yang umum dilakukan pada bayi dan anak. Sementara pembedahan paliatif untuk mengurangi kejang dan mencegah kerusakan otak lebih jauh, yaitu reseksi subpial multipel jika area epileptogenik ada di korteks yang sakit dan corpus calostomi jika didapatkan jenis kejang yang bervariasi.²¹ Teknik pembedahan secara garis besar terbagi menjadi 4 macam, yaitu pembedahan resektif lobus temporal, resektif lobus ekstratemporal, corpus calostomi dan reseksi subpial, serta hemisferektomi.

1. Pembedahan resektif lobus temporal

Jenis pembedahan resektif lobus temporal lebih umum pada orang dewasa daripada anak-anak. Seleksi pasien untuk jenis pembedahan ini adalah EI karena epilepsi lobus temporal, zona epileptogenik di lobus temporal dan defisit neurologis akibat reseksi diharapkan sedikit mungkin.²² Belum ada konsensus yang pasti mengenai struktur mana yang direseksi dan sejauh mana reseksi dilakukan untuk menghasilkan luaran yang memuaskan.

Beberapa teknik yang telah dilakukan adalah *neocorticectomy*, *corticoamygdalectomy*, dan *amygdalohippocampectomy*. Kim menyatakan bahwa teknik standar reseksi temporal, yaitu lobektomi anterior temporal dengan reseksi 3,5-4 cm hemisfer dominan yang diukur dari ujung temporal dan 4-5 cm hemisfer non dominan pada sisi lain. Reseksi amigdala merupakan tindakan radikal dan pengambilan area hipokampus sepanjang 2,5 cm.²³

2. Reseksi lobus ekstratemporal

Reseksi ekstratemporal merupakan pembedahan yang membuang bagian otak di luar lobus temporal, yaitu lobus frontal, parietal, dan oksipital. Pada anak, fokus epilepsi sering pada lobus frontalis. Reseksi lobus frontalis merupakan reseksi yang agresif dari area motorik dengan kemungkinan risiko defisit neurologis pada waktu yang lama. Plastisitas otak pada anak-anak akan sangat membantu sehingga fungsi lobus frontalis bisa seperti normal setelah pembedahan. Namun harus disadari untuk efek langsung pascaoperasi reseksi area motorik, sering terjadi hemiplegia kontralateral dan berpotensi terjadi afasia ketika reseksi dilakukan di hemisfer dominan. Pemulihan bisa terjadi dalam waktu 6-9 bulan karena plastisitas otak. Reseksi ekstratemporal menghasilkan persentase bebas kejang lebih kecil (45 %) dibanding lobektomi temporal (65 %).²⁴

3. Korpus kalostomi

Korpus kalosum merupakan berkas saraf yang menghubungkan kedua hemisfer yang memungkinkan kedua hemisfer saling berkomunikasi dan berbagi informasi. Pada epilepsi, fungsi ini bisa mengakibatkan penyebaran aktifitas kejang dari satu hemisfer ke sisi yang lain. Korpus kalostomi adalah prosedur pembedahan yang memotong semua bagian korpus kalosum sehingga komunikasi pada kedua hemisfer dihambat yang pada akhirnya mencegah aktifitas kejang menyebar ke hemisfer lainnya. Tujuan pembedahan korpus kalostomi pada anak bersifat paliatif dengan mengontrol kejang sehingga kualitas hidup akan meningkat. Indikasi korpus kalostomi dipertimbangkan jika pada evaluasi pra pembedahan tidak menunjukkan zona epileptogenik untuk pasien EI dengan jenis kejang atonik. Kejang ini sering terlihat pada sindrom Lennox-Gastaut.

Kalostomi parsial (dua pertiga bagian anterior) masih merupakan kontroversi yang dilakukan sebagai prosedur awal. Pada kebanyakan pasien, termasuk anak, sebagian ahli menganjurkan kalostomi parsial, kecuali ada bukti fokus epileptogenik ada di posterior atau jika pasien mengalami gangguan neurologis berat. Dalam hal ini, kalostomitotal dianjurkan sebagai prosedur definitif. Beberapa gejala defisit neurologis dapat ditemukan karena diskoneksi korpus kalostomi anterior walaupun jarang. Korpus kalostomi posterior atau total bisa mengakibatkan sindrom diskoneksi dengan karakteristik disosiasi sensorik interhemisfer, yaitu rangsangan somatosensori, pendengaran, dan penglihatan dengan hemisfer bahasa dominan tidak mempunyai akses langsung ke hemisfer yang lain. Dengan diskoneksiparsial ini, hemisfer bahasa yang dominan masih mendapat akses ke hemisfer lainnya dan disosiasi tidak terjadi. Korpus kalostomi total akan mengakibatkan disosiasi sensorik yang permanen. Namun hal ini kurang menjadi masalah karena defisit neurologis pada korpus kalostomi total pada anak terutama karena gangguan pada bahasa.²³⁻²⁴

4. Hemisferektomi

Tujuan dari prosedur ini adalah mengangkat atau memutus hemisfer yang merupakan sumber kejang. Pada prosedur ini, korpus kalosum juga dibuang untuk mencegah penyebaran kejang dari hemisfer disfungsi ke hemisfer fungsional. Hemisferektomi merupakan teknik yang mengangkat salah satu bagian hemisfer dari otak. Hemisferektomi total akan menyebabkan beberapa komplikasi sehingga ahli bedah saraf lebih menyukai teknik

hemisferektomi fungsional yang hanya beberapa bagian dibuang dan beberapa bagian lain dilakukan diskoneksi. Hasil akhir dari hemisferektomi fungsional adalah hemisfer yang dilakukan tindakan ini secara total akan tidak berhubungan dan inaktif.

Pada umumnya, pada pembedahan anak-anak secara dini, hemisfer yang tidak terambil akan mengkompensasi kerusakan dari kerusakan hemisfer satunya. Semakin muda usia anak-anak, semakin mudah dan cepat proses tersebut. Indikasi hemisferektomi pada EI sering berkaitan dengan hemisfer yang kurang berfungsi karena kasus ensefalitis Rasmussen atau sindrom Sturge-Weber maupun hemimegalensefali. Hemisferektomi anatomi terdiri dari mengangkat lobus frontalis, parietalis, temporal, dan oksipital. Struktur yang lebih dalam, seperti basal ganglia, thalamus, batang otak tersisa pada tempatnya. Teknik ini mempunyai resiko kehilangan darah yang besar serta kemungkinan besar berkembang menjadi hidrosefalus.²⁵

Keluarandan komplikasi pembedahan pada EI anak

Brodie menyatakan saat OAE tidak bisa mengontrol kejang, keputusan pembedahan pada EI dipertimbangkan kasus per kasus berdasarkan prognosis, harapan pasien, ketersediaan sumber daya manusia dan alat, serta keuntungan dan kerugiannya. Hal ini agar keputusan tersebut dapat mengontrol kejang secara sempurna dan membantu pasien meningkatkan kualitas hidupnya.²⁷ Pembedahan sedini mungkin bermanfaat meningkatkan kesempatan otak untuk reorganisasi fungsi otak yang terambil karena masih adanya sifat plastisitas otak pada anak-anak. Keluaran pembedahan dikatakan berhasil jika terdapat periode bebas kejang tanpa defisit neurologis yang berarti dengan menggunakan *Engel class*, yaitu:²⁸ I) tidak ada kejang atau hanya ada aura, II) kejang yang jarang terjadi, III) penurunan frekuensi kejang, dan IV) penurunan kejang yang tidak bermakna atau kejang bertambah buruk. Keluaran pembedahan pada anak dengan reseksi fokal tidak berbeda banyak dengan dewasa, rata-rata bebas kejang antara 75-80 %. Sementara itu, rata-rata bebas kejang setelah reseksi multilobar pada anak sekitar 52 %. Pasien yang bebas kejang tersebut memakai OAE selama 1 sampai 2 tahun pascapembedahan.²⁹

KESIMPULAN

Pembedahan pada EI anak menjadi alternatif pilihan terapi jika pengobatan dengan OAE kurang memberikan respons. Keuntungan dan risiko harus dipertimbangkan sebelum keputusan untuk pembedahan. Teknik pembedahan secara garis besar terbagi menjadi 4 macam, yaitu pembedahan resektif lobus temporal, resektif lobus ekstraparotemporal, korpus kalostomi dan reseksi subpial, serta hemisferektomi. Sebagian besar anak akan mengalami perbaikan fungsi kognitif dan kejang setelah dilakukan pembedahan. Keluaran pembedahan dikatakan berhasil jika terdapat periode bebas kejang tanpa defisit neurologis yang berarti.

DAFTAR PUSTAKA

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross H, Elger CE, dkk. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
2. Jayalakshmi S, Panigrahi M, Nanda SK, Vadapalli R. Surgery for childhood epilepsy. *Ann Indian Acad Neurol*. 2014;17(suppl 1):S69-79.
3. Sugano H, Arai H. Epilepsy surgery for pediatric epilepsy: optimal timing of surgical intervention. *Neurol Med Chir*. 2015;55(5):399-406.
4. Cataltepe O. Pediatric epilepsy surgery (I): special consideration and presurgical strategies. *Turkish neurosurg*. 2000;10:71-9.

5. Regesta G, Tanganelli P. Clinical aspects and biological bases of drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Res.* 1999;34(2-3):109-22.
6. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, dkk. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 2010;51(6):1069-77.
7. Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med.* 2011;365:919-26.
8. Awad IA, Rosenfeld J, Ahl J, Hahn JF, Luders H. Intractable epilepsy and structural lesions of the brain: mapping, resection strategies, and seizure outcome. *Epilepsia.* 1991;32(2):179-86.
9. Remy S, Beck H. Molecular and cellular mechanism of pharmacoresistance in epilepsy. *Brain.* 2006;129(Pt 1):18-35.
10. Kamiya K, Kaneda M, Sugawara T, Mazaki E, Okamura N, Montal M, dkk. A nonsense mutation of the sodium channel gene SCN2A in a patient with intractable epilepsy and mental decline. *J of Neuroscience.* 2004;24(11):2690-8.
11. Feldmann M, Asselin MC, Liu J, Wang S, McMahon A, Anton-Rodriguez J, dkk. P-glycoprotein expression and function in patients with temporal lobe epilepsy: a case-control study. *Lancet Neurol.* 2013;12(8):777-85.
12. Buchhalter JR, Jarrar RG. Therapeutics in pediatric epilepsy, part 2: epilepsy surgery and vagus nerve stimulation. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(3):371-8.
13. Berg AT, Vikrey BG, Testa FM, Levy SR, Shinnar S, DiMario F, dkk. How long does it take for epilepsy to become intractable? a prospective investigation. *Ann neurol.* 2006;60(1):73-9.
14. Camfield PR, Camfield CS. Antiepileptic drug therapy: when is epilepsy truly intractable?. *Epilepsia.* 1996;37(suppl 1):S60-5.
15. Brna P, Duchowny M, Resnick T, Dunover C, Bhatia S, Jayajar P. The diagnostic utility of intracranial EEG monitoring for epilepsy surgery in children. *Epilepsia.* 2015;56(7):1065-70.
16. Hermans K, Ossenblok P, van Houdt P, Geerts L, Verdaasdonk R, Boon P, dkk. Network analysis of EEG related functional MRI changes due to medication withdrawal in focal epilepsy. *Neuroimage Clin.* 2015;8:560-71.
17. Gokdemir S, Halac M, Albayram S, Oz B, Yeni N, Uzan M, dkk. Contribution of FDG-PET in epilepsy surgery: consistency and postoperative results compared with magnetic resonance imaging and electroencephalography. *Turk Neurosurg.* 2015;25(1):53-7.
18. Harvison K, Griffith HR, Grote CL. Neuropsychological testing as part of a presurgical evaluation. Dalam: Ettinger AB, Kanner AM, editor. *Psychiatric issues in epilepsy: a practical guide to diagnosis and treatment.* Edisi ke-2. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins; 2007.hlm.186-202.
19. Gelziniene G, Endziniene M, Vaiciene N, Magistrisi MR, Seeck M. Presurgical evaluation of epilepsy patients. *Medicina (Kaunas).* 2008;44(8):585-92.
20. Go C, Snead C. Pharmacologically intractable epilepsy in children: diagnosis and preoperative evaluation. *Neurosurg focus.* 2008;25(3):1-7.
21. Wirrell E, Whiting S, Farrell K. Management of intractable epilepsy in infancy and childhood. *Adv Neurol.* 2006.97:463-91.
22. Sinclair DB, Aronyk K, Snyder J, McKean J, Wheatley M, Bhargava R, dkk. Pediatric temporal lobectomy for epilepsy. *Pediatr Neurosurg.* 2003;38(4):195-205.
23. Kim SK, Wang KC, Hwang YS, Kim KJ, Chae JH, Kim IO, dkk. Epilepsy surgery in children: outcome and complication. *J neurosurg pediatrics.* 2008;1(4):277-83.
24. Jayalakshmi S, Panigrahi M, Kulkarni DK, Uppin M, Somayajula S, Challa S. Outcome of epilepsy surgery in children after evaluation with non-invasive protocol. *Neurol India.* 2011;59(1):30-6.
25. De Ribaupierre S, Delalande O. Hemispherotomy and other disconnective techniques. *Neurosurg Focus.* 2008;25(3):143-54.

Tinjauan Kepustakaan

26. Limbrick DD, Narayan P, Powers AK, Ojemann JG, Park TS, Bertrand M, dkk. Hemispherectomy: efficacy and analysis of seizure recurrence. *J Neurosurg Pediatrics*. 2009;4(4):323-32.
27. Chevrie JJ, Aicardi J. Convulsive disorders in the first year of life: neurological and mental outcome and mortality. *Epilepsia*. 1978;19(1):67-74.
28. Costello DJ, Shields DC, Cash SS, Eskandar EN, Cosgrove GR, Cole AJ. Consideration of epilepsy surgery in adults should be independent of age. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009;111(3):240-5.
29. Wyllie E, Comair Y, Kotagal P, Bulacio J, Bingaman W, Ruggieri P. Seizure outcome after epilepsy surgery in children and adolescents. *Ann Neurol*. 1998;44(5):740-8.