



Tatalaksana Epilepsi Refrakter

Daniel Mahendrakrisna,¹ Rizaldy Taslim Pinzon²

¹RSUD Kota Surakarta, Surakarta, Indonesia

²Dokter Spesialis Saraf, Universitas Kristen Duta Wacana, Yogyakarta, Indonesia

ABSTRAK

Epilepsi refrakter atau resisten obat didefinisikan sebagai kegagalan respons terhadap dua obat anti-epilepsi sesuai jadwal, dosis, dan rute pemberian, baik monoterapi maupun kombinasi, untuk tercapainya bebas serangan. Serangan epilepsi yang tidak terkontrol atau resisten obat umumnya berkaitan dengan prognosis buruk, dan mengganggu kualitas hidup. Beberapa pilihan terapi kasus epilepsi refrakter, yaitu diet ketogenik, *deep brain stimulator* (DBS), *vagal nerve stimulator* (VNS), *transcranial magnetic stimulation* (TMS), *responsive cortical neuro-stimulator* (RNS), dan pembedahan. Terapi lini pertama adalah pembedahan reseksi,

Kata kunci: Epilepsi Refrakter, tatalaksana

ABSTRACT

Refractory epilepsy is defined as epilepsy unresponsive to two or more anti epileptic drugs with proper schedule doses, and route of administration on monotherapy and combined therapy, to achieve seizures freedom. Refractory epilepsy was associated with poor prognostic and decreased quality of life. Several alternatives for refractory epilepsy are ketogenic diet, Deep Brain Stimulator (DBS), Vagal Nerve Stimulator (VNS), Transcranial Magnetic Stimulation (TMS), Responsive Cortical Neuro-Stimulator (RNS), and surgery. The first line therapy for refractory epilepsy is resection surgery. **Daniel Mahendrakrisna, Rizaldy Taslim Pinzon. Management of Refractory Epilepsy.**

Keywords: Management, Refractory epilepsy

LATAR BELAKANG

Epilepsi merupakan penyakit neurologi kedua tersering, dapat terjadi pada laki-laki dan wanita, di populasi anak-anak, dewasa, dan lanjut usia.^{1,3} Prevalensi epilepsi di negara maju sebesar 1%.¹ Sekitar 30-40% penderita epilepsi tidak rutin berobat,² hal tersebut dapat menyebabkan resistensi obat. Epilepsi refrakter atau resisten obat didefinisikan sebagai kegagalan respons terhadap dua obat anti-epilepsi sesuai jadwal, dosis, dan rute pemberian, baik monoterapi maupun kombinasi, untuk tercapainya bebas serangan.¹ Sekitar 20% penderita epilepsi mengalami resistensi obat.¹

Serangan epilepsi yang tidak terkontrol ataupun resisten obat pada umumnya berkaitan dengan prognosis buruk, mengganggu kualitas hidup, kegiatan sehari-hari, ataupun sosial.¹

DEFINISI DAN EPIDEMIOLOGI

Menurut *the International League Against Epilepsy* (ILAE), epilepsi refrakter atau resisten

obat didefinisikan sebagai kegagalan respons terhadap dua percobaan obat anti-epilepsi sesuai jadwal, dosis, dan rute pemberian, baik monoterapi maupun kombinasi, untuk tercapainya bebas serangan.^{1,2}

Dilaporkan 68% (95% *Confidence Interval* [CI] 65%–70%) kasus epilepsi fokal resisten terhadap obat.² Resistensi obat ini sering dikaitkan dengan prognosis buruk.³

Faktor risiko resistensi obat epilepsi adalah tingginya bangkitan saat terdiagnosis epilepsi.¹ Bangkitan yang tidak terkontrol berkaitan dengan peningkatan kecemasan dan gangguan *mood*, perburukan fungsi kognitif, penurunan kualitas hidup, dan risiko kematian dini.¹ Bangkitan non-epilepsi sering disebabkan oleh proses disosiasi psikogenik.¹

PEMERIKSAAN PENUNJANG¹

Pemeriksaan penunjang sama dengan pemeriksaan untuk epilepsi pada umumnya seperti *magnetic resonance imaging* (MRI) otak untuk melihat adanya kelainan struktur ataupun

lesi epileptogenik, *electroencephalogram* (EEG) untuk mendukung diagnosis epilepsi umum atau fotosensitif, ataupun video telemetri EEG.¹

PILIHAN TERAPI

Beberapa pilihan terapi kasus epilepsi refrakter, yaitu diet ketogenik, *deep brain stimulator* (DBS), *vagal nerve stimulator* (VNS), *transcranial magnetic stimulation* (TMS), *responsive cortical neuro-stimulator* (RNS), dan pembedahan.^{1,4} Terapi lini pertama epilepsi refrakter adalah pembedahan reseksi, namun bila terdapat kontraindikasi atau dinilai tidak efektif, dapat dilakukan terapi lain.

A. Diet Ketogenik

Diet ketogenik direkomendasikan sejak tahun 1921, terbukti aman dan efektif untuk epilepsi refrakter.⁵ Diet ketogenik merupakan pengaturan asupan makanan berdasarkan komposisi tinggi lemak, rendah karbohidrat, dan protein yang cukup.⁵

Diet ketogenik bekerja dengan cara

Alamat Korespondensi email: danielkrisna24@yahoo.com



meningkatkan cadangan energi serebral dan meningkatkan sintesis *Gamma-Aminobutyric Acid* (GABA), sehingga meningkatkan resistensi kejang pada jaringan otak ketotik.⁵ Kemampuan antikonvulsan badan keton berhubungan dengan struktur kimia yang sama dengan GABA, beta-hidroksibutirat, dan asetoasetat.⁵ Prekursor badan keton adalah asam lemak rantai panjang yang dilepaskan dari jaringan adiposa sebagai respons rendahnya gula darah. Asam lemak rantai panjang ini dioksidasi dalam mitokondria menghasilkan asetil-CoA. Asetil CoA ini akan dikonversi menjadi asetoasetat dan aseton serta beta-hidroksibutirat, lalu badan keton ini akan melewati sawar otak. Badan keton berperan sebagai substrat siklus Krebs dan rantai respirasi, sehingga berkontribusi pada metabolisme energi otak. Selain itu, badan keton juga menghambat glutamat dekarboksilase dan menurunkan stimulus sintesis GABA, sehingga dapat mengontrol bangkitan.^{5,6}

Formulasi diet ketogenik adalah menggunakan lemak sebagai bahan baku kalori utama, protein berdasarkan angka kebutuhan minimum harian, dan restriksi ketat karbohidrat. Pada diet ketogenik klasik, rasio kadar lemak dengan kadar protein ditambah karbohidrat dalam gram sebesar 4:1 (dengan 90% kalori dari lemak); sering digunakan untuk anak-anak.⁶

Rerata lama terapi diet ini adalah sekitar 2 tahun; terapi ini dapat menurunkan angka kejadian kejang hingga lebih dari 50% pada penderita epilepsi intractabel.⁶ Nei, dkk.⁷ meneliti efek diet ketogenik pada 52 penderita epilepsi intractabel, didapatkan 45% penderita mengalami penurunan kejadian kejang lebih dari 50%.⁷ Hal ini didukung oleh metaanalisis Ye, dkk.⁸ rasio efikasi total diet ketogenik dari 12 studi mencapai 42%.⁸

Terapi diet ketogenik yang terlalu lama memiliki efek samping terutama pada anak-anak seperti konstipasi, dehidrasi, hipoglikemi, muntah, dislipidemia, gagal tumbuh kembang, defisit mineral, defisiensi karnitin, pankreatitis, gangguan pencernaan, renal tubular asidosis Fanconi, dan batu saluran kemih.^{6,9} Tidak semua penderita epilepsi dapat mengikuti aturan diet ketogenik klasik yang ketat; terdapat beberapa alternatif pilihan diet seperti modifikasi Atkins atau diet trigliserida

rantai sedang.³

Diet ketogenik dikontraindikasikan pada porfiria akut, defisiensi piruvat karboksilase, asiduria, defek oksidasi asam lemak, asiduria glutatik tipe II, defisiensi karnitin primer, dan defisiensi karnitin palmitoyltransferase I atau II.⁶

B. Deep brain stimulator (DBS)

DBS telah digunakan sebagai terapi gangguan gerak dan sedang dicoba untuk terapi epilepsi farmakoresisten.⁴ DBS merupakan suatu program penghantaran stimulasi elektrik menuju struktur dalam otak melalui implantasi elektroda yang terhubung dengan *pulse generator*.⁴

Stimulasi DBS ini telah diteliti dan dicoba pada beberapa region, yaitu *anterior nucleus of the thalamus* (ANT), hipokampus, *centromedian nucleus of the thalamus* (CMT), dan serebelum, DBS pada ANT telah digunakan sebagai terapi epilepsi intractabel di Eropa, Kanada, dan Australia.⁴

Anterior Nucleus of the Thalamus (ANT)⁴

Secara anatomi, ANT berhubungan dengan hipokampus melalui traktus mammillothalamus dan fornix, sebelum terproyeksi ke korteks singulata dan neokorteks.⁴ Stimulasi frekuensi tinggi ke ANT mungkin menyebabkan inhibisi atas penyebaran kejang fokal ke area kortikal.⁴ Penelitian *stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for epilepsy* (SANTE) yang dipublikasikan pada tahun 2010, melaporkan penelitian multisenter *randomized controlled trial* (RCT) pada 110 pasien dewasa kejang refrakter yang diberi DBS ANT dan kontrol.⁴ Setelah 3 bulan frekuensi kejang turun sebesar 40% pada grup stimulasi dibandingkan grup kontrol.⁴ Setelah 5 tahun *follow up*, didapatkan penurunan frekuensi kejang sebesar 69%.⁴

Hipokampus⁴

Stimulasi hipokampus dapat melemahkan atau mengganggu aktivitas epileptik yang berasal dari regio temporomedial; regio ini merupakan asal dari sebagian besar fokus kejang dengan penurunan kesadaran.⁴ Belum banyak penelitian mengenai efikasi stimulasi DBS pada hipokampus.⁴

Centromedian Nucleus of the Thalamus (CMT)⁴

CMT terkoneksi dengan sistem retikular asenden melalui proyeksi luas ke region kortikal, insula, dan basal ganglia.⁴ Stimulasi CMT dapat menyebabkan desinkronisasi dan menghambat konduksi elektrik, sehingga dapat menghambat atau menurunkan risiko serangan.⁴ Beberapa penelitian mengemukakan bahwa DBS pada CMT dapat menurunkan serangan sebesar 30% dibandingkan stimulasi *sham*; meskipun begitu, DBS pada CMT tidak dianjurkan karena tidak signifikan menurunkan frekuensi total serangan ataupun menurunkan kejadian serangan tipe tertentu.⁴

Serebelum⁴

Stimulasi frekuensi tinggi ataupun rendah terhadap serebelum diduga dapat mengaktifkan inhibisi korteks serebelar superomedial, yang berfungsi sebagai regulator aktivitas elektrik dari kortikal motorik dan regio amigdala hipokampal.⁴

Komplikasi

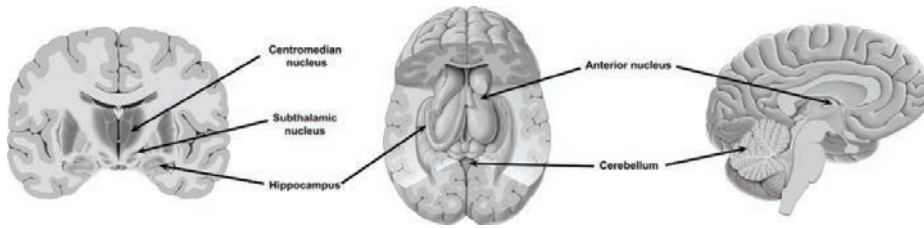
Komplikasi DBS meliputi komplikasi pembedahan seperti perdarahan, infeksi, dan nyeri pada lokasi implan, komplikasi efek stimulasi seperti parestesi, bingung, perubahan memori dan kognisi, serta komplikasi yang melibatkan alat seperti migrasi, alat patah, erosi, dan infeksi akibat alat.⁴ Komplikasi yang paling sering adalah parestesi, nyeri pada lokasi implan, dan infeksi pada lokasi implan.⁴



Gambar 1. Penggunaan *deep brain stimulation*.²⁴

C. Vagus nerve stimulator (VNS)

VNS dipertimbangkan sebagai terapi paliatif pada pasien resisten obat antiepilepsi, tanpa indikasi pembedahan reseksi otak; teknik ini sudah digunakan sebagai terapi epilepsi sejak tahun 1994 di Eropa.¹⁰



Gambar 2. Lokasi target terapi *deep brain stimulation*²⁵

Mekanisme kerja VNS sebagai antiepilepsi masih belum jelas. VNS berkaitan dengan aktivitas elektrik melalui jaras thalamokortikal.¹¹ VNS meningkatkan stimulus yang mengaktifkan serat mielin vagal (serat A dan B) yang diketahui dapat menurunkan eksitasi neuron kortikal. Stimulus juga berkaitan dengan pelepasan norepinefrin dari neuron *Locus Coeruleus* (LC).¹¹

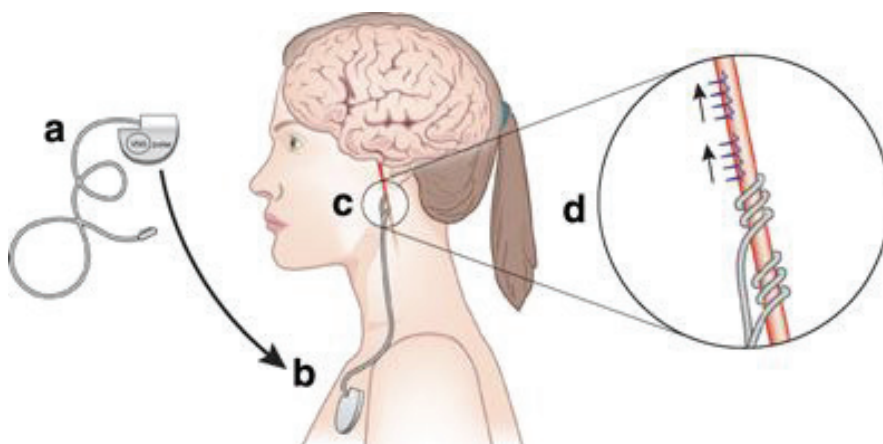
VNS pada frekuensi 70 Hz dan intensitas lebih dari 3 volt berfungsi sebagai desinkronisasi.¹¹ Desinkronisasi aktivitas hiper sinkronisasi neuron menyebabkan efek antiepileptik VNS, selain itu VNS meningkatkan fase *rapid eye movement* (REM) yang diketahui merupakan anti-epileptik kuat.¹¹ VNS juga mempengaruhi pelepasan dan penurunan aktivitas norepinefrin (NE) di neuron piramida hipokampal.¹¹

Pada stimulasi saraf vagus, dilakukan pembedahan penanaman alat dengan baterai yang akan menstimulasi saraf vagus secara berulang-ulang.³ Alat ini ditanam di dada bagian atas dan dihubungkan dengan kabel yang ditempelkan pada saraf vagus kiri di dalam selubung karotis.³ Alat ini berukuran seperti alat pacu jantung.³ Stimulasi saraf vagus seringkali dipertimbangkan pada kasus

epilepsi jenis kejang fokal ataupun umum resisten obat yang tidak memenuhi kriteria pembedahan.³

VNS telah terbukti efektif dan disarankan pada penderita resisten obat antiepilepsi.¹² Pada penelitian Meneses, dkk.¹³ terdapat penurunan frekuensi kejang pada semua subjek. Penelitian Waseem, dkk.¹⁴ juga turut mendukung hal tersebut; 7 pasien mendapat 30-60% perbaikan, 2 pasien sebesar 60%, dan 1 pasien di bawah 30%.¹² Pada penelitian Marras, dkk.¹ 25 dari 35 penderita epilepsi menurun kejadian kejangnya lebih dari 50%. Metaanalisis Englot, dkk.¹² mengidentifikasi 74 studi klinis dengan jumlah total 3321 pasien epilepsi refrakter. Setelah VNS, didapatkan penurunan frekuensi kejang hingga sekitar 45% dan penurunan kejang sebesar 36% pada 3-12 bulan pasca-tindakan.

Stimulasi saraf vagus dapat menyebabkan batuk dan perubahan suara.³ Alat stimulasi saraf vagus perlu diganti baterai setiap 10 tahun serta pengguna stimulasi saraf vagus tidak dapat menjalani pemeriksaan MRI.³ Efek samping yang sering dirasakan adalah infeksi, kelemahan wajah bawah, bradikardi, asistol, sesak, nyeri dada, nyeri, faringitis, parestesi, hingga meninggal.^{10,13,16}



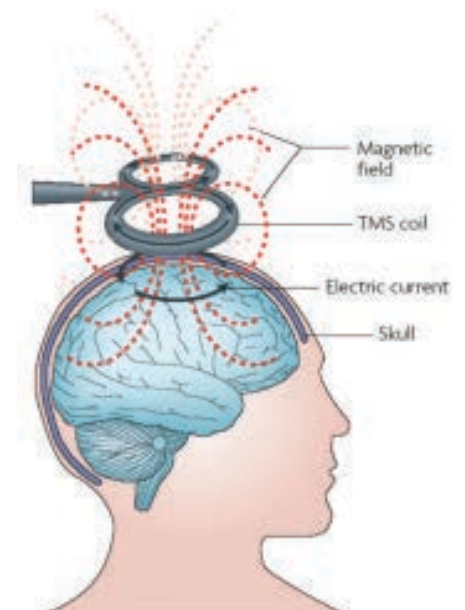
Gambar 3. Sistematika *vagus nerve stimulator*²⁶

D. Transcranial magnetic stimulation (TMS)

Merupakan sebuah alat non-invasif yang memengaruhi korteks motorik manusia. TMS pertama kali dikemukakan oleh Antony Barker di tahun 1985 dan tekniknya berdasarkan hukum Faraday, yaitu induksi elektromagnetik.¹⁷ TMS digunakan berulang-ulang, sehingga dikenal juga dengan nama *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation* (rTMS). Penggunaan rTMS sebagai pengontrol epilepsi refrakter meningkat pesat dalam 15 tahun terakhir.¹⁸

Mekanisme kerja TMS dalam mengontrol kejang masih belum diketahui sepenuhnya. Salah satu teori mengemukakan efek jangka panjang TMS mereduksi rangsang kejang kortikal sekunder dengan depresi jangka panjang yang disesuaikan dengan kekuatan sinaps.¹⁸

Pada kajian sistematis oleh Zeiler, dkk.¹⁸ terhadap 12 penelitian rTMS, respons kejang terhadap rTMS terjadi pada 15 dari 21 pasien (71,45%), 5 pasien (23,8%) respons berdasarkan gambaran EEG parsial, 10 pasien (47,6%) resolusi kejang total, dan 6 pasien (28,6%) tidak berespons terhadap rTMS. Namun, terjadi rekurensi kejang pada 11 pasien (73,3%) antara 72 jam hingga 4 bulan. Sebuah RCT oleh Fregni, dkk.¹⁹ mendapatkan hasil reduksi signifikan frekuensi kejang setelah 2 minggu terapi dibandingkan data dasar (*reduction of 72%; p =0,003, post hoc tests corrected for multiple comparisons*). Efek



Gambar 4. Penggunaan *transcranial magnetic stimulation*¹⁶



ini berlanjut hingga minggu ke-4 (*reduction of 53%*; $p = 0,002$) dan juga minggu ke-8 setelah terapi (*reduction of 58%*; $p = 0,001$). walaupun tidak terdapat perbedaan signifikan antara minggu ke-2, 4, ataupun 8. Sedangkan pada grup pembanding (*rTMS sham*) tidak ditemukan perubahan frekuensi kejang yang signifikan.

Menurut kajian sistematis oleh Pererira, dkk.²⁰ terhadap 40 penelitian dengan jumlah subjek 462 orang, didapatkan 78 subjek (18,3%) mengalami efek samping seperti kejang, sakit kepala, atau pusing berputar, rasa tidak nyaman selama stimulasi, tinnitus, iritasi kulit, *jerking* pada lengan, mual atau muntah, *resting tremor*, nyeri kepala, tangan, dan kaki, gangguan penglihatan sementara, dan gangguan tidur.

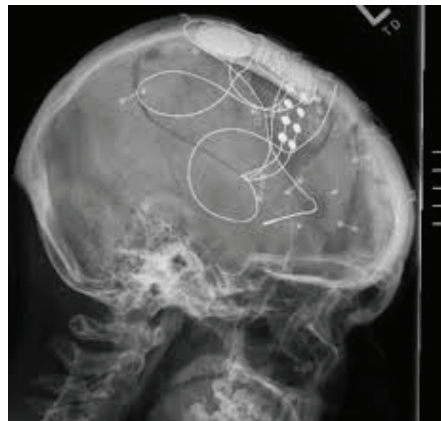
E. Responsive cortical neuro-stimulator (RNS)

Responsive cortical neurostimulation (RNS) adalah stimulator kortikal yang diaktivasi oleh pola *electrocorticography* (ECoG) dengan pusat stimulus langsung ke fokus kejang. Pola ini diprogram oleh dokter dan disesuaikan dengan jenis pola iktal ECoG. Alat ini terdiri dari stimulator yang ditanam dan terhubung dengan elektroda.²¹

RNS telah diakui di Amerika Serikat sebagai terapi epilepsi refrakter sejak 2013.²¹ RNS pada dasarnya adalah hasil observasi stimulasi elektrik yang dapat menggagalkan epilepsi selama pemeriksaan fungsional intrakranial. Pemeriksaan fungsional intrakranial ini dilakukan dengan cara menstimulasi elektroda pada intrakranial untuk mengetahui letak otak dengan fungsi tertentu.

Beberapa penelitian mengemukakan efikasi terapi ini. Sebuah percobaan klinis dengan metode mutisenter *randomized control trial* pada 191 pasien melaporkan terjadi penurunan frekuensi kejang sebesar 37,9% dibandingkan dengan percobaan *sham* (17,3%). Penelitian Sun, dkk.²² terhadap 65 kasus menggunakan alat *NeuroPace*; angka *responder* (respons dengan penurunan kejang lebih dari 50%) dilaporkan sebesar 43% untuk kejang parsial kompleks dan 35% untuk kejang keseluruhan (*simple partial motor seizures, complex partial seizures, and secondarily generalized tonic-clonic seizures*).

Efek samping adalah perdarahan intrakranial (4,7%), infeksi (5,2%), dan cedera pada lokasi stimulus (2,6%).²² Angka kematian dilaporkan pada 11 kasus.²²



Gambar 5. Pemasangan *responsive cortical neuro-stimulator* (dilihat melalui X-Ray)²⁷

F. Pembedahan

Kejang fokal ataupun umum yang tidak bereaksi dengan pengobatan atau refrakter dapat menjalani pembedahan. Pembedahan diketahui memiliki kemungkinan bebas kejang lebih besar dibandingkan obat-obatan.⁴ Reseksi komplisit fokal epileptogenik dapat memberikan hasil bebas kejang. Pada pasien epilepsi dengan batas zona epileptogeniknya bertautan dengan korteks normal sebaiknya dilakukan tindakan nonresektif agar tidak menimbulkan defisit neurologi.³ Kontraindikasi pembedahan kasus epilepsi adalah luasnya area kejang, beratnya serangan kejang, batas zona iktal terlalu dekat dengan jaringan fungsional yang penting, ketidakjelasan area anatomis abnormal pada pemeriksaan.⁴

Tindakan pembedahan pada pasien epilepsi dapat dibagi menjadi tiga kategori utama, yaitu:³

1. Pembedahan reseksi atau diskoneksi³
Pembedahan dengan pengambilan fokus epileptogenik pada jaringan otak dengan batas zona epileptogenik yang tegas dan tidak bertautan dengan area sehat. Sering dilakukan pemeriksaan MRI untuk membantu menemukan batas zona epileptogenik, selain itu sering diperlukan perekaman *intracranial ictal electroencephalography* (EEG) dan pemeriksaan *functional imaging* (*Single-Photon Emission Computed Tomography* [SPECT] atau

Positron Emission Tomography [PET]).

2. Ablasi³

Tindakan pembedahan minimal invasif adalah dengan radiofrekuensi ablatif, menggunakan *probes* yang ditanam di lokasi atau zona epilepsi, biasanya pada epilepsi lobus temporal. Keuntungan tindakan ini adalah *minimal invasive*, presisi target tinggi pada fokus, serta efek minimal pada jaringan sehat. Kelemahan tindakan ini adalah hasil luaran klinis cukup lama dan risiko edema otak (50-60%).

3. *Therapeutic devices*³

Pemasangan alat bantu terapi stimulasi elektrik saraf perifer seperti stimulasi nervus vagus.

Penelitian kohort dan RCT menyatakan bahwa tindakan reseksi menghasilkan bebas kejang lebih dari 50% dan jumlah *patients needed to be treated* adalah dua.³ Sebuah metaanalisis menyatakan bahwa tindakan pembedahan menurunkan risiko kekambuhan kejang sebesar 42% (95% CI 32%–51%). Kualitas hidup pasca-bedah meningkat pada 90% studi. Angka bebas kejang lebih dari 5 tahun sebesar 66% (95% CI 62%–70%) pada pasien reseksi lobus temporal.³

Komplikasi neurologis pembedahan dilaporkan jarang; komplikasi yang sering adalah defisit neurologis seperti hemiparesis, disfagia, dan kelumpuhan nervus troklearis.²³ Komplikasi pembedahan biasanya berupa hematoma, baik intraparenkim maupun epi/subdural; hidrosefalus dan infeksi di lokasi pembedahan juga pernah dilaporkan.²³ Komplikasi neuropsikiatrik dilaporkan juga terjadi berupa gangguan memori, depresi pasca-pembedahan, gangguan obsesif kompulsif, dan kecemasan.²³

SIMPULAN

Pada epilepsi refrakter, terdapat beberapa pilihan terapi seperti diet ketogenik, *deep brain stimulator* (DBS), *vagal nerve stimulator* (VNS), *transcranial magnetic stimulation* (TMS), *responsive cortical neuro-stimulator* (RNS), dan pembedahan. Terapi harus mempertimbangkan efikasi, efek samping, biaya, serta ketersediaan fasilitas.



1. Pickrell WO, Smith PE. Treatment of resistant epilepsy. *Clinical Med* 2014;14(6):1–6.
2. Engel J. Approaches to refractory epilepsy. *Ann Indian Acad Neurol.* 2014;17(Suppl 1):12-7.
3. Jette N, Reid AY, Wiebe S. Surgical management of epilepsy. *CMAJ.* 2014;186(13):997–1004.
4. Li MCH, Cook MJ. Deep brain stimulation for drug-resistant epilepsy. *Epilepsia.* 2018;59(2):273-90. doi: 10.1111/epi.13964. Epub 2017 Dec 7.
5. Lima PA, Sampaio LP, Damasceno NR. Neurobiochemical mechanisms of a ketogenic diet in refractory epilepsy. *Clinics (Sao Paulo).* 2014;69(10):699-705.
6. Parakh M, Katewa V. Non-pharmacologic management of epilepsy. *Indian J Pediatr.* 2014;81(10):1073-80. doi: 10.1007/s12098-014-1519-z. Epub 2014 Jul 5.
7. Nei M, Ngo L, Sirven JI, Sperling MR. Ketogenic diet in adolescents and adults with epilepsy. *Seizure.* 2014;23(6):439-42
8. Ye F, Li X, Jiang W, Sun H, Liu J. Efficacy of and patient compliance with a ketogenic diet in adults with intractable epilepsy: A meta-analysis. *J Clin Neurol.* 2015;11(1):26–31.
9. Bergqvist AG. Long-term monitoring of the ketogenic diet: Do's and don'ts. *Epilepsy Res.* 2012;100(3):261-6. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2011.05.020. Epub 2011 Aug 19.
10. Terra VC, Amorim R, Silvado C, Oliveira AJ, Jorge CL, Faveret E, et al. Vagus nerve stimulator in patients with epilepsy: Indications and recommendations for use. *Arq Neuropsiquiatr.* 2013;71(11):902-6.
11. Navidhamidi M, Mehranfard N. Vagal nerve stimulation for refractory epilepsy: A brief review. *Neuropsychiatry.* 2016;6(4):149-60.
12. Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Vagus nerve stimulation for epilepsy: A meta-analysis of efficacy and predictors of response. A review. *J Neurosurg.* 2011;115(6):1248-55.
13. Meneses MS, Rocha SFB, Simão C, Laroça dos Santos HNH, Perira C, Kowacs PA. Vagus nerve stimulation may be a sound therapeutic option in the treatment of refractory epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr.* 2013;71(1):25-30.
14. Waseem H, Raffaa SJ, Benbadis SR, Vale FL. Lead revision surgery for vagus nerve stimulation in epilepsy: Outcomes and efficacy. *Epilepsy Behav.* 2014;31:110-3.
15. Marras CE, Chiesa V, Benedictis A, Franzini A, Rizzi M, Villani F, et al. Vagus nerve stimulation in refractory epilepsy: New indications and outcome assessment. *Epilepsy Behav.* 2013;28(3):374-8.
16. Kahlow H, Olivecrona M. Complications of vagal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: A single center longitudinal study of 143 patients. *Seizure.* 2013;22(10):827-33.
17. Carrette S, Boon P, Dekeyser C, Klooster DC, Carrette E, Meurs A, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory epilepsy. *Expert Rev Neurother.* 2016;16(9):1093-110. doi: 10.1080/14737175.2016.1197119. Epub 2016 Jun 30.
18. Zeiler FA, Matuszczak M, Teitlbaum J, Gillman LM, Kazina CJ. Transcranial magnetic stimulation for status epilepticus. *Epilepsi Res Treat.* 2015; 2015: 678074.
19. Fregni F, Otachi PT, Do Valle A, Boggio PS, Thut G, Rigonatti SP, et al. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy. *Ann Neurol.* 2006;60(4):447-55.
20. Pereira LS, Müller VT, da Mota Gomes M, Rotenberg A, Fregni F. Safety of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy: A systematic review. *Epilepsy Behav.* 2016;57(Pt A):167-76. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.01.015. Epub 2016 Mar 10.
21. Hartshorn A, Jobst B. Responsive brain stimulation in epilepsy. *Ther Adv Chronic Dis.* 2018; 9(7):135–42.
22. Sun FT, Morrell MJ, Wharen RE Jr. Responsive cortical stimulation for the treatment of epilepsy. *Neurotherapeutics.* 2008;5(1):68-74. doi: 10.1016/j.nurt.2007.10.069.
23. Georgiadis I, Kapsalaki EZ, Fountas KN. Temporal lobe resective surgery for medically intractable epilepsy: A review of complications and side effects. *Epilepsy Res Treat.* 2013; 2013:752195.
24. Wang D, Liu X, Zhou B, Kuang W, Guo T. Advanced research on deep brain stimulation in treating mental disorders (Review). *Exp Ther Med.* 2018;15(1):3–12.
25. Klinger N, Mittal S. Deep brain stimulation for seizure control in drug-resistant epilepsy. *Neurosurg Focus* 2018;45(2):4. doi:10.3171/2018.4.focus1872
26. George MS, Aston-Jones G. Noninvasive techniques for probing neurocircuitry and treating illness: vagus nerve stimulation (VNS), transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychopharmacol.* 2010;35(1):301-16. doi: 10.1038/npp.2009.87.
27. Eastin TM, Lopez-Gonzalez MA. Stimulation and neuromodulation in the treatment of epilepsy. *Brain Sci.* 2017;8(1). pii: E2. doi: 10.3390/brainsci8010002.