

Tinjauan Pustaka Epilepsi: Prevalensi, Faktor Risiko, dan Komplikasi Ni Wayan Puspa Wijaya Suryantarini^{1*}

¹ Program Study Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Mataram, Indonesia.

DOI: <https://doi.org/10.29303/lmj.v4i1.5817>

Article Info

Received : 27 November 2024

Revised : 24 Januari 2025

Accepted : 24 Januari 2025

Abstract: Epilepsy is one of the neurological diseases with increasing prevalence worldwide. Due to various factors, distribution of epilepsy is often observed to be higher in men, in children and the elderly, and in low-middle income countries. As a disease with heterogeneous etiology, the incidence of epilepsy is influenced by several risk factors that collaborate in the pathophysiological pathway of the disease. Head trauma, birth defects, central nervous system infections, and neurodegenerative diseases are associated with the incidence of epilepsy. With many obstacles to epilepsy management, the disease remains one of the causes of high mortality related to neurological diseases, especially in uncontrolled epilepsy conditions in patients who do not receive adequate treatment. This literature review aims to summarize the distribution of epilepsy cases from various countries in the world, including the associated risk factors reported in the period 2010-2024 using manual searching on PubMed and Google Scholar. Furthermore, the author discusses complications and prognostic factors in patients to emphasize the importance of comprehensive treatment to achieve remission and prevent relapse in patients.

Keywords: epilepsy; complication; prevalence; prognostic; risk factor

Citation: Suryantarini, NWPW. (2020). Tinjauan Pustaka Epilepsi: Prevalensi, Faktor Risiko, dan Komplikasi. *Lombok Medical Journal*, 4(1), 16-30. DOI: <https://doi.org/10.29303/lmj.v4i1.5817>

Introduction

Epilepsi merupakan salah satu penyakit tidak menular neurologis yang berdampak pada kualitas hidup pasien akibat tekanan stigma, disabilitas, dan gangguan psikiatri terutama depresi dan kecemasan sebagai komorbid yang ditimbulkannya. Studi prevalensi memperkirakan laju insidensi epilepsi sebanyak lebih dari 60 per 100.000 penduduk tiap tahunnya dengan insidensi lebih tinggi pada laki-laki oleh berbagai faktor (Fies et al., 2017; WHO, 2024).

Peningkatan tren insidensi epilepsi dihubungkan dengan peningkatan kejadian kecelakaan lalu lintas, kecacatan lahir, infeksi mikroorganisme, dan juga ketersediaan pelayanan kesehatan yang memadai dan terjangkau oleh seluruh masyarakat (WHO, 2024). Dengan adanya peningkatan kasus epilepsi dan laju mortalitas yang diakibatkannya, pemahaman berdasarkan studi-studi terbaru mengenai prevalensi dan faktor risiko epilepsi, serta seberapa parah

komplikasi yang dapat ditimbulkan sangat penting bersamaan dengan upaya peningkatan pelayanan kesehatan yang komprehensif. Tinjauan literatur ini membahas mengenai prevalensi dan faktor risiko dari epilepsi serta laju komplikasi untuk memperjelas gambaran epilepsi sebagai ancaman kesehatan di seluruh dunia.

Method

Pencarian literatur untuk tinjauan pustaka dilakukan dengan menggunakan *database* dari PubMed dan Google Scholar serta tambahan dari pencarian manual. Kata kunci pencarian yang digunakan meliputi "epilepsi", "faktor risiko", "insidensi", "prevalensi", "epidemiologi", "komplikasi", "prognosis", "remisi", dan "relaps". Filter pencarian diterapkan untuk artikel berbahasa Inggris dan Indonesia, dipublikasikan pada interval tahun 2010-2024, subjek yang diangkat berupa manusia, minimal abstrak tersedia, dan tipe artikel

Email: nwpwsyanari236@gmail.com (*Corresponding Author)

penelitian yakni *meta-analysis*, *systematic review*, *cohort*, *case-control*, *case studies*, dan *cross-sectional*. Sumber pustaka berupa teks buku dan panduan klinis juga dipertimbangkan.

Result and Discussion

Definisi dan Terminologi Epilepsi

Epilepsi didefinisikan sebagai gangguan sistem saraf pusat di otak yang dicirikan dengan predisposisi terjadinya kejang berulang tanpa pemicu yang diketahui dengan disertai dampak pada aspek kognitif, sosial, dan psikologikal (Fisher et al., 2014). *International League Against Epilepsy* (ILAE) pun mendefinisikan epilepsi sebagai 2 atau lebih kejang yang tidak terprovokasi dan terjadi setidaknya berjarak 24 jam (Thurman et al., 2011). Epilepsi merupakan suatu penyakit dengan spektrum terminologi yang luas (Tabel 1). Kejang epileptik dapat dikenali berupa onset paroksismal yang diawali dari

perubahan perilaku dari berbagai aspek yang dapat diobservasi sebagai awal diagnosis epilepsi (Beghi, 2020). Seperti halnya penyakit kronis lainnya, epilepsi berimbas terhadap kondisi sosial dan ekonomi pasien dan keluarga. Dampak terhadap kehidupan sosial terlihat pada tingginya stigma masyarakat terhadap pasien epilepsi, yang mengarah ke perasaan cemas dan minder dalam interaksi sosial, ketakutan berlebih akan terjadinya kejang berulang yang semakin mengisolasi pasien dari kelompok masyarakat, juga perburukan tekanan mental akibat menurunnya motivasi diri dan produktivitas terkait kecacatan yang diderita. Sementara itu, dampak terkait ekonomi termasuk mengenai beban pembiayaan rumah sakit, kebutuhan pengasuhan pribadi dalam aktivitas sehari-hari yang kompleks, hingga pembelian obat-obatan seumur hidup (Steiger & Jokeit, 2017).

Tabel 1 Terminologi-terminologi dalam mendefinisikan kasus epilepsi

Terminologi	Definisi	Referensi
<i>Focal seizure</i>	Gangguan neurologis pada salah satu hemisfer otak.	(Fisher et al., 2017)
<i>Generalized seizure</i>	Gangguan neurologis pada kedua hemisfer otak secara bersamaan.	(Fisher et al., 2017)
<i>Active epilepsy</i>	Penggunaan medikasi antiepileptik (AED) secara terus menerus dan/atau riwayat kejang terbaru terjadi dalam 5 tahun terakhir.	(Thurman et al., 2011)
<i>Status epilepticus</i>	Kejadian kejang yang berlangsung lama atau berulang pada interval yang relatif singkat yang dapat berdampak jangka panjang pada cedera neuronal dan kematian.	(Trinka et al., 2015)
<i>Idiopathic generalized epilepsy</i>	Kejadian epilepsi yang termasuk 4 sindrom yakni <i>childhood absence epilepsy</i> (CAE), <i>juvenile absence epilepsy</i> (JAE), <i>juvenile myoclonic epilepsy</i> (JME), dan <i>epilepsy with generalized tonic-clonic seizures alone</i> (GTCA).	(Hirsch et al., 2022)
<i>Drug-resistant epilepsy</i>	Kegagalan pengobatan minimal dua AED yang telah diberikan dan ditoleransi secara adekuat sesuai jadwal baik monoterapi maupun kombinasi untuk mencapai bebas-kejang yang berkelanjutan.	(González et al., 2015)

Patofisiologi, Manifestasi Klinis, dan Penanganan Terpadu Epilepsi

Literatur-literatur lain telah membahas secara detail mengenai patofisiologi epilepsi, yang dapat dikategorikan berdasarkan kelompok etiologi yakni genetik, struktural, metabolik, imunitas, infeksi, dan penyebab tidak diketahui (Hester & Danzer, 2014; Vera-González, 2022). Patofisiologi terjadinya epilepsi yang disebabkan oleh etiologi struktural telah dirangkum dalam **Bagan 1**. Salah satu atau kolaborasi faktor-faktor di atas berdampak pada gangguan fisiologi keseimbangan eksitasi dan inhibisi sistem saraf pusat yang mengarah ke terjadinya kejang dan epilepsi. Selanjutnya, ringkasan manifestasi klinis, diagnosis, dan penanganan terpadu untuk pasien epilepsi disajikan dalam **Tabel 2**.

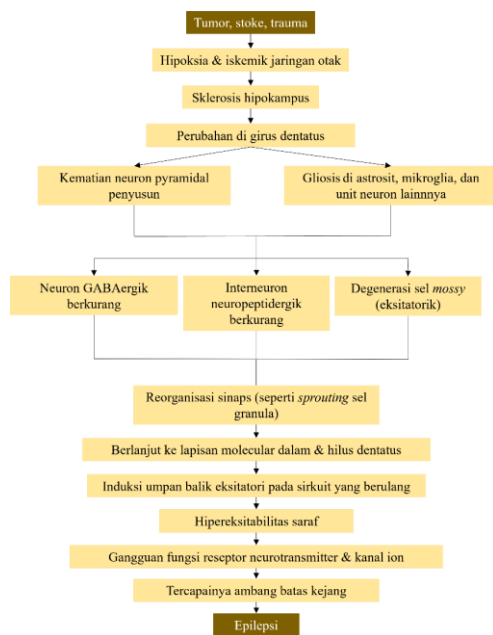
Tabel 2 Manifestasi klinis, pemeriksaan, dan tatalaksana untuk epilepsi [diringkas dari (Blume, 2003; Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia, 2016)]

Manifestasi Klinis	Pemeriksaan	Tatalaksana
<ul style="list-style-type: none"> Kejang berulang Hilang kesadaran Perubahan sensasi sensoris Kesemutan ekstremitas Kekakuan ekstremitas Perubahan emosi Produksi suara aneh 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Electroencephalogram</i> (EEG) <i>Magnetic resonance imaging</i> (MRI) otak Pemeriksaan laboratorium spesifik 	<ul style="list-style-type: none"> <i>Antiepileptic drug</i> (AED) Operasi <i>Electrical device</i> Fisioterapi, psikoterapi

Penanganan yang komprehensif bagi pasien epilepsi meliputi perlunya manajemen yang lebih baik bagi seluruh pasien tanpa terkecuali. Penelitian menunjukkan sebagian besar pasien epilepsi yang datang ke unit gawat darurat diketahui tidak pernah menjalani pemeriksaan berulang (*follow-up*) oleh dokter selama 1 tahun terakhir. Hal tersebut menggambarkan kurangnya kesempatan untuk memantau kondisi pasien

terutama mereka yang memerlukan penilaian klinis secara berkala dan bantuan teknis terkait kehidupan sehari-hari, guna mencegah peningkatan risiko kematian (Wojewodka et al., 2021). Kondisi ini dapat terjadi dikarenakan multifaktorial, termasuk minimnya kepedulian dan kompetensi dari tenaga medis, kurangnya kepatuhan kontrol oleh pasien dan keluarga, dan termasuk keterbatasan pasien menjangkau pelayanan kesehatan yang sesuai dengan kondisinya.

Pasien dengan diagnosis epilepsi akan mendapatkan terapi berupa *antiepileptic drug* (AED) yang bertujuan untuk mencegah terjadinya serangan epilepsi berikutnya sekaligus mengurangi tingkat keparahan bila terjadi serangan. Penelitian pada 105 rekam medis menunjukkan asam valproat, fenitoin, dan diazepam merupakan regimen yang paling sering dipakai sebagai monoterapi, dan kombinasi ketiga obat tersebut juga paling banyak digunakan jika pasien memerlukan politerapi (Nugraha et al., 2021). Pengontrolan status epilepsi melalui kepatuhan berobat dipengaruhi dukungan sosial dari keluarga dan orang terdekat pasien, menggambarkan pentingnya pendampingan pasien epilepsi sepanjang periode pengobatan mereka (Wojewodka et al., 2021).



Bagan 1 Patofisiologi epilepsi akibat kerusakan struktural [diadaptasi dari (Vera-González, 2022)]

Prevalensi, Insidensi, dan Persebaran Kasus Epilepsi

Data epidemiologi secara global menunjukkan peningkatan insidensi dan prevalensi epilepsi yang signifikan setiap tahun (

Tabel 4). Secara keseluruhan, prevalensi epilepsi bervariasi dari yang terendah yakni 4,2/1.000 (Fong et al., 2021) hingga sangat tinggi mencapai 14,09/1.000 penduduk di negara lain (Alva-Diaz et al., 2021). Sementara itu, insidensi epilepsi tertinggi yang dapat ditelaah yakni 111/100.000 penduduk (Alva-Diaz et al., 2021). Prevalensi tertinggi berdasarkan usia diamati pada 3 kelompok yakni 1-4 tahun, 15-19 tahun, dan 85-89 tahun. Ukuran kecacatan akibat epilepsi terkonsentrasi tinggi pada beberapa negara di Asia dan Afrika dengan populasi tinggi dan sosioekonomi rendah, seperti India, China, Nigeria, dan Pakistan.

Tabel 3).

Berbagai faktor etiologi dan risiko terjadinya epilepsi yang kadang sulit diidentifikasi, dan perubahan pola hidup masyarakat seiring berkembangnya waktu tampaknya berkontribusi pada heterogenitas

Tabel 4, sejumlah faktor seperti usia, jenis kelamin, dan sosioekonomi pasien dinilai memiliki hubungan dengan persebaran kasus epilepsi yang heterogen.

Sementara, ukuran kecacatan yang terendah diamati pada negara-negara maju di Asia dan Eropa, seperti Jepang, Singapura, dan Swedia (Hu et al., 2021). Dibandingkan dengan banyaknya penelitian mengenai epidemiologi epilepsi yang dilakukan di negara-negara lain, penelitian epidemiologi epilepsi di Indonesia sangat terbatas. Badan Pusat Statistik (BPS) pada tahun 2013 mengestimasi jumlah pasien epilepsi aktif di Indonesia yakni sebanyak 1,5-2,4 juta orang (Agustina et al., 2023). Sejumlah penelitian terkait menyajikan jumlah pasien admisi dan karakter sosiodemografis sebagai gambaran kondisi epilepsi di Indonesia (epidemiologi kasus epilepsi di seluruh dunia, termasuk konsekuensi jangka pendek dan jangka panjang yang diakibatkan (Beghi, 2020). Berdasarkan tinjauan literatur pada

Tabel 3 Gambaran kasus epilepsi di Indonesia

Populasi	Jumlah pasien	Distribusi usia	Distribusi jenis kelamin	Metode penelitian	Referensi
Pasien rawat inap RSUD Al-Ihsan tahun 2018-2019, Jawa Barat	105	<17 tahun: 69,53% 18-65 tahun: 26,67% >66 tahun: 3,80%	Perempuan: 48,59% Laki-laki: 51,43%	<i>Observational cross-sectional population-sampling</i>	(Nugraha et al., 2021)
Pasien rawat inap RSUP Sanglah pada Januari-Desember tahun 2016, Bali	70	Rata-rata 35 tahun; awitan bangkitan rata-rata pada usia 29 tahun	Perempuan: 44,3% Laki-laki: 55,7%	Deskriptif observasional, <i>total sampling</i>	(Maryam et al., 2018)
Pasien Poli Saraf RSJ Mutiara Sukma pada Agustus-November tahun 2019, NTB	59	≤20 tahun: 28,8% >20 tahun: 71,2%	Perempuan: 44,1% Laki-laki: 55,9%	Wawancara dan pemeriksaan klinis, <i>consecutive sampling</i>	(Harahap et al., 2021)

1. Usia

Epilepsi merupakan penyakit neurologis yang dapat terjadi pada segala lapisan usia dengan onset bangkitan kejang yang berbeda-beda. Penelitian mengemukakan persebaran bimodal pada usia kejadian epilepsi di seluruh dunia, dengan risiko tertinggi pada usia lebih tua dan kelompok bayi atau anak-anak (Nugraha et al., 2021; Yang et al., 2021). Prevalensi yang tinggi pada usia anak-anak diperkirakan disebabkan fisiologis neurologis yang belum matang. Penelitian menunjukkan di antara populasi anak-anak, prevalensi paling tinggi ditemukan pada usia > 5 tahun (53,7%) dan pada anak laki-laki (56,1%) (Mithayayi & Mahalini, 2020). Pada usia yang lebih muda, timbulnya onset kejang untuk pertama kali dapat dikaitkan dengan gangguan psikiatrik, dislipidemia (Martia et al., 2022), penyakit perinatal, dan gangguan perkembangan otak pada usia anak-anak (Dahl - Hansen et al., 2019), trauma kepala, infeksi sistem saraf pusat, hingga penyebab yang tidak diketahui (Ding et al., 2016).

Sementara itu, penelitian yang lain menunjukkan prevalensi lebih tinggi pada pasien berusia > 20 tahun, terutama pada lansia > 60 tahun (Harahap et al., 2021; Tanaka et al., 2019). Prevalensi yang tinggi pada kelompok usia lanjut, diperkirakan sehubungan dengan penyakit dasar yang dapat mengarah ke terjadinya epilepsi, terutama stroke, tumor, dan demensia yang juga meningkat prevalensinya seiring bertambahnya usia (Kurusu et al., 2024; Martia et al., 2022). Selanjutnya, penelitian menunjukkan pada kelompok dengan onset epilepsi di atas usia 65 tahun, etiologi paling sering yakni berupa penyakit vaskular seperti hipertensi (74,2%) dan degenerasi (4,8%) dengan frekuensi lebih tinggi dibandingkan pada kelompok dengan onset < 65 tahun (Martia et al., 2022). Perbedaan prevalensi usia ini

juga dapat diakibatkan perolehan sampel dengan distribusi pasien yang tidak merata untuk seluruh usia.

2. Jenis kelamin

Sebagian besar hasil penelitian konsisten bahwa laki-laki cenderung menunjukkan prevalensi epilepsi yang lebih tinggi dibandingkan perempuan, meskipun hasilnya tetap bervariasi jika ditinjau berdasarkan kelompok usia (Arunika et al., 2020; Coste et al., 2023; Harahap et al., 2021; Kurisu et al., 2024; Maryam et al., 2018; Nugraha et al., 2021; Puteikis & Mameniškienė, 2021). Salah satu penelitian menunjukkan prevalensi yang lebih tinggi pada pasien perempuan (16 vs 7 pasien), namun perbedaan tersebut tidak signifikan secara statistik ($p = 0.23$) (Tanaka et al., 2019). Beberapa penelitian lainnya dengan metode kohort dan potong lintang menemukan 53-54% pasien epilepsi di antaranya adalah perempuan (Baddoo et al., 2021; Choi et al., 2008).

Prevalensi epilepsi yang lebih tinggi pada laki-laki bisa jadi dipicu oleh salah satunya fisiologis hormonal seperti efek prokonvulsan dari testosteron pasca aromatisasi menjadi estradiol yang memediasi efek eksitatori pada sistem saraf pusat. Meskipun begitu, penelitian-penelitian lain menunjukkan hasil yang berbeda yakni adanya efek antikonvulsan pada testosteron (Reddy, 2013). Sedangkan, hormon progesteron pada perempuan dinilai memiliki efek antikonvulsan. Penelitian juga mengemukakan bahwa dalam berbagai kondisi seperti penghentian medikasi antiepileptik selama kehamilan dan gangguan siklus menstruasi, prevalensi epilepsi dapat lebih didominasi oleh kelompok perempuan (Velísková & DeSantis, 2012). Oleh karena belum didapatkannya kesimpulan pasti, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengkonfirmasi makna perbedaan persebaran prevalensi berdasarkan jenis kelamin untuk

memperbarui prioritas penanganan dan pencegahan komplikasi epilepsi ke depannya.

3. Sosioekonomi

Penelitian menunjukkan prevalensi paling tinggi (69,3%) pasien epilepsi berasal dari kalangan yang tidak bekerja, dibandingkan pasien yang bekerja sebagai wiraswasta (11,42%) dan karyawan (5,71%) (Nugraha et al., 2021). Prevalensi yang tinggi ini bisa jadi disebabkan kecenderungan pasien dengan epilepsi dianjurkan untuk melakukan pekerjaan yang tidak berisiko tinggi memicu bangkitan atau keparahan pada serangan kejang. Oleh karena hal tersebut, kebanyakan pasien dialihkan untuk tidak bekerja. Prevalensi yang lebih tinggi pada laki-laki juga dikaitkan dengan peningkatan risiko penurunan pendapatan akibat sebagian besar sumber penghasilan keluarga berasal dari laki-laki yang bekerja, terutama pada kelompok pasien di usia produktif (Harahap et al., 2021).

Kondisi finansial yang rendah dikaitkan bukan hanya pada tingginya insidensi epilepsi, namun pula terkait laju mortalitas dan komplikasi yang lebih mengkhawatirkan. Hal ini sangat mudah dikaitkan dengan frekuensi faktor risiko seperti trauma kepala,

Tabel 4). Namun, hasil tersebut banyak dipengaruhi perbedaan tahun pelaksanaan penelitian, juga metode perolehan data dan analisis, sehingga

cedera perinatal, dan infeksi sistem saraf pusat dengan penanganan yang inadkuat yang lebih sering terjadi pada keluarga-keluarga berpenghasilan rendah, khususnya di pedesaan. Selain itu, alasan lain yang dapat dikaitkan termasuk distribusi pelayanan kesehatan yang tidak merata, kurangnya suplai medikasi AED, juga stigma yang mudah dijatuhkan pada kelompok masyarakat golongan menengah ke bawah (Espinosa-Jovel et al., 2018).

Meskipun data epidemiologi epilepsi dapat dikumpulkan dari tiap negara, penelitian-penelitian khususnya yang terbaru terbilang jarang dilakukan di beberapa negara yang lain. Hal tersebut menyulitkan untuk mengestimasi secara tepat prevalensi epilepsi yang terjadi. Ditambah lagi, untuk membandingkan secara nyata perbedaan prevalensi epilepsi di tiap negara, homogenisasi yang ketat perlu dilakukan mengingat perbedaan pada tahun observasi mungkin akan berpengaruh pada pengambilan kesimpulan akhirnya. Negara-negara maju seperti Jepang, United Kingdom, dan Perancis seolah menunjukkan prevalensi yang lebih tinggi dibandingkan negara-negara berkembang termasuk China, India, dan Malaysia (telaah lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui perbandingan sesungguhnya prevalensi antara negara-negara tersebut).

Tabel 4 Tinjauan literatur persebaran kasus epilepsi

Populasi	Prevalensi	Insidensi	Prevalensi berdasarkan sosiodemografis	Metode penelitian	Referensi
China	1,99/1.000 pada 1990; 7,15/1.000 pada 2015	-	Usia 0-4 tahun: 4,57/1.000; 30-34 tahun: 8,43/1.000	<i>Meta-analysis</i> ; 39 penelitian <i>cross-sectional</i>	(Song et al., 2017)
India	4,7/1.000 pada 1980-2019	-	-	<i>Meta-analysis</i> ; 22 penelitian	(Dhiman et al., 2021)
Afrika Barat	13,14/1.000 pada 1962-2019	-	-	<i>Meta-analysis</i> , 29 penelitian	(Fodjo et al., 2020)
Jepang	5,4-6,0/1.000 pada 2012-2019 pada penduduk 0-74 tahun	72,1/100.000/tahun pada penduduk 0-74 tahun 199,8/100.000/tahun pada anak usia <12 bulan 179,4/100.000/tahun pada penduduk usia 70-74 tahun	Laki-laki: 6,1/1.000; perempuan: 5,8/1.000 Usia 70-74 tahun: 9,2/1.000; 15-19 tahun: 8,6/1.000; 10-14 tahun: 7,9/1.000	<i>Retrospective cohort study</i> , data asuransi kesehatan penduduk	(Kurusu et al., 2024)
Asia	5,6/1.000 pada epilepsi aktif; 6,7/1.000 pada epilepsi sepanjang hidup	52,5/100.000	-	<i>Meta-analysis</i> , 99 penelitian	(S et al., 2024)

United Kingdom	9,37/1.000 orang pada 2013-2018	42,68/100.000 orang pada 2013-2018 Laki-laki: 42,84/100.000; perempuan: 42,52/100.000	Laki-laki: 9,56/1.000; perempuan: 9,18/1.000	Retrospektif kohort, data rekam medis pasien	(Wigglesworth et al., 2023)
Malaysia	Epilepsi seumur hidup: 7,8/1.000 orang Epilepsi aktif: 4,2/1.000 orang	-	-	Cross-sectional, wawancara dan pemeriksaan diagnostik, 16.686 partisipan	(Fong et al., 2021)
Perancis	10,2/1.000 orang pada 2020	-	Laki-laki: 10,2/1.000; perempuan: 10,2/1.000 Tertinggi usia \geq 90 tahun: 25,2/1.000; usia 85-89 tahun: 22,9/1.000	Cross-sectional, data kesehatan nasional	(Coste et al., 2023)
Amerika Latin dan Karibia	Epilepsi seumur hidup: 14,09/1.000 orang Epilepsi aktif: 9,06/1000 orang	111/100.000	-	Meta-analysis, 40 penelitian	(Alva-Diaz et al., 2021)

Etiologi dan Faktor Risiko Epilepsi

Epilepsi merupakan penyakit yang heterogen yang diakibatkan oleh kolaborasi berbagai faktor penyebab dan risiko. Penelitian di Indonesia menunjukkan 82,86% bangkitan kejang pada pasien epilepsi dipicu oleh sebab yang tidak diketahui, 9,52% oleh sebab stroke, dan jumlah lebih sedikit yakni 7,62% diawali oleh cedera kepala. Kelompok serebral, kejang demam, gangguan keseimbangan elektrolit, infeksi sistem saraf pusat, dan status epileptikus bertanggung jawab sebagai faktor penyebab serangan epilepsi dengan persentase 13,33%, 42,86%, 20%, 6,67%, dan 17,14% masing-masing (Nugraha et al., 2021). Penelitian lainnya menyatakan etiologi simptomatik (stoke, cedera kepala) mendominasi (84,3%) sebagai penyebab bangkitan kejang (Maryam et al., 2018). Pada lansia, penyebab epilepsi tersering meliputi idiopatik

epilepsi, trauma, cedera kepala, penyalahgunaan alkohol, tumor otak, dan penyakit serebrovaskular seperti stroke. Sejumlah penyakit degeneratif seperti Alzheimer dan penyakit metabolik dikaitkan dengan peningkatan prevalensi epilepsi (Hu et al., 2021).

Terkait dengan faktor risiko, predisposisi genetik, riwayat penyakit neurologis, dan kondisi sosioekonomi menjadi yang paling disoroti oleh berbagai penelitian (Tabel 5). Suatu penelitian menunjukkan tidak adanya hubungan yang signifikan antara faktor-faktor risiko dapat dimodifikasi berupa insomnia, tekanan darah, status nutrisi terhadap vitamin B12, kalsium, dan konsumsi alkohol terhadap kejadian epilepsi ($p > 0.05$) (Yuan et al., 2021). Meskipun, hasil penelitian tersebut masih dipertentangkan dan memerlukan evaluasi lebih lanjut.

Tabel 5 Tinjauan literatur faktor risiko epilepsi

Faktor paparan	Limitasi paparan	Odds ratio (OR)	Metode penelitian	Referensi
Riwayat stroke	Stroke parah	4,92	<i>Meta-analysis</i> , 128 penelitian	(Nandan et al., 2023)
	Keterlibatan area kortikal	3,2		
	Infark sirkulasi anterior	3,28		
	Transformasi hemoragik	2,81		
	Kejang awal setelah stroke (7 hari setelah stoke akut)	7,24		
Predisposisi genetik	Depresi	1,46		

	Inisiasi merokok	1,25	<i>Meta analysis,</i>	(Yuan et al.,
	Level ferritin yang tinggi di serum	1,44	<i>Mendelian</i>	2021)
	Level saturasi transferin yang tinggi di serum	1,12	<i>randomization,</i>	
			100 penelitian	
Sosiodemografis pasien	Usia 40-59 tahun	1,8	<i>Cross-sectional</i>	(Yang et al.,
	Belum pernah menikah	2,8	retrospektif, 120	2021)
			pasien	
Kondisi kesehatan	Gangguan tidur	0,7		
Faktor meteorologis	Tekanan udara atmosfer menurun tiap 10,7 hPa meningkatkan risiko kejang sebanyak 14%	1,14	<i>Hospital-based case-crossover,</i>	(Rakers et al., 2017)
	Kelembabapan relatif meningkat tiap 18,4% meningkatkan risiko kejang sebanyak 22%	1,22	retrospektif, 604	
	Suhu udara >20°C menurunkan risiko kejang sebanyak 46%	0.54	kasus	
Sosiodemografis	Jenis kelamin laki-laki	1,1	<i>Case-control,</i>	(Vozikis et al., 2012)
	Usia < 60 tahun	0,7	500 pasien	
Penyakit	Cedera kepala	11,0		
	Meningitis	4,1		
Riwayat keluarga	Riwayat keluarga epilepsi	3,3		

1. Riwayat stroke

Stroke dinilai sebagai salah satu pemicu terjadinya kejang yang berujung ke epilepsi. Penelitian *meta-analysis* menunjukkan insidensi kejang awal setelah stroke yakni 7% dan insidensi epilepsi setelah stroke yang lebih tinggi yakni 10%. Laju tersebut dinilai lebih tinggi pada anak-anak (29% versus 7%). Laju yang lebih tinggi pada anak-anak kemungkinan dikaitkan dengan kerentanan sistem saraf pusat yang sedang berkembang pada anak terhadap disfungsi biokimia yang mendasari patogenesis stroke akut (Nandan et al., 2023).

Sejumlah literatur lainnya telah membahas mengenai patofisiologi terjadinya epilepsi pasca stroke. Kerusakan struktural otak jangka panjang yang menyertai terjadinya stroke yang dapat disebabkan oleh hipoksia kronis dan iskemik diduga berkontribusi terhadap kejadian epilepsi lebih dini setelah serangan stroke. Patofisiologi lainnya yang berhubungan termasuk ketidakseimbangan elektrolit dan asam-basa, kerusakan membran fosfolipid, stres oksidatif, serta peningkatan pengeluaran neurotransmitter eksitasi glutamat (Chen et al., 2022; Phan et al., 2022). Peningkatan pengeluaran glutamat dan kadar glutamat ekstraseluler setelah kondisi hipoksia jaringan otak diduga disebabkan disregulasi pada kanal voltase bergantung kalsium (Nishizawa, 2001). Pada kondisi iskemik, sel saraf tidak mampu mempertahankan homeostasis kadar kalsium sehingga menyebabkan influks kalsium yang berlebihan. Kadar kalsium yang berlebihan di neuron presinaptik memicu pengeluaran lebih banyak glutamat ke celah sinaptik sehingga pada

akhirnya mengakibatkan regulasi eksitasi dan inhibisi sistem motorik yang terganggu (Kirdajova et al., 2020; Kritis et al., 2015). Pada onset epilepsi yang lebih belakangan, patofisiologi yang diyakini berupa kerusakan glia, aktivasi mikroglia dan astrosit akibat ekstrasvasi albumin, perubahan enzim astrosit, dan iritasi serebral akibat deposisi hemosiderin pasca hemoragi pada stroke (Phan et al., 2022).

2. Gangguan tidur

Penelitian menunjukkan pasien dengan epilepsi cenderung memiliki fase tidur *rapid eye movement* (REM) dengan durasi lebih singkat dibandingkan populasi pada umumnya (Ng & Pavlova, 2013). Pengurangan durasi dan frekuensi REM tersebut berujung pada gangguan siklus sirkadian dan kualitas tidur yang kurang baik (Kilgore-Gomez et al., 2024). Kecenderungan gangguan untuk dapat tertidur dan mempertahankan fase tertidur pada pasien epilepsi memengaruhi kontrol eksaserbasi kejang, di samping kecenderungan bahwa beberapa kasus bangkitan kejang terjadi selagi tertidur (Yang et al., 2021). Salah satu penjelasan mengenai hubungan hal ini dapat berupa pentingnya fase REM dalam perkembangan sistem saraf khususnya sistem sensorimotorik termasuk dalam regulasi memori dan emosi sehingga terganggunya fase ini diamati pada kasus-kasus demensia, depresi, dan gangguan mental lainnya (Peever & Fuller, 2016). Sebagai kesimpulan, penundaan pada onset REM dan pengurangan durasi memiliki hubungan resiprokal dengan kejadian kejang.

3. Kondisi psikiatrik

Penelitian telah menunjukkan hubungan positif berupa peningkatan risiko epilepsi pada pasien dengan kerentanan genetik untuk mengalami depresi (Hesdorffer et al., 2012; Kanner, 2017; Yuan et al., 2021). Mekanisme yang jelas dari bagaimana hal tersebut dapat terjadi adalah adanya efek prokonvulsi pada eksposur terhadap stresor akut yang intens, termasuk dimediasi oleh dampak buruk terhadap perkembangan neuron dan fase tidur. Eksposur yang repetitif terhadap stresor juga dikaitkan dengan penurunan sensitivitas reseptor medikasi AED dan penurunan potensi obat. Ambang batas terjadinya kejang juga tampak lebih rendah pasca paparan stresor yang berulang (Espinosa-Garcia et al., 2021).

Meskipun diduga sebagai pemicu epilepsi, berbagai penelitian tetap menunjukkan hasil yang beragam dan hubungan bidireksional antara epilepsi dan depresi tanpa menekankan bahwa salah satu merupakan penyebab dari yang lain. Contohnya, salah satu penelitian menemukan hubungan signifikan antara alkoholisme, resistensi obat, dan durasi medikasi yang lebih lama dengan kejadian depresi pada pasien epilepsi (Belghuith et al., 2021). Hal ini menunjukkan pentingnya prevensi depresi pada keluarga dengan riwayat epilepsi untuk meminimalisasi risiko bangkitan pada anggota keluarga yang lain (Kanner, 2017; Yuan et al., 2021). Selain itu, penilaian mengenai status mental pasien epilepsi juga penting ditingkatkan di pelayanan kesehatan, guna memastikan upaya pengendalian serangan kejang bersamaan dengan peningkatan kualitas hidup pasien dan manajemen diri yang baik (Wojewodka et al., 2021).

4. Nutrisi

Penelitian menunjukkan hubungan positif antara tingginya level ferritin dan saturasi transferin dengan kejadian epilepsi. Tingginya level zat besi di serum yang selanjutnya terdeposisi di otak dikaitkan dengan peningkatan risiko stroke, yang kemudian dapat mengarah ke terjadinya epilepsi (penjelasan di atas) (Gill et al., 2018). Penelitian juga mengemukakan penyimpanan besi yang tinggi dikorelasikan dengan status inflamasi kronis, yang memiliki patofisiologi tersendiri dalam kejadian epilepsi. Meskipun begitu, penelitian *case-control* dengan sampel anak-anak menyimpulkan hubungan defisiensi zat besi dengan kejadian kejang demam. Penelitian-penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengkonfirmasi variasi hasil tersebut (Yuan et al., 2021). Adapun, status nutrisi lainnya seperti defisiensi piridoksin, serta mineral seperti sodium, kalsium, dan magnesium juga dikaitkan dengan kejadian epilepsi (Schachter, 2024). Hal ini dapat ditindaklanjuti dengan pemenuhan nutrisi yang adekuat dalam penatalaksanaan pasien epilepsi, khususnya mikronutrien seperti vitamin B dan D (SOLTANI et al., 2016).

5. Merokok

Hubungan antara merokok dan kejadian epilepsi diperkirakan sebagai hubungan sebab-akibat. Penelitian kohort menemukan asosiasi positif antara status merokok saat ini dan risiko timbulnya kejang setelah penyesuaian faktor perancu termasuk riwayat stroke. Penjelasan yang saat ini diperkirakan berupa rangsangan langsung oleh nikotin terhadap rilis glutamat di otak setelah pengikatan nikotin dengan reseptor nikotinik asetilkolin di sinaptik neurotransmitter glutamat. Dosis tinggi dari nikotin menyebabkan peningkatan rilis glutamat di area tegmental anterior dan nukleus akumbens yang selanjutnya memicu terjadinya eksitasi berlebihan dan onset kejang (D'Souza & Markou, 2013; Yuan et al., 2021).

6. Penyakit infeksi

Penelitian menunjukkan adanya hubungan signifikan antara prevalensi epilepsi dengan kejadian *onchocerciasis* sebelum tindakan kontrol diperkenalkan di beberapa daerah endemis di Afrika Barat (Fodjo et al., 2020). Penelitian tersebut mensugestikan kemungkinan peningkatan risiko epilepsi disebabkan oleh infeksi parasit khususnya *Onchocerca volvulus*, yang memicu reaksi peradangan akibat invasi mikrofilaria ke cairan serebrospinal selama fase demam yang berimbas ke terjadinya kejang, terutama bagi penduduk yang tinggal di area pedesaan yang dekat dengan habitat pemijahan vektor seperti sungai (Fodjo et al., 2020; Hadermann et al., 2023). Inflamasi pada susunan sistem saraf pada akhirnya mengganggu jalur eksitasi dan inhibisi saraf (Rana & Musto, 2018). Penelitian serupa lainnya di negara-negara Amerika Latin dan Karibia menunjukkan hubungan signifikan prevalensi epilepsi dengan kasus *neurocysticercosis* dengan proporsi kasus 17,37% (Alva-Diaz et al., 2021). *Neurocysticercosis* diartikan sebagai infeksi sistem saraf pusat yang dipicu oleh larva *Taenia solium* (Brutto, 2022). Korelasi yang signifikan tersebut menggambarkan pentingnya peningkatan program pengendalian dan eradikasi infeksi parasit di seluruh negara.

7. Riwayat genetik

Epilepsi dapat diturunkan dalam keluarga dengan prevalensi sekitar 30% kasus. Sejumlah mutasi pada gen yang mengkode perkembangan kanal ion di sistem saraf memungkinkan terjadinya kejang yang berulang akibat tidak berfungsinya sistem inhibisi yang adekuat. Salah satu mutasi gen *de novo* terkait kerusakan kanal ion yakni mutasi *SCN1A* (yakni terkait pada kanal ion natrium) yang diperkirakan bertanggung jawab terhadap hampir 80% kasus sindrom Dravet yang dicirikan dengan ensefalopati epileptik (Zuberi et al., 2011). Mutasi gen lainnya yang telah diketahui termasuk di antaranya mutasi *TSC1* dan *TSC2*. Sementara itu, mutasi gen yang dapat diwariskan dapat berupa

NEXMIF. Alat pendeteksian keterlibatan genetik pada terjadinya epilepsi seperti *next-generation sequencing* (NGS) dan *whole-exon sequencing* (WES) telah semakin dikembangkan untuk memfasilitasi pengembangan medikasi yang menargetkan titik-titik terjadinya mutasi (Rastin et al., 2023). Adanya dugaan faktor genetik sebagai predisposisi terjadinya epilepsi berkemungkinan berperan besar dalam persebaran kejadian epilepsi di antara berbagai keturunan yang terkonsentrasi di suatu daerah atau negara.

Komplikasi dan Prognosis Epilepsi

Tingginya prevalensi pasien epilepsi sejalan dengan pertimbangan mengenai dampak dan komplikasi yang dapat terjadi terlebih pada kondisi terapi jangka panjang dan politerapi. Sejumlah penelitian menyoroti komplikasi terutama terkait dengan penyebab kematian langsung pada pasien epilepsi (Tabel 6).

Pada wanita dengan riwayat epilepsi, risiko terjadinya komplikasi terkait kehamilan dan persalinan meningkat seiring peningkatan jumlah penggunaan medikasi antiepileptik. Hal tersebut menegaskan pentingnya perencanaan pra-kehamilan dan pra-persalinan pada wanita dengan riwayat epilepsi dan pemantauan penggunaan obat-obatan baik mono maupun politerapi (Mazzone et al., 2023).

Ditinjau dari kehidupan sosial pasien, epilepsi berdampak signifikan pada tingginya prevalensi depresi yang merupakan komorbiditas tersering serta pemicu respon medikasi yang buruk pada pasien. Depresi dikaitkan dengan berbagai faktor risiko seperti frekuensi kejang, pendapatan yang rendah dan tidak bekerja, serta persepsi terhadap stigma dari masyarakat terhadap beban penyakit epilepsi. Politerapi dikaitkan dengan risiko 3,82 kali lipat terjadinya depresi pada epilepsi dibandingkan pasien dengan monoterapi ($p = 0.002$) (Qin et al., 2022).

Tabel 6 Tinjauan literatur komplikasi epilepsi

Populasi	Dampak/komplikasi	Odds ratio (OR)	Prevalensi	Metode penelitian	Referensi
Wanita hamil dengan riwayat epilepsi	Keguguran	1,62	-	Meta-analysis, 76 penelitian	(Mazzone et al., 2023)
	Kelahiran mati	1,37	-		
	Kelahiran prematur	1,41	-		
	Kematian maternal	5,0	-		
	Bayi lahir dengan kelainan kongenital	1,88	-		
Penelitian dari Iran, Belanda, UK, India, Jepang, dan negara-negara lainnya	Depresi	-	Komunitas: 27% Rumah sakit: 34%	Meta-analysis, 48 penelitian	(Qin et al., 2022)
Pasien Epilepsy Clinic, Copenhagen, Denmark	Osteoporosis pada pengguna EIAED	2,4	Keseluruhan: 11%	Cross-sectional, 835 pasien	(Baddoo et al., 2021)
	Osteoporosis pada pengguna 2 AED vs 1 AED	2,7	Laki-laki: 45,9%		
Pasien postmortem di Ontario, 2014-2016	Tenggelam	-	Insidensi 1,5/10.000 pasien	Case-series, 25 kasus	(Bain et al., 2018)

Pasien epilepsi memiliki risiko 2-6 kali lipat untuk mengalami fraktur yang dapat dikaitkan dengan risiko terjatuh akibat kejang maupun efek samping AED dibandingkan pada populasi umum. Risiko terjadinya fraktur pula dikaitkan dengan perburukan kesehatan tulang sebagai efek samping AED khususnya *enzyme-*

inducing AED (seperti fenitoin, karbamazepin, dan fenobarbital) pada pasien epilepsi (Baddoo et al., 2021).

Penjelasan yang dapat diterima mengenai hubungan AED terhadap terjadinya osteoporosis adalah sebagai berikut. AED dinilai dapat menginduksi enzim sitokrom P450 di hepar yang bekerja untuk hidroksilasi vitamin D. Peningkatan hidroksilasi vitamin D

mengarah ke penurunan kadar vitamin D dan berakibat penurunan regulasi absorpsi kalsium dari intestinal. Kadar kalsium yang rendah di serum memicu resorpsi kalsium dari tulang untuk menjaga homeostasis tubuh, yang pada akhirnya menyebabkan penurunan kepadatan tulang dan osteoporosis (Miziak et al., 2019).

Selain risiko terjatuh dan fraktur pada pasien epilepsi saat serangan kejang terjadi, kondisi fatal lainnya yang dapat terjadi yakni tenggelam. *Standardized mortality ratio* pada pasien epilepsi yang tenggelam adalah setinggi 18,7 dibandingkan insidensi pada populasi umum sekitar 5,4. Sekitar 40% kasus tenggelam pada pasien epilepsi diakibatkan kurangnya pengawasan ketika pasien beraktivitas di bak mandi, dengan sepertiga pasien memiliki komorbiditas penyakit psikiatri. Prevalensi ini menekankan pentingnya konseling pada pasien dan keluarga terkait risiko tenggelam, perlindungan saat penggunaan kamar mandi dan pengawasan ketika berada di sekitar kawasan berisiko tenggelam, termasuk kepatuhan terhadap pengobatan untuk mencegah kejang tidak terkontrol yang mungkin akan mengarah ke kejadian tenggelam (Bain et al., 2018; Bell et al., 2008).

Derajat kontrol kejang pada epilepsi dapat menjadi tantangan untuk mencapai status bebas kejang bagi pasien, khususnya pada kasus resistensi obat antiepileptik. Penelitian *meta-analysis* pada 23 penelitian menunjukkan prevalensi epilepsi terkontrol yang cenderung lebih rendah (dibandingkan epilepsi terkontrol) yakni 46% di Ethiopia, dan dapat menjadi sangat rendah (27%) pada daerah tertentu. Epilepsi yang terkontrol lebih sering ditemukan pada kasus anak-anak (77%) dibandingkan orang dewasa (43%). Ketidakaatan terhadap medikasi memiliki hubungan signifikan dengan kejadian kejang yang tidak terkontrol yang dipengaruhi oleh efikasi diri yang rendah pada pasien (Yazie et al., 2021). Di samping itu, sejumlah faktor lainnya yang dikaitkan dengan hambatan keberhasilan terapi termasuk di antaranya stigmatisasi, efek samping terapi, dan komorbiditas yang pada akhirnya akan memperparah perjalanan penyakit sehingga mengarah ke dampak negatif pada psikis dan sosioekonomi pasien (Coste et al., 2023).

Terakhir, epilepsi merupakan beban ekonomi tersendiri bagi pasien dan keluarga. Penelitian di Swedia dengan prevalensi epilepsi mencapai 8,8/1.000 orang pada tahun 2011 melaporkan total pembiayaan per-pasien untuk perawatan kesehatan dan farmasetik pada tahun tersebut diperkirakan sebesar \$1.139 atau setara IDR18.383.519. Jumlah tersebut diklaim meningkat dibandingkan pembiayaan pada 2005 hanya untuk obat yakni \$347 versus \$528 (Bolin et al., 2014). Pembiayaan yang tinggi yang terjadi secara berulang dan progresif, khususnya mengenai dinamika kekambuhan kejang pada epilepsi yang tidak terduga

pada akhirnya mengancam status pendapatan pasien dan keluarga. Terkait dengan hal tersebut, penelitian menunjukkan hubungan timbal balik antara kejadian epilepsi dan status ekonomi yang rendah, yang menggambarkan terjadinya salah satu di antara keduanya bisa jadi diawali dan/atau diikuti oleh kasus lainnya (Coste et al., 2023). Bahkan di negara maju pun, ketidaksetaraan pada perolehan pelayanan kesehatan yang adekuat terlihat pada kelompok masyarakat berpenghasilan lebih rendah.

Kejang pada epilepsi yang tidak terkontrol serta berbagai komplikasi yang dapat terjadi dikaitkan dengan laju mortalitas yang tinggi. Beberapa penelitian mengkaji penyebab tingginya angka kematian pada pasien epilepsi. Pasien dengan epilepsi tidak terkontrol tentunya memiliki *case fatality rate* yang lebih tinggi (7,9%) dibandingkan pada pasien dengan riwayat bebas kejang setidaknya dalam setahun (5,2%, $p < 0,001$). Pasien epilepsi dengan penyebab lesi struktural memiliki *case fatality rate* yang lebih tinggi (9,5%) dibandingkan penyebab lainnya seperti genetik (2,1%), infeksi (6,3%), dan sistem imun (3,8%) (S. B. Khor et al., 2021). Epilepsi sebagai penyebab langsung dari kematian terjadi dalam jumlah kecil, yakni sebesar 0,13% sehingga kebanyakan mortalitas disebabkan oleh komorbiditas yang diperparah seperti neoplasma (meningkat 52,3%) dan demensia (meningkat 210,1%) (DeGiorgio et al., 2020).

Seperti telah dikemukakan sebelumnya, pada pasien dengan epilepsi, penyebab kematian sering kali berasal dari penyakit dasar yang menyebabkan epilepsi dan komorbiditas yang diperparah, alih-alih epilepsi itu sendiri sedikitnya menjadi penyebab dasar dari kematian pada sekitar 2,6% kasus (Puteikis & Mameniškienė, 2021). Penyakit terkait struktur otak (OR: 3,09) menyumbang risiko terbesar untuk seluruh penyebab mortalitas pada pasien epilepsi dengan interval *standardized mortality ratio* sekitar 24,0-41,5 (S.-B. Khor et al., 2022; Mbizvo et al., 2019). *Sudden unexpected death in epilepsy* (SUDEP) menyumbang 5,3% sebagai penyebab langsung kematian pada pasien epilepsi, meskipun kasus fatal seperti ini jarang terjadi dengan insidensi 0,42/1.000 orang. Riwayat operasi otak karena penyakit dasar tertentu juga dikaitkan dengan penyebab kematian langsung yang terkait dengan penyakit epilepsi (OR: 8,09) (S.-B. Khor et al., 2022).

Penelitian yang mencatat prevalensi mortalitas pada pasien epilepsi sejak tahun 2005 hingga 2013 mengkategorikan penyebab utama kematian pada pasien berusia 18-64 tahun berupa neoplasma (26,9%), penyakit sirkulasi (15,6%), dan epilepsi itu sendiri (14,2%). Penyakit respiratorik (15,6%) turut menjadi penyebab utama kematian pada pasien berusia lebih dari 65 tahun, serta pasien berusia lebih muda berkemungkinan meninggal akibat penyakit epilepsi sebagai penyebab utamanya (45%, usia < 35 tahun).

Pasien dengan politerapi sebanyak 2 atau lebih obat AED dikaitkan dengan risiko kematian dengan OR: 1,6-2,62 pada 2-4 AED. Faktor risiko lainnya yang dikaitkan dengan mortalitas pada pasien epilepsi di antaranya riwayat status epileptikus dalam 12 bulan terakhir (OR: 2,78), depresi (OR: 1,67), merokok (OR: 1,45), cedera atau trauma (OR: 1,54), riwayat demensia (OR: 1,3), dan stroke (OR: 1,07) (Wojewodka et al., 2021). Pada anak-anak, penyebab kematian paling sering berupa *cerebral palsy* (30,5%), malformasi kongenital (18,3%), keganasan (12,2%), dan sedikit diakibatkan infeksi respiratorik dan infeksi lainnya (7,3%) (Puteikis & Mameniškienė, 2021). Terakhir, pada beberapa kasus khususnya pada orang dewasa, tindakan bunuh diri yang dikaitkan dengan depresi akibat status epileptikus juga merupakan salah satu penyebab kematian yang terkait langsung dengan penyakit epilepsi bersamaan dengan intoksikasi alkohol, kejadian tenggelam, dan pneumonia aspirasi (Mbizvo et al., 2019; Puteikis & Mameniškienė, 2021).

Prognosis terkait kemungkinan remisi dan relaps pada pasien epilepsi juga seringkali menjadi menjadi bagian yang mengkhawatirkan pada perjalanan penyakit. Sebuah penelitian kohort retrospektif (187 pasien) menilai estimasi kemungkinan kumulatif untuk mencapai remisi 12 bulan pada tahun pertama, kedua, ketiga, keempat, kelima, dan ketujuh adalah 0,6%, 1,4%, 2,8%, 13%, 18%, dan 34,6% masing-masing. Hal tersebut menunjukkan prevalensi yang tinggi pada pasien epilepsi yang tetap mengalami serangan kejang dalam 5 tahun terakhir. Di samping itu, estimasi kemungkinan kumulatif terjadinya kejang relaps pada 2, 3, dan 5 tahun setelah remisi diperkirakan menjadi 33%, 44%, dan 71,2% masing-masing. Prevalensi relaps yang semakin meningkat seiring waktu berjalan pasca remisi total menguatkan pentingnya kontrol epilepsi dengan medikasi yang adekuat. Sedangkan, hasil yang lebih baik ditunjukkan pada pasien pediatrik dengan remisi kejang dapat terjadi pada 20-36% dengan laju peningkatan sekitar 4% setiap tahunnya (Callaghan et al., 2011; Choi et al., 2008). Penelitian tersebut juga menyoroti bahwa riwayat status epileptikus, durasi epilepsi yang lebih lama, jumlah kegagalan terapi melebihi 6 AED, dan keterkaitan retardasi mental dikaitkan dengan penurunan probabilitas terjadinya remisi pada pasien epilepsi. Kecenderungan ini penting untuk diketahui oleh tenaga medis dalam upaya edukasi pada pasien terkait prognosis penyakit di masa mendatang (Choi et al., 2008).

Pada akhirnya, masih terdapat beberapa hal untuk ditelaah lebih lanjut terkait prevalensi, faktor risiko, dan komplikasi dari epilepsi. Perbedaan prevalensi epilepsi antara jenis kelamin mesti ditelusuri lebih lanjut mengenai penyebab yang mendasarinya. Selain itu, terkait komplikasi yang mungkin terjadi

dalam jangka pendek maupun jangka panjang, perlu dirumuskan lebih jauh mengenai strategi yang akan diambil dalam rangka mencegah perburukan komplikasi yang terjadi, khususnya terkait penurunan kesehatan mental. Penelitian-penelitian lainnya di bidang prevalensi menyeluruh epilepsi di suatu daerah atau negara kiranya diperlukan dilakukan tiap periode untuk memantau perubahan tren dan menilai efikasi tindakan-tindakan kesehatan yang telah diterapkan.

Conclusion

Epilepsi diartikan sebagai gangguan neurologis dengan onset kejang berulang tanpa provokasi yang pasti dan melibatkan berbagai faktor risiko. Seiring dengan peningkatan prevalensi, epilepsi menjadi perhatian kesehatan masyarakat dengan persebaran yang bervariasi di seluruh dunia. Distribusi yang beragam pada jenis kelamin, usia, dan sosioekonomi menjadikan epilepsi sebagai penyakit dengan karakteristik yang khas. Memahami persebaran penyakit dan faktor risiko yang terkait merupakan dasar dalam merencanakan dan menjalankan kebijakan kesehatan dalam rangka peningkatan kualitas hidup dan percepatan remisi serta pencegahan relaps pada pasien epilepsi. Studi-studi epidemiologi terus menjadi panggung terbuka untuk melengkapi kesenjangan dalam pelaporan epilepsi sebagai fokus kesehatan masyarakat.

References

- Agustina, S., Wardani, E., & Jannah, S. R. (2023). Quality of Life Epilepsy Patients' in Indonesia. *International Journal of Advanced Multidisciplinary Research and Studies*, 3(2).
- Alva-Diaz, C., Navarro-Flores, A., Rivera-Torreon, O., Huerta-Rosario, A., Molina, R. A., Velasquez-Rimachi, V., Moran-Marinis, C., Farronay, C., Pacheco-Mendoza, J., Metcalf, T., Burneo, J. G., & Pacheco-Barrios, K. (2021). Prevalence and incidence of epilepsy in Latin America and the Caribbean: A systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Epilepsia*. <https://doi.org/10.1111/epi.16850>
- Arunika, F., Robiyanto, & Purwanti, N. U. (2020). *Profil Pengobatan Antiepilepsi dan Efek Samping yang Tidak Diinginkan pada Pasien Epilepsi di Rumah Sakit Jiwa Provinsi Kalimantan Barat*. Universitas Tanjungpura.
- Baddoo, D. R., Mills, A. A., Kullab, R. B., Al-Mashat, H., Andersen, N. B., Jorgensen, N. R., & Diemar, S. S. (2021). Metabolic bone disease in patients with epilepsy and the use of antiepileptic drugs – Insight from a Danish cross-sectional study. *Seizure*, 86. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.01.008>

- Bain, E., Keller, A. E., Jordan, H., Robyn, W., Pollanen, M. S., Williams, A. S., & Donner, E. J. (2018). Drowning in epilepsy: A population-based case series. *Epilepsy Res.* <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2018.06.010>
- Beghi, E. (2020). The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*, 54(2), 185–191. <https://doi.org/10.1159/000503831>
- Belghuith, S., Daoud, S., Smaoui, N., Farhat, N., Sakka, S., Hdiji, O., Moalla, K. S., Damak, M., Bouali, M. M., & Mhiri, C. (2021). The bidirectional relationship between epilepsy and depression. *Eur Psychiatry*. <https://doi.org/10.1192%2Fj.eurpsy.2021.910>
- Bell, G. S., Gaitatzis, A., Bell, C. L., Johnson, A. L., & Sander, J. W. (2008). Drowning in people with epilepsy. *Neurology Journals*, 71(8), 578–582. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000323813.36193.4d>
- Blume, W. T. (2003). Diagnosis and management of epilepsy. *CMAJ*, 168(4). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC143552/>
- Bolin, K., Berggren, F., & Landtblom, A.-M. (2014). Prevalence and cost of epilepsy in Sweden – a register-based approach. *Acta Neurologica Scandinavica*, 131(1). <https://doi.org/10.1111/ane.12297>
- Brutto, O. H. Del. (2022). Human Neurocysticercosis: An Overview. *Pathogens*, 11(10). <https://doi.org/10.3390%2Fpathogens11101212>
- Callaghan, B., Schlesinger, M., Rodemer, W., Pollard, J., Hesdorffer, D., Hauser, W. A., & French, J. (2011). Remission and relapse in a drug-resistant epilepsy population followed prospectively. *Epilepsia*, 52(3), 619–626. <https://doi.org/10.1111%2Fj.1528-1167.2010.02929.x>
- Chen, J., Ye, H., Zhang, J., Li, A., & Ni, Y. (2022). Pathogenesis of seizures and epilepsy after stroke. *Acta Epileptologica*, 4(2). <https://aepi.biomedcentral.com/articles/10.1186/s42494-021-00068-8>
- Choi, H., Heiman, G., Pandis, D., Cantero, J., Resor, S. R., Gilliam, F. G., & Hauser, W. A. (2008). Seizure remission and relapse in adults with intractable epilepsy: A cohort study. *Epilepsia*, 49(8), 1440–1445. <https://doi.org/10.1111%2Fj.1528-1167.2008.01601.x>
- Coste, J., Mandereau-Bruno, L., Carcaillon-Bentata, L., Mikaeloff, Y., & Bouilleret, V. (2023). Prevalence, demographic and spatial distribution of treated epilepsy in France in 2020: a study based on the French national health data system. *Journal of Neurology*, 271. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11953-2>
- D'Souza, M. S., & Markou, A. (2013). The “Stop” and “Go” of Nicotine Dependence: Role of GABA and Glutamate. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 3(6). <https://doi.org/10.1101%2Fcsheperspect.a012146>
- Dahl-Hansen, E., Koht, J., & Syvertsen, M. (2019). Epilepsy at different ages – Etiologies in a Norwegian population. *Epilepsia Open*, 4(1), 176–181. <https://doi.org/10.1002%2Fepi4.12292>
- DeGiorgio, C. M., Curtis, A., Carapetian, A., Hovsepian, D., Krishnadasan, A., & Markovic, D. (2020). Why are epilepsy mortality rates rising in the United States? A population-based multiple cause-of-death study. *BMJ Open*. <https://bmjopen.bmj.com/content/10/8/e035767>
- Dhiman, V., Menon, G. ;, Kaur, S., Mishra, A., John, D., Vishnu, M. V. R., Tiwari, R. R., & Dhaliwal, upinder S. (2021). A Systematic Review and Meta-analysis of Prevalence of Epilepsy, Dementia, Headache, and Parkinson Disease in India. *Neurology India*, 69(2), 294–301. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.314588>
- Ding, K., Gupta, P. K., & Diaz-Arrastia, R. (2016). Epilepsy after Traumatic Brain Injury. In *Translational Research in Traumatic Brain Injury*. Taylor & Francis Group. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326716/>
- Espinosa-Garcia, C., Zeleke, H., & Rojas, A. (2021). Impact of Stress on Epilepsy: Focus on Neuroinflammation – A Mini Review. *Int J Mol Sci*, 22(8). <https://doi.org/10.3390%2Fijms22084061>
- Espinosa-Jovel, C., Toledano, R., Aledo-Serrano, Á., García-Morales, I., & Gil-Nagel, A. (2018). Epidemiological profile of epilepsy in low income populations. *Seizure*, 56. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.02.002>
- Fies, K. M., Sauro, K. M., Wiebe, S., Patten, S. B., Kwon, C.-S., Dykeman, J., Pringsheim, T., Lorenzetti, D. L., & Jetté, N. (2017). Prevalence and incidence of epilepsy. *Neurology*, 88(3), 296–303. <https://doi.org/10.1212%2FWNL.00000000000003509>
- Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., Jr, J. E., 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>
- Fisher, R. S., Cross, J. H., French, J. A., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., Lagae, L., Moshé, S. L., Peltola, J., Perez, E. R., Scheffer, I. E., & Zuberi, S. M. (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against

- Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 522–530. <https://doi.org/10.1111/epi.13670>
- Fodjo, J. N. S., Remme, J. H. F., Preux, P.-M., & Colebunders, R. (2020). Meta-analysis of epilepsy prevalence in West Africa and its relationship with onchocerciasis endemicity and control. *Int Health*, 12(3). <https://doi.org/10.1093%2Finthealth%2Fihaa012>
- Fong, S.-L., Lim, K.-S., Tan, L., Zainuddin, N. H., Ho, J.-H., Chia, Z.-J., Choo, W.-Y., Puvanarajah, S. D., Chinnasami, S., Tee, S.-K., Raymond, A. A., Law, W.-C., & Tan, C.-T. (2021). Prevalence study of epilepsy in Malaysia. *Epilepsy Res.* <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2021.106551>
- Gill, D., Monori, G., Tzoulaki, I., & Dehghan, A. (2018). Iron Status and Risk of Stroke: A Mendelian Randomization Study. *Stroke*, 49(12). <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.022701>
- González, F. J. L., Osorio, X. R., Reinb, A. G.-N., Martínez, M. C., Fernández, J. S., Habae, V. V., A.J. Donaire Pedrazac, J., & Cerdáf, M. Mercadé. (2015). Drug-resistant epilepsy: Definition and treatment alternatives. *Neurologia*, 30(7). <https://www.elsevier.es/en-revista-neurologia-english-edition-495-articulo-drug-resistant-epilepsy-definition-treatment-alternatives-S2173580815001091>
- Hadermann, A., Amaral, L.-J., Cutsem, G. Van, Fodjo, J. N. S., & Colebunders, R. (2023). Onchocerciasis-associated epilepsy: an update and future perspectives. *Trends Parasitol*, 39(2), 126–138. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2022.11.010>
- Harahap, H. S., Sahidu, M. G., Hunaifi, I., Indrayana, Y., Indriyani, E. R., Adwiatin, M., & Rosmalasari, R. (2021). Pemeriksaan Elektroensefalografi dan Edukasi Kontrol Bangkitan pada Pasien Epilepsi di Rumah Sakit Jiwa Mutiara Sukma. *Jurnal Gema Ngabdi*, 3(2). https://www.researchgate.net/publication/358625329_Pemeriksaan_Elektroensefalografi_dan_Edukasi_Kontrol_Bangkitan_pada_Pasien_Epilepsi_di_Rumah_Sakit_Jiwa_Mutiara_Sukma
- Hesdorffer, D. C., Ishihara, L., Mynepalli, L., Webb, D. J., Weil, J., & Hauser, W. A. (2012). Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: a bidirectional association. *Ann Neurol*, 72(2), 184–191. <https://doi.org/10.1002/ana.23601>
- Hester, M. S., & Danzer, S. C. (2014). Hippocampal Granule cell Pathology in Epilepsy - a Possible Structural Basis for Epileptic Co-Morbidities? *Epilepsy Behav*, 105–116. <https://doi.org/10.1016%2Fj.yebeh.2013.12.022>
- Hirsch, E., French, J., Scheffer, I. E., Bogacz, A., Alsaadi, T., Sperling, M. R., Abdulla, F., Zuberi, S. M., Trinka, E., Specchio, N., Somerville, E., Samia, P., Riney, K., Nababout, R., Jain, S., Wilmshurst, J. M., Auvin, S., Wiebe, S., Perucca, E., ... Wirrell, E. C. (2022). ILAE definition of the Idiopathic Generalized Epilepsy Syndromes: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*, 63(6). <https://doi.org/10.1111/epi.17236>
- Hu, Y., Shan, Y., Du, Q., Ding, Y., Shen, C., Wang, S., Ding, M., & Xu, Y. (2021). Gender and Socioeconomic Disparities in Global Burden of Epilepsy: An Analysis of Time Trends From 1990 to 2017. *Front Neurol*, 12. <https://doi.org/10.3389%2Ffneur.2021.643450>
- Kanner, A. M. (2017). Psychiatric comorbidities in new onset epilepsy: Should they be always investigated? *Seizure*, 49, 79–82. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.04.007>
- Khor, S.-B., Lim, K.-S., Fong, S.-L., Ho, J.-H., Koh, M.-Y., & Tan, C.-T. (2022). Cause of mortality among people with epilepsy in Malaysia: A hospital-based study. *Epilepsy Res.* <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2022.106887>
- Khor, S. B., Lim, K.-S., Fong, S.-L., Ho, J. H., Koh, M. Y., & Tan, C.-T. (2021). Mortality in adult epilepsy patients in Malaysia: a hospital-based study. *Seizure*, 88. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.03.024>
- Kilgore-Gomez, A., Norato, G., Theodore, W. H., Inati, S. K., & Rahman, S. A. (2024). Sleep physiology in patients with epilepsy: Influence of seizures on rapid eye movement (REM) latency and REM duration. *Epilepsia*, 65(4). <https://doi.org/10.1111/epi.17904>
- Kirdajova, D. B., Kriska, J., Tureckova, J., & Anderova, M. (2020). Ischemia-Triggered Glutamate Excitotoxicity From the Perspective of Glial Cells. *Front Cell Neurosci.* <https://doi.org/10.3389%2Ffncel.2020.00051>
- Kritis, A. A., Stamoula, E. G., Paniskaki, K. A., & Vavilis, T. D. (2015). Researching glutamate - induced cytotoxicity in different cell lines: a comparative/collective analysis/study. *Front. Cell. Neurosci*, 9. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00091>
- Kurusu, A., Sugiyama, A., Akita, T., Takumi, I., Yamamoto, H., Iida, K., & Tanaka, J. (2024). Incidence and Prevalence of Epilepsy in Japan: A Retrospective Analysis of Insurance Claims Data of 9,864,278 Insured Persons. *J Epidemiol*, 34(2), 70–75. <https://doi.org/10.2188%2Fjea.JE20220316>
- Martia, A. S., Diagob, E. B., Buitronb, P. V., Benitob, A. V., Lasaosab, S. S., & Llerda, J. Á. M. (2022). Epilepsy in elderly patients: does age of onset

- make a difference? *Neurologia*, 37(3), 171–177. <https://www.elsevier.es/en-revista-neurologia-english-edition--495-articulo-epilepsy-in-elderly-patients-does-S2173580821000444>
- Maryam, I. S., Wijayanti, I. A. S., & Tini, K. (2018). KARAKTERISTIK KLINIS PASIEN EPILEPSI DI POLIKLINIK SARAF RUMAH SAKIT UMUM PUSAT SANGLAH PERIODE JANUARI – DESEMBER 2016. *Callosum Neurology*, 1(3). https://simdos.unud.ac.id/uploads/file_penelitian_an_1_dir/3d3262849b30b30b2bfa4284e64d414a.pdf
- Mazzone, P. P., Hogg, K. M., Weir, C. J., Stephen, J., Bhattacharya, S., & Chin, R. F. M. (2023). Comparison of Perinatal Outcomes for Women With and Without Epilepsy. *JAMA Neurol*, 80(5). <https://doi.org/10.1001%2Fjamaneurol.2023.0148>
- Mbizvo, G. K., Bennet, K., Simpson, C. R., Duncan, S. E., & Chin, R. F. M. (2019). Epilepsy-related and other causes of mortality in people with epilepsy: A systematic review of systematic reviews. *Epilepsy Research*, 157. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2019.106192>
- Mithayayi, P. A. P., & Mahalini, D. S. (2020). KARAKTERISTIK FAKTOR-FAKTOR YANG BERHUBUNGAN DENGAN EPILEPSI PADA ANAK DI DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN ANAK FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS UDAYANA/RSUP SANGLAH DENPASAR. *Jurnal Medika Udayana*. <https://doi.org/10.24843.MU.2020.V9.i7.P15>
- Miziak, B., Chrościńska-Krawczyk, M., & Czuczwar, S. J. (2019). An update on the problem of osteoporosis in people with epilepsy taking antiepileptic drugs. *Expert Opin Drug Saf*, 18(8). <https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1625887>
- Nandan, A., Zhou, Y. M., Demoe, L., Waheed, A., Jain, P., & Widjaja, E. (2023). Incidence and risk factors of post-stroke seizures and epilepsy: systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res*, 51(11). <https://doi.org/10.1177%2F03000605231213231>
- Ng, M., & Pavlova, M. (2013). Why are seizures rare in rapid eye movement sleep? Review of the frequency of seizures in different sleep stages. *Epilepsy Res Treat*. <https://doi.org/10.1155/2013/932790>
- Nishizawa, Y. (2001). Glutamate release and neuronal damage in ischemia. *Life Sci*, 69(4). [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(01\)01142-0](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(01)01142-0)
- Nugraha, B., Rahimah, S. B., & Nurimaba, N. (2021). Gambaran Karakteristik Pasien Epilepsi di Rumah Sakit Al-Ihsan Tahun 2018-2019. *Prosiding Kedokteran*, 7(1). <https://karyailmiah.unisba.ac.id/index.php/dokter/article/viewFile/26703/pdf>
- Peever, J., & Fuller, P. M. (2016). The Biology of REM Sleep. *Curr Biol*, 26(1). <https://doi.org/10.1016%2Fj.cub.2015.11.011>
- Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia. (2016). *Panduan Praktik Klinis Neurologis*.
- Phan, J., Ramos, M., Soares, T., & Parmar, M. S. (2022). Poststroke Seizure and Epilepsy: A Review of Incidence, Risk Factors, Diagnosis, Pathophysiology, and Pharmacological Therapies. *Oxid Med Cell Longev*. <https://doi.org/10.1155%2F2022%2F7692215>
- Puteikis, K., & Mameniškienė, R. (2021). Mortality among People with Epilepsy: A Retrospective Nationwide Analysis from 2016 to 2019. *Int J Environ Res Public Health*, 18(19). <https://doi.org/10.3390%2Fijerph181910512>
- Qin, S., Yang, Z., Guan, Z., Zhang, J., Ping, X., Lu, Y., & Pei, L. (2022). Exploring the association between epilepsy and depression: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 17(12). <https://doi.org/10.1371%2Fjournal.pone.0278907>
- Rakers, F., Walther, M., Schiffner, R., Rupprecht, S., Rasche, M., Kockler, M., Witte, O. W., Schlattmann, P., & Schwab, M. (2017). Weather as a risk factor for epileptic seizures: A case-crossover study. *Epilepsia*, 58(7). <https://doi.org/10.1111/epi.13776>
- Rana, A., & Musto, A. E. (2018). The role of inflammation in the development of epilepsy. *Journal of Neuroinflammation*, 15(144). <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-018-1192-7>
- Rastin, C., Schenkel, L. C., & Sadikovic, B. (2023). Complexity in Genetic Epilepsies: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*, 24(19). <https://doi.org/10.3390%2Fijms241914606>
- Reddy, D. S. (2013). Role of hormones and neurosteroids in epileptogenesis. *Front Cell Neurosci*, 7. <https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00115>
- S, M. S. V., Sahu, J. K., Madaan, P., Winter, S. F., Baker, G. A., & Bansal, D. (2024). Estimating the active and lifetime prevalence and incidence of epilepsy in Asian Countries: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy and Behavior*, 154. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2024.109739>
- Schachter, S. C. (2024). *Nutritional Deficiencies as a Seizure Trigger*. Epilepsy Foundation. <https://www.epilepsy.com/what-is-epilepsy/seizure-triggers/nutritional-deficiencies>
- SOLTANI, D., POUR, M. G., TAFAKHORI, A., SARRAF, P., & BITARAFAN, S. (2016). Nutritional Aspects of Treatment in Epileptic Patients. *Iran J Child Neurol*, 10(3). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27375750>
- Song, P., Liu, Y., Yu, X., Wu, J., Poon, A. N., Demasio, A., Wang, W., Rudan, I., & Chan, K. Y. (2017).

- Prevalence of epilepsy in China between 1990 and 2015: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*, 7(2). <https://doi.org/10.7189%2Fjogh.07-020706>
- Steiger, B. K., & Jokeit, H. (2017). Why epilepsy challenges social life. *Seizure*, 44. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.09.008>
- Tanaka, A., Hata, J., Akamatsu, N., Mukai, N., Hirakawa, Y., Yoshida, D., Kishimoto, H., Ohara, T., Mizuno, T., Tsuji, S., Kitazono, T., & Ninomiya, T. (2019). Prevalence of adult epilepsy in a general Japanese population: The Hisayama study. *Epilepsia Open*, 4(1), 182-186. <https://doi.org/10.1002%2Fepi4.12295>
- Thurman, D. J., Beghi, E., Begley, C. E., Berg, A. T., Buchhalter, J. R., Ding, D., Hesdorffer, D. C., Hauser, W. A., Kazis, L., Kobau, R., Kroner, B., Labiner, D., Liow, K., Logroscino, G., Medina, M. T., Newton, C. R., Parko, K., Paschal, A., Preux, P.-M., ... Wiebe, S. (2011). Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia*. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03121.x>
- Trinka, E., Cock, H., Hesdorffer, D., Rossetti, A. O., Scheffer, I. E., Shinnar, S., Shorvon, S., & Lowenstein, D. H. (2015). A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*, 56(10), 1515-1523. <https://doi.org/10.1111/epi.13121>
- Velišková, J., & DeSantis, K. A. (2012). Sex and Hormonal influences on Seizures and Epilepsy. *Horm Behav*, 63(2). <https://doi.org/10.1016%2Fj.yhbeh.2012.03.018>
- Vera-González, A. (2022). Pathophysiological Mechanisms Underlying the Etiologies of Seizures and Epilepsy. In C. SJ (Ed.), *Epilepsy*. Exon. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580618/>
- Vozikis, A., Goulionis, J. E., & Nikolakis, D. (2012). Risk factors associated with Epilepsy: A case-control study. *Health Science Journal*, 6(3).
- WHO. (2024). *Epilepsy*. WHO. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
- Wigglesworth, S., Neligan, A., Dickson, J. M., Pullen, A., Yelland, E., Anjuman, T., & Reuber, M. (2023). The incidence and prevalence of epilepsy in the United Kingdom 2013-2018: A retrospective cohort study of UK primary care data. *Seizure*, 105. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2023.01.003>
- Wojewodka, G., Gulliford, M. C., Ashworth, M., Richardson, M. P., & Ridsdale, L. (2021). Epilepsy and mortality: a retrospective cohort analysis with a nested case-control study identifying causes and risk factors from primary care and linkage-derived data. *BMJ Open*, 11. <https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/11/10/e052841.full.pdf>
- Yang, L., Wang, Y., Chen, X., Zhang, C., Chen, J., Cheng, H., & Zhang, L. (2021). Risk Factors for Epilepsy: A National Cross-Sectional Study from National Health and Nutrition Examination Survey 2013 to 2018. *Int J Gen Med*, 14. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S323209>
- Yazie, T. S., Kefale, B., & Molla, M. (2021). Treatment Outcome of Epileptic Patients Receiving Antiepileptic Drugs in Ethiopia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Behav Neurol*. <https://doi.org/10.1155/2021/5586041>
- Yuan, S., Tomson, T., & Larsson, S. C. (2021). Modifiable risk factors for epilepsy: A two-sample Mendelian randomization study. *Brain and Behavior*, 11(5). <https://doi.org/10.1002/brb3.2098>
- Zuberi, S. M., Brunklaus, A., Birch, R., Reavey, E., Duncan, J., & Forbes, G. H. (2011). Genotype-phenotype associations in SCN1A-related epilepsies. *Neurology*, 76(7). <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e31820c309b>