

Luaran Klinis Anak dengan Epilepsi yang Mengalami Relaps Setelah Penghentian Obat Antiepilepsi

Agung Triono,* Elisabeth Siti Herini,* Irawan Mangunatmadja**

*Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

**Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

Latar belakang. Penghentian obat antiepilepsi (OAE) yang terburu-buru meningkatkan risiko relaps. Risiko resistensi obat pada anak dengan epilepsi yang mengalami relaps sangat tinggi. Hingga saat ini belum ada kesepakatan mengenai pengobatan kejang pasca relaps. **Tujuan.** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui insiden relaps, karakteristik, prediktor, luaran, dan perjalanan elektroensefalografi (EEG) anak dengan epilepsi setelah mengalami relaps.

Metode. Penelitian dilakukan pada Juni-Desember 2016. Desain studi adalah potong lintang, *multisite* dari rekam medis tahun 2012-2016. Subjek adalah anak dengan epilepsi yang mengalami relaps.

Hasil. Epilepsi relaps terjadi paling banyak dalam tahun pertama setelah dosis OAE diturunkan, 41,3% relaps terjadi dalam 6 bulan, dan 31,7% antara 6-12 bulan. Riwayat waktu kejang terkontrol lama (≥ 1 tahun) pada kejang sebelumnya merupakan faktor yang memengaruhi (RP 1,846 95% IK 1,056 – 3,228) kejang yang tidak terkontrol dalam waktu 6 bulan pasca relaps. Sementara variabel lain tidak signifikan berpengaruh terhadap terkontrolnya kejang dalam 6 bulan pasca relaps.

Kesimpulan. Anak dengan epilepsi relaps yang memiliki riwayat waktu terkontrol kejang lama (≥ 1 tahun) akan lebih sulit mencapai remisi kedua pasca relaps. **Sari Pediatri** 2019;20(6):335-41

Kata kunci : pasca relaps, epilepsi anak, luaran, obat antiepilepsi

Clinical Outcome of Children with Epilepsy Who Had Relapse after Antiepileptic Drugs Withdrawal

Agung Triono,* Elisabeth Siti Herini,* Irawan Mangunatmadja**

Background. Inappropriate antiepileptic drugs (AED) withdrawal increases the risk of relapse. The risk of drug resistance in children with epilepsy who had relapse is very high. There is no consensus about therapy for post-relapse seizure.

Objective. This study aims to know the incidence of relapse, the characteristics, predictors, outcomes, and electroencephalography (EEG) evolutions in children with epilepsy who had relapsed.

Methods. This study was held from June-December 2016. This was cross sectional study, multisite medical record evaluation from 2012-2016. The subjects were children with epilepsy who had relapse.

Result. Relapse epilepsy occurred mostly within the first year after AED withdrawal, 41,3% relapse occurred in 6 months, and 31.7% between 6-12 months. History of slow time to seizure control (≥ 1 year) was an influencing factor (RP 1,846 95% CI 1,056 – 3,228) for uncontrolled seizure within 6 months after relapse. While the other variables did not significantly affect seizure control within 6 months after relapse.

Conclusion. Children with relapse epilepsy who had history of slow seizure-controlled time (≥ 1 year) will be more difficult to achieve secondary remission after relapse. **Sari Pediatri** 2019;20(6):335-41

Keywords: post relapse, child epilepsy, outcome, antiepileptic drugs

Alamat korespondensi: Agung Triono. Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. *Email:* agungtrionodr@yahoo.com

Tergesa-gesa dalam menurunkan OAE meningkatkan risiko relaps dan membuat epilepsi sulit mencapai remisi.^{1,2} Seorang anak dengan epilepsi yang tidak mengalami kejang setidaknya membutuhkan waktu dua tahun dengan terapi dan dikatakan mencapai kondisi remisi. Berdasarkan hal tersebut, dosis OAE yang diturunkan secara bertahap selama periode 6-12 bulan dapat dipertimbangkan sebelum akhirnya dihentikan.^{3,4,5} Pasien yang telah berhenti dari pengobatan dan tidak mengalami kejang selama minimal 2 tahun dikatakan telah mencapai kondisi remisi komplit.⁴

Relaps merupakan suatu kondisi pasien mengalami kejang kembali saat OAE diturunkan atau setelah dihentikan.⁵ Risiko relaps pada anak dengan epilepsi sekitar 16%-56% dan sekitar 63% pasien relaps akan mengalami resistensi obat.² Menurut penelitian sebelumnya, tingkat insiden relaps sebesar 28,6%, separuh relaps terjadi pada saat penurunan dosis OAE dan separuhnya setelah OAE dihentikan.⁶ Penelitian lain menunjukkan, relaps terjadi pada 36% subjek penelitian.⁷ Kejang relaps pada umumnya bersifat lebih ringan dan cepat berhenti dibanding kejang sebelumnya.⁴

Kejang fokal merupakan prediktor untuk terjadinya relaps yang dilaporkan pada beberapa penelitian.^{5,8-10} Berdasarkan penelitian lain, epilepsi simtomatik dan adanya keterlambatan perkembangan merupakan faktor prediktor terjadinya relaps.^{6,8,11} Risiko relaps juga lebih tinggi dilaporkan pada pasien yang menerima politerapi.^{5,8} Bangkitan kejang yang frekuen dan lama sebelum mengalami remisi merupakan faktor prediktor relaps yang dilaporkan pada beberapa studi. Kejang berkepanjangan dan berulang dilaporkan menyebabkan kerusakan parenkim otak dan menurunkan ambang batas kejang.^{5,8,12} Elektroensefalografi abnormal merupakan prediktor pada epilepsi relaps.^{6,7,8} Hingga saat ini, belum ada penelitian yang menjelaskan pengaruh variabel tersebut terhadap kejang terkontrol pada pasien epilepsi pasca relaps. Sebanyak 38,9% pasien epilepsi anak mengalami relaps kedua dan 16,7% pasien mengalami relaps ketiga.¹¹

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui insidensi relaps, karakteristik, prediktor, luaran dan perjalanan elektroensefalografi (EEG) anak dengan epilepsi setelah mengalami relaps.

Metode

Desain penelitian adalah potong lintang dari beberapa

tempat (RSUP DR Sardjito Yogyakarta, RSUD Condong Catur Yogyakarta, Klinik Anak Prof Sunartini dan Klinik Anak Prof Herini) di Yogyakarta. Sampel diambil secara *consecutive* dari rekam medis tahun 2012-2016. Studi rekam medis dilanjutkan dengan wawancara dan pemeriksaan EEG. Data yang digunakan adalah kelompok kasus (relaps) dari penelitian "Faktor Prediktor Relaps pada Epilepsi Anak setelah Penghentian Obat Antiepilepsi: Studi Kasus-Kontrol" yang diikuti selama 6 bulan pasca relaps. Penelitian ini dilakukan pada Juni-Desember 2016.

Populasi dari penelitian ini adalah semua anak berusia 2-18 tahun yang terdiagnosis epilepsi relaps. Kriteria inklusi subjek adalah anak dengan epilepsi relaps, yaitu yang kembali mengalami kejang setelah dosis obat diturunkan atau setelah obat dihentikan, minimal pasien sudah 2 tahun bebas kejang dengan obat. Semua subjek harus mendapat persetujuan dari orang tua/wali untuk berpartisipasi dalam penelitian ini. Kriteria eksklusi adalah data rekam medis yang tidak lengkap.

Penelitian ini telah disetujui oleh *Medical and Health Research Ethics Committee (MHREC)* Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada (Ref: KE/FK/780/EC/2016). *Informed-consent* untuk ikut serta dalam penelitian ini diperoleh dari semua orang tua/wali.

Semua rekam medis dari 2012-2016 dengan diagnosis epilepsi relaps dikelompokkan berdasarkan waktu kejang terkontrol, dan dilakukan wawancara untuk memperoleh data pasca relaps serta menjalani pemeriksaan EEG.

Data pasca relaps dianalisis untuk melihat karakteristik dan evolusi EEG pada subjek epilepsi relaps. Definisi kejang terkontrol dalam 6 bulan pasca relaps adalah tercapainya bebas kejang selama minimal tiga bulan berturut-turut dalam enam bulan pertama setelah diberikan OAE dengan jenis dan dosis yang tepat. Sementara kejang belum terkontrol dalam 6 bulan pasca relaps adalah masih adanya kejang dalam 3 bulan terakhir dalam 6 bulan pertama setelah diberikan OAE.

Evolusi EEG I adalah perbandingan antara EEG saat terdiagnosis epilepsi dan saat akan menurunkan dosis OAE. Evolusi EEG II adalah perbandingan EEG antara saat akan menurunkan OAE dan ketika pasien mengalami relaps. Evolusi EEG memburuk jika frekuensi gelombang epilepsi meningkat atau adanya gelombang perlambatan dibanding EEG sebelumnya;

evolusi EEG membaik jika gelombang epileptiform menghilang atau berkurang atau tidak ada gelombang perlambatan dibanding EEG sebelumnya.

Data dianalisis dengan program SPSS 22.0. Data dianalisis secara deskriptif, dilanjutkan dengan analisis bivariat untuk masing-masing variabel. Nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan.

Hasil

Subjek pada penelitian ini adalah 63 kasus epilepsi relaps yang didapatkan dari penelitian "faktor prediktor relaps pada anak dengan epilepsi setelah penghentian obat antiepilepsi: studi kasus-kontrol" yang kemudian diikuti selama 6 bulan terapi pasca relaps.

Kejadian relaps sebagian besar (73%) terjadi pada tahun pertama. Sebanyak 41,3% epilepsi relaps terjadi dalam 6 bulan pertama setelah penurunan dosis/penghentian obat dengan rerata waktu kejadian 1,4 bulan. Proporsi relaps yang terjadi pada 6-12 bulan setelah penurunan dosis/penghentian obat adalah 31,7%, dengan rerata waktu kejadian 8,6 bulan. Pada 1-2 tahun pasca penurunan obat kejadian relaps

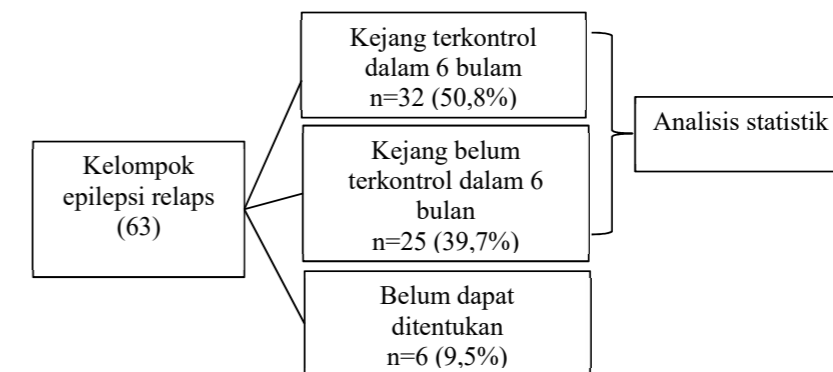
14,3%, dengan rerata waktu kejadian 17,4 bulan, dan kejadian relaps setelah 2 tahun pasca penurunan dosis/penghentian obat sebesar 12,7%, dengan rerata waktu kejadian 41,1 bulan (Tabel 1). Rerata waktu relaps pada penelitian ini adalah 11 bulan pasca penurunan/pemberhentian OAE.

Setelah diikuti selama 6 bulan pasca relaps didapatkan 32 (50,8%) subjek dengan kejang terkontrol dalam 6 bulan terapi, 25 (39,7%) subjek dengan kejang belum terkontrol dalam 6 bulan terapi, dan 6 (9,5%) subjek tidak dikutsertakan dalam analisis karena terapi belum 6 bulan. Lima puluh tujuh sampel yang terbagi dalam 2 kelompok (kejang terkontrol dalam 6 bulan pasca relaps dan kejang belum terkontrol dalam 6 bulan pasca relaps) kemudian dianalisis statistik (Gambar 1).

Data kemudian dilakukan analisis subgroup. Rerata usia kelompok dengan kejang terkontrol dalam 6 bulan lebih muda dibanding kelompok yang belum terkontrol dalam 6 bulan pasca relaps ($9,73 \pm 0,94$ vs $10,13 \pm 0,97$ tahun), tetapi tidak bermakna secara statistik ($p = 0,763$). Rerata usia onset penyakit kelompok relaps dengan kejang terkontrol dalam 6 bulan lebih tinggi dibanding yang belum terkontrol dalam 6 bulan

Tabel 1. Proporsi dan rerata waktu relaps

Waktu relaps pasca penurunan OAE	n	%	Rerata (bulan)	SE
<6 bulan	26	41,3	1,43	0,41
6-12 bulan	20	31,7	8,55	0,37
1-2 tahun	9	14,3	17,40	1,52
>2 tahun	8	12,7	41,10	4,67
Total	63	100	11,00	1,73



Gambar 1. Perjalanan *outcome* epilepsi relaps

(4,40±0,93 vs 4,36±0,90), tetapi perbedaan ini tidak bermakna secara statistik (p=0,980). Selisih waktu antara gejala muncul hingga ditegakkan diagnosis lebih tinggi pada kelompok kejang belum terkontrol dalam 6 bulan pasca relaps dibanding kelompok yang relapsnya terkontrol dalam 6 bulan (2,15±0,62 vs 1,87±0,65), tetapi perbedaan ini juga tidak bermakna secara statistik

(p=0,763) (Tabel 2).

Berdasarkan analisis bivariat, variabel yang signifikan berpengaruh terhadap kejang terkontrol dalam 6 bulan pasca relaps adalah lamanya waktu untuk mengontrol kejang sebelumnya. Jika dijumpai riwayat waktu untuk mengontrol kejang lambat (≥1 tahun), akan meningkatkan risiko kejang tidak

Tabel 2. Karakteristik usia subjek epilepsi relaps (n=57)

	Total	Kejang belum terkontrol dalam 6 bulan	Kejang terkontrol dalam 6 bulan	p
	(n=57)	(n=25)	(n=32)	
	Rerata±SE	Rerata±SE	Rerata±SE	
Usia saat relaps	9,90±0,66	10,13±0,91	9,73±0,94	0,763
Usia onset epilepsi	4,38±0,65	4,36±0,90	4,40±0,93	0,980
Selisih waktu antara gejala dan diagnosis	2,00±0,45	2,15±0,62	1,87±0,65	0,763

Tabel 3. Karakteristik subjek epilepsi relaps (n=57)

Karakteristik	Kejang belum terkontrol dalam 6 bulan		Kejang terkontrol dalam 6 bulan		p	PR	IK 95%
	(n=25)		(n=32)				
	n	%	n	%			
Jenis kelamin							
Laki-laki	13	22,8	12	21,1	0,274	1,387	0,773 – 2,488
Perempuan	12	21,1	20	35,1			
Etiologi							
Simtomatik	19	33,3	21	36,8	0,396	1,346	0,654 – 2,769
Idiopatik	6	10,5	11	19,3			
Riwayat waktu kejang terkontrol							
Lambat (≥1 tahun)	12	21,1	7	12,3	0,038	1,846	1,056 – 3,228
Cepat (<1 tahun)	13	22,8	25	43,9			
Tipe kejang							
Parsial	6	10,5	3	5,3	0,133	1,684	0,944 – 3,006
General	19	43,9	29	50,9			
Terapi							
Politerapi	3	5,3	3	5,3	0,749	1,159	0,491 – 2,739
Monoterapi	22	38,6	29	50,9			
Riwayat status epileptikus							
Ada	7	12,3	4	7,0	0,141	1,626	0,916 – 2,887
Tidak ada	18	31,6	28	49,1			
Riwayat kejang demam							
Ada	10	17,5	14	24,6	0,776	0,917	0,502 – 1,676
Tidak ada	15	26,3	18	31,6			
Riwayat epilepsi di keluarga							
Ada	5	8,8	5	8,8	0,667	1,175	0,582 – 2,374
Tidak ada	20	35,1	27	47,4			

*=signifikan (p<0,05)

Tabel 4. Karakteristik evolusi EEG pada pasien relaps

Evolusi EEG	Kejang belum terkontrol dalam 6 bulan		Kejang terkontrol dalam 6 bulan		p	PR	IK 95%
	n	% total	n	% total			
Evolusi EEG I (n=57)							
Memburuk	19	33,3	17	29,8	0,076	1,847	0,878 – 3,885
Membaik	6	10,5	15	26,3			
Evolusi EEG II (n=41)							
Memburuk	15	36,6	16	39,0	0,113	2,419	0,665 – 8,805
Membaik	2	4,9	8	19,5			

terkontrol dalam 6 bulan terapi pasca relaps sebesar 1,846 kali (IK 95% 1,056 – 3,228 , p<0,05) (Tabel 3).

Evolusi EEG I (EEG saat penegakkan diagnosis dibandingkan saat penurunan dosis) tidak berpengaruh terhadap kontrol kejang pasca relaps (p=0,076). Saat relaps, EEG hanya ada dan bisa dilakukan pada 41 dari 57 subjek. Berdasarkan analisis bivariat, evolusi EEG II (perbandingan EEG antara penurunan dosis dan saat terjadinya relaps) juga tidak berpengaruh terhadap kontrol kejang pasca relaps (p=0,113) (Tabel 4).

Pembahasan

Angka kejadian relaps diambil dari data penelitian “Faktor Prediktor Relaps pada Epilepsi Anak setelah Penghentian Obat Antiepilepsi: Studi Kasus-Kontrol” yaitu sebesar 13,6%. Tingkat insiden relaps yang sebenarnya mungkin lebih dari 13,6% karena ada beberapa subjek yang dieksklusi akibat data rekam medis yang tidak lengkap. Beberapa penelitian melaporkan berbagai tingkat insiden epilepsi relaps sebesar 6%-39%.^{2,3,9,13}

Berdasarkan analisis univariat, waktu kejadian relaps sebagian besar terjadi pada tahun pertama, terutama pada 6 bulan pertama, yaitu pada saat proses penurunan obat (*tapering off*). Hasil penelitian ini hampir sama dengan penelitian sebelumnya yang melaporkan bahwa 50% epilepsi relaps terjadi saat penurunan dosis obat dan sisanya setelah OAE dihentikan.⁶ Meta-analisis *cumulative probability* relaps pada tahun pertama sejak mulai penurunan obat sebesar 25% dan pada tahun kedua sebesar 29%.³

Menurut penelitian sebelumnya, onset umur epilepsi antara 4-12 tahun memengaruhi kejadian relaps.^{7,8,14} Umur muda mempunyai ketahanan yang lebih baik terhadap kejadian kejang. Hal tersebut

karena anak umur muda mempunyai plastisitas otak yang masih baik.¹⁵ Pada penelitian ini didapatkan usia onset epilepsi pada kelompok kejang yang terkontrol dalam 6 bulan lebih tinggi dibandingkan kelompok relaps tidak terkontrol dalam 6 bulan, tetapi perbedaan ini tidak bermakna secara statistik. Sementara usia saat terjadinya relaps dan selisih waktu antara onset pertama gejala dan penegakkan diagnosis lebih muda pada kelompok kejang yang terkontrol dalam 6 bulan pasca relaps, tetapi kedua hasil ini tidak bermakna secara statistik. Berdasarkan penelitian ini dapat disimpulkan bahwa onset usia epilepsi, dan selisih antara gejala dan penegakan diagnosis tidak berpengaruh terhadap waktu kejang terkontrol pasca relaps.

Jenis kelamin subjek perempuan lebih banyak dibanding laki-laki. Berdasarkan analisis bivariat, kelompok laki-laki lebih berisiko untuk kejang tidak terkontrol dalam 6 bulan, tetapi tidak bermakna secara statistik. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa jenis kelamin tidak berpengaruh terhadap kontrol kejang pasca relaps.

Etiologi epilepsi simtomatik pada seluruh subjek lebih banyak dibanding epilepsi idiopatik. Definisi operasional epilepsi simtomatik tidak hanya didasarkan pada hasil *CT scan* atau MRI kepala, tetapi juga ketika dijumpai kelainan neurologis, epilepsi post meningitis, epilepsi etiologi genetik, dan epilepsi yang dipastikan ada kelainan neuroanatomis dan neuropatologis di dalam otak meskipun tidak ada hasil *CT scan*.^{3,16,17} Berdasarkan analisis bivariat, etiologi epilepsi tidak berpengaruh terhadap kejang terkontrol dalam 6 bulan pasca relaps.

Waktu kejang terkontrol yang lambat merupakan prediktor terjadinya relaps pada 11 penelitian.^{8,18} Pada penelitian ini juga didapatkan hasil bahwa seorang dengan riwayat waktu kejang terkontrol yang lama

akan memengaruhi waktu kejang terkontrol pasca relaps. Kejang yang lama, berkepanjangan, dan berulang dapat menyebabkan pembentukan fokus epileptogenik melalui *kindling model*. Selain itu dapat juga disebabkan akibat adanya farmakoresistensi obat.^{12,19,20} Berdasarkan penelitian Callaghan dkk,¹¹ setengah dari pasien relaps mencapai remisi kedua setelah 12 bulan terapi. Beberapa pasien epilepsi relaps dapat memiliki lebih dari satu kejadian relaps. Sebanyak 7/18 pasien mengalami relaps kedua dan 3/18 pasien mengalami relaps ketiga.

Tipe kejang pada pada penelitian ini lebih banyak kejang umum dibanding kejang fokal. Beberapa penelitian sebelumnya melaporkan bahwa jenis kejang adalah faktor risiko yang signifikan terjadinya relaps,^{19,21-23} sedangkan penelitian lain melaporkan tidak.⁷ Berdasarkan penelitian ini tidak ditemukan pengaruh tipe kejang pada pasien pasca relaps terhadap kejang terkontrol dalam 6 bulan pasca relaps.

Pada penelitian ini, sebagian besar subjek menjalani pengobatan monoterapi. Regimen obat monoterapi yang digunakan adalah asam valproat. Pada penelitian sebelumnya kondisi pasien berpengaruh kepada penggunaan obat anti epilepsi apakah menggunakan regimen monoterapi atau politerapi.^{6,8} Namun, pada penelitian ini tidak didapatkan pengaruh banyaknya regimen obat terhadap terkontrolnya kejang dalam 6 bulan pasca relaps.

Riwayat status epileptikus akan memengaruhi lama kejang terkontrol sehingga berhubungan dengan lamanya kontrol kejang pasca relaps. Namun, pada penelitian ini didapatkan bahwa riwayat adanya status epileptikus tidak bermakna berpengaruh terhadap kejang terkontrol pasca relaps. Hal ini mungkin disebabkan karena proporsi pasien dengan status epileptikus sedikit. Begitu pula dengan riwayat kejang demam dan riwayat epilepsi pada keluarga yang tidak berpengaruh bermakna terhadap terkontrolnya kejang dalam 6 bulan pasca relaps.

Belum ada kesepakatan terkait protokol pemberian OAE pasca relaps (berapa lama diberikan, kapan dilakukan evaluasi, hingga kapan dosis diturunkan dan seberapa cepat penurunannya). Diperlukan penelitian untuk memberikan masukan pada protokol terapi OAE pasca relaps. Lama terapi pasca relaps kurang dari 1 tahun memungkinkan terjadinya relaps kedua. Meskipun demikian hal ini masih perlu penelitian prospektif dengan subjek pasca relaps yang lebih besar dengan desain prospektif.

Kesimpulan

Waktu munculnya relaps sebagian besar terjadi pada tahun pertama setelah OAE diturunkan atau dihentikan. Kejadian relaps dalam tahun pertama pada penelitian ini adalah 73%, pada 6 bulan pertama sebesar 41,3%. Dari total pasien relaps, 50,8% kejang terkontrol kembali sebelum 6 bulan. Riwayat pasien dengan waktu kejang terkontrol yang lama (≥ 1 tahun) meningkatkan risiko 1,85 kali kejang tidak terkontrol dalam 6 bulan pasca relaps.

Saran

Karena riwayat waktu terkontrolnya kejang yang lama pada anak dengan epilepsi merupakan prediktor tidak terkontrolnya kejang pasca relaps, maka apabila dijumpai faktor tersebut pengobatan harus lebih agresif dan tidak terburu-buru untuk menurunkan dosis OAE. erlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk membuat protokol OAE pasca relaps, diantaranya berapa lama OAE harus diberikan, kapan dilakukan evaluasi, kapan dan seberapa cepat dosis OAE diturunkan.

Daftar pustaka

1. Browne TR & Holmes GL. Handbook of epilepsy. Edisi keempat. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
2. Specchio LM & Beghi E. Should antiepileptic drugs be withdrawn in seizure-free patients? CNS Drugs 2004;18:201-12.
3. Berg AT & Shinnar S. Relapse following discontinuation of antiepileptic drugs: a meta-analysis. Neurology 1994;44:601-8.
4. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, dkk. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia 2014;55:475-82.
5. Pavlović M, Jović N, & Pekmezović T. Antiepileptic drugs withdrawal in patients with idiopathic generalized epilepsy. Seizure 2011;20:520-5.
6. Verrotti A, D'Egidio C, Agostinelli S, dkk. Antiepileptic drug withdrawal in childhood epilepsy: What are the risk factors associated with seizure relapse? Eur J Paediatr Neurol 2012;16:599-604.
7. Shinnar S, Berg AT, Moshé SL, dkk. Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy: A prospective study: Discontinuing Antiepileptic Medications. Ann Neurol

- 1994;35:534-45.
8. Beghi E, Giussani G, Grosso S, dkk. Withdrawal of antiepileptic drugs: guidelines of the Italian League Against Epilepsy. Epilepsia 2013;54 Suppl 7:2-12.
9. Braathen G & Melander H. Early discontinuation of treatment in children with uncomplicated epilepsy: a prospective study with a model for prediction of outcome. Epilepsia 1997;38:561-9.
10. Hawash KY & Rosman NP. Do partial seizures predict an increased risk of seizure recurrence after antiepilepsy drugs are withdrawn? J Child Neurol 2003;18:331-7.
11. Callaghan B, Schlesinger M, Rodemer W, dkk. Remission and relapse in a drug-resistant epilepsy population followed prospectively: Drug-Resistant Epilepsy Population. Epilepsia 2011;52:619-26.
12. Holmes GL & Ben-Ari Y. The neurobiology and consequences of epilepsy in the developing brain. Pediatr Res 2001;49:320-5.
13. Olmez A, Arslan U, Turanlı G, Aysun S. Risk of recurrence after drug withdrawal in childhood epilepsy. Seizure 2009;18:251-6.
14. Mastropaolo C, Tondi M, Carboni F, Manca S, Zoroddu F. Prognosis after therapy discontinuation in children with epilepsy. Eur Neurol 1992;32:141-5.
15. Mangungatmaja I. Prediksi luaran klinis pasien epilepsi fokal berusia kurang dari 3 tahun: peran evolusi klinis dan elektroensefalografi serta Magnetic Resonance Imaging,

tesis. Universitas Indonesia, Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran, 2012.

16. Peters AC, Brouwer OF, Geerts AT, Arts WF, Stroink H, van Donselaar CA. Randomized prospective study of early discontinuation of antiepileptic drugs in children with epilepsy. Neurology 1998;50:724-30.
17. Ramos-Lizana J, Aguirre-Rodríguez J, Aguilera-López P, & Cassinello-García E. Recurrence risk after withdrawal of antiepileptic drugs in children with epilepsy: A prospective study. Eur J Pediatr Neurol 2010;14:116-24.
18. Thurston JH, Thurston DL, Hixon BB, Keller AJ. Prognosis in childhood epilepsy: additional follow-up of 148 children 15 to 23 years after withdrawal of anticonvulsant therapy. N Eng J Med 1982;306:831-6.
19. Morrell F. Secondary epileptogenesis in man. Arch Neurol 1985;42:318-35.
20. Sadzot B. Epilepsy: a progressive disease? BMJ 1997;314:391-2.
21. Dooley J, Gordon K, Camfield P, Camfield C, Smith E. Discontinuation of anticonvulsant therapy in children free of seizures for 1 year: A prospective study. Neurology 1996;46:969-74.
22. Matricardi M, Brinciotti M, Benedetti P. Outcome after discontinuation of antiepileptic drug therapy in children with epilepsy. Epilepsia 1989;30:582-9.
23. Sillanpaa M. Remission of seizures and predictors of intractability in long-term follow-up. Epilepsia 1993;34:930-6.