

Research Article

Effectivity of Pyridoxine as Adjuvant Therapy of Phenytoin in Patients with Epilepsy at Soebandi Regional Hospital Jember

Yovita Karina Pandan Putri¹, Cholis Abrori², Komang Yunita Wiryaning Putri^{1,3}

1) Faculty of Medicine, University of Jember, Indonesia

2) Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Jember, Indonesia

3) Department of Neurology, Soebandi Regional Hospital, Jember, Indonesia

ABSTRACT

Phenytoin is an antiepileptic drug used as monotherapy for partial and generalized tonic-clonic seizures for more than 50 years. Pyridoxine is a water-soluble vitamin widely used for seizure patients unresponsive to standard treatment regimens. This study was conducted to determine the effect of pyridoxine as adjuvant therapy in epilepsy patients receiving phenytoin and to determine the relationship between age, gender, type of epilepsy, and duration of therapy on the incidence of seizures in epilepsy patients at Soebandi Regional Hospital Jember. This research is an observational analytic study with a cross sectional design. The data was taken from the patient's medical record at Soebandi Regional Hospital Jember. The number of samples in each treatment group (phenytoin with pyridoxine adjuvant and monotherapy phenytoin) was 18 samples so the total number of samples in this study was 36 samples. Samples were taken using total sampling technique. Data analysis was performed using Chi-Square test on bivariate analysis and The Logistic test on multivariate analysis. The sample in this study was dominated by male patients (52.8%), aged 19-59 years (52.8%), had epilepsy with generalized seizure type (86.1%), and received therapy for < 3 years (77.8%). The results of bivariate and multivariate analysis showed correlation between the administration of pyridoxine and the incidence of seizures, indicating that phenytoin therapy with pyridoxine adjuvants was more effective than monotherapy phenytoin. Other factors such as gender, age, type of epilepsy, and duration of therapy were not proven to have a correlation with the incidence of seizures in epilepsy patients at Soebandi Regional Hospital Jember.

Keywords : epilepsy, pyridoxine, phenytoin

Correspondence : dollis.dr@gmail.com

PENDAHULUAN

Epilepsi merupakan salah satu penyakit neurologi tertua yang dapat dialami oleh semua orang tanpa melihat jenis kelamin, umur, ras, status sosial, maupun kondisi geografis. Penyakit ini merupakan penyakit neurologi tersering kedua setelah stroke (Katzung *et al.*, 2013). Menurut WHO tahun 2019, sekitar 50 juta penduduk dunia menderita epilepsi. Sekitar 7,6/1000 orang pernah menderita epilepsi semasa hidupnya dengan insidensi tertinggi terjadi pada anak dan usia di atas 60 tahun (WHO, 2019). WHO tahun 2017 juga melaporkan bahwa epilepsi termasuk dalam 50 besar penyakit penyebab turunnya kualitas hidup sehat akibat penyakit, disabilitas, atau kematian dini (WHO, 2017).

Insidensi epilepsi rata-rata sebesar 61,4/100.000 orang setiap tahunnya dengan insidensi lebih tinggi di negara berkembang (139/100.000 orang per tahun) daripada di negara maju (48,9/100.000 orang per tahun) (Fiest *et al.*, 2017). Sekitar 80% penderita epilepsi berada di negara berkembang yang memiliki pendapatan perkapita rendah. Sistem pelayanan kesehatan di negara berkembang, terkhusus pada negara tropis, lebih terfokus pada penanganan kasus-kasus penyakit infeksi akut. Faktor-faktor lain seperti ketepatan diagnosis dan tatalaksana, tingginya kasus infeksi pada SSP dan cedera otak, serta tingginya risiko epilepsi pada kehamilan di negara berkembang mungkin memengaruhi perbedaan ini (Beghi, 2020; Fiest *et al.*, 2017). Penderita epilepsi di Asia Tenggara tercatat sekitar 1% dari populasi dunia atau sekitar 6,5 juta jiwa (Le *et al.*, 2019).

Kelompok Studi Epilepsi Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia pada tahun 2013 melakukan penelitian selama enam bulan pada 18 rumah sakit di 15 kota. Didapatkan 2.288 pasien yang terdiri dari 1.801 kasus lama dan 487 kasus baru. Rata-rata usia pada kasus lama adalah 29,2±16,5 tahun sedangkan rata-rata usia pada kasus baru adalah 25,06±16,9 tahun. Sebanyak 77,9% pasien berobat pertama kali ke dokter spesialis saraf, sebanyak 6,8% berobat ke dokter umum, serta sisanya berobat ke dukun dan tidak berobat (Kusumastuti *et al.*, 2019).

Fenitoin merupakan obat antiepilepsi (OAE) generasi pertama yang umum digunakan dan cocok untuk sebagian besar tipe bangkitan epileptik. Fenitoin telah digunakan sebagai monoterapi untuk kejang fokal dan kejang umum tonik-klonik selama lebih dari 50 tahun. Fenitoin banyak digunakan di negara-negara berpenghasilan rendah-menengah seperti Asia, Afrika, dan Amerika Selatan karena biaya obat yang murah (Nevitt *et al.*, 2019). Beberapa penelitian di Indonesia menyebutkan bahwa fenitoin merupakan OAE yang paling sering digunakan sebagai monoterapi (Maryam *et al.*, 2018; Nahdhiyah *et al.*, 2021; Tedyanto *et al.*, 2020). Jumlah dosis per hari yang minimal, yakni sekali hingga dua kali sehari, dinilai cukup praktis dalam penggunaannya.

Piridoksin (vitamin B6) adalah vitamin larut air yang berperan dalam perkembangan dan pemeliharaan sistem saraf pusat (Kim & Cho, 2019). Piridoksin banyak digunakan untuk bayi baru lahir dan anak usia 12-24 bulan yang mengalami kejang serta tidak responsif

terhadap regimen pengobatan standar (Mastrangelo *et al.*, 2019). Suplementasi piridoksin juga terbukti bermanfaat pada beberapa penelitian yang mengevaluasi pasien epilepsi dewasa. Beberapa studi klinis pada satu dekade terakhir menyelidiki efek pemberian piridoksin terhadap perbaikan kejang pada pasien dewasa dan ditemukan bahwa pasien yang menerima piridoksin menunjukkan perbaikan klinis yang signifikan (Gerlach *et al.*, 2011; Skodda & Mu, 2013; Tong, 2014).

METODE

Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian analitik observasional dengan desain penelitian *cross sectional*. Data penelitian berupa data sekunder diambil dari rekam medis pasien epilepsi di RSD dr. Soebandi Jember tahun 2019-2021 yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Sampel diambil menggunakan teknik *total sampling*.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah sebagai berikut: 1) rekam medis pasien dengan diagnosis epilepsi secara klinis; 2) pasien berusia 0-59 tahun; pasien diterapi menggunakan fenitoin tunggal atau fenitoin dengan adjuvan piridoksin; dan 4) pasien sudah mendapat terapi sekurang-kurangnya tiga bulan dan dievaluasi pada tiga bulan berikutnya. Sedangkan kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah sebagai berikut: 1) Data rekam medis pasien tidak lengkap; 2) Pasien memiliki diagnosis hipoalbuminemia, gagal ginjal kronis, luka bakar, sirosis hati, sindrom nefrotik, kehamilan, kistik fibrosis, hipertensi, dan diabetes mellitus; dan 3) Pasien mendapat terapi warfarin, asam valproat, simetidin, amiodaron, kloramfenikol, isoniazid, omeprazol, dan asam folat bersamaan dengan terapi fenitoin.

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah pemberian piridoksin pada pasien epilepsi, jenis kelamin, usia, jenis epilepsi, dan lama terapi. Variabel terikat dalam penelitian ini adalah kasus kejang pada pasien epilepsi. Analisis univariat menggunakan statistik deskriptif dilakukan untuk mendeskripsikan karakteristik keseluruhan sampel. Analisis bivariat menggunakan uji *Chi-square* digunakan untuk mengetahui hubungan antara variabel-variabel bebas (pemberian piridoksin, jenis kelamin, usia, jenis epilepsi, dan lama terapi) dengan variabel terikat (kejadian kejang), dilanjutkan dengan analisis multivariat menggunakan uji regresi logistik pada variabel pemberian piridoksin dan jenis terapi karena didapatkan tingkat kemaknaan $p < 0,25$ pada analisis bivariat.

HASIL

Penelitian ini dilaksanakan di RSD dr. Soebandi Jember dengan mengambil data sekunder dari rekam medis pasien epilepsi yang menjalani rawat jalan di RSD dr. Soebandi Jember pada periode tahun 2019-2021. Besar populasi sampel pada penelitian ini sebanyak 43 data rekam medis pasien epilepsi yang mendapatkan terapi fenitoin tunggal atau fenitoin

dengan adjuvan piridoksin. Populasi kemudian diseleksi sesuai kriteria inklusi dan eksklusi sehingga didapatkan sampel berjumlah 36 data rekam medis pasien yang terdiri dari masing-masing 18 sampel pada kelompok terapi fenitoin tunggal dan kelompok terapi fenitoin dengan adjuvan piridoksin.

Karakteristik Sampel Penelitian

Karakteristik sampel pada penelitian ini dikelompokkan berdasarkan jenis kelamin, usia, jenis epilepsi, lama terapi, dan jenis terapi yang didapatkan pasien. Data karakteristik sampel dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian

Karakteristik Sampel	Jumlah (n)	Persentase (%)
Pemberian Piridoksin		
Diberikan	18	50,0
Tidak diberikan	18	50,0
Jenis Kelamin		
Laki-laki	19	52,8
Perempuan	17	47,2
Usia		
0-18 tahun	16	44,4
19-59 tahun	20	55,6
Jenis Epilepsi		
Fokal	5	13,9
Umum	31	86,1
Lama Terapi		
< 3 tahun	28	77,8
≥ 3 tahun	8	22,2

Karakteristik sampel berdasarkan jenis kelamin menunjukkan bahwa laki-laki yang berjumlah 19 sampel (52,8%) lebih banyak daripada perempuan yang berjumlah 17 sampel (47,2%). Karakteristik usia pada penelitian ini dikelompokkan menjadi dua, yakni kelompok usia muda (0-18 tahun) dan kelompok usia pertengahan (19-59 tahun). Usia sampel pada penelitian ini didominasi oleh kelompok pertengahan sebanyak 20 sampel (55,6%), diikuti kelompok usia muda sebanyak 16 sampel (44,4%).

Karakteristik jenis epilepsi dikelompokkan menjadi dua, yakni epilepsi dengan bangkitan fokal dan epilepsi dengan bangkitan umum. Sampel pada penelitian ini mayoritas merupakan pasien epilepsi yang mengalami bangkitan umum, yakni sebanyak 31 sampel (86,1%) sedangkan pasien epilepsi yang mengalami bangkitan fokal sebanyak 5 sampel (13,9%).

Karakteristik lama terapi diklasifikasikan menjadi dua, yakni pasien yang mendapatkan terapi selama < 3 tahun dan yang mendapatkan terapi ≥ 3 tahun. Sampel pada penelitian

mayoritas menjalani terapi < 3 tahun, yakni sebanyak 28 sampel (77,8%). Pasien yang menjalani terapi ≥ 3 tahun sebanyak 8 sampel (22,2%).

Analisis Data

Analisis bivariat menggunakan uji *Chi-square* digunakan untuk mengetahui hubungan antara berbagai variabel bebas seperti pemberian piridoksin, jenis kelamin, usia, jenis epilepsi, dan lama terapi dengan variabel terikat, yakni kejadian kejang pada pasien epilepsi yang mendapat terapi sekurang-kurangnya tiga bulan dan dievaluasi pada tiga bulan berikutnya. Hasil analisis bivariat dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Hubungan antara beberapa faktor risiko kejang pada pasien epilepsi yang mendapat terapi fenitoin

Variabel	Kejang		Total	Nilai p	OR	CI
	Tidak Ada	Ada				
Pemberian Piridoksin						
Diberikan	15	3	18	0,034	5,000	1,065-23,464
Tidak diberikan	9	9	18			
Jenis Kelamin						
Laki-laki	13	6	19	0,813	1,182	0,295-4,733
Perempuan	11	6	17			
Usia						
0-18 tahun	10	6	16	0,635	0,714	0,177-2,875
19-59 tahun	14	6	20			
Jenis Epilepsi						
Fokal	2	3	5	0,173	0,273	0,039-1,917
Umum	22	9	31			
Lama Terapi						
< 3 tahun	18	10	28	0,571	0,600	0,101-3,548
≥ 3 tahun	6	2	8			

Tabel 2 menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara pemberian adjuvan piridoksin ($p=0,034$) dengan kasus kejang pada pasien epilepsi yang mendapat terapi fenitoin. Pasien epilepsi yang mendapatkan terapi adjuvan piridoksin berpotensi lima kali tidak mengalami kejang dibandingkan dengan pasien epilepsi yang hanya mendapat terapi fenitoin tunggal. Faktor-faktor lain seperti jenis kelamin, usia, jenis epilepsi, dan lama terapi tidak terbukti berhubungan dengan kejadian kejang pada pasien epilepsi dalam penelitian ini yang seluruhnya ditunjukkan dengan hasil $p>0,05$.

Variabel yang memenuhi syarat nilai $p<0,25$ pada analisis bivariat akan dilanjutkan dengan analisis multivariat menggunakan uji regresi logistik. Variabel-variabel yang memenuhi syarat tersebut adalah pemberian piridoksin dan jenis epilepsi. Hasil analisis multivariat dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil analisis multivariat beberapa faktor risiko kejang pada pasien epilepsi yang mendapat terapi fenitoin

Variabel	Nilai p	OR	CI
Pemberian Piridoksin	0,041	5,000	1,065-23,464
Jenis Epilepsi	0,114	0,161	0,017-1,553

Hasil analisis multivariat pada Tabel 3 di atas menunjukkan bahwa variabel yang secara signifikan berhubungan dengan kejadian kejang pada pasien epilepsi yang diterapi dengan fenitoin adalah pemberian terapi adjuvan piridoksin dengan nilai $p=0,041$ dan $OR=5,000$. Jenis epilepsi menunjukkan hasil tidak signifikan yang ditunjukkan dengan nilai $p>0,05$.

PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian adjuvan piridoksin secara signifikan berhubungan dengan kejadian kejang pada pasien epilepsi yang mendapatkan terapi fenitoin ($p=0,034$). Piridoksin merupakan suplemen golongan obat bebas yang mudah didapat dan murah. *Pyridoxal-5'-phosphate* (PLP) adalah bentuk aktif piridoksin. PLP sangat penting dalam sintesis neurotransmitter inhibitorik γ -aminobutyric acid (GABA). Defisiensi PLP dapat menurunkan ambang kejang akibat terganggunya proses sintesis GABA (Chang dkk., 2020). Lee dkk., 2015 melaporkan bahwa pasien epilepsi yang mengalami rekurensi kejang meskipun sudah diberikan terapi OAE memiliki kadar vitamin B6 yang rendah dalam serumnya. Diketahui kadar normal vitamin B6 dalam serum adalah 20-202 nM/L. Setelah diberi suplementasi piridoksin sebagai terapi adjuvan OAE utama, pasien mengalami bebas kejang selama enam bulan dan setelah evaluasi didapatkan kadar vitamin B6 dalam batas normal (Lee dkk., 2015). Suplementasi piridoksin dilaporkan bermanfaat pada pasien dengan *pyridoxine dependent epilepsy* maupun pada pasien dengan *non-pyridoxine dependent epilepsy* (Asif, 2013). Pasien epilepsi yang menerima piridoksin dengan bukti laboratorium kekurangan piridoksin mengalami perbaikan kejang (Asif, 2013). Meskipun terdapat kemajuan dalam perkembangan OAE, sekitar 30% pasien masih memiliki epilepsi yang tidak terkontrol. Oleh karena itu, meskipun terdapat pengobatan standar epilepsi, pemberian vitamin seperti piridoksin sebagai terapi adjuvan OAE dengan mekanisme kerja yang berbeda dapat dipertimbangkan. Chang dkk., 2020 melaporkan bahwa kadar terapeutik OAE utama (fenitoin, karbamazepin, asam valproat, klonazepam) tetap stabil meskipun disertai dengan pemberian multivitamin (termasuk salah satunya adalah piridoksin) sebagai terapi adjuvan (Chang dkk., 2020).

Pasien epilepsi berjenis kelamin laki-laki (52,8%) sedikit lebih banyak dibandingkan perempuan (47,2%). Pada penelitian ini, perbedaan jenis kelamin tidak menunjukkan adanya hubungan yang signifikan terhadap kejadian kejang ($p=0,813$). Laki-laki dan perempuan memiliki potensi yang sama untuk mengalami kejang. Hormon estrogen pada perempuan diketahui dapat menurunkan sifat inhibitorik pada reseptor neurotransmitter GABA dan meningkatkan sifat eksitatorik pada reseptor glutamat sehingga meningkatkan eksitasi neuron otak yang kemudian dapat memicu terjadinya kejang (Ekaputri *et al.*, 2020). Sedangkan hormon testosteron pada laki-laki dapat dimetabolisme menjadi 17β -estradiol yang merupakan prokonvulsan (Tauboll *et al.*, 2015). Meskipun secara umum tidak dianggap memengaruhi terjadinya epilepsi, jenis kelamin dapat menyebabkan perbedaan dalam insidensi epilepsi. Insidensi epilepsi yang sedikit lebih tinggi pada laki-laki dibanding perempuan dapat disebabkan karena alasan sosial budaya. Perempuan lebih mungkin untuk dianggap tidak dapat menikah atau secara sosial terpinggirkan sehingga mereka memilih untuk menyembunyikan penyakit epilepsi mereka dan tidak berobat (Fiest *et al.*, 2017).

Sampel pada penelitian ini didominasi oleh kelompok pertengahan (55,6%) dan diikuti oleh kelompok usia muda (44,4%). Perbedaan usia tidak menunjukkan adanya hubungan yang signifikan terhadap kejadian kejang ($p=0,635$). Usia umumnya dikaitkan dengan prevalensi dan insidensi epilepsi. Temuan pada penelitian ini berlawanan dengan penelitian terdahulu yang menyebutkan bahwa insidensi epilepsi umumnya lebih tinggi pada kelompok usia muda dan usia lanjut. Namun, hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh Fiest *et al.*, 2017 yang menunjukkan insidensi epilepsi sedikit lebih tinggi pada kelompok usia di atas 18 tahun dibanding kelompok usia di bawah 18 tahun. Kelompok usia lanjut (≥ 60 tahun) dieksklusikan pada penelitian ini akibat rendahnya pemberian fenitoin pada kelompok usia tersebut. Satu pedoman menyatakan bahwa fenitoin tidak boleh digunakan dalam kondisi non-darurat pada pasien yang berusia lebih dari 60 tahun. Karena fenitoin adalah penghambat kanal natrium, aritmia dan gagal jantung akan lebih mudah terjadi pada kelompok usia lanjut dengan penurunan fungsi jantung. Tingkat eliminasi fenitoin yang lebih rendah dan hipoalbuminemia sering dikaitkan dengan pasien usia lanjut. Kondisi tersebut dapat meningkatkan fraksi bebas fenitoin sehingga dapat menyebabkan efek samping yang tidak diharapkan (Nakamura *et al.*, 2020).

Epilepsi dengan tipe bangkitan umum (86,1%) lebih dominan dibanding dengan bangkitan fokal (13,9%) namun tidak menunjukkan hubungan yang signifikan terhadap kejadian kejang pada penelitian ini ($p=0,173$). Epilepsi dengan bangkitan fokal merupakan tipe bangkitan yang secara umum lebih dominan pada anak dan dewasa. Namun, menurut studi di sebagian besar negara-negara berpenghasilan rendah-menengah, tipe bangkitan yang dominan adalah bangkitan umum tonik-klonik, yang

mana sejalan dengan hasil penelitian ini. Kemungkinan penyebabnya adalah kurangnya pengenalan dan peralatan diagnostik (Beghi, 2020).

Mayoritas pasien epilepsi pada penelitian ini baru mendapatkan terapi selama < 3 tahun, yakni sebesar 77,8% sedangkan sisanya mendapatkan terapi selama \geq 3 tahun (22,2%). Hasil pada penelitian ini menunjukkan pasien epilepsi yang mendapatkan terapi < 3 tahun maupun \geq 3 tahun memiliki kemungkinan yang sama untuk mengalami kejang ($p=0,571$). Keadaan tersebut mengakibatkan dibutuhkannya perhatian para klinisi untuk senantiasa mengingatkan pasien perihal kepatuhan mengonsumsi obat. Kepatuhan yang lebih baik terhadap pengobatan akan meningkatkan keberhasilan terapi pasien epilepsi (Molugulu *et al.*, 2016).

KESIMPULAN

Terapi fenitoin dengan adjuvan piridoksin lebih efektif dibandingkan terapi tunggal fenitoin pada pasien epilepsi di RSD dr. Soebandi Jember. Jenis kelamin, usia, jenis epilepsi, dan lama terapi tidak terbukti memiliki hubungan yang signifikan terhadap kasus kejang pada pasien epilepsi di RSD dr. Soebandi Jember.

DAFTAR PUSTAKA

- Asif, M. (2013). Role of various vitamins in the patients with epilepsy. *International Journal of Pharmacological Research*, 3(1), 1–9. <https://doi.org/10.7439/ijpr>
- Beghi, E. (2020). The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*, 54(2), 185–191. <https://doi.org/10.1159/000503831>
- Chang, H. H., Sung, P. S., Liao, W. C., Chang, A. Y. W., Hsiao, Y. H., Fu, T. F., Huang, C. Y., & Huang, C. W. (2020). An open pilot study of the effect and tolerability of add-on multivitamin therapy in patients with intractable focal epilepsy. *Nutrients*, 12(8), 2359. <https://doi.org/10.3390/nu12082359>
- Ekaputri, T. W., Verbty, N. A., & Kusdyah, E. (2020). Karakteristik pasien epilepsi di Rumah Sakit Kota Jambi periode Januari sampai Desember 2018. *Jurnal Medika Malahayat*, 4(2), 112–119.
- Fiest, K. M., Sauro, K. M., Wiebe, S., Patten, S. B., Dykeman, J., Pringsheim, T., & Lorenzetti, D. L. (2017). Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*, 88(3), 296–303.
- Gerlach, A. T., Thomas, S., Stawicki, S. P., Whitmill, M. L., Steinberg, S. M., & Cook, C. H. (2011). Vitamin B6 deficiency: A potential cause of refractory Seizures in adults. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 35(2), 272–275.

- Hesdorffer, D. C., Logroscino, G., Benn, E. K. T., Katri, N., Cascino, G., & Hauser, W. A. (2011). Estimating risk for developing epilepsy: A population-based study in Rochester, Minnesota. *Neurology*, *76*(1), 23–27.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3032191>
<http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.0b013e318204a36a>
- Katzung, B. G., Masters, S. B., & Trevor, A. J. (2013). *Farmakologi Dasar & Klinik* (12th ed.). EGC.
- Kim, J., & Cho, K. (2019). Functional nutrients for epilepsy. *Nutrients*, *11*(6), 1309.
- Kusumastuti, K., Gunadharma, S., & Kustiowati, E. (2019). *Pedoman Tatalaksana Epilepsi: Kelompok Studi Epilepsi Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf Indonesia (PERDOSSI)* (Keenam). Airlangga University Press.
- Le, M. T., Sejahtera, D. P., Lim, K., Lai, S., & Tan, C. (2019). Epilepsy research output in Southeast Asian countries: A systematic review. *Neurology Asia*, *24*(2), 109–119.
- Lee, D.-G., Lee, Y., Shin, H., Kang, K., Park, J.-M., Kim, B.-K., Kwon, O., & Lee, J.-J. (2015). Seizures related to vitamin B6 deficiency in adults. *Journal of Epilepsy Research*, *5*(1), 23–24. <https://doi.org/10.14581/jer.15006>
- Marino, S., Vitaliti, G., Marino, S. D., Pavone, P., Provvidenti, S., Romano, C., & Falsaperla, R. (2018). Pyridoxine add-on treatment for the control of behavioral adverse effects induced by levetiracetam in children: A case-control prospective study. *Annals of Pharmacotherapy*, *52*(7), 645–649.
<https://doi.org/10.1177/1060028018759637>
- Maryam, I. S., Ayu, I., Wijayanti, S., & Tini, K. (2018). Karakteristik pasien epilepsi di poliklinik saraf Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah periode Januari-Desember 2016. *Callosum Neurology Journal*, *1*(3), 91–96.
- Mastrangelo, M., Cesario, S., Mastrangelo, M., & Cesario, S. (2019). Update on the treatment of vitamin B6 dependent epilepsies. *Expert Review of Neurotherapeutics*, *19*(11), 1135–1147.
<https://doi.org/10.1080/14737175.2019.1648212>
- Molugulu, N., Gubbiyappa, K., Vasudeva Murthy, C., Lumae, L., & Mruthyunjaya, A. (2016). Evaluation of self-reported medication adherence and its associated factors among epilepsy patients in Hospital Kuala Lumpur. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*, *7*(4), 105–109. <https://doi.org/10.4103/0976-0105.189430>
- Nahdhiyah, A. A., Ismiyati, & Mulyanto, B. (2021). Perbandingan monoterapi dan politerapi epilepsi terhadap kualitas hidup pasien epilepsi di RSUD Muhammadiyah Siti Aminah Bumiayu tahun 2020. *Pharmacy Peradaban Journal*, *1*(1), 22–31.

- Nakamura, K., Ohbe, H., Matsui, H., Naraba, H., Nakano, H., Takahashi, Y., Fushimi, K., & Yasunaga, H. (2020). Phenytoin versus fosphenytoin for second-line treatment of status epilepticus: propensity score matching analysis using a nationwide inpatient database. *Seizure: European Journal of Epilepsy*, *80*, 124–130. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.05.017>
- Nevitt, S. J., Marson, A. G., & Smith, C. T. (2019). Carbamazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy: an individual participant data review. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *7(7)*, CD001911. <https://doi.org/10.1002/9781119536604.ch26>
- Skodda, S., & Mu, T. (2013). Refractory epileptic seizures due to vitamin B6 deficiency in a patient with Parkinson's disease under duodopa therapy. *J Neural Transm*, *120(2)*, 315–318. <https://doi.org/10.1007/s00702-012-0856-1>
- Tauboll, E., Sveberg, L., & Svalheim, S. (2015). Interactions between hormones and epilepsy. *Seizure*, *28*, 3–11. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.02.012>
- Tedyanto, E. H., Chandra, L., Adam, O. M., Ilmu, D., Syaraf, P., Kedokteran, F., Hang, U., Tedyanto, E. H., Chandra, L., & Adam, O. M. (2020). Gambaran penggunaan obat anti epilepsi (OAE pada penderita epilepsi berdasarkan tipe kejang di poli saraf Rumkital dr. Ramelan Surabaya. *Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma*, *9(1)*, 77–84.
- Tong, Y. (2014). Seizures caused by pyridoxine (vitamin B6) deficiency in adults: A case report and literature review. *Intractable & Rare Diseases Research*, *3(2)*, 52–56. <https://doi.org/10.5582/iridr.2014.01005>
- WHO. (2017). *Atlas: Country Resources for Neurological Disorders* (Second Edition). World Health Organization.
- WHO. (2019). *Epilepsy: A Public Health Imperative*. World Health Organization.