

## Kajian Probabilitas Interaksi Obat Antiepilepsi Fenitoin di Satu Rumah Sakit Swasta Kota Bandung

Probability Study of Antiepileptic Drug Phenytoin in A Private Hospital in Bandung City

<sup>1</sup>Miftahul Janah, <sup>2</sup>Fetri Lestari, <sup>3</sup>Umi Yuniarni, <sup>4</sup>Eni Syofiah

<sup>1,2,3,4</sup>*Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Jl. Tamansari No.1 Bandung, 40116*

*email: <sup>1</sup>mivtamifta@gmail.com, <sup>2</sup>fetrilestari@gmail.com, <sup>3</sup>uyuniarni@gmail.com,*

*<sup>4</sup>eni.syofiah@alislamhospital.com*

**Abstract.** Non-psychotic central nervous system diseases, especially epilepsy has a high prevalence in Indonesia. Epilepsy often appear with other diseases. One of first line antiepileptic is phenytoin, so that should be a study of phenytoin drug interactions. On pharmacology therapy, epilepsy requires a combination of drugs and the most prescribed antiepileptic combination is phenytoin. This drug combination often causes the emergence of drug interactions, both pharmacokinetic and pharmacodynamics interactions. This study was conducted to determine the quantity of drug interactions, type of drug interactions, as well as the mechanism and effects of phenytoin's drug interactions. This research was conducted by using a non-experimental design (retrospective study) and sample data obtained descriptively assessed based on literature review. The sampling is done by using the Slovin's formula. The results showed that there are 255 prescriptions that have potential interactions with 58 phenytoin's drug combinations (52 pharmacokinetic interactions and 6 unknown). In general, the interaction that occurs is a pharmacokinetic interaction with a mechanism that indicates that the work of drug disrupted by the work of another drugs, causes decreasing or increasing the pharmacology effects and increasing the side effects of drugs that need to be addressed to avoid drug combinations, dose adjustment, replacing drug combinations or monitoring of doctors prescribing.

**Keywords:** antiepileptic, phenytoin, retrospective study, drug interactions.

**Abstrak.** Penyakit saraf nonpsikotik khususnya epilepsi memiliki prevalensi yang cukup tinggi di Indonesia. Epilepsi seringkali muncul disertai dengan penyakit lain. Salah satu obat antiepilepsi lini pertama adalah fenitoin, sehingga diperlukan kajian mengenai interaksi obat fenitoin. Pada terapi secara farmakologinya, penyakit epilepsi membutuhkan kombinasi yang seringkali menyebabkan munculnya interaksi obat, baik secara farmakodinamik maupun farmakokinetik. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui kuantitas dan jenis interaksi obat fenitoin, serta bagaimana mekanisme dan efek yang ditimbulkan dari interaksi tersebut. Penelitian ini dilakukan menggunakan desain penelitian non-eksperimental yaitu studi retrospektif dan data sampel yang didapat dikaji secara deskriptif berdasarkan penelusuran pustaka. Pengambilan sampel dilakukan dengan menggunakan rumus Slovin. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat 255 resep yang berpotensi interaksi dari 392 sampel resep secara keseluruhan dengan 58 interaksi obat fenitoin (52 interaksi farmakokinetik dan 6 interaksi yang tidak diketahui mekanismenya). Secara umum interaksi yang terjadi adalah interaksi secara farmakokinetik dengan mekanisme yang mayoritas menunjukkan bahwa obat satu mengganggu obat lain sehingga berefek pada menurun atau meningkatnya efek farmakologi obat dan meningkatnya efek samping, sehingga perlu diatasi dengan menghindari kombinasi obat tersebut, penyesuaian dosis, penggantian kombinasi obat atau dilakukan pemantauan dari dokter yang meresepkan.

**Kata Kunci:** antiepilepsi, fenitoin, studi retrospektif, interaksi obat.

## A. Pendahuluan

Gangguan pada sistem saraf dapat disebabkan oleh kelainan genetik, penyakit degeneratif, tumor, lesi mekanik (trauma), perdarahan, iskemia, gangguan metabolik sistemik dan kelainan elektrolit. Berbagai penyebab lain meliputi obat-obatan, toksin (misal logam berat), radiasi, inflamasi, dan infeksi (virus, bakteri dan penyakit autoimun). Hal ini dapat menyebabkan penyakit seperti epilepsi, demensia, depresi mental, paralisis (kelumpuhan), alzheimer, parkinson, hidrosefalus atau penyakit-penyakit lain yang berhubungan dengan penghantaran sistem saraf lainnya (Silbernagl, 2007). Penyakit sistem saraf seringkali ditandai dengan beberapa gejala atau bersamaan dengan penyakit lain, sehingga dipilih sejumlah obat untuk terapi farmakologinya baik kombinasi obat sistem saraf maupun obat sistem saraf dengan obat lain. Kombinasi obat memungkinkan terjadinya interaksi obat. Interaksi dapat terjadi apabila efek suatu obat diubah oleh kehadiran obat lain, obat-obatan herbal, makanan, minuman atau senyawa kimia lingkungan. Interaksi obat dapat meningkatkan atau mengurangi efek farmakologi obat dan meningkatkan atau mengurangi efek samping obat yang terjadi melalui mekanisme secara farmakokinetik dan farmakodinamik (Baxter, 2008). Penyakit sistem saraf yang memerlukan kombinasi obat salah satunya adalah penyakit epilepsi yang prevalensinya cukup besar menurut WHO, dimana sekitar 50 juta orang di seluruh dunia menderita epilepsi dengan hampir 80% penderitanya tinggal di negara berpenghasilan menengah kebawah (WHO, 2015). Obat antiepilepsi yang banyak diresepkan adalah fenitoin, salah satu contoh interaksinya adalah dengan obat golongan benzodiazepin melalui mekanisme penghambatan metabolisme fenitoin oleh benzodiazepin dan peningkatan metabolisme benzodiazepine oleh fenitoin, sehingga kadar fenitoin dalam darah meningkat yang dapat menimbulkan keracunan fenitoin (Tatro, 2009). Sebuah penelitian interaksi obat oleh Fita Rahmawati pada 2003 terhadap 120 sampel resep rawat jalan pada Pelayanan Obat Haspita Farma Yogyakarta (Juli-Desember 2003) menunjukkan bahwa interaksi obat terjadi pada 69% pasien rawat jalan, ditemukan 128 interaksi obat terdiri dari 47 kasus interaksi obat-obat dan 81 kasus interaksi obat-makanan dengan pola interaksi obat farmakokinetik 72%, farmako-dinamik 19% dan 9% *unknown*. Obat yang sering berinteraksi fenitoin, fenobarbital, isoniasid, dan rifampisin. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa obat-obat sistem saraf (fenitoin dan fenobarbital) berpotensi menimbulkan interaksi.

Berdasarkan studi tersebut, perlu dilakukan penelitian mengenai kajian potensi interaksi obat sistem saraf khususnya obat antiepilepsi. Sehingga rumusan masalah yang diambil adalah berapa kuantitas resep obat antiepilepsi dan dari klinik saraf rumah sakit yang menjadi tempat penelitian yang berpotensi terjadi interaksi obat? Apa jenis interaksi yang ditimbulkan? Bagaimana mekanisme dan efek yang ditimbulkan dari interaksi tersebut berdasarkan studi literatur?

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kuantitas resep obat antiepilepsi dari klinik saraf rumah sakit yang menjadi tempat penelitian yang berpotensi terjadi interaksi obat, mengetahui jenis interaksi yang ditimbulkan, mekanisme dan efek yang ditimbulkan dari interaksi obat tersebut berdasarkan studi literatur. Setelah memperoleh gambaran mengenai interaksi obat, penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai potensi interaksi obat sehingga dapat memperkirakan efek yang terjadi. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan evaluasi penggunaan obat oleh Komite Farmasi dan Terapi di Rumah Sakit Umum Swasta yang menjadi tempat penelitian khususnya dan fasilitas pelayanan kesehatan lain pada umumnya.

## B. Landasan Teori

### Interaksi Obat

Interaksi obat terjadi jika efek suatu obat berubah akibat adanya obat lain, obat alami, makanan, minuman atau senyawa kimia lain. Interaksi obat dapat menghasilkan efek yang memang dikehendaki atau efek yang tidak dikehendaki yang lazimnya menyebabkan efek samping obat dan/atau toksisitas karena meningkatnya kadar obat dalam plasma, atau sebaliknya menurunnya kadar obat dalam plasma yang menyebabkan hasil terapi menjadi tidak optimal (Ament, 2000).

### Interaksi secara Farmakokinetik

1. Interaksi pada absorpsi gastrointestinal.  
Mekanisme interaksi yang melibatkan absorpsi gastrointestinal dapat terjadi secara langsung atau sebelum absorpsi, terjadi perubahan pH cairan gastrointestinal, penghambatan transport aktif gastrointestinal, adanya perubahan flora usus dan efek dari makanan. Obat-obat seperti digoksin, siklosporin dan asam valproat menjadi inaktif jika diberikan bersama adsorben (kaolin, charcoal) (Gitawati, 2008).
2. Interaksi pada proses distribusi obat.  
Mekanisme interaksi yang melibatkan proses distribusi terjadi karena pergeseran ikatan protein plasma. Contohnya, asam valproat diketahui dapat menggeser fenitoin dari ikatannya dengan protein dan juga menghambat metabolisme fenitoin. Jika pasien mengkonsumsi dua obat ini, kadar fenitoin tak terikat akan meningkat secara signifikan sehingga menyebabkan efek samping yang lebih besar dan sebaliknya fenitoin dapat menurunkan kadar plasma asam valproat menurun (Judith, 2009).
3. Interaksi pada proses metabolisme obat  
Mekanisme interaksi dapat berupa penghambatan atau inhibisi metabolisme, induksi metabolisme dan perubahan aliran darah hepatic. Misalnya, amitriptilin (substrat CYP2D6), jika diberikan bersama haloperidol yang merupakan inhibitor CYP2D6 akan menghambat metabolisme amitriptilin sehingga dapat meningkatkan efek farmakologi dari amitriptilin, (Tatro, 2009).
4. Interaksi pada proses ekskresi obat  
Mekanisme interaksi obat dapat terjadi pada proses ekskresi melalui empedu dan pada sirkulasi enterohepatik, sekresi tubuli ginjal, serta karena terjadinya perubahan pH urin. Perubahan pH urin akibat interaksi obat akan menyebabkan perubahan klirens ginjal melalui perubahan jumlah reabsorpsi pasif di tubuli ginjal. Beberapa contoh diantaranya adalah obat-obat bersifat asam (salisilat, fenobarbital) dengan obat-obat yang membasakan urin seperti antasida (mengandung  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{Al}(\text{OH})_3$ ,  $\text{Mg}(\text{OH})_2$ ) akan meningkatkan klirens obat-obat pertama, sehingga membuat efeknya menurun (Gitawati, 2008).
5. Interaksi secara Farmakodinamik:  
Merupakan interaksi antara obat yang bekerja pada sistem reseptor, tempat kerja atau sistem fisiologik yang sama sehingga terjadi efek yang aditif, sinergistik, atau antagonistik, tanpa ada perubahan kadar plasma ataupun profil farmakokinetik lainnya. Interaksi farmakodinamik dapat diramalkan sehingga

dapat dihindari sebelumnya jika diketahui mekanisme kerja obat (Kastrup, 2000).

### **Epilepsi**

Merupakan sekelompok gangguan neurologis jangka panjang, cirinya ditandai dengan kejang dengan episode bermacam-macam, dari mulai kejang singkat hingga kejang kuat dengan waktu yang lama, dalam epilepsi serangan tersebut cenderung berulang (Margiokinis, 2010). Epilepsi diklasifikasikan menjadi kejang parsial yang terdiri dari kejang parsial sederhana dan kejang parsial kompleks (Brunton, 2008). Dan kejang umum yang dipicu oleh gangguan sel saraf yang lebih luas sehingga memberikan dampak yang lebih besar bagi penderita yang terbagi menjadi serangan tonik klonik, tonik, klonik, mioklonik, serangan *absence* dan atonik (Engel, 2008).

Mekanisme terjadinya epilepsi ditandai dengan adanya gangguan paroksimal akibat penghambatan saraf yang tidak normal atau terjadi ketidakseimbangan antara neurotransmitter eksitatori dan inhibitori. Defisiensi neurotransmitter inhibitori (aktivitas penghambatan neuron) seperti dopamine dan GABA serta peningkatan neurotransmitter eksitatori (aktivitas pemicu neuron) seperti glutamat, aspartat, asetilkolin, norepinefrin menyebabkan aktivitas neuron menjadi tidak normal (memicu aktivitas kejang) (Brunton, 2008).

### **Fenitoin**

Fenitoin sebagai antiepilepsi membatasi peningkatan potensial aksi yang ditimbulkan oleh depolarisasi berkelanjutan. Efek ini dimediasi oleh melambatnya laju aktivasi tegangan pada saluran natrium dari keadaan inaktif. Pada konsentrasi terapi, efek pada saluran natrium selektif, tanpa perubahan aktivitas spontan atau respon terhadap GABA atau glutamat. Pada konsentrasi lima sampai sepuluh kali lipat lebih tinggi, efek lain dari fenitoin termasuk pengurangan aktivitas spontan dan peningkatan respon terhadap GABA yang mungkin mendasari beberapa toksisitas terkait dengan dosis tinggi fenitoin (Brunton, 2008). Efek samping yang serius pada kulit, sumsum tulang, dan hati, mungkin adalah manifestasi dari alergi obat dan mengharuskan penghentian konsumsi obat. Reaksi hipersensitivitas termasuk ruam pada 2-5% pasien dan terkadang reaksi kulit yang lebih serius, termasuk sindrom Stevens-Johnson. Hypoprothrombinemia dan perdarahan dapat terjadi pada bayi baru lahir dari ibu yang menerima fenitoin selama kehamilan (Brunton, 2008).

### C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

**Tabel 1.** Hasil evaluasi mekanisme interaksi obat fenitoin

Obat yang Berinteraksi (n)	Mekanisme Interaksi	Dampak Interaksi
As. Valproat + Fenitoin (6)	Fenitoin meningkatkan metabolisme asam valproat (Baxter, 2008)	Manurunkan efek asam valproat
Fenitoin + Alprazolam (1)	Alprazolam menghambat metabolisme fenitoin dengan oksidasi (Tatro, 2009)	Meningkatkan efek fenitoin
Fenitoin + Amlodipin (4)	Amlodipin menghambat metabolisme fenitoin oleh enzim CYP450 3A4 (Woodcock, 1991)	Meningkatkan efek fenitoin
Fenitoin + Asam Folat (2)	Meningkatkan metabolisme fenitoin secara oksidatif (Baxter, 2008)	Menurunkan efek fenitoin
Fenitoin + Klozapin (2)	Fenitoin meningkatkan metabolisme klozapin oleh enzim CYP450 1A2 (Judith, 2009)	Menurunkan efek klozapin
Fenitoin + Asetosal (3)	Asetosal menggeser ikatan protein plasma fenitoin (Fraser, 1980)	Meningkatkan efek fenitoin
Fenitoin + Atorvastatin (1)	Fenitoin meningkatkan metabolisme atorvastatin (Baxter, 2008)	Menurunkan efek atorvastatin
Fenitoin + Deksametason (1)	Fenitoin meningkatkan metabolisme diazepam (Baxter, 2008)	Menurunkan efek deksametason
Fenitoin + Diazepam (6)	Fenitoin meningkatkan metabolisme diazepam (Baxter, 2008)	Menurunkan efek diazepam
Fenitoin + Fenobarbital (6)	Fenobarbital 2x lipat meningkatkan metabolisme fenitoin (Baxter, 2008)	Menurunkan efek fenitoin secara cepat
Fenitoin + Haloperidol (2)	Fenitoin meningkatkan metabolisme haloperidol (Tatro, 2009)	Menurunkan efek haloperidol
Fenitoin + Klobazam (1)	Fenitoin meningkatkan metabolisme klobazam (Baxter, 2008)	Menurunkan efek klobazam
Fenitoin + Klopidoogrel (8)	Klopidoogrel dalam konsentrasi tinggi dapat menghambat metabolisme fenitoin oleh enzim CYP450 2C9 (Bristol-Myers, 2016)	Meningkatkan efek fenitoin
Fenitoin + Omeprazol (3)	Dalam dosis tinggi omeprazol dapat meningkatkan metabolisme protein oleh enzim CYP450 2C9 (Baxter, 2008)	Menurunkan efek fenitoin
Fenitoin + Ranitidin (4)	Ranitidin dapat menghambat metabolisme fenitoin di hati (Baxter, 2008)	Meningkatkan efek fenitoin
Fenitoin + Sukralfat (2)	Sukralfat mengganggu absorpsi fenitoin (Mc Carty, 1991)	Menurunkan efek fenitoin
<b>52 Interaksi</b>		

**Keterangan:** Obat dengan mekanisme dan efek interaksi telah melewati proses penelusuran dari lima pustaka

Berdasarkan data yang diambil dari resep di Instalasi Farmasi salah satu Rumah Sakit Umum Swasta di Kota Bandung pada bulan Juli-Desember 2015 diketahui bahwa jumlah total resep pasien rawat jalan sebanyak 20.121 lembar. Berdasarkan perhitungan pengambilan sampel menggunakan rumus Slovin, terdapat 392 sampel yang memenuhi kriteria inklusi. Dari jumlah sampel tersebut, berdasarkan studi penelusuran pustaka, diketahui terdapat 255 resep obat sistem saraf yang berpotensi menimbulkan interaksi (setara dengan 60.05%) dengan 58 interaksi fenitoin (52 interaksi secara farmakokinetik dan 6 interaksi yang tidak diketahui mekanismenya) dari jumlah sampel secara keseluruhan.

Interaksi fenitoin dengan jumlah peresepan terbanyak adalah kombinasinya dengan klopidoogrel yang merupakan antiplatelet dengan tingkat keparahan minor. Penggunaan kombinasi ini secara farmakokinetik dapat meningkatkan kadar fenitoin dalam darah, karena klopidoogrel menghambat enzim CYP450 2C9 yang bertugas memetabolisme obat yang salah satunya adalah fenitoin (Tatro, 2003). Namun belum diketahui secara pasti besarnya interaksi ini, sehingga interaksi ini tidak perlu mendapat perhatian khusus. Hanya bila diperlukan, penyesuaian dosis atau penurunan dosis fenitoin dianjurkan, atau penggunaan kombinasi obat tetap dilakukan namun dengan pemantauan oleh dokter (Judith, 2009).

Kombinasi alprazolam dan diazepam dengan fenitoin memiliki dua mekanisme interaksi secara farmakokinetik, yakni benzodiazepin menghambat metabolisme fenitoin sehingga kadarnya meningkat (Tatro, 2009) dan fenitoin meningkatkan metabolisme benzodiazepine dihati sehingga kadarnya dalam darah menurun (Baxter, 2008). Hal ini dapat menimbulkan efek samping keracunan fenitoin pada beberapa kasus pasien epilepsi yang ditandai salah satunya dengan menurunnya efek sedative dari benzodiazepine yang cukup signifikan. Mengatasi hal tersebut, bila kombinasi ini digunakan, sebaiknya dilakukan pemantauan penggunaan dan kadar fenitoin dalam darah saat dimulai dan diberhentikannya kombinasi dengan benzodia-zepine. Beberapa kasus dibutuhkan peningkatan dosis benzodiazepine (Tatro, 2009).

Kombinasi fenitoin dengan asam valproate memiliki jumlah interaksi yang cukup banyak (6 kasus) dengan tingkat keparahan moderate. Fenitoin berinteraksi dengan meningkatkan metabolisme dari asam valproate, sehingga kadar asam valproate dalam darah menurun (Baxter, 2008). Kombinasi ini dapat menyebabkan menurunnya kontrol kejang akibat kadar asam valproate menurun. Tidak hanya fenitoin yang dapat meningkatkan metabolisme asam valproate, interaksi lain menunjukkan asam valproate menghambat metabolisme dan menggeser ikatan protein plasma fenitoin sehingga kadarnya dalam darah meningkat. Hal ini ditunjukkan pada kasus dimana 11 pasien penderita epilepsi diberikan kedua obat dalam dosis yang stabil, kadar fenitoin meningkat sebanyak 21-72% ketika tablet asam valproate diganti menjadi sediaan lepas lambat (Judith, 2009). Interaksi kedua obat ini menginduksi terbentuknya suatu metabolit bernama 2-propil-4-asam pentenoat dari asam valproate yang diduga bersifat hepatotoksik. Sehingga kombinasi obat ini sebaiknya dihindari, atau bila tetap dilakukan maka dibutuhkan penyesuaian dosis dan pengawasan dari dokter yang meresepkan (Baxter, 2008).

#### **D. Kesimpulan**

1. Berdasarkan hasil penelitian, kesimpulan yang dapat diambil adalah, dari 255 resep obat sistem saraf yang berpeluang interaksi, terdapat 58 kasus yang merupakan interaksi obat fenitoin dengan obat lain dimana diketahui 52 kasus dengan interaksi secara farmakokinetik dan 6 kasus tidak diketahui mekanismenya.
2. Secara umum, mekanisme interaksi obat yang terjadi adalah mekanisme secara farmakokinetik yang mayoritas menunjukkan obat satu mengganggu metabolisme obat lain yang berefek pada menurun atau meningkatnya efek obat dan meningkatnya efek samping merugikan dari obat, sehingga perlu diatasi dengan menghindari kombinasi tersebut, penyesuaian dosis (menurunkan/meningkatkan dosis salah satu obat) atau tetap menggunakan kombinasi namun dengan pengawasan dari dokter yang meresepkan.

#### **E. Saran**

Penelitian ini dilakukan untuk membantu dokter sebagai langkah awal menentukan kombinasi obat. Untuk mengetahui efek yang sebenarnya dari pemberian kombinasi obat diperlukan penelitian *concurrent* dengan langsung melakukan pemantauan atau melakukan wawancara kepada pasien yang mendapatkan kombinasi obat, sehingga dapat diketahui efek dari interaksi obat yang dirasakan langsung oleh pasien.

## Daftar Pustaka

- Ament, W.P. et.al. (2000). *Clinical Pharmacology : Clinically Significant Drug Interactions*, Am Fam Physician, USA.
- Baxter, K. et.al. (2008). *Stokley's Drug Interactions*, Edisi VIII, Pharmaceutical Press, London.
- Brunton, L. et.al. (2008). *Goodman & Gillman : Manual Book of Pharmacology and Therapeutics*, MC Graw Hill Medical, USA.
- Drugs.com. (2016) (Tahun Akses). Prescription Drug Information : Drug Interaction. (<http://www.drugs.com>) diunduh pada 17 Juli 2016.
- Engel, J. (2008). *Epilepsy : A Comprehensive Textbook*, Edisi II, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. ISBN. 978-0-7817-5777-5.
- Fraser, D.G., Ludden, T.M., Evens. R.P. et.al. (1980). "Displacement of Phenytoin from Plasma Binding Sites by Salicylate", *Clinical Pharmacology Therapeutics*.
- Gitawati, R. (2008). "Interaksi Obat dan Beberapa Implikasinya", Puslitbang Biomedis dan Farmasi, Jakarta.
- Judith, A.A., William, A.B.S. and Lora, A. (2009). *Drug Information Handbook*, Lexi Comp, Inc. USA.
- Kastrup, E.K. (2000). *Drug Interactions Facts. Facts and Comparisons*, St. Louis, MO.
- Mc. Carthy, D.M. (1991). "Sucralfate", *N Engl J Med*.
- Rahmawati, F. et.al. (2006). Majalah Farmasi Indonesia "Kajian Retrospektif Interaksi Obat di Rumah Sakit Pendidikan Dr. Sarjito Yogyakarta", Laboratorium Farmakoterapi dan Farmasi Klinik Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada, Yogyakarta.
- Silbernagl, S. and Florian, L. (2007). *Teks & Atlas Berwarna Patofisiologi*, EGC, Jakarta.
- Tatro, D.S., Larry, R.B. et.al. (2003). *A to Z Drug Facts*, Books@Ovid, USA.
- Tatro, D.S., Arvind, M. Cathy, H.R. et.al. (2009). *Drug Interaction Facts*, Wolters Kluwer Health, Inc. USA.
- Wasis, Ns. (2006). *Pedoman Riset Praktis untuk Profesi Perawat*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Woodcock, B.G., Kirsten, R., Nelson, K. et.al. (1991). "A Reduction in Verapamil Concentrations with Phenytoin", *N Engl J Med*.
- WHO (2015). Media Centre : Epilepsy (Fact Sheet). (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>) diunduh pada 13 November 2015.