

Akreditasi PD IAI-2 SKP

Peran Vitamin D pada Epilepsi Anak

Ratna Suwita Batubara, Johannes Harlan Saing, Pertin Sianturi, Yazid Dimyati, Cynthea Prima Destariani

Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/RSUP. H. Adam Malik, Medan, Indonesia

ABSTRAK

Vitamin D memiliki peran penting selama perkembangan otak, proliferasi, diferensiasi, neurotrofik, dan neuroprotektif. Bentuk aktif vitamin D menekan inflamasi dan mengubah keseimbangan antara penghambat sitokin dan sitokin eksitasi. Bentuk aktif vitamin D menunjukkan efek imunomodulator dan secara efektif dapat menekan inflamasi, sehingga mempunyai efek antikonvulsan. Penderita epilepsi anak berisiko tinggi mengalami defisiensi vitamin D. Pemakaian obat antiepilepsi sebagai politerapi dihubungkan dengan penurunan kadar vitamin D yang lebih besar dibandingkan obat anti-epilepsi sebagai monoterapi. Pemberian vitamin D harus cukup untuk mempertahankan kadar normal 25(OH)D (≥ 30 ng/mL). Pemberian vitamin D pada epilepsi dapat meningkatkan batas ambang kejang secara signifikan dan mengurangi keparahan kejang.

Kata kunci: Epilepsi anak, obat anti-epilepsi, vitamin D

ABSTRACT

Vitamin D has an important role during brain development, proliferation, differentiation, neurotrophic, and neuroprotection. The active form of vitamin D suppresses inflammation and changes the balance between inhibitory cytokines and excitatory cytokines. The active form of vitamin D shows an immunomodulatory effect and can effectively suppress inflammation so that it has an anticonvulsant effect. Epileptic children are in high risk of vitamin D deficiency. Antiepileptic polytherapy is associated with a greater reduction in vitamin D levels than in monotherapy. Vitamin D supplementation must be sufficient to maintain normal level of 25(OH)D (≥ 30 ng/mL). Vitamin D can significantly increase the seizure threshold and reduce the severity of seizure. **Ratna Suwita Batubara, Johannes Harlan Saing, Pertin Sianturi, Yazid Dimyati, Cynthea Prima Destariani. The Role of Vitamin D in Childhood Epilepsy**

Keywords: Anti-epileptic drugs, childhood epilepsy, vitamin D

PENDAHULUAN

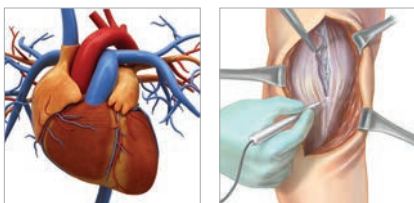
Epilepsi adalah salah satu kelainan neurologis yang paling sering terjadi pada anak. Sebanyak 6 dari 1000 anak di seluruh dunia menderita epilepsi, kira-kira dua kali lebih sering pada anak daripada orang dewasa.¹ Di negara berkembang, angka kejadian epilepsi anak dari lahir sampai usia 16 tahun diperkirakan sekitar 40 dari 100.000 anak per tahun.² Definisi epilepsi menurut *International League Against Epilepsy* (ILAE) adalah kelainan pada otak yang ditandai oleh: 1) bangkitan spontan dan berulang minimal dua bangkitan dalam 24 jam, 2) satu bangkitan spontan dan bangkitan fokal yang berisiko menjadi bangkitan umum (setidaknya 60%) setelah dua bangkitan yang terjadi lebih dari 10 tahun, 3) di diagnosis

sebagai sindrom epilepsi.³

Selain peran pentingnya untuk kesehatan tulang, vitamin D juga berimplikasi pada berbagai fungsi seperti kesehatan kardiovaskuler, pencegahan tumor, fungsi imunitas, metabolisme glukosa, perkembangan dan fungsi otak.⁴ Vitamin D memiliki peran penting selama perkembangan otak, proliferasi, diferensiasi, neurotrofik, dan neuroprotektif.⁵ Penelitian menunjukkan bahwa defisiensi vitamin D merupakan faktor risiko penyakit neurologis seperti Alzheimer, Parkinson, multiple sklerosis, depresi, skizofrenia, autisme, dan epilepsi.^{6,7} Masih sedikit penelitian yang menjelaskan mengenai hubungan antara epilepsi dan vitamin D.⁸

Vitamin D dan Metabolisme Tubuh

Vitamin D selain berasal dari produk konversi radiasi sinar ultraviolet terhadap *7-dehydrocholesterol* di kulit, kurang dari 10% juga dapat diperoleh dari asupan makanan. *7-dehydrocholesterol* dengan sinar ultraviolet pada kulit berubah menjadi *cholecalciferol*, yang disebut vitamin D. *Cholecalciferol* kemudian berikatan dengan protein pengikat vitamin D, yang merupakan α -globulin yang disintesis di hati.⁹ Vitamin D kemudian dikonversi ke bentuk sirkulasi utama, *25-hydroxyvitamin D* [25(OH)D] atau *calcidiol* oleh hati dengan enzim *25-hydroxylase* dan kemudian diubah menjadi *1,25-dihydroxyvitamin D* [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] atau *calcitriol*, oleh ginjal dengan enzim *1- α -hydroxylase*. Enzim *25-hydroxylase* dan



1- α -hydroxylase termasuk kelompok enzim sitokrom P450. *Calcidiol* [(25(OH)D)] adalah bentuk utama vitamin D yang disimpan dan bersirkulasi dengan waktu paruh 2-3 minggu. *Calcitriol* [1,25(OH)₂D₃] selanjutnya berdifusi ke cairan interstisial, melewati membran sel dan menempel pada reseptor vitamin D.^{1,8,9}

24-hidroksylase vitamin D diekspresikan hampir di semua jaringan. Tambahan hidroksilasi di lokasi C24 akan menonaktifkan vitamin D. Metabolit *1,25-dihydroxyvitamin D* selanjutnya disekresikan ke empedu dan diserap kembali melalui sirkulasi enterohepatik.⁸

Vitamin D dan Sistem Saraf Pusat

Metabolit utama vitamin D seperti 25(OH)D, *1,25-dihydroxyvitamin D*, dan *24,25--dihydroxyvitamin D* terdapat dalam cairan serebrospinal manusia dan dapat melintasi sawar darah otak.¹⁰ Enzim-enzim P450 yang berperan dalam konversi vitamin D, yaitu enzim *1- α -hydroxylase* (CYP27B1) dan *24-hydroxylase* (CYP24A1) juga terdapat di otak.⁴ Hal ini menunjukkan bahwa otak memiliki

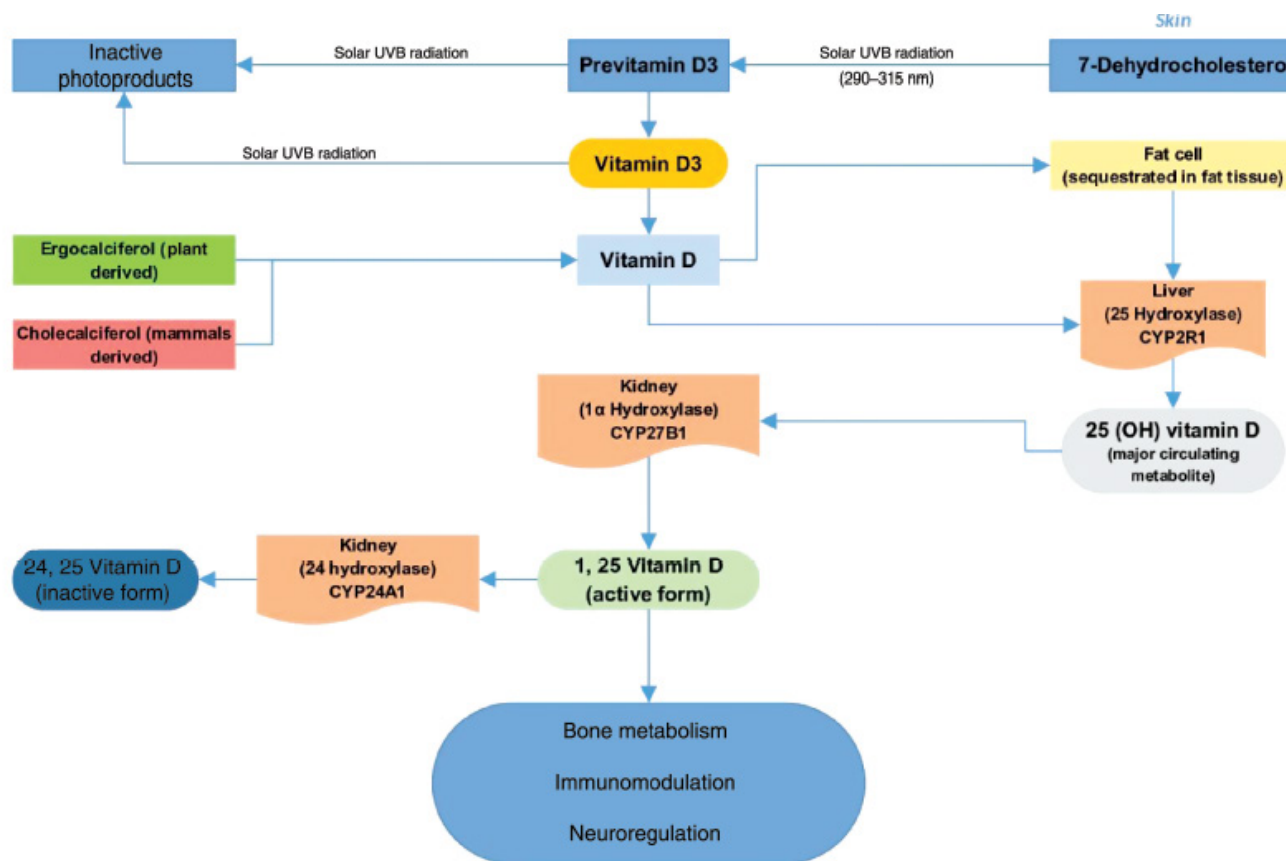
potensi mensintesis metabolit aktif vitamin D, yaitu *1,25-dihydroxyvitamin D*. Sebaliknya, enzim CYP24A1 akan menonaktifkan *1,25-dihydroxyvitamin D*, dikonversi menjadi *24,25-dihydroxyvitamin D*.^{4,5,8,10}

Protein reseptor vitamin D pada otak manusia terdapat di pons, serebelum, talamus, hipotalamus, ganglia basal, hipokampus, sistem olfaktorius dan korteks temporal, orbital dan singulata.¹⁰ Ekskresi reseptor vitamin D meningkat seiring usia gestasi dan bersamaan dengan peningkatan apoptosis dan penurunan aktivitas mitosis di otak. Adanya metabolit vitamin D, aktivitas enzim, dan reseptor vitamin D di otak menunjukkan bahwa vitamin D berperan penting dalam menjaga fungsi otak normal.¹⁰

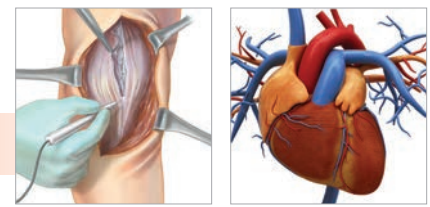
Vitamin D juga berperan penting pada perkembangan otak. *1,25-dihydroxyvitamin D* adalah pemicu kuat *nerve growth factor* (NGF).⁵ Vitamin D mempunyai efek terhadap faktor-faktor neurotropik, yang memodulasi perkembangan dan diferensiasi sel saraf dan glial.⁶ Neurotrofin 3 dan 4 (NT3 dan NT4),

serta *glial cell line-derived neurotrophic factor* (GDNF) diregulasi oleh *1,25-dihydroxyvitamin D*.^{5,6} Neurotrofin 3 secara khusus merupakan neurotrofin yang paling banyak ditemukan selama perkembangan awal dan berperan penting dalam neurogenesis embrionik. Faktor-faktor neurotropik merangsang pertumbuhan sel-sel saraf dan meningkatkan kelangsungan hidup dan diferensiasi populasi neuron sentral dan perifer tertentu.¹¹ Peningkatan laju proliferasi dan mitosis, penurunan kadar NGF dan GDNF, dan kelainan morfologi otak ditemukan pada subjek dengan defisiensi vitamin D.^{5,8}

Kelebihan kalsium bersifat neurotoksik yang menyebabkan peningkatan eksitabilitas neuron karena menyebabkan pelepasan asam amino dan neurotransmitter stimulasi. Selain itu, kelebihan kalsium dapat menyebabkan aktivasi sintesis *nitric oxide* (NO), pembentukan *reactive oxygen species* (ROS), dan aktivasi protease yang menyebabkan kerusakan membran plasma dan mitokondria.^{1,4,5,8} *1,25-dihydroxyvitamin D*₃ juga berperan neuroprotektif dengan mengurangi masuknya



Gambar 1. Metabolisme vitamin D⁸



ion kalsium ke dalam neuron.¹⁴ Vitamin D juga meningkatkan kadar glutathion pada neuron. Bentuk glutathion yang dihasilkan oleh astrosit adalah antioksidan utama yang melawan ROS dan apoptosis. Peningkatan kadar glutathion menunjukkan efek neuroprotektif yang signifikan dengan menetralkan kerusakan oksidatif.^{1,4,210}

Efek neuroprotektif vitamin D dalam sistem saraf pusat dapat ditemukan dari perannya dalam sistem imun. Vitamin D menggunakan efek imunomodulator secara langsung dengan menginfiltrasi makrofag dan mikroglia parenkim.⁴ Penelitian menunjukkan bahwa bentuk aktif vitamin D menekan inflamasi dan mengubah keseimbangan antara penghambat sitokin dan sitokin eksitasi.⁵ Pemberian vitamin D pada mikroglia secara *in vitro* akan menghambat produksi *tumor necrosis factor-α* (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), NO, dan mengatur *gamma glutamyl transpeptidase*, yang merupakan enzim penting dalam jalur glutathion.¹¹ Defisiensi vitamin D akan meningkatkan protein inflamasi di otak, termasuk TNF- α dan IL-6, yang menunjukkan terjadi peningkatan inflamasi di otak.⁵

Epilepsi

Pada tingkat neurokimia, kejang dipertahankan oleh eksitasi berlebihan dan rendahnya inhibisi. Ada 2 jenis neurotransmitter, yaitu neurotransmitter inhibisi (inhibitif terhadap penyaluran aktivitas listrik saraf dalam sinap) yang menimbulkan hiperpolarisasi sehingga sel neuron lebih stabil dan tidak mudah melepaskan listrik, dan neurotransmitter

eksitasi. Neurotransmitter eksitasi antara lain glutamat, aspartat, norepinefrin, dan asetilkolin, sedangkan neurotransmitter inhibisi yang terutama ialah *gamma amino butyric acid* (GABA) dan glisin.^{2,13,14}

Berbagai hipotesis yang dapat menerangkan peran vitamin D dalam patogenesis epilepsi:⁶

1. Vitamin D berperan memodulasi neuromediator dan reseptor di otak melalui reseptor GABA-A
2. Melalui efek metabolisme kalsium. *Calcitriol* berperan dalam meningkatkan kalsium plasma dan menurunkan konsentrasi kalsium di otak, sehingga mengurangi hipereksitabilitas neuron dan kejang
3. Sistem endokrin vitamin D/ reseptor vitamin D. Vitamin D mempengaruhi kejadian kejang dengan aksi pada VDR untuk menginduksi gen tertentu di otak yang akan mengkode sitokin dan enzim neurotransmitter metabolik.

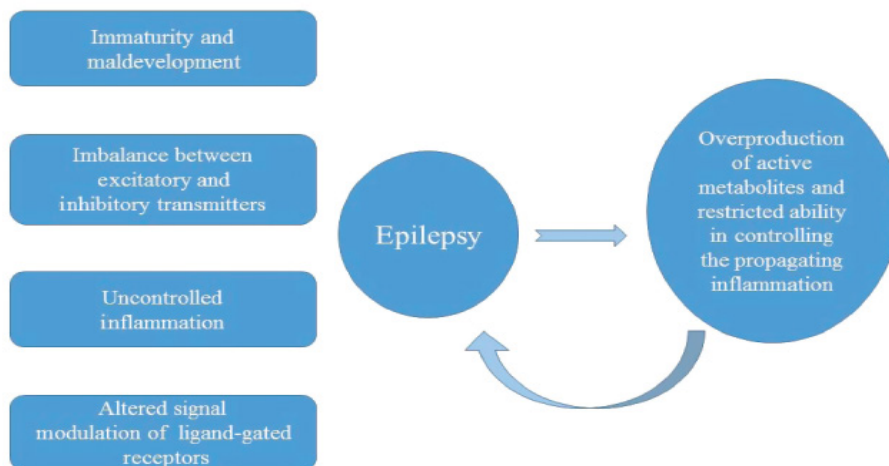
Kerentanan jaringan saraf terhadap kejang dapat dijelaskan melalui prokonvulsan dan antikonvulsan, yaitu kategori rangsangan internal sebagai 2 faktor utama:⁸

1. Faktor-faktor yang secara langsung atau tidak langsung mendepolarisasi membran sel terhadap batas ambang potensial aksi dan/atau penurunan ambang batas dan/atau yang memfasilitasi sinap.
2. Faktor-faktor yang secara langsung atau tidak langsung menghiperpolarisasi membran sel dan/atau meningkatkan ambang batas.

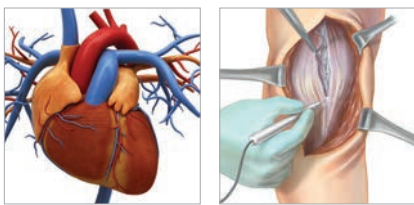
Inflamasi mempunyai peran penting untuk memprovokasi dan mempertahankan kejang.¹¹ Adanya interaksi yang sangat kompleks antara sejumlah besar sitokin, kemokin, dan prostaglandin serta pengaruhnya terhadap reseptor yang berbeda pada epilepsi.⁸ Bentuk aktif vitamin D menunjukkan efek imunomodulator dan secara efektif dapat menekan inflamasi sehingga mempunyai efek antikonvulsan.¹ Dalam sebuah penelitian, pasien anak dengan kejang refrakter diberi 50.000 unit vitamin D2 sekali seminggu dan vitamin B12 200 mg/kg dua kali sehari. Kadar IL- β , IL-6, IL-8, *macrophage inflammatory protein* (MIP)-1 β , *monocyte chemoattractant protein* (MCP)-1 secara signifikan menurun. Lokasi aktivitas epilepsi di temporal kiri dan kanan berkurang setelah pengobatan sehingga dapat menurunkan intensitas kejang.¹⁵ Tingkat keparahan status epileptikus juga dapat diturunkan dengan mengatasi inflamasi.⁸

Mekanisme sel yang mendasari efek modulasi inflamasi terhadap induksi, keparahan, dan durasi kejang masih belum jelas; beberapa petunjuk menghubungkan inflamasi dengan neurotransmitter rangsang dan penghambat. Fungsi GABA dan glutamat sebagai neurotransmitter penting dalam inisiasi kejang.¹³ Glutamat bekerja dengan melekatkan dua jenis reseptor, yaitu reseptor *N-methyl-D-aspartate* (NMDA) dan reseptor non-NMDA.¹⁴ Aktivasi reseptor NMDA memfasilitasi masuknya natrium dan kalsium dan pada kondisi patologis dapat menyebabkan epilepsi.^{13,14}

Efek antikonvulsan vitamin D ada yang melalui mekanisme genomik dan nongenomik. Mekanisme genomik efek antikonvulsan vitamin D didasarkan pada kemampuan vitamin D untuk meregulasi ekspresi gen, yaitu sebuah proses yang dimediasi oleh inti reseptor vitamin D.¹² Melalui mekanisme ini, vitamin D menurunkan ekspresi sitokin prokonvulsan tertentu, seperti IL-1 β dan TNF- α . Sitokin ini dapat meningkatkan kerentanan terhadap kejang dengan beberapa cara. IL-1 β berperan pada fosforilasi subunit NR2B dari reseptor NMDA, yang merupakan reseptor glutamat dan berperan terhadap terjadinya kejang.¹⁶ Sitokin TNF- α bertindak sebagai prokonvulsan karena memulai rekrutmen reseptor AMPA ke membran neuron dan endositosis reseptor GABA $_A$ menjauh dari membran. Ekspresi



Gambar 2. Mekanisme epilepsi ⁸



berlebihan yang diinduksi $\text{TNF-}\alpha$ pada reseptor AMPA dan ekspresi rendah reseptor GABA_A pada membran neuron menghasilkan transmisi sinaptik yang lebih merangsang dengan sedikit sinyal penghambat, sehingga meningkatkan aktivitas epilepsi.⁷

Melalui inti reseptor vitamin D, vitamin D juga dapat meningkatkan ekspresi *anticonvulsant growth factors* *GDNF* dan NT3 .⁶ NT3 menyebabkan efek antikonvulsan dengan menurunkan reseptor TrkA dan TrkC , yang merupakan reseptor untuk meregulasi kekuatan sinaptik. Mekanisme kerja antikonvulsan *GDNF* serupa NT3 , dengan beberapa modulasi transmisi sinaptik.¹⁷ Vitamin D teraktivasi dengan reseptor vitamin D juga mempromosikan ekspresi protein pengikat kalsium (parvalbumin dan calbindin), sehingga menghambat episode epilepsi. Dengan mengikat Ca^{2+} di terminal presinaptik, protein pengikat kalsium ini mencegah pelepasan berlebihan neurotransmitter yang diinduksi Ca^{2+} sehingga melindungi terhadap aktivitas epilepsi.⁵

Mekanisme nongenomik adalah mekanisme antikonvulsan vitamin D yang lebih cepat. Kemampuan vitamin D untuk meningkatkan ambilan kalsium dari usus dapat mengubah konsentrasi Ca^{2+} serum dan otak, sehingga menurunkan rangsang neuron dan mencegah kejang.^{7,13} Selain itu, efek cepat antikonvulsan vitamin D juga karena kemampuannya untuk menstabilkan arus Ca^{2+} dan Cl^- yang melewati membran neuron. Vitamin D mempengaruhi jalur transduksi sinyal nongenomik dan selanjutnya mengubah konduktansi saluran kalsium tipe-L dan saluran klorida, sehingga mempengaruhi rangsangan neuron dan tingkat ambang batas kerentanan terhadap kejang.¹¹

Obat Anti-epilepsi dan Vitamin D

Epilepsi pada anak membutuhkan pengobatan dengan obat anti-epilepsi (OAE) jangka panjang dan sering memerlukan beberapa obat, sehingga efek samping masing-masing OAE harus diperhatikan.¹⁸⁻²⁰ Salah satu efek samping OAE adalah defisiensi vitamin D.¹⁸ Prevalensi defisiensi vitamin D pada anak makin meningkat dan juga makin meningkat pada penderita epilepsi.²⁰

Offerman, dkk.¹⁹ pertama kali melaporkan tingginya prevalensi kadar vitamin D rendah pada pasien epilepsi. Sejak saat itu, banyak penelitian^{1,18,19,20} menilai hubungan vitamin D dan obat anti-kejang pada anak. Faktor yang berperan menyebabkan defisiensi vitamin D pada anak pengguna OAE:^{1,21}

1. Terbatasnya mobilitas dan disabilitas menurunkan sintesis vitamin D karena anak jarang berada di luar rumah
2. Asupan vitamin D dan kalsium tidak cukup
3. Pengobatan lain selain OAE seperti glukokortikoid dosis tinggi.

Penelitian awal pada tahun 1960-an telah menunjukkan bahwa penggunaan OAE berhubungan dengan gangguan kualitas tulang dan peningkatan risiko fraktur.¹ Banyak bukti menunjukkan beberapa OAE menurunkan kadar $25(\text{OH})\text{D}$ dan dihubungkan dengan dampak buruk terhadap tulang dan otot.^{1,7}

Obat antiepilepsi termasuk fenitoin, karbamazepin, fenobarbital, *oxcarbazepin*, dan primidon menurunkan kadar vitamin D, terutama akibat induksi enzim sitokrom P-450 sehingga terjadi peningkatan katabolisme vitamin D dengan meningkatkan perubahan $25(\text{OH})\text{D}$ menjadi metabolit inaktif.⁷ OAE yang paling banyak diteliti adalah fenitoin dan karbamazepin.^{1,7,8} Defisiensi vitamin D lebih sering terjadi pada kelompok pengguna OAE penginduksi enzim dibandingkan OAE bukan penginduksi enzim.²²

Berbagai studi menyebutkan bahwa OAE yang tidak menginduksi enzim seperti asam valproat, lamotrigin, *leviracetam*, dan topiramate tidak menurunkan kadar vitamin D.²² Namun, penelitian Durá-travé, dkk. di Spanyol menunjukkan bahwa penggunaan asam valproat dan *leviracetam* sebagai monoterapi selama 12 bulan menurunkan kadar vitamin D serum secara signifikan. Mekanisme pasti efek OAE bukan penginduksi enzim terhadap vitamin D pada anak epilepsi masih belum jelas.²⁰ Politerapi OAE juga dihubungkan dengan penurunan kadar vitamin D lebih besar dibandingkan OAE sebagai monoterapi.²³

Suplementasi Vitamin D pada Epilepsi

Sampai saat ini, belum ada konsensus kadar serum vitamin D untuk menentukan defisiensi atau insufisiensi.¹⁶ *Endocrine Society Clinical Practice Guideline* menyatakan bahwa defisiensi vitamin D didefinisikan sebagai kadar $25(\text{OH})\text{D} < 20 \text{ ng/mL}$ (50 nmol/L), dan insufisiensi jika kadar $25(\text{OH})\text{D}$ 21-29 ng/mL ($525-725 \text{ nmol/L}$).²³

Screening vitamin D dilakukan pada kelompok individu dengan risiko defisiensi. Pemberian vitamin D dianjurkan pada anak atau dewasa yang memperoleh obat anti-kejang, glukokortikoid, obat anti-jamur seperti ketokonazol, dan pengobatan AIDS.⁸ *American Endocrine Society* juga menyebutkan bahwa pemberian OAE dianggap indikasi pengukuran kadar vitamin D.²³ Secara umum, pemberian vitamin D harus cukup untuk mempertahankan kadar normal $25(\text{OH})\text{D}$ ($\geq 30 \text{ ng/mL}$). Penderita epilepsi anak juga harus mendapat suplemen vitamin D karena berisiko tinggi defisiensi vitamin D.^{8,20}

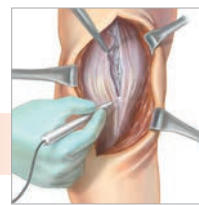
Data klinis efek suplementasi vitamin D pada manusia masih sedikit. Pada tahun 1973, Christiansen, dkk. memberikan vitamin D pada 23 pasien epilepsi; disimpulkan bahwa pemberian vitamin D secara signifikan menurunkan kejadian kejang epilepsi sebesar 30%.²⁴ Holló, dkk. menunjukkan bahwa terapi vitamin D pada epilepsi dapat menurunkan kejadian kejang sebesar 40%.²⁵

RINGKASAN

Vitamin D berperan penting dalam neuroproteksi, perkembangan otak, dan imunomodulasi. Defisiensi vitamin D merupakan faktor risiko penyakit neurologis. Epilepsi sebagai salah satu kelainan neurologis yang paling sering dijumpai pada anak dipengaruhi oleh vitamin D secara patofisiologi dan terapi. Pemberian vitamin D pada epilepsi dapat meningkatkan batas ambang kejang secara signifikan dan mengurangi keparahan kejang. Pemberian vitamin D harus cukup untuk mempertahankan kadar normal $25(\text{OH})\text{D}$ ($\geq 30 \text{ ng/mL}$). Selain itu, anak penderita epilepsi juga harus mendapat suplemen vitamin D karena berisiko tinggi defisiensi vitamin D.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cebeci AN, Ekici B. Epilepsy treatment by sacrificing vitamin D. *Expert Rev Neurother*. 2014;14(5):481-91



2. Stafstrom CE, Rho JM. Neurophysiology of seizures and epilepsy. In: Swaiman KH, Ashwal S, Ferreiro DM, Schor NF, eds. Pediatric neurology "principle and practice". 5th Ed. Inggris; 2012.p.711-26
3. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogact A, Cross H, Elger CE, et al. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55(4):475-82
4. Eyles DW, Burne TH, McGrath JJ. Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. *Front Neuroendocrinol.* 2013;34(1):47-64
5. Groves NJ, McGrath JJ, Burne THJ. Vitamin D as a neurosteroid affecting the developing and adult brain. *Annual review of nutrition* 2014;34:117-41
6. Sonmez FM. The role of the vitamin D in neurology: Interrelationships between headache, epilepsy and vitamin D deficiency. *J Pediatr Neonatal Care.* 2016;4(2): 00132
7. Pendo K, DeGiorgio CM. Vitamin D3 for the treatment of epilepsy: Basic mechanisms, animal models, and clinical trials. *Front Neurol.* 2016;7:218
8. Miratashi Yazdi SA, Abbasi M, Miratashi Yazdi SM. Epilepsy and vitamin D: A comprehensive review of current knowledge. *Rev Neurosci.* 2017;28(2):185-201
9. Bikle D. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol.* 2014;21(3):319-29.
10. Harms LR, Burne TH, Eyles DW, McGrath JJ, Franzcp. Vitamin d and the brain. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(4):657-69.
11. Yeshokumar AK, Saylor D, Komberg MD, Mowry EM. Evidence for the importance of vitamin D status in neurologic conditions. *Curr Treatment Options Neurol.* 2015;17(12): 51
12. Zanatta L, Goulart PB, Goncalves R, Pierozan P, Winkelmann-Duarte EC, Woehl VM, et al. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D(3) mechanism of action: Modulation of L-type calcium channels leading to calcium uptake and intermediate filament phosphorylation in cerebral cortex of young rats. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1823(10):1708-19
13. Kalia LV, Kalia SK, Salter MW. NMDA receptors in clinical neurology: Excitatory times ahead. *Lancet Neurol.* 2008;7(8):742-55.
14. Vyklicky V, Korinek M, Smejkalova T, Balik A, Krausova B, Kaniakova M, et al. Structure, function, and pharmacology of NMDA receptor channels. *Physiol Res.* 2014;63 (Suppl 1):191-203
15. Li XH, Hou XY, Chen R. The roles of vitamin B12 and vitamin D in children with intractable epilepsy. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(1):764-9
16. Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. The role of cytokines in the pathophysiology of epilepsy. *Brain Behav Immun.* 2008;22(6):797-803
17. Kanter-Schlifke I, Georgievskia B, Kirik D, Kokaia M. Seizure suppression by GDNF gene therapy in animal models of epilepsy. *Mol Ther.* 2007;15(6):1106-13
18. He Xin, Jiang P, Zhu W, Xue Y, Li M, Dang R, et al. Effect of antiepileptic therapy on serum 25 (OH) D3 and 24, 25 (OH)2D3 levels in epileptic children. *Ann Nutr Metab.* 2016;68(2):119-27
19. Offermann G, Pinto V, Kruse R. Antiepileptic drugs and vitamin D supplementation. *Epilepsia.* 1979;20(1):3-15.
20. Durá-travé T, Victoriano FG, Chacon MM, Gonzalez PM, Albesa SA, Petri MEY. Vitamin d deficiency in children with epilepsy taking valproate and levetiracetam as monotherapy. *Epilepsy research.* 2018;139:80-4
21. Lee YJ, Park KM, Kim YM, Yeon GM, Nam SO. Longitudinal change of vitamin D status in children with epilepsy on antiepileptic drugs: prevalence and risk factors. *Pediatric neurology.* 2015;52(2):153-9
22. Teagarden DL, Meador JK, Loring DW. Low vitamin D levels are common in patients with epilepsy. *Epilepsy research.* 2014;108(8):1352-6.
23. Holick MF, Binkley NC, Ferrari HAB, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2011;96(7):1911-30
24. Christiansen C, Rødbro, Paul, Sjö O. "Anticonvulsant action" of vitamin D in epileptic patients? A controlled pilot study. *Br Med J.* 1974; 2:5913:258-9
25. Hollo A, Clemens Z, Kamondi, Lakatos P, Szűcs A. Correction of vitamin D deficiency improves seizure control in epilepsy: A pilot study. *Epilepsy & Behavior.* 2012;24(1):131-3.

CPD
for Pharmacist
 kembali hadir di **www.kalbemed.com**
Pelajari, Kerjakan & Dapatkan SKP-nya