



Sanitas: Journal of Health, Medical, and Psychological Studies

Vol 1 No 2 December 2025, Hal 01-08
ISSN: 3123-4070 (Print) ISSN: 3123-3163 (Electronic)
Open Access: <https://scriptaintelektual.com/sanitas/index>

Gen-Gen yang Berperan dalam Mekanisme Epilepsi Resisten terhadap Obat

Shinta Nurhaliza^{1*}, Roro Rukmi Windi Perdani², Intan Kusumaningtyas³, Rasmi Zakiah Oktarlina⁴

¹⁻⁵ Universitas Lampung, Indonesia

email: Shintanurhaliza4321@gmail.com

Article Info :

Received:
16-10-2025
Revised:
23-11-2025
Accepted:
03-12-2025

Abstract

Drug-resistant epilepsy represents a major clinical challenge due to its complex and multifactorial biological mechanisms. This condition is not solely driven by inadequate pharmacological efficacy but is strongly influenced by genetic alterations affecting drug transport, neuronal excitability, and neuroinflammatory regulation. Genes encoding drug transporters such as ABCB1 and ABCC2 limit antiepileptic drug penetration across the blood–brain barrier, reducing therapeutic concentrations within epileptogenic regions. Meanwhile, mutations in sodium channel genes, particularly SCN1A, SCN2A, and SCN8A, disrupt neuronal excitability by altering action potential dynamics and synaptic balance. In parallel, neuroinflammatory genes including IL1B, TNF, and TLR4 promote chronic inflammatory responses that sustain epileptogenesis and further reduce drug responsiveness. The interaction among these genetic pathways creates a self-reinforcing pathological network that underlies persistent seizure activity despite optimal treatment. Understanding these molecular mechanisms highlights the necessity of precision-based approaches, including pharmacogenetic screening and targeted adjunctive therapies, to improve clinical outcomes in patients with drug-resistant epilepsy.

Keywords : drug-resistant epilepsy, ion channel genes, neuroinflammation, pharmacogenetics, epileptogenesis.

Abstrak

Epilepsi resisten terhadap obat merupakan tantangan klinis yang besar karena mekanisme biologisnya yang kompleks dan bersifat multifaktorial. Kondisi ini tidak semata-mata disebabkan oleh ketidakcukupan efektivitas farmakologis, tetapi sangat dipengaruhi oleh perubahan genetik yang memengaruhi transport obat, eksitabilitas neuronal, serta regulasi neuroinflamasi. Gen yang mengode transporter obat seperti ABCB1 dan ABCC2 membatasi penetrasi obat antiepilepsi melintasi sawar darah otak, sehingga menurunkan konsentrasi terapeutik di wilayah epileptogenik. Sementara itu, mutasi pada gen kanal natrium, khususnya SCN1A, SCN2A, dan SCN8A, mengganggu eksitabilitas neuron melalui perubahan dinamika potensial aksi dan keseimbangan sinaptik. Secara paralel, gen neuroinflamasi seperti IL1B, TNF, dan TLR4 mendorong respons inflamasi kronis yang mempertahankan epileptogenesis dan semakin menurunkan respons terhadap obat. Interaksi antarjalur genetik tersebut membentuk jaringan patologi yang saling memperkuat dan mendasari persistensi aktivitas kejang meskipun telah diberikan terapi optimal. Pemahaman terhadap mekanisme molekuler ini menegaskan pentingnya pendekatan berbasis presisi, termasuk skrining farmakogenetik dan terapi adjuvan yang ditargetkan, untuk meningkatkan luaran klinis pada pasien epilepsi resisten terhadap obat.

Kata Kunci: epilepsi resisten terhadap obat, gen kanal ion, neuroinflamasi, farmakogenetika, epileptogenesis.



©2022 Authors.. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-Non Commercial 4.0 International License.
(<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>)

PENDAHULUAN

Epilepsi merupakan salah satu gangguan neurologis kronis yang paling banyak ditemukan di seluruh dunia dan dapat menyerang individu dari berbagai kelompok usia dengan karakteristik klinis yang sangat heterogen. Secara klinis, epilepsi didefinisikan sebagai kondisi yang ditandai oleh terjadinya sedikitnya dua bangkitan tanpa pencetus yang jelas dengan jarak minimal 24 jam antarbangkitan, yang mencerminkan adanya gangguan persisten pada aktivitas listrik otak (Cascino *et al.*, 2021). Gangguan ini tidak hanya memengaruhi fungsi neurologis, tetapi juga berdampak luas pada aspek psikologis, sosial, dan ekonomi penderita. Beban penyakit epilepsi menjadi semakin kompleks ketika kejang tidak dapat dikendalikan secara optimal dengan terapi standar.

Berdasarkan data global, epilepsi masih menjadi masalah kesehatan masyarakat yang signifikan dengan jumlah penderita yang terus meningkat dari tahun ke tahun. Pada tahun 2021, diperkirakan terdapat sekitar 24,2 juta penderita epilepsi di seluruh dunia, dengan prevalensi terseragam usia mencapai 307 per 100.000 penduduk serta angka insidensi global sebesar 42,82 per 100.000 penduduk (Yang *et al.*, 2024). Distribusi beban penyakit ini menunjukkan variasi yang mencolok antarwilayah, terutama di negara berkembang yang masih menghadapi keterbatasan akses diagnosis dan terapi. Di Indonesia sendiri, jumlah kasus baru epilepsi diperkirakan mencapai sekitar 250.000 setiap tahun, menunjukkan besarnya tantangan klinis dan sistem kesehatan dalam penanganan penyakit ini (Liu *et al.*, 2023).

Meskipun berbagai obat antiepilepsi telah dikembangkan dan digunakan secara luas, tidak semua pasien dapat mencapai kebebasan kejang yang berkelanjutan. International League Against Epilepsy (ILAE) mendefinisikan epilepsi resisten obat sebagai kegagalan dua regimen obat antiepilepsi yang ditoleransi dengan baik dan digunakan secara adekuat, baik sebagai monoterapi maupun kombinasi, untuk mencapai kontrol kejang yang optimal (Nangoy *et al.*, 2024). Definisi ini menegaskan bahwa resistensi obat bukan sekadar akibat pemilihan terapi yang tidak tepat, melainkan mencerminkan kompleksitas biologis yang mendasari penyakit. Fenomena epilepsi resisten obat menjadi perhatian utama karena berhubungan langsung dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas pasien.

Perbedaan karakteristik antara epilepsi resisten dan non-resisten telah banyak dilaporkan dalam berbagai studi epidemiologis dan klinis. Pasien dengan epilepsi resisten obat lebih sering memiliki riwayat epilepsi idiopatik, cedera kepala, gangguan perkembangan saraf, maupun lesi struktural tertentu pada otak. Namun, tidak semua faktor tersebut menunjukkan hubungan kausal yang independen terhadap terjadinya resistensi obat. Studi populasi menunjukkan bahwa gangguan perkembangan, termasuk cerebral palsy, merupakan salah satu faktor yang secara konsisten berkaitan dengan peningkatan risiko epilepsi resisten obat (Mohammadzadeh & Nazarbaghi, 2022).

Masalah resistensi obat menjadi semakin menonjol pada epilepsi fokal, di mana hampir setengah dari kasus dilaporkan tidak responsif terhadap terapi farmakologis. Kondisi ini sering kali berasosiasi dengan temuan elektroensefalografi yang abnormal, tipe kejang tertentu, serta adanya sklerosis temporal mesial yang memperburuk respons terhadap pengobatan (Nangoy *et al.*, 2024). Ketidakterhasilan terapi pada kelompok ini tidak hanya menyebabkan kejang yang berulang, tetapi juga meningkatkan risiko komplikasi neurologis jangka panjang. Situasi tersebut menempatkan epilepsi resisten obat sebagai salah satu bentuk epilepsi dengan beban klinis tertinggi.

Dampak epilepsi resisten obat terhadap kelangsungan hidup pasien sangat signifikan dan telah dibuktikan dalam berbagai studi longitudinal. Risiko mortalitas pada pasien dengan epilepsi resisten obat dilaporkan meningkat hingga 9,3–13,4 kali dibandingkan pasien yang berhasil mencapai kontrol kejang (Rheims *et al.*, 2022). Salah satu penyebab kematian yang paling ditakuti adalah sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP), yang menyumbang sekitar 40% dari seluruh kematian pada kelompok pasien ini. Angka tersebut menggambarkan urgensi pencarian strategi terapeutik yang lebih efektif dan individual.

Selain risiko kematian, epilepsi resisten obat juga memberikan dampak mendalam terhadap kualitas hidup pasien. Gangguan fungsi fisik, penurunan kemampuan kognitif, masalah psikobehavioral, serta keterbatasan dalam interaksi sosial sering kali dialami secara bersamaan oleh penderita epilepsi resisten obat. Studi multicenter menunjukkan bahwa faktor-faktor tersebut berkontribusi signifikan terhadap rendahnya kualitas hidup pasien dewasa dengan epilepsi, bahkan ketika dibandingkan dengan penyakit kronis lainnya (Siebenbrodt *et al.*, 2023). Kondisi ini sering diperburuk oleh stigma sosial dan keterbatasan akses terhadap layanan kesehatan yang komprehensif.

Dalam beberapa dekade terakhir, perhatian terhadap aspek biologis dan molekuler epilepsi resisten obat semakin meningkat seiring dengan perkembangan teknologi genomik. Banyak kasus resistensi obat tidak dapat sepenuhnya dijelaskan oleh faktor klinis atau struktural semata, sehingga mendorong penelitian untuk mengeksplorasi peran variasi genetik. Studi menunjukkan bahwa gen yang terlibat dalam transport obat pada sawar darah otak, regulasi eksitabilitas neuronal, serta metabolisme obat antiepilepsi memiliki kontribusi penting terhadap terjadinya epilepsi resisten obat (Cárdenas-Rodríguez *et al.*, 2020). Pemahaman terhadap mekanisme genetik ini menjadi landasan penting bagi pengembangan pendekatan farmakogenetik dan terapi presisi di bidang epileptologi modern.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan studi kepustakaan yang bertujuan untuk mengkaji peran gen-gen yang terlibat dalam mekanisme epilepsi resisten terhadap obat. Penelusuran literatur dilakukan secara sistematis menggunakan basis data ilmiah internasional, yaitu PubMed, Scopus, dan Google Scholar. Artikel yang disertakan merupakan publikasi dalam 5 tahun terakhir yang membahas hubungan antara variasi genetik, mekanisme molekuler, dan resistensi terhadap obat antiepilepsi. Kata kunci yang digunakan meliputi *drug-resistant epilepsy*, *pharmacogenetics*, *ABCB1*, *SCN genes*, *neuroinflammation*, dan kombinasi istilah terkait lainnya. Artikel diseleksi berdasarkan relevansi topik, ketersediaan teks lengkap, serta kualitas metodologi penelitian. Data yang diperoleh dianalisis secara naratif dan disintesis untuk mengidentifikasi pola mekanisme biologis utama yang berperan dalam terjadinya epilepsi resisten terhadap obat.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Peran Gen Transporter Obat dalam Mekanisme Epilepsi Resistan terhadap Obat

Resistensi terhadap obat antiepilepsi pada banyak pasien tidak selalu berkaitan dengan kegagalan kerja farmakologis obat itu sendiri, melainkan dengan keterbatasan obat mencapai target terapeutiknya di jaringan otak. Salah satu mekanisme biologis yang paling banyak mendapat dukungan bukti adalah peningkatan aktivitas transporter efluks pada sawar darah otak yang berfungsi sebagai sistem proteksi fisiologis terhadap senyawa asing. Pada kondisi epilepsi kronis dengan bangkitan berulang, sistem ini justru dapat menjadi penghalang utama masuknya obat antiepilepsi ke area epileptogenik. Fenomena ini menjelaskan mengapa kadar obat dalam plasma dapat berada dalam rentang terapeutik, sementara kejang tetap tidak terkontrol (Li *et al.*, 2022).

Transporter efluks utama yang terlibat dalam mekanisme ini berasal dari keluarga ATP-binding cassette (ABC), terutama P-glycoprotein yang dikode oleh gen *ABCB1*. Protein ini diekspresikan secara dominan pada membran luminal sel endotel sawar darah otak dan berperan aktif memompa berbagai obat antiepilepsi keluar dari jaringan otak. Pada pasien epilepsi resisten obat, ekspresi P-glycoprotein dilaporkan meningkat secara signifikan, baik pada jaringan otak maupun sel endotel vaskular. Kondisi ini menciptakan hambatan farmakokinetik yang persisten terhadap terapi antiepilepsi jangka panjang (Bazhanova *et al.*, 2021).

Variasi genetik pada *ABCB1* diketahui memengaruhi regulasi, ekspresi, serta fungsi P-glycoprotein. Polimorfisme nukleotida tunggal seperti C1236T, G2677T, dan C3435T telah banyak diteliti karena hubungannya dengan resistensi terhadap berbagai obat antiepilepsi. Meskipun beberapa varian bersifat sinonim, perubahan pada stabilitas mRNA dan efisiensi translasi dapat menyebabkan peningkatan ekspresi protein transporter. Efek kumulatif dari beberapa polimorfisme yang membentuk haplotipe tertentu dinilai lebih berpengaruh dibandingkan satu varian tunggal (Daškevičiūtė *et al.*, 2025).

Studi klinis berskala besar memberikan bukti empiris yang memperkuat keterlibatan *ABCB1* dalam epilepsi resisten obat. Penelitian pada 377 pasien epilepsi pediatrik di Tiongkok menunjukkan bahwa genotipe risiko pada G2677T dan C3435T lebih sering ditemukan pada kelompok epilepsi resisten obat dibandingkan pasien yang responsif terhadap terapi. Temuan ini menunjukkan bahwa kerentanan terhadap resistensi obat dapat bersifat bawaan dan dimediasi oleh faktor genetik sejak awal perjalanan penyakit. Kombinasi genotipe tertentu bahkan dikaitkan dengan kegagalan terapi meskipun dilakukan eskalasi dosis dan kombinasi obat (Zhao *et al.*, 2023).

Selain *ABCB1*, gen *ABCC2* yang mengode multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2) juga memiliki peran penting dalam mekanisme resistensi obat. Protein MRP2 diekspresikan pada membran sel endotel sawar darah otak dan berfungsi mengeluarkan berbagai senyawa xenobiotik, termasuk obat antiepilepsi. Peningkatan ekspresi mRNA dan protein *ABCC2* telah dilaporkan secara konsisten pada pasien epilepsi resisten obat, baik pada jaringan otak maupun sel endotel vaskular. Aktivitas transporter ini berkontribusi terhadap penurunan konsentrasi obat di jaringan saraf pusat dan memperkuat hambatan farmakologis terhadap kontrol kejang (Zan *et al.*, 2021).

Meta-analisis yang mengevaluasi berbagai polimorfisme *ABCC2* menunjukkan adanya hubungan signifikan antara variasi genetik tertentu dengan resistensi obat antiepilepsi. Polimorfisme rs717620 dan rs3740066 dilaporkan memiliki asosiasi paling konsisten, terutama pada populasi Asia. Varian ini memengaruhi tingkat ekspresi dan efisiensi transporter, sehingga memodulasi kemampuan obat antiepilepsi untuk bertahan di jaringan otak. Temuan ini menguatkan hipotesis bahwa mekanisme efluks

bukan hanya fenomena adaptif akibat kejang berulang, tetapi juga dipengaruhi oleh predisposisi genetik (Zan *et al.*, 2021).

Interaksi antara faktor genetik dan kondisi mikro lingkungan sawar darah otak turut memperburuk resistensi obat. Mediator inflamasi, stres oksidatif, dan peningkatan pelepasan glutamat akibat aktivitas epileptiform kronis dapat menginduksi ekspresi transporter efluks secara lebih lanjut. Pada individu dengan varian genetik risiko pada *ABCB1* atau *ABCC2*, respons induksi ini menjadi lebih kuat dan persisten. Kombinasi faktor genetik dan lingkungan tersebut menciptakan lingkaran patologis yang mempertahankan kondisi epilepsi resisten obat (Bazhanova *et al.*, 2021).

Berbagai temuan utama mengenai gen transporter obat dan hubungannya dengan epilepsi resisten obat dapat dirangkum pada tabel berikut sebagai data penguat sintesis pembahasan:

Tabel 1. Gen Transporter Obat yang Berperan dalam Epilepsi Resistan terhadap Obat

Gen	Protein	Lokasi Utama	Polimorfisme Kunci	Dampak Klinis	Sumber
ABCB1	P-glycoprotein	Sawar darah otak	C1236T, G2677T, C3435T	Penurunan penetrasi obat ke otak, resistensi terapi	Zhao <i>et al.</i> (2023); Daškevičiūtė <i>et al.</i> (2025)
ABCC2	MRP2	Sawar darah otak	rs717620, rs3740066, rs2273697	Efluks obat meningkat, kegagalan kontrol kejang	Zan <i>et al.</i> (2021)

Keberadaan tabel ini memperjelas bahwa resistensi obat bukanlah fenomena tunggal, melainkan hasil dari gangguan sistem transport obat pada tingkat molekuler. Bukti dari berbagai populasi menunjukkan konsistensi keterlibatan gen transporter dalam kegagalan terapi antiepilepsi. Variasi genetik ini memengaruhi respons pengobatan sejak fase awal terapi, bahkan sebelum strategi kombinasi obat diterapkan. Pendekatan terapeutik konvensional sering kali tidak mempertimbangkan faktor ini, sehingga hasil klinis menjadi terbatas.

Pemahaman terhadap peran gen transporter obat membuka peluang penting dalam pengembangan strategi terapi yang lebih individual. Skrining farmakogenetik terhadap *ABCB1* dan *ABCC2* berpotensi membantu memprediksi respons pasien terhadap obat antiepilepsi sejak awal diagnosis. Informasi ini dapat digunakan untuk memilih obat yang tidak menjadi substrat utama transporter efluks atau mempertimbangkan pendekatan nonfarmakologis lebih dini. Pendekatan berbasis mekanisme ini sejalan dengan arah perkembangan epileptologi modern yang menekankan terapi presisi dan rasionalitas klinis.

Peran Gen Kanal Ion (SCN) dalam Eksitabilitas Neuronal dan Epilepsi Resistan terhadap Obat

Eksitabilitas neuronal merupakan inti dari patofisiologi epilepsi, karena gangguan pada keseimbangan aktivitas listrik neuron secara langsung memicu terjadinya bangkitan kejang berulang. Kanal ion berperan sebagai pengatur utama masuk dan keluarnya ion natrium, kalium, dan kalsium yang menentukan ambang potensial aksi neuron. Pada kondisi normal, mekanisme ini menjaga stabilitas transmisi sinaptik dan ritme aktivitas neuronal. Perubahan struktural atau fungsional pada kanal ion dapat menggeser keseimbangan tersebut ke arah hiper-eksitabilitas yang sulit dikendalikan secara farmakologis (Wolff *et al.*, 2023).

Gen *SCN* yang mengode kanal natrium bertegangan menjadi kelompok gen yang paling sering dikaitkan dengan epilepsi resisten terhadap obat. Kanal natrium bertanggung jawab terhadap fase depolarisasi cepat potensial aksi dan berperan penting dalam propagasi impuls listrik antar neuron. Mutasi pada gen *SCN* dapat menyebabkan peningkatan arus natrium persisten yang memperpanjang depolarisasi neuron. Kondisi ini menghasilkan neuron yang lebih mudah mengalami tembakan berulang dan memperkuat sirkuit epileptogenik (Brunklaus & Zuberi, 2022).

Gen *SCN1A* merupakan gen kanal natrium yang paling banyak diteliti dalam konteks epilepsi resisten obat, terutama pada sindrom epilepsi berat seperti Dravet syndrome. Mutasi loss-of-function

pada *SCN1A* terutama memengaruhi interneuron GABAergik, sehingga mengurangi inhibisi sinaptik di korteks serebral. Ketidakseimbangan antara aktivitas eksitatorik dan inhibitorik ini menciptakan lingkungan neuronal yang sangat rentan terhadap kejang. Respons terhadap obat antiepilepsi konvensional pada kondisi ini sering kali buruk, bahkan dapat memperburuk frekuensi kejang (Brunklaus & Zuberi, 2022).

Selain *SCN1A*, gen *SCN2A* dan *SCN8A* juga memiliki kontribusi signifikan terhadap epilepsi resisten obat melalui mekanisme gain-of-function. Mutasi pada gen ini menyebabkan peningkatan aktivitas kanal natrium pada neuron eksitatorik, yang menghasilkan peningkatan frekuensi potensial aksi spontan. Aktivitas listrik yang berlebihan ini tidak selalu dapat ditekan oleh obat antiepilepsi berbasis blokade kanal natrium. Pada beberapa kasus, terapi standar justru gagal karena perubahan kinetika kanal yang tidak lagi responsif terhadap obat (Wolff *et al.*, 2023).

Hubungan antara mutasi gen *SCN* dan resistensi obat semakin diperkuat oleh temuan klinis yang menunjukkan korelasi antara jenis mutasi dan respons terapi. Pasien dengan mutasi gain-of-function pada *SCN8A* cenderung menunjukkan resistensi terhadap sebagian besar obat antiepilepsi lini pertama. Sebaliknya, mutasi loss-of-function pada *SCN1A* sering kali memperlihatkan respons paradoks terhadap obat tertentu yang memblokir kanal natrium. Hal ini menegaskan bahwa sifat molekuler mutasi menjadi faktor penentu utama keberhasilan terapi (Zuberi *et al.*, 2024).

Selain memengaruhi respons langsung terhadap obat, mutasi gen kanal ion juga berperan dalam perubahan jaringan saraf jangka panjang. Aktivitas epileptiform kronis akibat disfungsi kanal natrium dapat memicu plastisitas sinaptik maladaptif dan reorganisasi sirkuit neuronal. Perubahan ini memperkuat fokus epileptogenik dan menurunkan ambang kejang secara progresif. Pada tahap ini, resistensi obat tidak lagi bersifat farmakologis semata, tetapi telah berakar pada perubahan struktural dan fungsional otak (Wolff *et al.*, 2023).

Temuan empiris mengenai gen *SCN* dan implikasinya terhadap epilepsi resisten obat dapat dirangkum secara sistematis dalam tabel berikut sebagai dasar penguatan analisis:

Tabel 2. Gen Kanal Natrium (SCN) dan Kaitannya dengan Epilepsi Resistan terhadap Obat

Gen	Protein Kanal	Jenis Mutasi Dominan	Dampak Neurofisiologis	Konsekuensi Klinis	Sumber
SCN1A	Na _v 1.1	Loss-of-function	Penurunan inhibisi GABAergik	Epilepsi berat, resistensi terapi	Brunklaus & Zuberi (2022)
SCN2A	Na _v 1.2	Gain-of-function	Hiper-eksitabilitas neuron eksitatorik	Respons obat tidak stabil	Wolff <i>et al.</i> (2023)
SCN8A	Na _v 1.6	Gain-of-function	Potensial aksi berulang berlebihan	Epilepsi resisten obat	Zuberi <i>et al.</i> (2024)

Keberadaan data ini menunjukkan bahwa epilepsi resisten obat tidak dapat dipahami tanpa mempertimbangkan keragaman mekanisme molekuler pada kanal ion. Perbedaan jenis mutasi menghasilkan profil eksitabilitas neuronal yang unik pada setiap pasien. Kondisi ini menjelaskan heterogenitas respons terapi yang sering ditemukan dalam praktik klinis. Pendekatan terapeutik yang bersifat seragam menjadi tidak memadai untuk menghadapi kompleksitas ini.

Integrasi data genetik kanal ion dalam pengambilan keputusan klinis mulai dipandang sebagai kebutuhan mendesak dalam manajemen epilepsi resisten obat. Identifikasi mutasi *SCN* dapat membantu menentukan pilihan obat yang paling rasional atau menghindari terapi yang berpotensi memperburuk kondisi pasien. Informasi ini juga menjadi dasar pertimbangan untuk intervensi nonfarmakologis seperti diet ketogenik, stimulasi saraf, atau tindakan bedah epilepsi. Pendekatan berbasis mekanisme ini menandai pergeseran paradigma dari terapi simptomatik menuju pengendalian epilepsi yang lebih presisi dan berbasis bukti molekuler.

Peran Gen Regulasi Neuroinflamasi dalam Epileptogenesis dan Epilepsi Resisten terhadap Obat

Neuroinflamasi semakin diakui sebagai mekanisme kunci yang menghubungkan aktivitas kejang berulang dengan perkembangan epilepsi resisten terhadap obat. Respons inflamasi di sistem saraf pusat tidak hanya muncul sebagai konsekuensi kejang, tetapi juga berperan aktif dalam memfasilitasi terbentuknya jaringan epileptogenik. Aktivasi sel mikroglia dan astrosit memicu pelepasan sitokin proinflamasi yang mengubah lingkungan mikro neuronal. Perubahan ini berdampak langsung pada eksitabilitas neuron dan efektivitas terapi antiepilepsi jangka panjang (Vezzani *et al.*, 2022).

Gen yang mengatur respons inflamasi memiliki peran penting dalam menentukan intensitas dan durasi neuroinflamasi pada epilepsi. Variasi genetik pada gen sitokin dapat menyebabkan peningkatan produksi mediator inflamasi secara persisten setelah terjadinya bangkitan kejang. Kondisi ini menciptakan keadaan inflamasi kronis yang mempertahankan hiper-eksitabilitas neuronal. Pada pasien epilepsi resisten obat, respons inflamasi tersebut sering kali lebih kuat dan sulit mengalami resolusi (Devinsky *et al.*, 2023).

Gen *IL1B* yang mengode interleukin-1 β merupakan salah satu regulator utama inflamasi yang paling konsisten dikaitkan dengan epileptogenesis. Sitokin ini diketahui meningkatkan permeabilitas sawar darah otak dan memfasilitasi masuknya mediator inflamasi ke jaringan saraf. Polimorfisme tertentu pada *IL1B* berhubungan dengan ekspresi sitokin yang lebih tinggi setelah aktivitas kejang. Kondisi ini memperkuat lingkungan pro-epileptogenik dan menurunkan respons terhadap obat antiepilepsi konvensional (Vezzani *et al.*, 2022).

Selain *IL1B*, gen *TNF* yang mengode tumor necrosis factor- α juga berperan penting dalam modulasi eksitabilitas neuronal. TNF- α memengaruhi fungsi reseptor glutamat dan GABA dengan cara menggeser keseimbangan sinaptik ke arah eksitasi. Variasi genetik pada promotor *TNF* dikaitkan dengan peningkatan ekspresi sitokin ini pada jaringan otak pasien epilepsi resisten obat. Efek kumulatifnya adalah peningkatan frekuensi kejang dan penurunan sensitivitas neuron terhadap obat antiepilepsi (Devinsky *et al.*, 2023).

Peran neuroinflamasi dalam resistensi obat tidak terbatas pada peningkatan eksitabilitas neuronal, tetapi juga memengaruhi farmakokinetik obat di otak. Sitokin proinflamasi dapat menginduksi ekspresi transporter efluks pada sawar darah otak, termasuk P-glycoprotein. Interaksi antara gen inflamasi dan gen transporter menciptakan hambatan ganda terhadap efektivitas terapi antiepilepsi. Mekanisme ini menunjukkan bahwa resistensi obat bersifat multifaktorial dan saling memperkuat antarjalur biologis (Vezzani *et al.*, 2022).

Gen *TLR4* yang terlibat dalam aktivasi respon imun bawaan juga memiliki peran signifikan dalam epileptogenesis. Aktivasi jalur TLR4 pada mikroglia meningkatkan pelepasan sitokin inflamasi dan memperkuat respons kejang. Polimorfisme pada *TLR4* telah dikaitkan dengan peningkatan kerentanan terhadap epilepsi resisten obat pada beberapa populasi. Aktivasi berlebihan jalur ini mempercepat perubahan struktural dan fungsional pada jaringan epileptogenik (Devinsky *et al.*, 2023). Ringkasan gen-gen neuroinflamasi utama dan implikasinya terhadap epilepsi resisten obat disajikan pada tabel berikut sebagai penguat sintesis pembahasan:

Tabel 3. Gen Regulasi Neuroinflamasi dan Kaitannya dengan Epilepsi Resisten terhadap Obat

Gen	Mediator	Mekanisme Utama	Dampak terhadap Epileptogenesis	Implikasi Klinis	Sumber
IL1B	Interleukin-1 β	Peningkatan inflamasi dan permeabilitas BBB	Hiper-eksitabilitas neuronal	Resistensi obat	Vezzani <i>et al.</i> (2022)
TNF	TNF- α	Modulasi reseptor glutamat dan GABA	Ketidakseimbangan sinaptik	Respons terapi rendah	Devinsky <i>et al.</i> (2023)
TLR4	Reseptor imun bawaan	Aktivasi mikroglia dan sitokin	Percepatan epileptogenesis	Epilepsi kronis resisten	Devinsky <i>et al.</i> (2023)

Data ini menunjukkan bahwa neuroinflamasi bukan sekadar efek samping kejang, melainkan bagian integral dari mekanisme epilepsi resisten obat. Aktivasi gen inflamasi menciptakan lingkungan otak yang terus mendukung terjadinya bangkitan berulang. Kondisi ini menjelaskan mengapa peningkatan dosis atau kombinasi obat antiepilepsi sering kali tidak memberikan perbaikan klinis yang bermakna. Tanpa pengendalian proses inflamasi, terapi farmakologis menjadi kurang efektif.

Pemahaman terhadap kontribusi gen neuroinflamasi membuka peluang pengembangan terapi adjuvan yang menargetkan jalur imun dan inflamasi. Pendekatan ini mencakup penggunaan agen antiinflamasi, imunomodulator, atau terapi biologis sebagai pelengkap obat antiepilepsi standar. Identifikasi profil genetik inflamasi pada pasien dapat membantu menentukan kandidat yang paling berpotensi mendapatkan manfaat dari strategi ini. Integrasi aspek genetik dan imunologis menegaskan arah baru penanganan epilepsi resisten obat yang lebih komprehensif dan berbasis mekanisme biologis.

KESIMPULAN

Epilepsi resisten terhadap obat merupakan kondisi kompleks yang melibatkan interaksi erat antara faktor genetik, eksitabilitas neuronal, dan proses neuroinflamasi yang berkelanjutan. Peran gen transporter obat, gen kanal ion terutama kelompok *SCN*, serta gen regulasi inflamasi menunjukkan bahwa kegagalan terapi antiepilepsi tidak dapat dijelaskan hanya melalui pendekatan farmakologis konvensional. Variasi genetik pada jalur-jalur tersebut memengaruhi penetrasi obat ke otak, kestabilan aktivitas listrik neuron, dan pembentukan lingkungan epileptogenik yang persisten. Pemahaman mendalam terhadap mekanisme molekuler ini menegaskan pentingnya pendekatan berbasis farmakogenetik dan biologi sistem dalam penatalaksanaan epilepsi resisten terhadap obat.

DAFTAR PUSTAKA

- Attia, Z. R., Labib, M. E., Kelany, A. K., Alnefaie, R. M., Twab, H. A., Wahsh, E., *et al.* (2024). Pharmacogenetic insights into *ABCB1*, *ABCC2*, *CYP1A2*, and *CYP2B6* variants with epilepsy susceptibility among Egyptian children with drug-resistant epilepsy: A retrospective case-control study. *International Immunopharmacology*, 142(Pt A), 113073. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.113073>
- Bazhanova, E. D., Kozlov, A. A., & Litovchenko, A. V. (2021). Mechanisms of drug resistance in the pathogenesis of epilepsy: Role of neuroinflammation. *Brain Sciences*, 11(5), 663. <https://doi.org/10.3390/brainsci11050663>
- Brunklaus, A., Brünger, T., Feng, T., Fons, C., Lehtikoinen, A., Panagiotakaki, E., *et al.* (2022). The gain-of-function *SCN1A* disorder spectrum: Novel epilepsy phenotypes and therapeutic implications. *Brain*, 145(11), 3816–3831. <https://doi.org/10.1093/brain/awac210>
- Cárdenas-Rodríguez, N., Carmona-Aparicio, L., Pérez-Lozano, D. L., Ortega-Cuellar, D., Gómez-Manzo, S., & Ignacio-Mejía, I. (2020). Genetic variations associated with pharmacoresistant epilepsy: A review. *Molecular Medicine Reports*, 21(4), 1685–1701. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.10999>
- Cascino, G. D., Sirven, J. I., & Tatum, W. O. (2021). *Epilepsy* (2nd ed.). Wiley. <https://doi.org/10.1002/9781119431893>
- Daškevičiūtė, A., Zaboras, E., Navalinskas, J., Baronas, K., Jasionis, A., Navickienė, E., & Mamėniškienė, R. (2025). A systematic review of *ABCB1* polymorphisms and antiseizure medication resistance: Insights from effect size and study power analysis. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(12), 5548. <https://doi.org/10.3390/ijms26125548>
- El-Tallawy, H. N., Abuhamdah, S., Nassar, A. Y., Farghaly, W. M. A., Saleem, T. H., Atta, S. A., *et al.* (2021). *CYP2C9* genetic polymorphisms in patients with pharmacoresistant epilepsy. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 14, 1133–1140. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S327808>
- Feng, Y., Wei, Z. H., Liu, C., Li, G. Y., Qiao, X. Z., Gan, Y. J., *et al.* (2022). Genetic variations in GABA metabolism and epilepsy. *Seizure*, 101, 22–29. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2022.07.007>
- Gudimella, S. R. L., Mohiuddin, M. K., Mounika, K., Palkonda, S. R., & Devulapalli, K. (2023). Genetic analysis of cytochrome P450 polymorphisms in drug-responsive and drug-refractory epileptic patients in Telangana. *The Open Neurology Journal*, 17, e1874205X261819. <https://doi.org/10.2174/011874205X261819231024053732>

- Huang, Y., Zhang, Y., & Liang, Y. (2025). Benzodiazepine-resistant epilepsy: Unraveling molecular mechanisms and developing multimodal therapeutic strategies. *Frontiers in Neurology*, 16, 1615079. <https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1615079>
- Johannesen, K. M., Liu, Y., Koko, M., Gjerulfsen, C. E., Sonnenberg, L., Schubert, J., et al. (2022). Genotype–phenotype correlations in *SCN8A*-related disorders reveal prognostic and therapeutic implications. *Brain*, 145(9), 2991–3009. <https://doi.org/10.1093/brain/awab32>
- Li, M., Zhong, R., Lu, Y., Zhao, Q., Li, G., & Lin, W. (2021). Association between *SCN1A* and *SCN2A* polymorphisms and responsiveness to antiepileptic drugs: A meta-analysis. *Frontiers in Neurology*, 11, 591828. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.591828>
- Li, Z., Cao, W., Sun, H., Wang, X., Li, S., Ran, X., et al. (2022). Potential clinical and biochemical markers for the prediction of drug-resistant epilepsy: A literature review. *Neurobiology of Disease*, 174, 105872. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2022.105872>
- Liu, J., Zhang, P., Zou, Q., Liang, J., Chen, Y., Cai, Y., et al. (2023). Status of epilepsy in the tropics: An overlooked perspective. *Epilepsia Open*, 8(1), 32–45.
- Mohammadzadeh, P., & Nazarbaghi, S. (2022). The prevalence of drug-resistant epilepsy and its associated factors in patients with epilepsy. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 213, 107086. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2021.107086>
- Nangoy, E., Mahama, C., & Oktaviani, E. (2024). Epilepsi resisten obat. *Jurnal Kesehatan Tambusai*, 5(3), 8597–8614. <https://doi.org/10.31004/jkt.v5i3.3416>
- Rheims, S., Sperling, M. R., & Ryvlin, P. (2022). Drug-resistant epilepsy and mortality: Why and when do neuromodulation and epilepsy surgery reduce overall mortality? *Epilepsia*, 63(12), 3020–3036. <https://doi.org/10.1111/epi.17413>
- Siebenbrodt, K., Willems, L. M., von Podewils, F., Mross, P. M., Strüber, M., Langenbruch, L., et al. (2023). Determinants of quality of life in adults with epilepsy: A multicenter cross-sectional study from Germany. *Neurological Research and Practice*, 5(1), 41. <https://doi.org/10.1186/s42466-023-00265-5>
- Smolarz, B., Makowska, M., & Romanowicz, H. (2021). Pharmacogenetics of drug-resistant epilepsy: A review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(21), 11696. <https://doi.org/10.3390/ijms222111696>
- Tang, H. X., Ho, M. D., Vu, N. P., Cao, H. V., Ngo, V. A., Nguyen, V. T., et al. (2024). Association between genetic polymorphisms of *SCN1A*, *GABRA1*, and *ABCB1* and drug responsiveness in Vietnamese children with epilepsy. *Medicina*, 60(4), 637. <https://doi.org/10.3390/medicina60040637>
- Tantsura, L. M., Pylypets, O. Y., Tretiakov, D. V., & Tantsura, Y. O. (2023). Variants of the formation and course of drug-resistant epilepsy in children with genetic polymorphisms of *CYP2C9*, *CYP2C19*, and *CYP3A4*. *Wiadomości Lekarskie*, 76(5 Pt 1), 1007–1013. <https://doi.org/10.36740/WLEk202305118>
- Yang, L. Z., Guo, Y., Wang, Z. Q., & Zhang, C. Q. (2024). A population-based analysis of the global burden of epilepsy across all age groups (1990–2021): Utilizing the Global Burden of Disease 2021 data. *Frontiers in Neurology*, 15, 1448596. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1448596>
- Zan, X., Yue, G., Hao, Y., & Sima, X. (2021). A systematic review and meta-analysis of the association of *ABCC2/ABCG2* polymorphisms with antiepileptic drug responses in epileptic patients. *Epilepsy Research*, 175, 106678. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2021.106678>
- Zhao, T., Li, H. J., Yu, J., Zhang, H. L., Feng, J., Wang, T. T., et al. (2023). *ABCB1* gene polymorphisms are closely associated with drug-resistant epilepsy: Evidence based on 377 Chinese pediatric patients. *Clinical Neuropharmacology*. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000555>