

## REVIEW

### MEKANISME KERJA OBAT ANTI EPILEPSI SECARA BIOMOLEKULER

#### **BIOMOLECULAR MECHANISM OF ANTI EPILEPTIC DRUGS**

*Machlusil Husna\*, Shahdevi Nandar Kurniawan\**

\*Laboratorium Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia

pISSN : 2407-6724 • eISSN : 2442-5001 • <http://dx.doi.org/10.21776/ub.mnj.2018.004.01.7> • MNJ.2018;4(1):38-45  
• Received 9 June 2017 • Reviewed 30 August 2017 • Accepted 20 September 2017

#### ABSTRAK

Terapi epilepsi hampir selalu kronis dan sering menggunakan lebih dari satu obat. Sampai saat ini obat antiepilepsi masih merupakan terapi utama untuk epilepsi. Pemahaman mengenai farmakodinamik dan farmakokinetik obat-obat tersebut akan sangat membantu dalam memilih obat yang tepat serta mengembangkan penelitian untuk mengetahui mekanisme kerja obat lebih lanjut. Mekanisme kerja OAE dapat dikategorikan dalam empat kelompok utama: (1) modulasi *voltage-gated ion channels*, termasuk natrium, kalsium, dan kalium; (2) peningkatan inhibisi GABA melalui efek pada reseptor GABA-A, transporter GAT-1 GABA, atau GABA transaminase; (3) modulasi langsung terhadap pelepasan sinaptik seperti SV2A dan  $\alpha 2\delta$ ; dan (4) inhibisi sinap eksitasi melalui reseptor glutamat ionotropik termasuk reseptor AMPA. OAE bekerja untuk menyeimbangkan proses inhibisi dan eksitasi di dalam otak, sehingga dapat digunakan baik untuk epilepsi maupun berbagai penyakit lain dengan kemiripan patofisiologi dengan epilepsi.

**Kata kunci:** OAE, mekanisme kerja, epilepsi

#### ABSTRACT

*Epilepsy therapy is almost always chronic and often used more than one drug. Currently, antiepileptic drugs are still the mainstay of therapy for epilepsy. An understanding of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of these drugs would be very helpful in choosing the right medication and develop a study to determine the drug's mechanism further. Mechanism of action of AED (anti epileptic drug) can be categorized into four main groups: (1) modulation of voltage-gated ion channels, including sodium, calcium, and potassium; (2) increase in GABA inhibition through an effect on GABA-A receptors, the GAT-1 GABA transporter, or GABA transaminase; (3) direct modulation of the synaptic release of such SV2A and  $\alpha 2\delta$ ; and (4) inhibition of excitatory synapses through ionotropic glutamate receptors including AMPA receptors. AED work to balance the process of inhibition and excitation in the brain, so it can be used both for epilepsy and other diseases with similarities with the pathophysiology of epilepsy.*

**Keywords:** AED, mechanism of action, epilepsy

---

**Korespondensi:** [lucyhusna@gmail.com](mailto:lucyhusna@gmail.com)

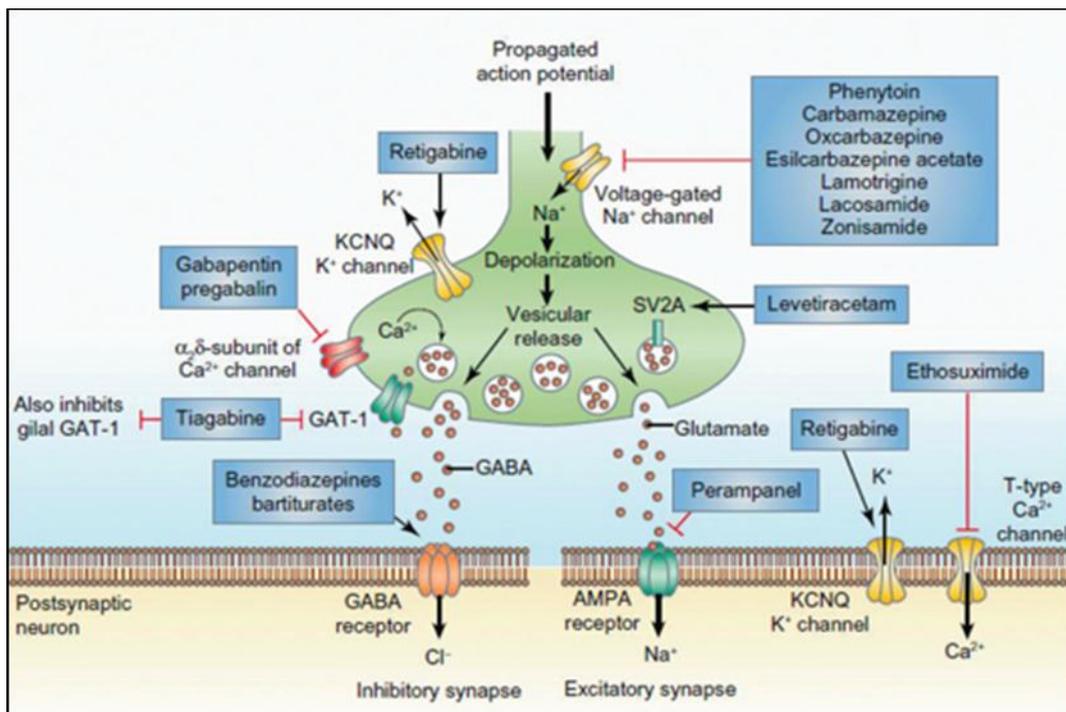
**PENDAHULUAN**

Terapi epilepsi hampir selalu kronis dan sering menggunakan lebih dari satu obat. Sampai saat ini, obat antiepilepsi masih merupakan terapi utama untuk epilepsi. Oleh karena itu, dokter harus mampu memilih obat antiepilepsi (OAE) yang paling tepat dan mengawasi respon pasien terhadap terapi. Pemahaman mengenai farmakodinamik dan farmakokinetik obat-obat tersebut akan sangat membantu dalam memilih obat yang tepat serta mengembangkan penelitian untuk mengetahui mekanisme kerja obat lebih lanjut.<sup>1</sup>

**PEMBAHASAN**

Obat anti epilepsi (OAE) bekerja melawan bangkitan melalui berbagai target seluler, sehingga mampu menghentikan aktivitas hipersinkroni pada sirkuit otak. Mekanisme kerja OAE dapat

dikategorikan dalam empat kelompok utama : (1) modulasi *voltage-gated ion channels*, termasuk natrium, kalsium, dan kalium; (2) peningkatan inhibisi GABA melalui efek pada reseptor GABA-A, transporter GAT-1 GABA, atau GABA transaminase; (3) modulasi langsung terhadap pelepasan sinaptik seperti SV2A dan  $\alpha 2\delta$ ; dan (4) inhibisi sinap eksitasi melalui reseptor glutamat ionotropik termasuk reseptor AMPA. Efek utama adalah modifikasi mekanisme *burst* neuron dan mengurangi sinkronisasi pada neuron. OAE juga menghambat *firing* abnormal pada area lain. Beberapa bangkitan, misalnya bangkitan absans tipikal disebabkan karena sinkronisasi talamokortikal, sehingga OAE yang bekerja menghambat mekanisme tersebut efektif untuk mengobati bangkitan absans tipikal. Kebanyakan target OAE adalah pada kanal natrium, kalium, dan reseptor GABA-A<sup>3,4</sup> Ringkasan mekanisme kerja OAE dapat dilihat pada gambar 1.



**Gambar 1.** Mekanisme kerja OAE. Perampanel memiliki spektrum mekanisme kerja, dengan efek baik pada terminal saraf inhibisi (kiri) maupun eksitasi (kanan). AMPA,  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid; GABA,  $\gamma$ -aminobutyric acid; GAT-1, sodium- and chloride-dependent GABA transporter 1; SV2A, synaptic vesicle glycoprotein 2A<sup>10</sup>

**MEKANISME KERJA PADA VOLTAGE-GATED SODIUM CHANNELS**

Kanal ini berperan penting dalam inisiasi dan propagasi aksi potensial neuron. Depolarisasi neuronal beberapa milivolt dapat disebabkan oleh

aktivasi reseptor glutamat, terutama reseptor AMPA, selanjutnya mengaktifkan kanal natrium sehingga kanal terbuka dan natrium masuk ke dalam sel. Kanal ini hanya terbuka dalam waktu beberapa milidetik, akan memicu depolarisasi sehingga terjadi aksi potensial. Setelah itu kanal

menjadi inaktif, akan tetapi sekitar 1% arus natrium masih berlangsung melalui kanal menyebabkan arus natrium persisten (INaP). INaP akan menurunkan ambang aksi potensial sehingga menyebabkan *burst firing*, yang kemudian menjadi berulang. *Voltage-gated sodium channel* merupakan kompleks protein multimer, terdiri dari subunit  $\alpha$  dan  $\beta$ . Sub unit  $\alpha$  ukurannya lebih besar dan terdiri dari empat sub unit (I-IV), sedangkan subunit  $\beta$  berukuran lebih kecil dan hanya satu. *Ion conducting pore* terdapat dalam subunit  $\alpha$ . Terdapat sembilan *voltage-gated sodium channel*, yaitu  $Na_v$  1.1 sampai dengan  $Na_v$  1.9.  $Na_v$  1.2 banyak terdapat pada neuron otak. Selain itu  $Na_v$  1.1 dan  $Na_v$  1.6 juga ditemukan dalam otak. Mutasi kanal-kanal tersebut berhubungan dengan sejumlah bentuk epilepsi genetik. OAE yang bekerja pada *voltage-gated sodium channel* sering disebut dengan *sodium channel blockers*, bekerja baik pada epilepsi dengan bangkitan fokal maupun umum, yaitu phenytoin, carbamazepin, lamotrigine, oxcarbazepine, dan lacosamide. Kelompok obat ini memiliki karakteristik "*use-dependent*" *blocking action*, artinya lebih poten menghambat aksi potensial frekuensi tinggi yang muncul berturut-turut daripada aksi potensial tunggal atau yang frekuensinya rendah. Mekanisme penghambatannya juga tergantung besar voltase, sehingga lebih poten menghambat aksi potensial seperti yang terjadi pada bangkitan. Obat-obat tersebut juga menghambat pelepasan sejumlah neurotransmitter termasuk glutamat. Ikatan blokade kanal natrium sama dengan ikatan anestesi lokal, yaitu di pori yang dibentuk oleh segmen S6 di domain I, II, dan IV. Afinitas pada tempat ini meningkat saat kanal dalam kondisi inaktif. Bila obat sudah terikat, kanal akan stabil dalam kondisi inaktif, termasuk apabila neuron mengalami depolarisasi dan meletup dengan cepat (*firing*). Lacosamide juga menghambat kanal natrium, akan tetapi tidak menghambat letupan berulang frekuensi tinggi dalam durasi 100 milidetik, tetapi mampu menghambat pada durasi 1-2 detik. Aksi lacosamide yang lambat ini diduga disebabkan oleh mekanisme inaktivasi yang lambat, dimana mekanisme jelasnya belum diketahui<sup>4</sup>

#### **MEKANISME KERJA PADA T-TYPE VOLTAGE-GATED CALCIUM CHANNELS**

*Low voltage-activated (T-type) calcium channels* berperan dalam osilasi talamokortikal intrinsik yang mendasari letupan *spike-wave* yang terjadi

pada bangkitan absans general. Semua tipe kanal kalsium terlibat dalam sirkuit talamokortikal.  $Ca_v$ 3.1 banyak diekspresikan pada neuron talamik relay di dorsal talamus. Kanal ini banyak berperan pada bangkitan absans.  $Ca_v$ 3.2 diekspresikan lebih banyak di neuron retikuler talamik dibanding dengan  $Ca_v$ 3.3. Semua isoform tipe kanal kalsium tipe T diekspresikan di korteks,  $Ca_v$ 3.2 terutama di lamina V. Pada tidur NREM, sirkuit talamokortikal berubah dari letupan tonik menjadi osilasi. Pada epilepsi absans perubahan ini muncul secara acak bahkan saat terjaga. Kanal kalsium tipe T di talamus dan korteks berperan pada abnormalitas sirkuit ini, dengan menimbulkan *spike* ambang rendah sehingga berkembang menjadi *burst firing* dan osilasi. Neuron GABAergik di nukleus retikuler talamik juga berperan besar dalam bangkitan absans, melalui hiperpolarisasi neuron GABAergik dan selanjutnya mengaktifkan kanal kalsium tipe T. Selanjutnya akan timbul *burst firing* dan propagasi letupan *spike-wave* pada sirkuit talamokortikal.<sup>4</sup>

Ethosuximide sangat bermanfaat dalam terapi bangkitan absans. Obat ini menghambat kanal kalsium tipe T di sirkuit talamokortikal. Hambatan ini meningkat saat depolarisasi dan bila kanal kalsium tipe T terinaktivasi. Jadi obat ini memiliki kekhususan pada patologi sirkuit talamokortikal, dimana terjadi depolarisasi neuronal dan inaktivasi kanal kalsium tipe T. Selain itu, obat ini juga memiliki efek InaP dan arus kalium yang teraktivasi oleh kalsium. Beberapa OAE lain juga bekerja pada kanal kalium tipe T seperti zonisamide dan asam valproat.<sup>4,5</sup>

#### **MEKANISME KERJA PADA Kv7 VOLTAGE-GATED POTASSIUM CHANNELS**

Pembukaan kanal kalium akan menyebabkan potensial membran menjadi hiperpolarisasi sehingga akan terjadi repolarisasi setelah depolarisasi, dengan hasil akhirnya adalah penurunan eksitabilitas. Pada tahun 1998, gen-gen pertama untuk epilepsi idiopatik pada manusia pertama kali ditemukan, yaitu KCNQ2 dan KCNQ3, yang mengkode subunit kanal kalium otak,  $K_v$ 7.2 dan  $K_v$ 7.3. Subunit ini homolog dengan kanal kalium jantung  $K_v$ 7.1 yang dikode oleh KCNQ (LQT1). Kanal kalium ini memperantarai *M-current*, yaitu arus kalium yang meningkatkan potensial membran neuron mendekati potensial ambang (*threshold potential*). Kanal  $K_v$ 7 bersama dengan HCN (*hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated potassium channels*) dan  $Kca2/SK$  (*small-conductance calcium-activated potassium*

*channels*) memperantarai *medium after hyperpolarization* untuk mencegah letupan lebih lanjut. Kanal kalium Kv7 berperan dalam adaptasi frekuensi *spike* sehingga dapat dikatakan sebagai “rem” dalam letupan epileptik. Kv 7.2-5 diekspresikan secara eksklusif dalam otak. Ezogabine bermanfaat untuk terapi bangkitan parsial. Obat ini bekerja sebagai modulator positif kanal kalium di otak dan juga pada *M current* yang diperantarai terutama oleh Kv 7.2 dan Kv 7.3. Ezogabine menyebabkan *hyperpolarizing shift* dan perubahan kinetik kanal KCNQ yang menyebabkan pembukaan kanal dan meningkatkan *M-current*. Ezogabine tidak merubah konduktansi kanal Kv7 tunggal. Banyak kanal Kv7 di otak merupakan heteromer Kv7.2/Kv 7.3 yang sensitif terhadap ezogabine. *Binding site* untuk ezogabine pada heteromer Kv7.2/Kv7.3 adalah di tempat yang dibentuk oleh segmen membran S5 dari satu subunit dan segmen membran S6 dari subunit di sebelahnya. Pembukaan kanal akan membuat *pocket* terpapar sehingga ezogabine dapat terikat dan selanjutnya akan menstabilkan konformasi kanal.<sup>4,5</sup>

#### MEKANISME KERJA PADA INHIBISI GABA

GABA merupakan neurotransmiter inhibisi interneuron lokal, bekerja melalui reseptor GABA-A dan GABA-B. Reseptor GABA-A merupakan *ligand-gated chloride channel* tipe *Cys-loop* yang merupakan target dari banyak OAE. Reseptor GABA-B merupakan reseptor heterodimer *G protein-coupled* yang mengaktifasi kanal kalium dan menghambat kanal kalium. GABA-B berbeda baik fungsi dan strukturnya dengan GABA-A, dan bukan merupakan target dari OAE. Jumlah neuron GABA hanya seperlima dari seluruh neuron, akan tetapi kelompok tersebut berperan penting dalam mengontrol *firing rate* dan waktu eksitasi neuron, serta sinkronisasi neuron yang menuju ke arah epileptik.<sup>4,6,7</sup>

#### Modulator Reseptor GABA-A

Benzodiazepine (diazepam, lorazepam, clonazepam, barbiturat/fenobarbital) bekerja pada reseptor GABA-A sebagai modulator allosterik positif. Pada konsentrasi tinggi barbiturat dapat mengaktifasi reseptor GABA-A secara langsung meskipun tidak terdapat GABA. Hal ini tidak dapat dilakukan oleh benzodiazepine. Benzodiazepine spesifik untuk sinap reseptor GABA-A yang mengandung subunit  $\gamma 2$  dan secara alosterik memodulasi reseptor tersebut sehingga

meningkatkan frekuensi pembukaan kanal, dan akhirnya meningkatkan sinap inhibisi. Khusus pada epilepsi absans, benzodiazepine diduga mampu melakukan desinkronisasi osilasi talamokortikal yang menyebabkan *spike wave discharge* melalui sub unit  $\alpha 3$  dari reseptor GABA-A di nukleus retikular talamus. Barbiturat tidak spesifik untuk sub unit tersebut, sehingga tidak berperan aktif dalam terapi epilepsi absans, bahkan mungkin dapat memperburuk bangkitan. Barbiturat juga tidak meningkatkan frekuensi pembukaan kanal klorida yang diinduksi GABA, akan tetapi lebih pada modulasi sistem kanal ion seperti kanal kalsium dan natrium.<sup>4,6</sup>

#### Inhibitor Transporter GABA GAT-1

Setelah GABA selesai bekerja akan mengalami *uptake* ke dalam neuron dan sel glia melalui transporter GABA yang terletak di membran (GAT). Terdapat lima tipe, yaitu *vesicular GAT*, GAT-1, (*betaine-GABA transporter*) BGT-1/GAT-2, GAT-3, dan GAT-4. *Vesicular GAT* berfungsi dalam transpor GABA dalam vesikel sinaptik sebagai persiapan pelepasan eksositosis sinaptik. GAT1 dikode oleh gen SLC6A1, banyak didapatkan pada *forebrain* (termasuk neokorteks dan hipokampus). Protein ini terletak di terminal neuron GABA-ergik dan proses sel glia yang dekat dengan sinaps GABA. Tiagabine merupakan inhibitor GAT-1 neuron dan glia yang sangat spesifik. Inhibisi GAT-1 oleh tiagabine mensupresi translokasi GABA ekstrasel menuju kompartemen intraseluler, sehingga meningkatkan kadar GABA ekstrasel. Secara fungsional, tiagabine memperpanjang respon inhibisi sinap yang diperantarai oleh GABA.<sup>2,4</sup>

#### Inhibitor GABA Transaminase

GABA transaminase (*4-aminobutyrate aminotransferase*) merupakan enzim yang mengkatalisir perubahan GABA dan *2-oxoglutarate* menjadi *succinic semialdehyde* dan glutamat, sebagai metabolit GABA inaktif. Inhibisi GABA transaminase dengan vigabatrin (GABA  $\gamma$ -vinyl) akan menyebabkan peningkatan GABA dalam otak yang bermakna. Vigabatrin tidak meningkatkan atau memperpanjang respon sinaptik yang diperantarai oleh reseptor GABA-A. Vigabatrin meningkatkan arus tonik non sinaptik reseptor GABA-A. Kadar GABA intrasel yang tinggi akan menurunkan transporter GABA sehingga kadar GABA ekstrasel meningkat dan meningkatkan arus tonik reseptor GABA-A. Vigabatrin berperan pada

inhibisi GABA baik sinaptik maupun ekstrasinaptik. Efek perlindungan bangkitan terutama didapat dari inhibisi ekstrasinaptik. Vigabatrin memiliki efek bifasik, yaitu prokonvulsan dan antikonvulsan. Efek prokonvulsan berhubungan dengan supresi neurotransmisi sinap GABAergik, sedangkan efek antikonvulsan disebabkan oleh kelebihan GABA di ruang ekstrasel dan aktivasi reseptor GABA-A ekstrasinaptik. Individu dengan defisiensi GABA transaminase secara genetik mengalami bangkitan refrakter.<sup>2,4</sup>

#### **MEKANISME KERJA PADA SYNAPTIC VESICLE 2A**

*Synaptic vesicle 2A (SV2A)* sebagai target levetiracetam merupakan glikoprotein membran yang terdapat pada *secretory vesicle* neuron dan sel endokrin, serta kemungkinan juga pada sel imun. Mekanisme pastinya belum diketahui, sama halnya dengan fungsi SV2A. Diduga molekul ini berperan dalam *calcium-dependent exocytosis*, pemuatan dan retensi neurotransmitter dalam vesikel sinaptik, pemberian warna dasar vesikel sinaptik (*synaptic vesicle priming*), serta transport konstituen vesikel. SV2A merupakan satu dari tiga protein SV2 homolog, yang masuk dalam superfamili *12-transmembrane domain transporter*, dan yang paling banyak diekspresikan. Meskipun demikian, belum ditemukan fungsi transport dari protein tersebut, meskipun SV2A dapat mengalami konformasi yang sama dengan fungsi transporter. Ikatan dengan levetiracetam tidak menyebabkan perubahan konformasi bermakna pada SV2A. Tampaknya obat ini tidak memiliki efek yang jelas pada SV2A. Pada perekaman irisan jaringan otak, levetiracetam pada aktivasi frekuensi tinggi mampu mengurangi pelepasan neurotransmitter baik eksitasi (glutamat) maupun inhibisi (GABA). Saat ini terdapat varian levetiracetam yaitu brivaracetam yang lebih poten dan lebih cepat mencapai okupansi SV2A dan proteksi bangkitan dibanding levetiracetam.<sup>4,8,9</sup>

#### **MEKANISME KERJA PADA SUB UNIT $\alpha 2\delta$ -1**

Gabapentinoid gabapentin dan pregabalin bekerja dengan mengikat protein  $\alpha 2\delta$ -1, yang merupakan subunit tambahan pada *voltage-gated calcium channels*.  $\alpha 2\delta$ -1 tersebar secara heterogen dalam otak, terutama pada tempat presinap dari neuron eksitatorik (glutamat). Ekspresi yang cukup padat ditemukan pada area yang relevan dengan epilepsi, seperti *excitatory hippocampal mossy fiber*, neokorteks, dan amigdala. Sebaliknya, ekspresi  $\alpha 2\delta$ -1 di talamus minimal, sehingga

gabapentinoid tidak aktif pada epilepsi absans. Terdapat empat subunit  $\alpha 2\delta$ , namun gabapentinoid hanya berikatan dengan  $\alpha 2\delta$ -1 dan  $\alpha 2\delta$ -2, yang memiliki motif RRR yang mengandung arginine yang dibutuhkan untuk berikatan. Perlindungan gabapentinoid terhadap bangkitan hilang apabila terjadi mutasi RRR (RRR menjadi RRA) pada  $\alpha 2\delta$ -1. Delesi  $\alpha 2\delta$ -1 atau  $\alpha 2\delta$ -2 pada tikus berhubungan dengan epilepsi absans atau peningkatan kerentanan terhadap bangkitan. Mekanisme rinci mengenai ikatan gabapentin dan pregabalin pada protein  $\alpha 2\delta$ -1 belum dipahami sepenuhnya. Obat ini juga menghambat pelepasan beberapa neurotransmitter termasuk glutamat, serta dapat menyebabkan internalisasi kanal kalsium. Masih belum jelas apakah mekanisme ini yang menyebabkan efek anti bangkitan.<sup>4,6</sup>

#### **MEKANISME KERJA PADA RESEPTOR AMPA**

Perampanel merupakan antagonis reseptor AMPA non kompetitif yang tidak mempengaruhi respon reseptor NMDA dan kanal ion lain pada konsentrasi terapeutik. AMPA merupakan kanal kation yang bekerja sebagai mediator utama untuk eksitasi sinaptik cepat (dalam waktu milidetik). Kaskade eksitasi dalam jaringan sinap neuron merupakan kunci utama sinkronisasi epileptik, terutama di daerah CA3 hipokamus. Perampanel cukup efisien menghambat bangkitan dalam konsentrasi rendah. Rentang terapi perampanel cukup pendek. Efek samping susunan saraf pusat seperti *dizziness* dan somnolen sering dijumpai terutama pada dosis tinggi.<sup>4,9</sup>

Sinap eksitasi tipe cepat dibangkitkan oleh pelepasan glutamat dari neuron eksitatorik, berdifusi melalui celah sinap, dan berinteraksi dengan reseptor glutamat ionotropik (iGluRs) tipe AMPA dan NMDA dan menimbulkan EPSP. Sumasi EPSP menyebabkan letupan aksi potensial di neuron post sinap. Reseptor AMPA memiliki peran khusus dalam aktivitas epileptik, dimana sinkronisasi epileptik tidak dapat muncul bila reseptor AMPA diblok. Sebaliknya, reseptor kainat yang merupakan iGluRs dan memiliki struktur yang sama dengan reseptor AMPA tidak memiliki peran yang sama dengan reseptor AMPA. Reseptor NMDA berperan dalam aktivitas epileptiform, akan tetapi blokade reseptor NMDA tidak cukup untuk menghentikan lepasan epileptiform. Perampanel baru memiliki sedikit efek pada reseptor NMDA pada konsentrasi 300 kali lipat efeknya pada reseptor AMPA. Blokade reseptor AMPA memiliki

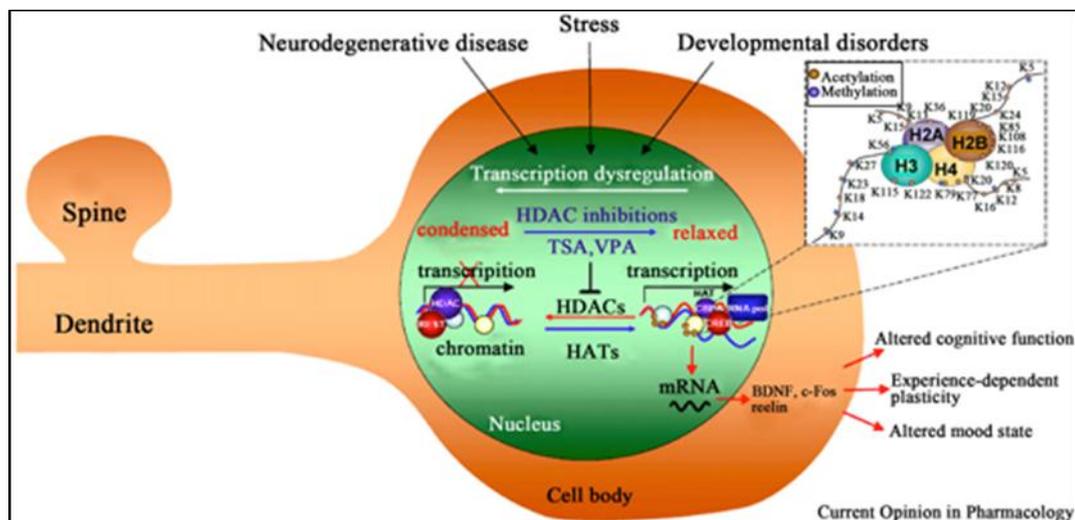
efek antikonvulsan baik secara *in vitro* maupun pada binatang coba.<sup>4,9,10</sup>

## MEKANISME KERJA CAMPURAN/BELUM DIKETAHUI

### Valproate

Valproate memiliki berbagai efek farmakologis, diduga secara bersama-sama dapat menghambat timbulnya bangkitan. Dari sejumlah mekanisme kerjanya, mekanisme yang terkait GABA tampaknya yang paling relevan dengan efek terapi, meskipun obat ini tidak memiliki efek pada sistem GABA secara langsung. Valproate meningkatkan pergantian GABA, yang mungkin berhubungan dengan inhibisi sinaptik atau ekstrasinaptik. Terdapat sedikitnya empat mekanisme utama dalam peningkatan konsentrasi GABA dalam otak : 1) inhibisi degradasi GABA, 2) peningkatan sintesis GABA, 3) penurunan pergantian GABA, dan 4) penurunan *reuptake* GABA. Pada konsentrasi tinggi, valproate mempengaruhi *voltage-gated sodium channels*, akan tetapi hal ini tidak didapatkan pada penelitian dengan menggunakan irisan jaringan otak. Meskipun bermanfaat untuk epilepsi absans, ternyata tidak banyak ditemukan bukti bahwa valproate bekerja pada kanal kalsium tipe T. Studi *in vitro* menunjukkan bahwa

valproate meningkatkan aktivitas *glutamic acid decarboxylase* (GAD) yang meningkatkan sintesis GABA dan menghambat GABA-T, enzim yang mendegradasi GABA. Sama dengan fenitoin dan carbamazepine, valproate menurunkan waktu *recovery voltage-dependent sodium channel* saat dalam kondisi inaktif. Valproate juga bekerja pada jalur sinyal kinase, yaitu aktivasi protein kinase yang penting untuk keselamatan neuron seperti Akt/PKB dan *mitogen-activated protein kinase* (MAPKs), *extracellular signal-regulated kinases 1 & 2* (ERK1/2), serta menghambat *glycogen synthase kinase* (GSK-3 $\beta$ ) dan *protein kinase C* (PKC). Valproate dapat mengatur ekspresi gen melalui inhibisi *histone deacetylase* (HDAC) kelas I dan II, diduga melalui aktivitas *transcription factor activator protein* (AP-1). AP-1 merupakan faktor transkripsi untuk sejumlah fungsi otak yang penting seperti perkembangan, plastisitas, dan neurodegenerasi. Efek lain yaitu efek antiinflamasi, anti apoptosis, serta regulasi diferensiasi *neural progenitor cell* (NPC). Mekanisme kerja valproate tersebut di atas diduga mendasari efek neuroprotektifnya. Mekanisme kerja valproate dapat dilihat pada gambar 2.<sup>3,4,11</sup>



**Gambar 2.** Kemungkinan intervensi HDACs, termasuk asam valproat, pada penyakit neurologis dan psikiatri.<sup>3</sup>

### Felbamate

Felbamat dalam dosis terapi bekerja sebagai modulator positif reseptor GABA-A dan menghambat reseptor NMDA. Peningkatan respon GABA terjadi melalui interaksi dengan reseptor

GABA-A di tempat yang berbeda dengan benzodiazepine. Blokade reseptor NMDA masih belum merupakan strategi untuk terapi epilepsi, karena itu masih belum jelas apakah efek inhibisi

reseptor NMDA merupakan mekanisme kerja utama felbatamate untuk terapi epilepsi.<sup>4</sup>

### Topiramate

Topiramate bekerja pada *voltage-gated sodium channels*, sub tipe reseptor GABA-A, reseptor AMPA/kainate, dan isoenzim anhidrase tipe II dan IV. Topiramate tidak memiliki efek langsung pada kanal ion. Efek topiramate pada kanal natrium muncul pada dosis terapi yang rendah. Topiramate, seperti fenitoin, menghambat INAP pada konsentrasi rendah.<sup>4</sup>

Secara *in vitro*, topiramate mampu menghambat respon jaringan neuron terhadap kainat. Ini menunjukkan bahwa topiramate dapat menjadi antagonis reseptor AMPA atau kainat. Peran topiramate pada *carbonic anhydrase* diduga tidak berperan dalam efikasi klinisnya.<sup>4,6</sup>

### Zonisamide

Terdapat beberapa kesamaan antara topiramate dan zonisamide. Keduanya mengandung sulfur atom dan sama-sama menghambat *carbonic anhydrase*. Zonisamide juga bekerja pada *voltage-dependent sodium channels*. Obat ini tidak bekerja pada reseptor GABA-A. Zonisamide diduga menghambat kanal kalsium tipe T, yang menjelaskan efektivitasnya pada epilepsi absans.<sup>4,7</sup>

### Rufinamide

Rufinamide digunakan sebagai terapi *Lennox-Gastaut syndrome*. Obat ini berinteraksi dengan *voltage-gated sodium channels*, akan tetapi efek interaksi dan mekanisme kerjanya masih belum diketahui.<sup>7</sup>

### Adrenokortikotropin

Mekanisme kerja adrenokortikotropin (ACTH) pada terapi *infantile spasm* tidak diketahui. ACTH menstimulasi sintesis glukokortikoid (kortisol) dan pelapasannya dari zona fasciculata di korteks adrenal. Kortisol dapat menyebabkan efek antiinflamasi atau efek lain di otak yang dapat mempengaruhi *infantile spasm*. Diduga kortisol berinteraksi dengan reseptor steroid yang mempengaruhi *voltage-dependent calcium channel*. Satu mekanisme kerja ACTH adalah stimulasi sintesis neurosteroid. ACTH juga menstimulasi pelepasan *deoxycorticosterone (DOC)* dari zona glomerulosa di korteks adrenal, dimana DOC dirubah menjadi neurosteroid antikonvulsan *tetrahydro DOC* yang bekerja sebagai modulator alosterik reseptor GABA-A. *Tetrahydro-DOC*

diduga berperan dalam kemampuan ACTH dalam terapi *infantile spasm*.<sup>4,12</sup> Mekanisme lain diduga ACTH bersifat menurunkan ekspresi *corticotropin-releasing hormone (CRH)*, dimana CRH ini memiliki efek prokovulsan pada otak yang sedang berkembang.<sup>12</sup>

### SIMPULAN

OAE bekerja pada sejumlah mekanisme molekuler, akan tetapi secara umum obat-obat ini berfungsi mengurangi frekuensi bangkitan dengan berbagai cara. Pada prinsipnya OAE bekerja untuk menyeimbangkan proses inhibisi dan eksitasi di dalam otak, oleh karena itu OAE juga banyak digunakan untuk penyakit dengan gangguan proses yang sama seperti gangguan bipolar, *panic attacks*, agresi, adiksi, *Parkinson's disease*, serta sejumlah *movement disorders*.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Conway JM HT. Antiepilepsy Drugs : Mechanisms of Action and Pharmacokinetics Antiepilepsy Drugs : Mechanisms of Action and Pharmacokinetics. *Epilepsy*. 2012;1(5):1–11.
2. Ben-Menachem E. Mechanism of action of vigabatrin : correcting misperceptions. *Acta Neurol Scand*. 2011;124(192):5–15.
3. Ximenes JCM, Verde ECL, Mazzacoratti MG, Viana GS. Valproic Acid, a Drug with Multiple Molecular Targets Related to Its Potential Neuroprotective Action. *Neuroscience & Medicine*, 2012;3:107-123.
4. Rogawski MA, Cavazos JE.. Mechanisms of Action of Antiepileptic Drugs. Dalam : Wyllie E, Gidal BE, Goodkin HP, Luddenkemper T, Sirven J, editor. *Wyllie's Treatment of Epilepsy : Principles and Practices*. Edisi ke-6. Wolters Kluwer. Philadelphia. 2015. h.522-529.
5. Lason W, Chlebicka M, Rejdak K. Research advances in basic mechanisms of seizures and antiepileptic drug action. *Pharmacological Reports* . 2013;65:787-801.
6. Lee SK. Old versus New: Why Do We Need New Antiepileptic Drugs? *J. Epilepsy Res*. 2014;4(2):39-44.
7. Krasowski MD, McMillin GA. Advances in anti-epileptic drug testing. *Clin Chim Acta*. 2014;436:224–236.
8. Shi J, Anderson D, Lynch BA, Castaigne J, Foerch P, Lebon F. Combining modelling and mutagenesis studies of synaptic vesicle protein 2A to identify a series of residues involved in

- 
- racetam binding. *Biochem. Soc. Trans.* 2011;39:1341–1347.
9. Bialer M, Johannessenb, Levyc RH, Peruccad E, Tomson T, White HS. Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Eleventh Eilat Conference (EILAT XI). *Epilepsy Research.* 2013;103:2-30.
  10. Singh SK, Brashier DBS. Perampanel: New drug for treatment of refractory partial onset seizures. *Muller Journal of Medical Science and Research.* 2014; 5(2):195-199.
  11. Sitges M, Chiu LM, Reed RC. Effects of Levetiracetam, Carbamazepine, Phenytoin, Valproate, Lamotrigine, Oxcarbazepine, Topiramate, Vinpocetine and Sertraline on Presynaptic Hippocampal Na<sup>+</sup> and Ca<sup>2+</sup> Channels Permeability. *Neurochemical research.* 2016;41(4):758-769.
  12. Kurian M, Korff CM. Steroids in Pediatric Epilepsy: Infantile Spasms and Beyond. *Epileptologie.* 2011;28: 15 – 20