



Review Artikel: Target Aksi Obat Antiepilepsi Terhadap Reseptor Kanal Ion Natrium

Munir Alinu Mulki¹, Jekmal Malau^{1*}, Saarah Hamidah Asmara Indratno², Shafira Intan Anggraini², Shinta Puspa Dwiyaniti², Siti Nafisa², Siti Rohmah², Sofianti Hidayat²

¹Dosen Universitas Singaperbangsa Karawang

²Mahasiswa Universitas Singaperbangsa Karawang

Abstract

Received: 12 Desember 2022

Revised: 16 Desember 2022

Accepted: 18 Desember 2022

Ion channels are selective pore complexing proteins. One of the ions that can be passed is sodium ion (Na⁺). Disturbances in the sodium channel (Na⁺) can be caused epilepsy disease. Epilepsy is a neurological condition characterized by recurrent seizures caused by brief disorders of electrical function in the brain. The purpose of this review is to determine the sodium ion channel receptor as a target for the action of antiepileptic drugs. The method used is based on a literature study. A total of 17 journals through the Google Scholar search engine, PubMed, ScienceDirect, and Microbiology Textbook were applied. The result of analysis using the entire reference showed that the mechanism of action of anti-epileptic drugs is specific for inhibition of the Na⁺ which is known that depend on the action potential. Examples of drugs are Phenytoin, Carbamazepine, & Lamotrigine. Phenytoin works by binding and blocking active sodium ion channels to reduce the number of open channels along the axon/cell body so that it will inhibit high-frequency release by slowing channel replacement and blocking continuous sodium currents. In addition, Carbamazepine works by blocking Na⁺ channels, so that there is no influx/entry of Na⁺ into the nerve cells. It will be effect that excessive depolarization does not occur and seizures can be stopped immediately. Another drug, Lamotrigine is similar to Phenytoin and Carbamazepine. The mechanism is voltage-dependent sodium channel conductance, stabilizing the nerve membrane thereby modulating the release of presynaptic excitatory neurotransmitters and inhibiting presynaptic glutamate.

Keywords: *target of action, sodium ion channels, epilepsy, antiepileptic drugs, OAE*

(*) Corresponding Author: Jekmal.malau@fikes.unsika.ac.id

How to Cite: Mukti, M., Malau, J., Indratno, S. H. A., Anggraini, S. I., Dwiyaniti, S. P., Nafisa, S., Rohmah, S., & Hidayat, S. (2023). Review Artikel: Target Aksi Obat Antiepilepsi Terhadap Reseptor Kanal Ion Natrium. *Jurnal Ilmiah Wahana Pendidikan*, 9(2), 701-709. <https://doi.org/10.5281/zenodo.7672710>.

PENDAHULUAN

Kanal ion adalah protein pembentuk pori yang mengatur gradien tegangan melintasi membran plasma (mengontrol potensi sel) yang memungkinkan aliran ion melalui saluran ion. Hal ini pertama kali dihipotesiskan oleh Sadie elektrokimia. Ion-ion (atom yang bermuatan listrik) digerakan oleh kanal ion melewati membran sel yang fungsi untuk beberapa hal seperti pemindahan nyeri, irama denyut jantung, dan pengaturan glukosa darah yang sering kali harus distimulasi untuk membuka (Husna&Kurniawan, 2018). Kanal ion natrium adalah kanal yang selektif untuk ion natrium dan terdapat di banyak sel yang dapat dieksitasi (*excitable cells*), seperti

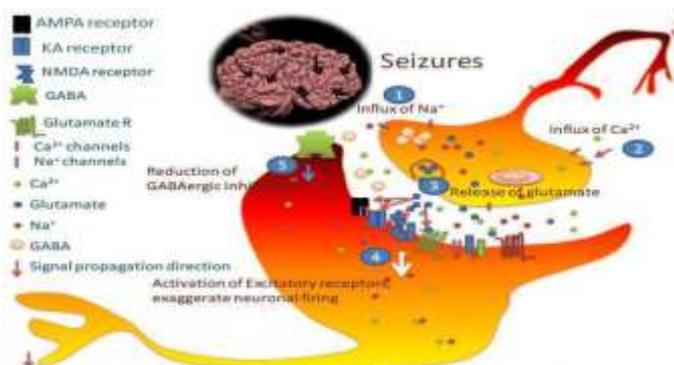


sel saraf, otot, dan neuroendokrin. Kanal ion natrium bertanggung jawab atas inisiasi dan propagasi atau transmisi potensial aksi tertentu (Ikawati, 2018).

Kanal Na memiliki 3 fase perubahan konformasi (pembukaan dan penutupan), yaitu terdiri dari fase istirahat atau deaktivasi, aktivasi, dan inaktivasi. Selama fase istirahat atau deaktivasi, kanal diblokir di sisi dalam sel atau intraseluler oleh gerbang aktivasi (m), yang terbentuk oleh domain III dan IV. Ketika depolarisasi berlangsung, gerbang saluran terbuka, yang biasanya disebut aktivasi (m) saluran Na. Kanal Na yang teraktivasi mengakibatkan peningkatan permeabilitas natrium. Akibatnya, natrium ekstraseluler berdifusi ke dalam sel sepanjang gradien elektro kimianya, dan potensial membran dengan cepat menggapai potensial kesetimbangan natrium ENa (sekitar +70 mV). Kajian kanal ion Na⁺ sangat erat kaitannya dengan penyakit kejang atau yang sering disebut sebagai epilepsi.

Epilepsi merupakan gangguan neurologis yang biasanya ditandai dengan kejang berulang yang diakibatkan oleh gangguan sementara pada fungsi listrik otak. Epilepsi dapat terjadi pada semua usia (Ikawati, 2018). Dari data infografis WHO tahun 2016-2017, di seluruh dunia terdapat lebih dari 50 juta orang yang menderita epilepsi, 80% beberapa ada yang tinggal di negara berpenghasilan rendah dan menengah, dan 75% di antaranya tidak diobati. Secara global, diperkirakan setiap tahunnya terdapat 5 juta orang yang didiagnosis menderita epilepsi. Epilepsi diperkirakan didiagnosis pada 49 per 100.000 orang per tahun di negara maju dan 130 per 100.000 orang di negara berpenghasilan rendah dan menengah per tahun (Shorvon,2012). Obat yang berperan dalam penatalaksanaan epilepsi adalah penghambat saluran Na. Memblokir saluran natrium dapat menyebabkan gangguan transmisi potensial aksi, sehingga mengurangi kejadian kejang. Contoh obat yang merupakan penghambat saluran Na adalah fenitoin, karbamazepin, dan lamotrigin (Colombo, 2013; Sandra J, 2016; Wibowo S,2017; Ikawati, 2018).

Kejang tergantung pada potensi aksi saluran natrium. Mekanisme kejang dimulai dengan depolarisasi ion kalsium. Tegangan yang dihasilkan oleh aktivasi saluran kalsium mengakibatkan pelepasan neurotransmitter glutamat dalam jumlah besar melintasi celah sinaptik. Kenaikan akumulasi glutamat mengaktifkan reseptor NMDA alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate (AMPA), yang mengakibatkan hipereksitasi neuron. Kenaikan glutamat yang tidak terkontrol disertai dengan penurunan GABAergic, yang mengakibatkan defisiensi neurotransmitter penghambat, GABA, yang menyebabkan epilepsi atau kejang (Pathak, Waheed, & Mirza, 2016).



Gambar 1. Mekanisme terjadinya serangan kejang (Pathak, Waheed, & Mirza, 2016)

Informasi mengenai mekanisme target aksi obat pada tingkat molekuler sangat penting dipelajari sebagai dasar dalam evaluasi pemberian obat. Beberapa laporan yang mengkaji terkait farmakologi molekuler obat dan aksinya adalah Irawan et al, 2022; Kusumawardhani et al., 2022; Zakiyah et al., 2022 dan Fransika et al., 2022 yang membahas tentang mekanisme molekuler obat Glibenklamid sebagai anti-diabetes tipe 2, target aksi obat Gefitinib pada kanker paru, mekanisme molekuler NSAID dan target aksi obat terhadap reseptor dopamine. Sehingga pada review ini dilakukan studi literatur mengenai mekanisme molekuler beberapa obat antiepilepsi terhadap reseptor kanal ion Na⁺.

METODE

Metode yang digunakan adalah dengan melakukan pencarian literatur melalui database elektronik penelusuran jurnal ilmiah terpublikasi berupa Google Scholar, ScienceDirect, Textbook Mikrobiologi dan PubMed. Kata kunci yang digunakan adalah “Target aksi”, “Obat antiepilepsi”, “Kanal ion natrium”, “Reseptor kanal ion natrium”, “Epilepsi”, “OAE”, dan “Mekanisme kerja”. Tahapan dalam studi literatur dari seluruh database dilakukan dengan penekanan pada target aksi obat antiepilepsi terhadap reseptor kanal ion natrium. Literatur yang dipakai diseleksi berdasarkan kata kunci, judul serta abstrak yang digunakan untuk menggambarkan kesesuaian kaitannya dengan topik yang akan dibahas serta pengkajian jurnal secara utuh. Pada tingkatan ini, ditinjau kembali artikel yang telah diseleksi yang berpotensi untuk diproses. kemudian, artikel yang telah dipilih tersebut diseleksi kembali agar menghindari timbulnya duplikasi dengan cara meninjau teks artikel secara menyeluruh untuk dimasukkan ke dalam analisis. Artikel yang terpilih yaitu berupa jurnal penelitian, *case report*, *systematic review*, dan *narrative review*.

HASIL

Jurnal	Author	Tahun	Obat Epilepsi	Mekanisme
Politerapi dalam manajemen epilepsi	Wibowo S.	2017	Lamotrigin	Lamotrigin bertindak dengan menghambat arus natrium dengan mengikat selektif ke saluran natrium yang tidak aktif, menekan pelepasan asam amino, dan diduga beraksi sebagai antiglutamat.
The antiepileptic medications carbamazepine and phenytoin inhibit native sodium currents in murine osteoblasts	Sandra J. Petty, Carol J. Milligan, Marian Todaro, dkk.	2016	Karbamazepin	Karbamazepin adalah obat yang targetnya menghambat kanal Ion Na ⁺ , sehingga influks/pemasukan Na ke dalam sel saraf tidak dapat terjadi, menyebabkan tidak adanya depolarisasi yang

				berlebihan dan kejang dapat segera dihentikan.
Phenytoin Inhibits the Persistent Sodium Current in Neocortical Neurons by Modifying Its Inactivation Properties	Colombo, Elisa, dkk	2013	Fenitoin	Fenitoin bekerja dengan berikatan pada kanal ion natrium dan memblokir kanal ion natrium aktif sehingga menghambat arus Na ⁺ sementara (INaT) dan arus Na ⁺ persisten (INaP) yang menyebabkan gangguan epilepsi.

Tabel 1. Review beberapa jurnal mengenai mekanisme OAE

PEMBAHASAN

Mekanisme kerja obat antiepilepsi meliputi penghambatan potensial aksi yang bergantung pada Na⁺ (fenitoin, karbamazepin, lamotrigin, topiramate, zonisamide, lacosamide, rufinamide). Mekanisme lain termasuk penghambatan saluran Ca²⁺ (fenitoin, gabapentin, pregabalin), penurunan aktivitas glutamat (lamotrigine, topiramate, felbamate), peningkatan fungsi reseptor GABA (benzodiazepin, obat barbiturat), peningkatan aksi GABA (asam valproat, gabapentin, tiagabine), dan modulasi pelepasan vesikel sinaptik (levetiracetam dan briracetam). Obat penghambat saluran natrium atau kalsium bekerja dengan menghalangi saluran kalsium atau natrium yang dapat memicu depolarisasi. Dengan menghambat pembukaan kembali (inaktivasi) saluran Na⁺ maka potensial aksi tidak terjadi sehingga kejang berkurang. Selain itu, penghambatan efek saluran Ca²⁺ dan aktivasi ion K⁺ yang tertunda pada potensial aksi menyebabkan peningkatan periode refraktori dan penurunan refraksi (Sills, 2012).

Obat antiepilepsi (OAE) akan diberikan ketika diagnosis dan rangkaian monoterapi epilepsi ditegakkan. Hal ini dimulai dengan monoterapi. Secara umum pemilihan OAE dipilih berdasar pada kondisi klinis pasien dan ketersediaan dari berbagai macam jenis obat yang bisa dipakai. Pada saat ini obat antiepilepsi yang paling banyak digunakan diantaranya yaitu karbamazepin, fenitoin, dan asam valproat, walaupun saat ini tersedia cukup banyak OAE yang relatif baru, seperti levetiracetam, lamotrigin, okskarbazepin, zonisamide, topiramate, dan sebagainya, obat-obat tersebut tetap sering digunakan untuk pengobatan epilepsi.

Target Aksi Fenitoin Terhadap Kanal Ion Natrium

Potensial aksi kanal ion natrium (Nav Channels) terjadi di neuron otak dan penghambatan kanal ion natrium digunakan sebagai terapi epilepsi. Fenitoin (PHT), merupakan obat antiepilepsi spektrum luas untuk pengobatan kejang dengan bergantung terhadap frekuensi dan tegangan. Fenitoin bekerja dengan berikatan dan memblokir kanal ion natrium aktif untuk mengurangi jumlah kanal yang terbuka di sepanjang akson/badan sel sehingga akan menghambat pelepasan tegangan frekuensi tinggi dengan memperlambat penggantian kanal dan memblokir arus natrium yang terus menerus (Qiao et al, 2014).

Efek penghambatan kanal ion natrium dengan menggunakan terapeutik telah banyak diteliti, terutama pada arus Na⁺ sementara (INaT). Secara umum, obat akan berikatan dengan kanal dengan berbagai afinitas tergantung pada keadaan

fungsionalnya dan kemudian menstabilkan keadaan yang diikatnya. Diketahui bahwa afinitas penghambat kanal ion natrium untuk keadaan “istirahat” tertutup rendah, sedangkan afinitas akan jauh lebih tinggi untuk kanal “diaktivasi” (keadaan kanal yang diinduksi oleh depolarisasi atau rentetan potensial aksi). Efek pada kanal ion "istirahat" (pengurangan arus setelah periode yang lama pada potensi hiperpolarisasi) diartikan sebagai blokade melalui lokasi reseptor berafinitas rendah. Sedangkan efek pada kanal yang teraktivasi dikaitkan dengan lokasi reseptor afinitas tinggi. Menurut kerangka kerja reseptor termodulasi, fenitoin akan berikatan dengan kanal ion natrium dalam keadaan tidak aktif dan kinetika lambat pemblokiran INaT dianggap berkaitan dengan pengikatan obat yang lambat secara intrinsik daripada efek selektif pada inaktivasi lambat karena aksi fenitoin berkembang lebih cepat daripada inaktivasi INaT yang lambat (Colombo et al, 2013).

Sebagian kecil arus Na^+ yang bergantung pada tegangan tetrodotoksin (TTX) telah didefinisikan sebagai "persisten" (INaP) karena mengalir setelah INaT mengalami inaktivasi. INaP dapat menginduksi hipereksitabilitas saraf dan/atau kelebihan Na^+ yang menyebabkan degenerasi saraf. Peningkatan INaP telah berimplikasi baik pada epilepsi yang didapat dan mungkin pada epilepsi yang ditentukan secara genetik. Karena perannya dalam mempertahankan pelepasan epilepsi dan depolarisasi membran yang lama, INaP telah berulang kali dievaluasi sebagai target obat antiepilepsi dan neuroprotektif. Colombo, dkk melakukan penelitian terkait aksi fenitoin terhadap INaP dengan merekamnya pada neuron piramidal lapisan V atau lapisan II/III dalam irisan kortikal somatosensori. Hasilnya menunjukkan bahwa fenitoin secara selektif bekerja dalam inaktivasi INaP (Colombo et al, 2013).

Secara teori, efek fenitoin bekerja lebih cepat daripada inaktivasi INaP. Namun, hasil penelitian Colombo dkk menunjukkan bahwa fenitoin menginduksi percepatan fase inaktivasi INaP yang lebih cepat dan lebih lambat. Hal ini konsisten dengan efek langsung fenitoin pada kinetika inaktivasi INaP, tetapi tidak dengan stabilisasi murni dari keadaan tidak aktif yang hanya akan mempercepat fase yang lebih lambat. Dengan demikian, fenitoin dapat mempercepat konstanta laju proses inaktivasi INaP dengan menstabilkan perantara kinetik dalam jalur inaktivasi (Colombo et al, 2013).

Target Aksi Lamotrigin Terhadap Kanal Ion Natrium

Lamotrigin dapat digunakan pada anak-anak maupun dewasa untuk pengobatan epilepsi parsial, general dan absans secara monoterapi maupun dikombinasi. Selain itu, Lamotrigin juga dapat digunakan sebagai terapi pada nyeri neuropatik dan bipolar disorder (Wibowo, 2017). Target aksi Lamotrigin yang tepat tidak sepenuhnya dijelaskan, karena dapat mengerahkan aktivitas seluler yang berkontribusi pada kemanjurannya dalam berbagai kondisi. Meskipun secara kimiawi tidak terkait, aksi Lamotrigin mirip dengan Fenitoin dan Karbamazepin dengan sodium channel blocker, menstabilkan membran saraf sehingga memodulasi pelepasan neurotransmitter eksitasi presinaptik dan menghambat glutamat presinaptik. Lamotrigin bertindak dengan menghambat arus natrium dengan mengikat selektif ke saluran natrium yang tidak aktif, menekan pelepasan asam amino, dan beraksi sebagai antiglutamat. Efek samping pemakaian

Lamotrigin yaitu mengantuk, *dizziness* atau nyeri kepala, pandangan kabur atau diplopia, gangguan keseimbangan, dan ruam kulit (Wibowo, 2017).

Neuron akan menyimpan neurotransmitter rangsang seperti glutamat dan juga menyindir dengan sodium channel blockers yang diaktifkan ketika potensial aksi mencapai terminal saraf rangsang serupa neuron pasca sinaptik dilengkapi dengan reseptor NMDA serta AMP reseptor yang merupakan reseptor untuk glutamat yang bertanggung jawab atas aksi sinaptik cepat. Ketika potensial aksi ini mencapai neuron rangsang, saluran natrium yang terjaga tegangannya diaktifkan sehingga natrium dapat masuk ke terminal baru yang menolak depolarisasi yang mengarah pada pelepasan glutamat yang bekerja pada reseptor NMDA. Reseptor NMDA ini adalah reseptor ionotropik yang memungkinkan Na^+ serta K^+ , sehingga Na^+ dapat masuk ke dalam membran postsinaptik serta K^+ dapat masuk yang menghasilkan depolarisasi neuron postsinaptik. Dengan cara ini glutamat dapat menghasilkan respons rangsang pada saat yang sama melalui neuron penghambat juga dapat mengendalikan neuron postsinaptik pada mediator penghambat yang penting yaitu GABA. GABA dapat bertindak pada reseptor GABA sehingga ketika GABA ini buta terhadap reseptor GABA ini yang juga merupakan reseptor inotropik mereka membuka saluran Cl^- sehingga sekarang Cl^- ini dapat masuk ke dalam membran postsinaptik yang mengakibatkan hiperpolarisasi sehingga dapat mencegah hasil depolarisasi dalam menghambat eksitasi. Dengan cara ini GABA dapat mengontrol respon rangsang. Lamotrigin dapat memblokir voltage-gated sodium channels pada neuron rangsang sehingga dapat menghambat pelepasan glutamat serta obat ini juga dapat mempotensiasi aksi GABA dan reseptor GABA sehingga meningkatkan respon penghambatan dengan cara ini dapat memblokir eksitasi dan meningkatkan penghambatan. Selain itu, penghambatan efek kanal Ca^{2+} dan menunda aktivasi ion K^+ keluar aksi potensial dapat menyebabkan periode refractory menjadi naik dan akhirnya cetusan ulangan turun (Sills et al, 2020).

Target Aksi Obat Karbamazepin Terhadap Kanal Ion Natrium

Kanal Ion Na^+ yang tidak aktif dengan cepat merupakan target molekuler untuk Obat AntiEpilepsi yang paling banyak digunakan, termasuk Karbamazepin sebagai obat lini pertama dalam pengobatan sebagian besar bentuk epilepsi. Karbamazepin digunakan juga dalam neuralgia trigeminal dan depresi bipolar. Karbamazepin merupakan senyawa larut akan lemak yang diabsorpsi secara lambat dan beragam dari saluran pencernaan. Pengabsorpsian karbamazepin dilakukan secara lambat yang menyebabkan turunnya bioavailabilitas dan konsentrasi plasma pun terkendali. Dilaporkan dapat diabsorpsi dengan baik dan bioavailabilitas yang dimiliki sebesar 89% untuk suspensi (Wahyuni et al, 2015). Karbamazepin mampu menekan kepekaan abnormal yang ditimbulkan dari neuron-neuron di sistem saraf dengan cara menghambat proses hiperaktivitas terutama memblokir saluran Kanal Ion Na^+ serta mencegah terjadinya sensitisasi sentral dan peningkatan inhibisi (Qiyaam et al, 2016).

Obat AntiEpilepsi yang paling umum digunakan adalah Karbamazepin (CBZ), yang berinteraksi dominan dengan saluran Kanal Ion Na^+ secara cepat. Karbamazepin adalah obat yang targetnya menghambat kanal Ion Na^+ , sehingga influks atau pemasukan ion Na^+ ke dalam sel saraf tidak dapat terjadi, menyebabkan

tidak adanya depolarisasi yang berlebihan dan kejang dapat segera dihentikan. Karbamazepin mampu menghasilkan blokir saluran Kanal Ion Na^+ yang tergantung terhadap tegangan dan frekuensi. Karbamazepin berikatan dengan saluran yang tidak aktif dengan afinitas yang lebih tinggi daripada saluran dalam keadaan istirahat atau terbuka. Stabilisasi keadaan tidak aktif saluran Kanal Ion Na^+ oleh Karbamazepin dengan cara tergantung tegangan memperlambat pemulihan dari inaktivasi yang akan menggeser kurva inaktivasi kondisi mapan menuju voltase yang lebih negatif, dan mencegah penembakan berulang frekuensi tinggi yang berkelanjutan dari potensial aksi yang ditimbulkan oleh potensi membran yang berkurang (Petty et al, 2016).

Ketika dalam keadaan normal, neuron didepolarisasi menyebabkan kanal ion natrium pun dapat terdepolarisasi. Dengan waktu yang sangat cepat, Kanal Ion Na^+ mengalami perubahan konformasi yang mengubah saluran dari keadaan tertutup menjadi keadaan terbuka yang memungkinkan terjadinya influks Na^+ . Dalam waktu kurang dari satu milidetik, Kanal Ion Na^+ menjadi tidak aktif sehingga menghentikan aliran ion Na^+ . Namun, Kanal Ion Na^+ . harus di depolarisasi kembali sebelum dapat diaktifkan dengan depolarisasi berikutnya. Selama pengeluaran potensial aksi dengan frekuensi tinggi, Kanal Ion Na^+ berputar dengan cepat melalui keadaan tidak aktif sehingga dapat menyebabkan kejang. Obat karbamazepin dapat memblokir kanal ion Na^+ secara selektif ketika kanal dalam keadaan tidak aktif sehingga keadaan menjadi lebih stabil. Ketika Kanal Ion Na^+ diblokir oleh Obat Karbamazepin, maka memungkinkan potensial aksi dengan frekuensi tinggi dapat menurun ke frekuensi rendah dan terjadi proses inavaksi Kanal Ion Na^+ . menjadi membutuhkan waktu yang lama. Dengan demikian, potensial aksi yang terjadi pada kejang dapat dihambat oleh Obat Karbamazepin secara efektif. Namun efek dari penghantaran potensial aksi yang lama dapat menyebabkan berkurangnya transmitter output pada sinapsis yang mampu menyebabkan kejang yang berulang (Qiao et al, 2014).

KESIMPULAN

Kanal ion bersifat selektif, hanya beberapa ion yang bisa melewatinya. Salah satunya yaitu kanal natrium (Na^+). Adanya gangguan pada Kanal natrium (Na^+) dapat menyebabkan epilepsi. Mekanisme aksi obat anti epilepsi meliputi penghambatan potensial aksi yang tergantung pada ion Na^+ . Dengan menghambat pembukaan kembali (inaktivasi) saluran Na^+ , potensial aksi tidak terjadi dan kejang berkurang. Beberapa contoh obat antiepilepsi diantaranya Fenitoin, Lamotrigin, dan Karbamazepin. Fenitoin bekerja dengan berikatan dan memblokir kanal ion natrium aktif untuk mengurangi jumlah kanal yang terbuka di sepanjang akson/badan sel sehingga akan menghambat pelepasan frekuensi tinggi dengan memperlambat penggantian kanal dan memblokir arus natrium yang terus menerus. Karbamazepin adalah obat yang targetnya menghambat kanal Ion Na^+ , sehingga influks/ pemasukan Na^+ kedalam sel saraf tidak dapat terjadi, menyebabkan tidak adanya depolarisasi yang berlebihan dan kejang dapat segera dihentikan. Karbamazepin mampu menghasilkan blokir saluran Kanal Ion Na^+ yang tergantung terhadap tegangan dan frekuensi. Lamotrigin mirip dengan Fenitoin dan Karbamazepin dengan sodium channel blocker, menstabilkan membran saraf

sehingga memodulasi pelepasan neurotransmitter eksitasi presinaptik dan menghambat glutamat presinaptik.

DAFTAR PUSTAKA

- Bagal, S. K., Marron, B. E., Owen, R. M., Storer, R. I., & Swain, N. A. (2015). Voltage gated sodium channels as drug discovery targets. *Channels*, 9(6), 360–366. <https://doi.org/10.1080/19336950.2015.1079674>
- Chaffey, N. (2003). Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. and Walter, P. *Molecular biology of the cell*. 4th edn.
- Colombo, E., Franceschetti, S., Avanzini, G., Mantegazza, M. (2013). Phenytoin Inhibits the Persistent Sodium Current in Neocortical Neurons by Modifying Its Inactivation Properties. *PLOS One*, 8(1), 1-13.
- Fransiska, A. N., Pratama, A. A., Nurayuni, T., Wulanbirru, P., Cordova, D. M., Advaita, C. V., Mulki, M. A., Malau J. (2022). *Jurnal Pendidikan dan Konseling Review : Target Aksi Obat Terhadap Reseptor Dopamin*. 4, 8706–8716.
- Husna, M., & Kurniawan, S. N. (2018). Biomolecular mechanism of anti epileptic drugs. *Malang Neurology Journal*, 4(1), 38-45.
- Ikawati, Z. (2018). *Farmakologi Molekuler: Target Aksi Obat dan Mekanisme Molekulernya*. UGM PRESS.
- Irawan, D.A.H., Ryandha, M.G., Granadha, S., Windari, W., Abbas Z.A., Rahmawati N.D., Mulki MA., Malau, J. (2022). REVIEW: Mekanisme Molekuler Obat Glibenklamid (Obat Anti Diabetes TIPE-2) Sebagai Target Aksi Obat Kanal Ion Kalium. *Jurnal Pendidikan dan Konseling*, 9463-9474.
- Khairani, A. F., & Sejahtera, D. P. (2019). Strategi pengobatan epilepsi : monoterapi dan politerapi. *Universitas Gajah Mada*, 18(3), 115–119. <https://journal.ugm.ac.id/bns/article/view/55017>
- Kusumawardhani, R.A., Yuniar, A., Ariyanto, E.J., Maariz, M.F., Tiwi Ambarati T., Anggun, Y., Mulki, M.A., Malau, J. (2022). Target Aksi Obat Gefatinib Pada Reseptor Tirosin Kinase Terhadap Penyakit Kanker Paru. *Jurnal Pendidikan dan Konseling*, 9017-9023.
- Li, Z. M., Chen, L. X., Hua, L. (2019). Voltage-gated Sodium Channels and Blockers: An Overview and Where Will They Go?. *Current Medical Science*, 39 (6), 863-873.
- Novianae, L., & Sumarno, S. (2020). Ligan SV2A sebagai Terapi Epilepsi. *Jurnal Farmasi Udayana*, 9(1), 01. <https://doi.org/10.24843/jfu.2020.v09.i01.p01>
- Pathak, S., Waheed, A., & Mirza, R. (2016). Epilepsy: A brief review. *PharmaTutor*, 4(9), 21-28.
- Petty, S. J., Milligan, C. J., Todaro, M., Richards, K. L., Kularathna, P. K., Pagel, C. N., French, C. R., Hill-Yardin, E. L., O'Brien, T. J., Wark, J. D., Mackie, E. J., & Petrou, S. (2016). The antiepileptic medications carbamazepine and phenytoin inhibit native sodium currents in murine osteoblasts. *Epilepsia*, 57(9), 1398–1405. <https://doi.org/10.1111/epi.13474>
- Qiao, X., Sun, G., Clare, J. J., Werkman, T. R., & Wadman, W. J. (2014). Properties of human brain sodium channel α -subunits expressed in HEK293 cells and their modulation by carbamazepine, phenytoin and lamotrigine. *British Journal of Pharmacology*, 171(4), 1054–1067. <https://doi.org/10.1111/bph.12534>

- Qiyaam, N., Rahem, A., Maria Pia, D., & Lestiono. (2015). Analisis Efektivitas Biaya (Cost Effectiveness Analysis) Penggunaan Amitryptiline Dibandingkan Carbamazepine pada Pasien Nyeri Neuropatik (Studi Kasus Di Klinik Saraf Rumkital. Dr. Ramelan Surabaya). *Jurnal Pharmascience*, 2(2), 47–55. <http://jps.ppjpu.unlam.ac.id/>
- Shorvon S. D. (2012). The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia*, 52(6), 1052–1057.
- Sills, G. J. (2012). Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Epilepsy*, 295-303.
- Syafii Harahap, H., Indrayana, Y., & Amalia, E. (2017). Pola Pengobatan dan Fungsi Kognitif Pasien Epilepsi di RSJ Mutiara Sukma. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 29(4), 335–340. <https://doi.org/10.21776/ub.jkb.2017.029.04.9>
- Wahyuni, R., Halim, A., & Irawati, Y. S. (2015). Mikroenkapsulasi Karbamazepin Dengan Polimer Hpmc Menggunakan Metoda Emulsifikasi Penguapan Pelarut. *Jurnal Farmasi Higea*, 7(2), 190–207.
- Wibowo, S. (2017). Politerapi dalam Manajemen Epilepsi. *Berkala Ilmu Kedokteran*, 29(4), 207–212.
- Zakiah, W., Putri, S., Wibowo, S., Elyyana, N., & Nur, S. A. Malau J. (2022). Literature Review : Study of Molecular Mechanism Level of NSAID Class Of Drugs As COX-2 Inhibitors. *J Edu health*. 13(02), 572–580.