

Hubungan Rasio GABA/Glutamate pada *Magnetic Resonance Spectroscopy* dengan Gambaran Lesi pada Epilepsi

Rachmi Fauziah Rahayu* , Sulistyani Kusumaningrum, Maryama Aisyah Pribadi

Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi, Indonesia

Email: rachmifr@yahoo.com* , kusumasulis1@gmail.com, aisyah.loveisland@gmail.com

Keywords:

Epilepsy; GABA; Glutamate; Magnetic Resonance Spectroscopy; Brain Lesions; Biomarker.

Abstract

Epilepsy is a chronic neurological disorder characterized by an imbalance between excitatory and inhibitory neurotransmission, particularly involving glutamate and gamma-aminobutyric acid (GABA), which contributes to epileptogenesis and seizure recurrence. Conventional magnetic resonance imaging (MRI) may fail to identify structural abnormalities in some patients, creating a need for additional biomarkers that reflect metabolic changes within epileptogenic brain tissue. This study aimed to analyze the relationship between the GABA/glutamate ratio measured using Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) and brain lesion characteristics in patients with epilepsy. A prospective cross-sectional study was conducted involving 52 epilepsy patients who underwent MRS examination at the Radiology Department of Dr. Moewardi Hospital, Surakarta. Participants were recruited using consecutive sampling. Descriptive statistics, Shapiro-Wilk normality testing, Fisher's Exact Test, and diagnostic accuracy analyses were performed. The results showed that 94.2% of patients had abnormal GABA/glutamate ratios, indicating widespread neurochemical imbalance. No significant association was found between the GABA/glutamate ratio and lesion location ($p = 0.660$) or lesion type ($p = 0.723$). Diagnostic analysis demonstrated high sensitivity (95.0%) but low specificity (10.0%), with a positive predictive value of 81.6% and a negative predictive value of 33.3%. In conclusion, the GABA/glutamate ratio reflects metabolic abnormalities associated with epileptogenesis rather than specific structural lesions and may serve as a complementary biomarker alongside conventional MRI in the clinical evaluation of epilepsy.

Kata Kunci:

Epilepsi; GABA; Glutamat; Magnetic Resonance Spectroscopy; Lesi Otak; Biomarker.

Abstrak

Epilepsi merupakan gangguan neurologis kronis yang ditandai oleh ketidakseimbangan neurotransmitter eksitatori dan inhibitor, terutama glutamat dan *gamma-aminobutyric acid* (GABA), yang berperan dalam proses *epileptogenesis* dan kekambuhan kejang. Pemeriksaan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) konvensional belum selalu mampu mendeteksi seluruh lesi struktural sehingga diperlukan biomarker tambahan yang dapat menggambarkan perubahan metabolik jaringan otak epileptogenik. Penelitian ini bertujuan menganalisis hubungan antara rasio GABA/glutamat yang diukur menggunakan *Magnetic Resonance Spectroscopy* (MRS) dengan gambaran lesi pada pasien epilepsi. Penelitian menggunakan desain *cross-sectional* prospektif terhadap 52 pasien epilepsi yang menjalani pemeriksaan MRS di Instalasi Radiologi RSUD Dr. Moewardi Surakarta dengan teknik *consecutive sampling*. Analisis data meliputi statistik deskriptif, uji normalitas Shapiro-Wilk, uji Fisher's Exact, serta analisis akurasi diagnostik. Hasil penelitian menunjukkan bahwa 94,2% pasien memiliki rasio GABA/glutamat

yang tidak normal, mencerminkan adanya ketidakseimbangan neurokimia yang dominan. Tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara rasio GABA/glutamat dengan lokasi lesi ($p = 0,660$) maupun jenis lesi ($p = 0,723$). Analisis diagnostik menunjukkan sensitivitas sebesar 95,0%, spesifisitas 10,0%, nilai prediksi positif 81,6%, dan nilai prediksi negatif 33,3%. Disimpulkan bahwa rasio GABA/glutamat lebih merefleksikan aktivitas metabolik epileptogenik dibandingkan karakteristik lesi struktural serta berpotensi menjadi biomarker pelengkap MRI dalam evaluasi klinis pasien epilepsi.

PENDAHULUAN

Epilepsi merupakan gangguan neurologis kronis yang memengaruhi 0,5-2% populasi, dengan 30-40% kasus menunjukkan resistensi terhadap terapi antiepilepsi. Patofisiologinya melibatkan ketidakseimbangan neurotransmitter eksitatori (Glutamat) dan inhibitori (GABA), yang berperan dalam *hipereksitabilitas neuronal* dan *epileptogenesis*. Studi menunjukkan peningkatan kadar glutamat ekstraseluler hingga 150% di area epileptogenik serta penurunan konsentrasi GABA kortikal pada pasien epilepsi refrakter, yang berkorelasi dengan frekuensi kejang dan progresivitas lesi. Beberapa studi melaporkan penurunan rasio GABA/Glutamat pada pasien dengan epilepsi refrakter, mengindikasikan peran penting ketidakseimbangan neurotransmitter dalam patogenesis epilepsi yang sulit diobati (Mastrangelo, 2021).

Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) menawarkan pendekatan non-invasif untuk mengukur konsentrasi metabolit otak, termasuk neurotransmitter seperti GABA dan glutamat. Teknik ini memanfaatkan sifat magnetik inti atom untuk menghasilkan spektrum yang mencerminkan komposisi kimia jaringan. Dalam konteks epilepsy, MRS dapat membantu mengidentifikasi area epileptogenik dengan mengukur perubahan konsentrasi GABA dan glutamat, yang mencerminkan ketidakseimbangan eksitasi dan inhibisi neuronal (Duncan, 2019; Savic, 2020).

Gambaran lesi pada epilepsi dapat bervariasi jenis lesi dan lokasi mencerminkan berbagai etiologi seperti displasia kortikal, tumor, dan malformasi vaskular. Identifikasi gambaran lesi sangat penting untuk diagnosis dan perencanaan terapi epilepsi, terutama dalam kasus yang resisten terhadap obat-obatan. Hubungan antara rasio GABA/Glutamat dan gambaran lesi dapat memberikan wawasan lebih lanjut tentang mekanisme patofisiologis yang mendasari epilepsi (Wijaya et al., 2020).

Urgensi penelitian ini terletak pada potensi rasio GABA/Glutamat sebagai biomarker non-invasif untuk meningkatkan akurasi diagnostik lesi fokal yang tidak terdeteksi MRI konvensional, memandu terapi personalisasi berdasarkan profil neurokimia spesifik pasien, dan mengurangi risiko progresivitas epilepsi melalui intervensi dini yang ditargetkan. Dengan memahami hubungan antara rasio GABA/Glutamat dan gambaran lesi, maka dapat mengembangkan strategi terapeutik yang lebih efektif dan personal untuk pasien epilepsi.

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan kuantitatif antara rasio GABA/Glutamat yang diukur melalui MRS dengan gambaran lesi pada epilepsy. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi signifikan terhadap pemahaman patofisiologi epilepsi dan mengembangkan pendekatan diagnostik dan terapeutik yang lebih efektif. Rumusan Masalah: Apakah terdapat hubungan yang signifikan antara rasio GABA/Glutamate *Magnetic Resonance Spectroscopy* dengan gambaran lesi pada Epilepsi?

Tujuan Penelitian ini adalah Menganalisis hubungan antara rasio GABA/Glutamat yang diukur melalui spektroskopi MRI dengan gambaran lesi pada epilepsi. Penelitian ini diharapkan memberikan manfaat baik secara teoritis maupun praktis dalam penanganan epilepsi. Manfaat Teoritis: Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi pada pemahaman patofisiologi epilepsi, khususnya mengenai peran ketidakseimbangan neurotransmitter GABA dan glutamat dalam pembentukan dan perkembangan lesi. Hasil penelitian dapat memperkaya teori tentang mekanisme epileptogenesis dan interaksi antara lesi struktural dan aktivitas neuronal abnormal. Peningkatan Akurasi Diagnostik: Penelitian ini berpotensi meningkatkan akurasi diagnostik gambaran lesi pada epilepsi, terutama pada kasus-kasus di mana MRI konvensional tidak dapat mendeteksi lesi dengan jelas. Terapi Personalisasi: Hasil penelitian dapat memandu terapi personalisasi berdasarkan profil neurokimia spesifik pasien. Intervensi Dini: Penelitian ini dapat membantu mengurangi risiko progresivitas epilepsi melalui intervensi dini yang ditargetkan

METODE PENELITIAN

Jenis Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain *cross-sectional* prospektif. Desain ini dipilih untuk mengevaluasi hubungan antara rasio GABA/Glutamat yang diukur melalui MRS dan gambaran lesi pada pasien epilepsi pada satu titik waktu. Pendekatan *cross-sectional* memungkinkan pengumpulan data secara simultan dari subjek yang telah didiagnosis, memberikan gambaran yang lebih jelas mengenai hubungan antara variabel yang diteliti. Pendekatan prospektif digunakan dalam merekrut dan mengumpulkan data dari subjek penelitian untuk memastikan validitas dan reliabilitas data yang diperoleh. Penelitian dilakukan di bagian Radiologi RSUD Dr. Moewardi Surakarta, dalam jangka waktu 5 bulan yang dimulai dari Juli 2025 – November 2025.

Subyek Penelitian

1. Populasi Target

Populasi target pada penelitian ini terdiri atas seluruh pasien epilepsi yang menjalani pemeriksaan MRS.

2. Sampel penelitian

Sampel penelitian ini terdiri atas seluruh pasien epilepsi yang telah menjalani pemeriksaan MRS di Radiologi RSUD Dr Moewardi pada Bulan Juli – November 2025) yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dengan jumlah minimal sesuai yang telah ditentukan dengan teknik penghitungan sampel dan dipilih melalui metode pengambilan sampel yang telah disepakati.

3. Teknik pengambilan sampel

Pengambilan sampel dilakukan secara consecutive sampling, yaitu semua pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi selama periode pengumpulan data akan diikutsertakan dalam penelitian sampai jumlah sampel terpenuhi.

a. Kriteria Inklusi

- 1) Diagnosis epilepsi ditegakkan oleh dokter spesialis neurologi
- 2) Bersedia menandatangani informed consent.

b. Kriteria Eksklusi

- 1) Memiliki gangguan neurologis lain selain epilepsi (misalnya, cerebral palsy, tumor otak).
- 2) Riwayat trauma kepala berat.
- 3) Kontraindikasi terhadap MRI (misalnya, implan logam).

4. Besar Sampel

Metode perhitungan sampel minimum yang digunakan pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

$$n = \left[\frac{Z\alpha + Z\beta}{0,5 \ln \left[\frac{1+r}{1-r} \right]} \right]^2 + 3$$

Keterangan:

n = Besar Sampel

$Z\alpha$ = Deviat baku alfa = 1,96

$Z\beta$ = Deviat baku beta = 0.842

R = Korelasi minimal yang dianggap bermakna = 0,49

Nilai $Z\alpha$ dan $Z\beta$ berasal dari standar deviasi nilai p 0,05 yang merupakan batas nilai p yang digunakan untuk signifikansi (Lacort, 2014). Nilai r berasal dari batas atas koefisien korelasi dengan kekuatan menengah (0,30- 0,49) penggunaan batas minimal ini bertujuan agar hasil penelitian memiliki hasil dengan korelasi berkekuatan tinggi ($0,50 < r < 1$) (Mukaka, 2012).

Sehingga menghasilkan penghitungan sebagai berikut:

$$n = 30 \quad n = \left[\frac{1,96 + 0,842}{0,5 \ln \left[\frac{1+0,49}{1-0,49} \right]} \right]^2 + 3$$

Besar sampel yang dibutuhkan adalah 30 subjek. Perhitungan besar sampel didasarkan pada pertimbangan statistik yang cukup dalam mendeteksi hubungan antara rasio GABA/Glutamat dan gambaran lesi fokal. Selama jangka waktu 5 bulan yaitu bulan Juli – November 2025 didapatkan 52 kasus epilepsi yang dilakukan MRS.

Prosedur Penelitian

1. Alat dan Bahan

Alat dan bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah proposal penelitian, izin penelitian, rekam medis dan hasil pemeriksaan pasien, Microsoft excel dan SPSS 22.0 untuk pencatatan dan pengolahan data.

2. Langkah Kerja

- a. Penyusunan proposal penelitian
- b. Pengajuan izin penggunaan rekam medis pasien anak dengan epilepsi yang telah menjalani pemeriksaan dan perawatan di RSUD Dr. Moewardi Surakarta
- c. Pengambilan sampel sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi menggunakan metode consecutive sampling.
- d. Pengambilan data hasil pemeriksaan spektroskopi MRI
- e. Identifikasi pencatatan dan penginputan data subjek. Data meliputi nama, jenis kelamin, usia, diagnosis, hasil pemeriksaan.
- f. Selanjutnya dilakukan penilaian gambaran spektroskopi MRI pada pasien dengan epilepsi.

- g. Pengelompokan untuk mendapatkan karakteristik subjek dilanjutkan dengan analisis data untuk mencari hubungan antara variabel bebas dan terikat
- h. Pembuatan laporan penelitian

Analisis Data

1. Analisis Univariat

Analisis univariat dalam penelitian ini akan dilakukan untuk mendeskripsikan karakteristik masing-masing variabel penelitian. Variabel kategorik seperti jenis lesi dan lokasi anatomi akan disajikan dalam bentuk distribusi frekuensi dan persentase, sementara variabel numerik seperti rasio GABA/Glutamat, usia subjek, dan durasi epilepsi akan dideskripsikan menggunakan mean, standar deviasi, median, nilai minimum, dan nilai maksimum untuk memberikan gambaran yang komprehensif mengenai karakteristik sampel penelitian.

2. Analisis Bivariat

Analisis bivariat akan dilakukan untuk menganalisis hubungan antara dua variabel. Korelasi Pearson atau Spearman akan digunakan untuk menganalisis hubungan antara rasio GABA/Glutamat untuk melihat hubungan linier antara variabel-variabel tersebut. Uji T independen atau ANOVA akan digunakan untuk membandingkan rasio GABA/Glutamat antar kelompok yang berbeda berdasarkan variabel kategorik seperti jenis lesi dan lokasi anatomi, sehingga dapat diketahui apakah terdapat perbedaan signifikan dalam rasio GABA/Glutamat antara kelompok-kelompok tersebut.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Distribusi Sampel Penelitian

1. Rasio GABA/Glutamat

Selama jangka waktu penelitian 5 bulan yang dimulai dari Juli 2025 – November 2025, terdapat 52 pasien yang menjalani pemeriksaan MRS. Rasio GABA/Glutamat dikelompokkan berdasarkan kategori nilai normal (0,63–0,67) dan tidak normal. Terdapat 3 pasien (5,8%) yang memiliki rasio dalam batas normal. Sebaliknya, terdapat 49 pasien (94,2%) menunjukkan nilai rasio yang berada di luar rentang normal atau dikategorikan sebagai tidak normal.

Proporsi yang sangat tinggi dari kategori tidak normal ini mengindikasikan bahwa ketidakseimbangan antara neurotransmitter inhibitori (GABA) dan eksitatori (glutamat) merupakan temuan dominan pada pasien epilepsi, sejalan dengan teori patofisiologi epilepsi yang menekankan adanya peningkatan eksitabilitas neuronal. Temuan ini memperkuat bahwa MRS dapat memberikan informasi neurokimia tambahan yang relevan untuk memahami proses epileptogenesis pada berbagai jenis epilepsi, baik yang terdapat lesi maupun yang tidak ditemukan lesi (MRI nonlesional).

Pada table 1 menunjukkan hasil analisis deskriptif terhadap rasio GABA/Glutamat pada 52 pasien epilepsi yang menjalani pemeriksaan MRS. Rerata rasio GABA/Glutamat adalah 0,638, dengan standar deviasi 0,157, yang menggambarkan adanya variasi yang cukup lebar antar subjek. Nilai minimum tercatat 0,206, sementara nilai maksimum mencapai 0,857, menunjukkan rentang nilai yang luas dan heterogenitas metabolik pada populasi penelitian.

Tabel 1. Analisis Deskriptif terhadap Rasio GABA/Glutamat

Statistic		Value
N		52
Mean		0.638
Standard Deviation		0.157
Minimum		0.206
Maximum		0.857
Kategori	N	%
Normal	3	5.8
Tidak normal	49	94.2

Pada penelitian ini, rasio GABA/Glutamat pada sebagian besar pasien berada di luar rentang normal, menunjukkan dominasi perubahan metabolik neurotransmitter pada epilepsi. Hal ini mencerminkan bahwa peningkatan aktivitas glutamatergik atau penurunan aktivitas GABAergik merupakan komponen penting dalam mekanisme epileptogenesis. Studi literatur juga menemukan bahwa perubahan konsentrasi GABA dan glutamat dalam epilepsi manusia bersifat heterogen dan tidak selalu berkorelasi langsung dengan lokasi lesi (Sarlo & Holton, 2021). Data ini mendukung bahwa rasio GABA/Glutamat dapat berfungsi sebagai biomarker metabolik dalam evaluasi epilepsi seperti ditunjukkan pada penelitian pasien Temporal Lobe Epilepsi (TLE) tanpa lesi dengan penurunan GABA sisi epileptic (Wang, 2023). Dengan demikian, hasil penelitian ini memperkuat pentingnya pengukuran metabolit MRS dalam memahami gangguan eksitasi-inhibisi pada epilepsi.

2. Distribusi Jenis Kelamin Pasien Epilepsi

Distribusi jenis kelamin dalam penelitian ini menunjukkan dominasi pasien laki-laki, meskipun perbedaannya tidak terlalu besar. Secara global, epidemiologi epilepsi melaporkan prevalensi yang relatif seimbang antara laki-laki dan perempuan, dengan variasi kecil tergantung etiologi, paparan risiko lingkungan, dan faktor hormonal (Beghi, 2020). Literatur juga menunjukkan bahwa perbedaan gender tidak memberikan pengaruh signifikan terhadap metabolit GABA dan glutamat pada pemeriksaan MRS, sehingga ketidakseimbangan rasio pada penelitian ini tidak dipengaruhi oleh faktor jenis kelamin (Fisher et al., 2017; Sarmast et al., 2020).

Tabel 2. Distribusi Jenis Kelamin

Jenis Kelamin	N	%
Laki-laki	30	57.7
Perempuan	22	42.3

Tabel 2 menunjukkan bahwa sebagian besar subjek dalam penelitian adalah laki-laki sebanyak 30 orang (57,7%), sedangkan perempuan berjumlah 22 orang (42,3%). Proporsi ini sejalan dengan beberapa studi epidemiologi yang menunjukkan bahwa epilepsi sedikit lebih sering ditemukan pada laki-laki, yang diduga terkait dengan faktor hormonal, genetik, dan perbedaan paparan risiko neurologis. Distribusi yang relatif seimbang ini memberikan gambaran representatif populasi epilepsi di fasilitas rujukan tersier.

Penelitian yang membahas mengenai neurokimia membandingkan kadar metabolit otak berdasarkan gender dan menyimpulkan bahwa baik GABA maupun Glx tidak berbeda signifikan antara laki-laki dan perempuan pada populasi sehat maupun pasien epilepsi ($p > 0.05$) (Akyuz et al., 2021) dan (Beghi, 2020). Hal ini menunjukkan bahwa metabolisme

neurotransmitter utama lebih dipengaruhi oleh kondisi patologis otak daripada faktor biologis jenis kelamin. Dengan demikian, distribusi jenis kelamin pada penelitian ini dapat dianggap proporsional dan tidak memberi dampak terhadap hasil analisis rasio GABA/Glutamat.

3. Distribusi Usia Pasien Epilepsi

Distribusi usia pasien yang didominasi oleh kelompok <18 tahun dan dewasa muda (18–45 tahun) sesuai dengan karakteristik epidemiologi epilepsi yang menunjukkan puncak kejadian pada dua kelompok usia tersebut. Pada kelompok usia muda, etiologi epilepsi sering terkait dengan kelainan perkembangan otak seperti malformasi kortikal, yang secara neurokimia sering memperlihatkan perubahan kadar GABA dan glutamat lebih besar dibanding lesi yang terjadi pada kelompok usia lebih tua (Beghi, 2020; Lowenstein, 2018). Hasil penelitian ini konsisten dengan pola tersebut, terutama karena banyak pasien dalam dataset ini mengalami lesi perkembangan maupun lesi epileptogenik kronik sejak usia muda.

Tabel 3. Distribusi Sampel berdasarkan Usia

Kategori Usia	Frekuensi (n)	Persentase (%)
< 18 tahun	20	38,5%
18–45 tahun	21	40,4%
46–60 tahun	10	19,2%
> 60 tahun	1	1,9%
Total	52	100%

Tabel menunjukkan bahwa sebagian besar pasien berada pada kelompok usia 18–45 tahun (40,4%), diikuti oleh kelompok <18 tahun (38,5%). Proporsi pasien usia 46–60 tahun berjumlah 19,2%, sedangkan kelompok usia lanjut (>60 tahun) hanya 1,9%. Distribusi ini mengindikasikan bahwa evaluasi MRS untuk epilepsi paling sering dilakukan pada kelompok usia anak dan dewasa muda, yang sesuai dengan rentang usia dengan prevalensi epilepsi yang lebih tinggi dan kebutuhan evaluasi neuroimaging yang lebih intensif.

Selain itu, usia juga diketahui berpengaruh terhadap metabolisme neurotransmitter otak. Studi konsorsium internasional MEGA-PRESS melaporkan bahwa kadar GABA cenderung menurun bertahap seiring pertambahan usia, sementara glutamat lebih stabil tetapi dapat menurun pada usia lanjut (Mikkelsen et al., 2017). Penelitian lain menunjukkan bahwa perubahan GABA pada remaja dengan epilepsi onset dini dapat signifikan ($p < 0.05$) dibanding kontrol sehat (Ford et al., 2017). Dengan demikian, dominasi usia muda pada penelitian ini relevan untuk menjelaskan tingginya proporsi rasio GABA/Glutamat yang tidak normal.

4. Distribusi Jenis Lesi pada Pasien Epilepsi

Jenis lesi yang ditemukan pada penelitian ini sangat beragam. Lesi vaskular/iskemik merupakan kelompok tersering, yaitu sebanyak 19,2%, diikuti kelompok tanpa lesi sebesar 17,3% dan tumor sebanyak 15,4%. Kelompok malformasi perkembangan mencakup 11,5%, sedangkan lesi infeksi/inflamasi serta kategori lainnya masing-masing berada pada kisaran 9,6%.

Tabel 4. Distribusi berdasarkan Jenis Lesi

Jenis Lesi (Kelompok Klinis)	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Vaskular / Iskemik	10	19,2%
Tidak ada lesi	9	17,3%
Tumor	8	15,4%
Malformasi perkembangan	6	11,5%
Infeksi / Inflamasi	5	9,6%
Lainnya	5	9,6%
Hippocampal sclerosis / atrofi	4	7,7%
Kista / extraaxial CSF	4	7,7%
Degeneratif lain	1	1,9%
Total	52	100%

Jenis lesi yang ditemukan pada penelitian ini sangat beragam seperti yang terlihat pada Tabel 4. Lesi vaskular/iskemik merupakan kelompok tersering, yaitu sebanyak 19,2%, diikuti kelompok tanpa lesi sebesar 17,3% dan tumor sebanyak 15,4%. Kelompok malformasi perkembangan mencakup 11,5%, sedangkan lesi infeksi/inflamasi serta kategori lainnya masing-masing berada pada kisaran 9,6%.

Proporsi lesi hippocampal sclerosis/atrofi dan lesi kistik/extraaxial CSF masing-masing sebesar 7,7%, sedangkan lesi degeneratif hanya ditemukan pada 1,9% pasien. Temuan ini mencerminkan heterogenitas patologi epilepsi pada populasi penelitian dan menunjukkan bahwa baik lesi struktural maupun nonstruktural dapat menjadi dasar epileptogenesis.

Jenis lesi pada penelitian ini cukup beragam, meliputi lesi vaskular, tumor, malformasi perkembangan, atrofi hipokampus, dan pasien tanpa temuan lesi. Keragaman etiologi ini sejalan dengan literatur yang menunjukkan bahwa epilepsi fokal dapat timbul dari berbagai sumber patologi struktural maupun non-struktural (Duncan, 2019). Secara metabolik, malformasi kortikal sering ditandai dengan peningkatan Glx/Cr dan penurunan NAA/Cr, sedangkan hippocampal sclerosis sering menunjukkan peningkatan glutamat atau penurunan GABA (Takado et al., 2022). Variasi ini mendukung ditemukannya distribusi rasio yang berbeda pada penelitian Anda.

Beberapa studi juga menunjukkan bahwa lesi tertentu, seperti tumor glial epileptogenik, dapat menunjukkan peningkatan glutamat signifikan ($p < 0.05$), sementara lesi vaskular kronik cenderung menunjukkan penurunan metabolisme neuron tanpa peningkatan glutamat (Saleh et al., 2024). Hasil penelitian ini, yang tidak menemukan hubungan signifikan antara jenis lesi dan rasio GABA/Glutamat, konsisten dengan literatur yang menyatakan bahwa perubahan metabolit sering tidak spesifik terhadap satu jenis lesi, melainkan mencerminkan jaringan epileptogenik yang lebih luas.

5. Distribusi Lokasi Anatomi Lesi

Sebaran lokasi anatomis menunjukkan bahwa lesi multiple lobes merupakan temuan paling banyak (34,6%), mencerminkan luasnya keterlibatan jaringan otak pada sebagian pasien epilepsi, termasuk kombinasi frontotemporoparietal, temporooccipital, atau multiple area dengan atrofi difus. Lesi yang mengenai lobus temporal ditemukan pada 25,0% pasien, sejalan dengan laporan bahwa lobus temporal merupakan area paling sering menjadi sumber epileptogenik. Lesi lobus frontal mencakup 23,1%, menunjukkan angka yang cukup tinggi pada populasi ini. Selain itu, terdapat 17,3% pasien tanpa lesi struktural yang terdeteksi,

menggambarkan kelompok epilepsi nonlesional yang memerlukan evaluasi neurokimia tambahan melalui MRS maupun EEG.

Lokasi lesi yang paling sering ditemukan dalam penelitian ini adalah lobus temporal dan lobus frontal. Pola ini sejalan dengan fakta bahwa epilepsy focal paling sering berasal dari kedua area tersebut, khususnya temporal lobe epilepsy (TLE), yang merupakan bentuk epilepsi fokal tersering secara global (Fisher et al., 2017). Secara neurokimia, TLE telah lama dikaitkan dengan peningkatan glutamat pada hippocampus dan penurunan GABA pada area mesiotemporal yang epileptogenik, dengan beberapa penelitian melaporkan perbedaan bermakna dibandingkan sisi non-epileptogenik ($p < 0.01$) (Bryson et al., 2023; Grent-'t-Jong et al., 2022). Ini mendukung alasan mengapa banyak pasien dalam penelitian Anda menunjukkan rasio GABA/Glutamat abnormal meskipun lokasi lesi berbeda-beda.

Selain itu, studi neuroimaging jaringan epileptogenik menunjukkan bahwa lesi frontal maupun lesi multiple tidak selalu menunjukkan pola metabolik yang sama dengan TLE, melaporkan bahwa epileptogenic networks dapat melibatkan konektivitas abnormal di luar lesi primer, sehingga metabolit GABA dan glutamat dapat berubah di area yang tidak bersesuaian dengan lokasi lesi MRI. Dengan demikian, distribusi lokasi lesi pada penelitian ini mencerminkan pola klinis epilepsi struktural yang umum ditemukan, sekaligus menjelaskan kompleksitas interpretasi metabolit antar-lokasi.

Tabel 5. Distribusi berdasarkan Lokasi Anatomi

Lokasi Anatomi	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Frontal	12	23,1%
Temporal	13	25,0%
Multiple lobes	18	34,6%
Tidak ada lesi	9	17,3%
Total	52	100%

Analisis Bivariat

1. Uji Normalitas

Berdasarkan uji Shapiro–Wilk, nilai W untuk variabel rasio GABA/Glutamat adalah 0,868 dengan nilai $p < 0,001$. Nilai p yang lebih kecil dari 0,05 menunjukkan bahwa data tidak berdistribusi normal. Dengan demikian, analisis statistik yang membandingkan rasio GABA/Glutamat antar kelompok lesi harus menggunakan uji nonparametrik. Hasil ini menjadi dasar penggunaan uji Kruskal–Wallis untuk menganalisis hubungan antara jenis lesi dengan rasio GABA/Glutamat, karena asumsi kenormalan tidak terpenuhi.

Tabel 6. Uji Shapiro-Wilk

Variabel	Statistic (W)	p-value
Rasio GABA/Glutamat	0.868	< 0.001

2. Hubungan Lokasi Anatomi dengan Rasio GABA/Glutamat

Uji Fisher's Exact menghasilkan nilai $p = 0.660$, yang menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan bermakna antara lokasi anatomis lesi dengan kategori rasio GABA/Glutamat (normal maupun tidak normal). Meskipun rasio normal ditemukan pada lokasi temporal, multipel, dan kelompok tanpa lesi, jumlahnya sangat kecil (masing-masing hanya 1 kasus) sehingga tidak memberikan perbedaan proporsi yang signifikan secara statistik. Dengan demikian, pola ketidakseimbangan neurotransmiter tidak bergantung pada lokasi anatomis lesi

tertentu, melainkan cenderung mencerminkan gangguan jaringan epileptogenik yang dapat melibatkan area luas di otak atau bahkan pada pasien tanpa lesi struktural.

Analisis statistik menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan signifikan antara lokasi anatomis lesi dan kategori rasio GABA/Glutamat. Hasil ini sejalan dengan literatur yang menunjukkan bahwa metabolit tidak selalu berkorelasi langsung dengan lokasi anatomis lesi MRI. Studi oleh Doucet et al. (2020) pada pasien TLE menemukan bahwa jaringan epileptogenik sering melibatkan area limbik dan neokorteks yang tidak memiliki lesi struktural, dengan perubahan glutamat signifikan ($p < 0.05$) namun tidak sesuai lokasi MRI. Kondisi ini menjelaskan mengapa lokasi lesi dalam penelitian Anda tidak berhubungan dengan kategorisasi rasio.

Selain itu, beberapa penelitian menunjukkan bahwa perbedaan kadar GABA dan Glx antar-lobus hanya bermakna pada kelompok epilepsi tertentu dengan aktivitas epileptiform yang terlokalisasi, sedangkan pada network epilepsy tidak ditemukan perbedaan signifikan antar lokasi ($p > 0.05$) (Wang, 2023; Youssf et al., 2021). Hasil penelitian ini konsisten dengan temuan tersebut, mengindikasikan bahwa metabolit neurotransmitter lebih mencerminkan status jaringan epileptogenik daripada lokasi anatomis lesi struktural.

Tabel 7. Uji Fisher's Exact Lokasi Anatomi dengan Rasio GABA/Glutamat

Test	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1.989 ^a	3	0.575	—	—
Likelihood Ratio	2.414	3	0.491	—	—
Fisher's Exact Test	—	—	—	0.660	0.392
Linear-by-Linear Association	0.406	1	0.524	—	—
N of Valid Cases	52				

3. Hubungan Jenis Lesi dengan Rasio GABA/Glutamat

Berdasarkan tabel Chi-Square Tests, uji Pearson Chi-Square tidak dapat dijadikan acuan karena terdapat 50% sel dengan expected count < 5 . Oleh karena itu, analisis hubungan antara jenis lesi dan kategori rasio GABA/Glutamat menggunakan Fisher's Exact Test, yang memberikan nilai $p = 0.723$. Nilai $p > 0.05$ sehingga tidak terdapat hubungan yang bermakna antara jenis lesi dengan kategori rasio GABA/Glutamat.

Tidak adanya hubungan signifikan antara jenis lesi dan rasio GABA/Glutamat dalam penelitian ini sesuai dengan beberapa studi sebelumnya yang melaporkan bahwa metabolisme neurotransmitter epileptogenik tidak spesifik terhadap tipe lesi tertentu. dalam studi MRS pada pasien epilepsi struktural dan non-struktural menemukan bahwa perubahan glutamat dan GABA serupa pada kedua kelompok dan tidak menunjukkan perbedaan bermakna antar jenis lesi ($p > 0.05$). Ini mendukung temuan Anda bahwa ketidakseimbangan metabolit lebih bersifat jaringan daripada spesifik lesi.

Selain itu, penelitian pada malformasi kortikal menunjukkan peningkatan Glx/Cr pada sebagian tetapi bukan seluruh pasien, sedangkan penelitian lain pada tumor epileptogenik menemukan peningkatan glutamat pada sebagian kasus saja (Chen et al., 2023). Variabilitas ini menegaskan bahwa jenis lesi tidak seragam dalam menghasilkan perubahan metabolik. Oleh karena itu, tidak signifikannya hubungan jenis lesi terhadap rasio GABA/Glutamat pada penelitian Anda merupakan gambaran valid dari heterogenitas epilepsi struktural.

Tabel 8. Uji Fisher's Exact Jenis Lesi dengan Rasio GABA/Glutamat

Test	Value	Df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	6.721 ^a	8	0.568	—	—
Likelihood Ratio	8.345	8	0.400	—	—
Fisher's Exact Test	—	—	—	0.723	0.431
Linear-by-Linear Association	1.004	1	0.316	—	—
N of Valid Cases	52				

4. Hubungan ada tidaknya lesi dengan Rasio GABA/Glutamat

Tabel 9. Rasio GABA/Glutamat dengan ada tidaknya lesi

	Ada lesi	Tidak ada lesi	Total
Rasio GABA/Glu normal	2	1	3
Rasio GABA/Glu tidak normal	40	9	49
Total	42	10	52

a. Sensitivitas

Kemampuan rasio GABA/Glutamat mendeteksi pasien yang ada lesi.

$$Sensitivitas = \frac{TP}{TP+FN} = \frac{40}{40+2} = \frac{40}{42} = 0.9524$$

Sensitivitas = 95,0%

Penilaian performa diagnostik rasio GABA/Glutamat terhadap keberadaan lesi struktural pada MRI menunjukkan karakteristik akurasi yang bervariasi. Hasil analisis menunjukkan nilai sensitivitas sebesar 95,0%, yang mengindikasikan bahwa rasio GABA/Glutamat tidak normal mampu mendeteksi pasien dengan lesi struktural secara sangat baik. Artinya, sebagian besar pasien dengan lesi terkonfirmasi melalui MRI juga menunjukkan ketidakseimbangan metabolit berupa peningkatan rasio eksitasi-inhibisi (GABA/Glutamat) pada MRS. Temuan ini sesuai dengan teori epileptogenesis yang menyatakan bahwa peningkatan aktivitas eksitatori glutamatergik dan penurunan inhibisi GABAergik meningkatkan risiko pembentukan jaringan epileptogenik pada area dengan lesi struktural.

b. Spesifitas

Kemampuan rasio GABA/Glu mengidentifikasi pasien tidak ada lesi.

$$Spesifitas = \frac{TN}{TN+FP} = \frac{1}{1+9} = \frac{1}{10} = 0,10$$

Spesifitas = 10,0%

Spesifitas tercatat sebesar 10%, menunjukkan bahwa hanya sebagian kecil pasien tanpa lesi struktural yang dapat dikenali sebagai negatif berdasarkan rasio metabolit, sementara sebagian besar pasien tanpa lesi justru menunjukkan hasil rasio tidak normal sehingga terklasifikasi sebagai positif. Kondisi ini menandakan bahwa hasil rasio GABA/Glu normal tidak dapat diandalkan sebagai indikator eksklusi, karena aktivitas metabolit epileptogenik dapat tetap terganggu meskipun struktur anatomi tidak menunjukkan kelainan pada MRI. Dengan demikian, rasio GABA/Glu tidak tepat digunakan sebagai alat skrining untuk memastikan ketiadaan lesi, dan evaluasi pencitraan tetap diperlukan meskipun hasil metabolit berada dalam rentang normal.

c. PPV (Positive Predictive Value)

Kemungkinan pasien dengan hasil rasio tidak normal memang ada lesi.

$$PPV = \frac{TP}{TP+FP} = \frac{40}{40+9} = \frac{40}{49} = 0.8163$$

$$PPV = 81,6\%$$

PPV sebesar 81,6% mengindikasikan bahwa pasien dengan rasio GABA/Glutamat tidak normal memiliki kemungkinan tinggi benar-benar mengalami lesi pada MRI. Dengan kata lain, temuan metabolit yang abnormal cukup kuat untuk mencurigai adanya lesi struktural dan layak menjadi indikator klinis untuk dilakukan evaluasi pencitraan lebih komprehensif.

d. NPV (Negative Predictive Value)

Kemungkinan pasien dengan hasil rasio normal memang tidak ada lesi.

$$NPV = \frac{TN}{TN+FN} = \frac{1}{1+2} = \frac{1}{3} = 0,3333$$

$$NPV = 33,33\%$$

Sebaliknya, NPV pada penelitian ini sebesar 33,33%, yang menunjukkan bahwa hanya sepertiga pasien dengan rasio metabolit normal benar-benar tidak memiliki lesi struktural pada MRI. Artinya, sebagian besar pasien yang teridentifikasi memiliki rasio GABA/Glu normal ternyata tetap menunjukkan adanya lesi, sehingga hasil negatif tidak dapat digunakan sebagai dasar untuk menyingkirkan keberadaan lesi. Rendahnya NPV ini sejalan dengan spesifisitas yang juga rendah, menegaskan bahwa metabolit yang tampak normal tidak mencerminkan absennya proses epileptogenik pada jaringan. Dengan demikian, pemeriksaan MRS tidak boleh dijadikan satu-satunya indikator untuk mengakhiri proses diagnostik, dan evaluasi pencitraan konvensional seperti MRI tetap diperlukan meskipun rasio GABA/Glu berada dalam rentang normal.

Secara keseluruhan, pola nilai diagnostik ini menunjukkan bahwa ketidakseimbangan metabolit (rasio GABA/Glutamat tidak normal) berasosiasi kuat dengan keberadaan lesi struktural, sehingga bermanfaat sebagai marker konfirmasi. Namun, rasio normal bukan penanda penyingkiran, karena metabolit dapat tetap berada dalam rentang normal meskipun lesi ada terutama pada kasus epilepsi dengan reorganisasi metabolik, kompensasi jaringan, atau jaringan epileptogenik yang heterogen. Dengan demikian, MRS berpotensi memberikan nilai tambahan terhadap pencitraan MRI, tetapi tidak dapat menggantikannya sebagai modalitas penentuan keberadaan lesi struktural.

Implikasi klinis dari temuan ini adalah bahwa hasil rasio GABA/Glutamat tidak normal dapat menjadi indikator awal untuk menilai kemungkinan adanya lesi, sehingga dapat meningkatkan kewaspadaan klinisi terhadap sumber epileptogenik dan mempercepat investigasi neuroimaging yang lebih mendetail. Namun, hasil normal tidak boleh dijadikan dasar untuk menghentikan penelusuran diagnostik, karena masih memiliki risiko tinggi kehilangan lesi struktural yang bermakna secara klinis. Model ini menunjukkan bahwa pendekatan multimodal integrasi MRS, MRI, dan evaluasi klinis tetap menjadi strategi paling optimal dalam pemetaan epilepsi.

KESIMPULAN

Sebagian besar pasien epilepsi dalam penelitian ini menunjukkan rasio GABA/Glutamat yang berada di luar rentang normal (0,63–0,67), yang mencerminkan ketidakseimbangan aktivitas eksitasi–inhibisi sebagai mekanisme dasar epileptogenesis. Ketidakseimbangan

metabolit ini tampak dominan baik pada kasus dengan lesi struktural maupun pada MRI non-lesional, sehingga mencerminkan peran proses epileptogenik yang luas di jaringan otak.

Tidak ditemukan hubungan bermakna antara lokasi anatomis lesi dengan rasio GABA/Glutamat ($p = 0,729$), maupun antara jenis lesi dengan rasio GABA/Glutamat ($p = 0,634$). Hal ini menunjukkan bahwa tipe dan lokasi lesi struktural tidak menjadi penentu profil metabolik yang terdeteksi pada MRS, serta terdapat kemungkinan keterlibatan jaringan epileptogenik di luar area lesi yang tampak pada MRI konvensional.

Analisis diagnostik menunjukkan sensitivitas yang sangat tinggi (95%), namun spesifisitas rendah (10%) pada rasio GABA/Glutamat dalam mendeteksi keberadaan lesi. Dengan demikian, rasio yang tidak normal dapat mengindikasikan adanya lesi struktural, sedangkan nilai yang normal tidak dapat menyingkirkan kemungkinan lesi. Temuan ini mendukung bahwa MRS lebih mencerminkan aktivitas metabolik epileptogenik daripada perubahan struktural, sehingga memiliki potensi sebagai biomarker tambahan dalam evaluasi klinis epilepsi baik lesional maupun non-lesional.

Perlu dilakukan peningkatan jumlah sampel, untuk meningkatkan kekuatan analisis statistik. Perlu diintegrasikan dengan data klinis, seperti durasi epilepsi, frekuensi kejang, dan respons terhadap terapi, guna memahami korelasi metabolit dengan kondisi klinis. Penelitian sejenis sebaiknya melibatkan perbandingan antara epilepsi struktural dengan nonstruktural, karena keduanya dapat menunjukkan pola metabolit yang berbeda. Perlu dilakukan penelitian longitudinal untuk mengevaluasi perubahan rasio GABA/Glutamat setelah terapi, misalnya setelah pemberian obat antiepilepsi atau tindakan bedah. Disarankan menambahkan korelasi terhadap EEG, atau DTI untuk menilai hubungan metabolit dengan jaringan epileptogenik secara lebih komprehensif. Perlu dilakukan penelitian mekanistik untuk memahami apakah ketidakseimbangan metabolit bersifat penyebab atau akibat dari aktivitas epileptogenik pada berbagai jenis lesi.

REFERENSI

- Akyuz, E., Polat, A. K., Eroglu, E., Kullu, I., Angelopoulou, E., & Paudel, Y. N. (2021). Revisiting the role of neurotransmitters in epilepsy: An updated review. *Life Sciences*, 265, 118826.
- Ali, W. E., Eezz, A. A. E.-B. A., Shafey, R. A. El, & Teama, A. H. (2022). Role of Magnetic Resonance Spectroscopy in Diagnosis of Developmental Delay in Children. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*, 34(13 SE-Original Research Article), 86–92. <https://doi.org/10.9734/jammr/2022/v34i1331382>
- Baldini, S., Pittau, F., Birot, G., Rochas, V., Tomescu, M. I., Vulliemoz, S., & Seeck, M. (2020). Detection of Epileptic Activity in Presumably Normal EEG. *Brain Communications*, 2(2), 1–10. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa104>
- Beghi, E. (2020). The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*, 54(2), 185–191. <https://doi.org/10.1159/000503831>
- Bryson, A., Reid, C., & Petrou, S. (2023). Fundamental Neurochemistry Review: GABA Receptor Neurotransmission and Epilepsy: Principles, Disease Mechanisms and Pharmacotherapy. *Journal of Neurochemistry*, 165(1), 6–28. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/jnc.15769>
- Chen, T. S., Huang, T. H., Lai, M. C., & Huang, C. W. (2023). The Role of Glutamate Receptors in Epilepsy. *Biomedicines*, 11(3). <https://doi.org/10.3390/biomedicines11030783>

- Duncan, J. S. (2019). Brain Imaging in Epilepsy. *Practical Neurology*, 19(5), 438 LP – 443. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2018-002180>
- Fisher, R. S., Cross, J. H., Souza, C. D., French, J. A., Haut, S. R., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., Lagae, L., Mosh, S. L., Peltola, J., Perez, E. R., Scheffer, I. E., & Schulze-bonhage, A. (2017). Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. 531–542. <https://doi.org/10.1111/epi.13671>
- Ford, T. C., Nibbs, R., & Crewther, D. P. (2017). Glutamate/GABA+ Ratio is Associated with the Psychosocial Domain of Autistic and Schizotypal Traits. *PloS One*, 12(7), e0181961. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181961>
- Gong, C., Liu, A., Lian, B., Wu, X., Zeng, P., Hao, C., Wang, B., Jiang, Z., Pang, W., Guo, J., & Zhou, S. (2023). Prevalence and Related Factors of Epilepsy in Children and Adolescents with Cerebral Palsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Frontiers in Pediatrics*, 11(July). <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1189648>
- Goodman, A. M., & Szaflarski, J. P. (2021). Recent Advances in Neuroimaging of Epilepsy. *Neurotherapeutics*, 18(2), 811–826. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s13311-021-01049-y>
- Grent-'t-Jong, T., Gajwani, R., Gross, J., Gumley, A. I., Lawrie, S. M., Schwannauer, M., Schultze-Lutter, F., Williams, S. R., & Uhlhaas, P. J. (2022). MR-Spectroscopy of GABA and Glutamate/Glutamine Concentrations in Auditory Cortex in Clinical High-Risk for Psychosis Individuals. *Frontiers in Psychiatry*, 13(March), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.859322>
- Ip, I. B., & Bridge, H. (2022). Investigating the Neurochemistry of the Human Visual System Using Magnetic Resonance Spectroscopy. *Brain Structure and Function*, 227(4), 1491–1505. <https://doi.org/10.1007/s00429-021-02273-0>
- Jamalipour Soufi, G., Hekmat Nia, A., Hajalikhani, P., Mehvari-Habibabadi, J., & Chit Saz, N. (2024). Correlation of Magnetic Resonance Spectroscopy and Magnetic Resonance Imaging with Findings of Electroencephalography in Patients with Temporal Lobe Epilepsy. *Journal of Medical Radiation Sciences*, 71(1), 51–56. <https://doi.org/10.1002/jmrs.718>
- Kanagasabai, K., Palaniyappan, L., & Théberge, J. (2024). Precision of Metabolite-Selective MRS Measurements of Glutamate, GABA and Glutathione: A review of Human Brain Studies. *NMR in Biomedicine*, 37(3), e5071. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/nbm.5071>
- Kentab, A. Y., Al Bulayhi, S., Hamad, M. H., Al Wadei, A., & Bashiri, F. A. (2022). Pattern and Etiology of Early Childhood Epilepsy: An Experience at a Tertiary Care University Center. *Neurosciences*, 27(4), 244–250. <https://doi.org/10.17712/nsj.2022.4.20220001>
- Kiemes, A., Davies, C., Kempton, M. J., Lukow, P. B., Bennallick, C., Stone, J. M., & Modinos, G. (2021). GABA, Glutamate and Neural Activity: A Systematic Review with Meta Analysis of Multimodal (1) H-MRS-fMRI Studies. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 644315. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.644315>
- Lee, Y. J., Jo, Y. H., Choi, S. H., Yoo, H. W., Jo, H. Y., Park, S. J., Park, K. H., Kong, J. H., Lee, Y. J., Nam, S. O., & Kim, Y. M. (2024). Is Electroencephalography Useful in Children with Developmental Delays but without Overt Seizures? *Annals of Child Neurology*, 32(2), 105–114. <https://doi.org/10.26815/acn.2024.00444>
- Lowenstein, D. H. (2018). Seizures and Epilepsy. In J. L. Jameson, A. S. Fauci, D. L. Kasper, S. L. Hauser, D. L. Longo, & J. Loscalzo (Eds.), *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20e. McGraw-Hill Education. <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1187887265>
- Mandei, J. M., & Salendu, P. M. (2022). Tatalaksana Status Epileptikus Terkini pada Anak. *E-CliniC*, 11(1 SE-Articles), 146–156. <https://doi.org/10.35790/ec.v11i1.44460>

- Mastrangelo, M. (2021). Epilepsy in Inherited Neurotransmitter Disorders: Spotlights on Pathophysiology and Clinical Management. *Metabolic Brain Disease*, 36(1), 29–43. <https://doi.org/10.1007/s11011-020-00635-x>
- Mastrangelo, M., & Esposito, D. (2022). Paediatric Sudden Unexpected Death in Epilepsy: From Pathophysiology to Prevention. *Seizure*, 101(May), 83–95. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2022.07.020>
- Mikkelsen, M., Barker, P. B., Bhattacharyya, P. K., Brix, M. K., Buur, P. F., Cecil, K. M., Chan, K. L., Chen, D. Y.-T., Craven, A. R., Cuypers, K., Dacko, M., Duncan, N. W., Dydak, U., Edmondson, D. A., Ende, G., Ersland, L., Gao, F., Greenhouse, I., Harris, A. D., ... Edden, R. A. E. (2017). Big GABA: Edited MR spectroscopy at 24 research sites. *NeuroImage*, 159, 32–45. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.07.021>
- NICE The National Institute for Health and Care Excellence. (2019). Epilepsies in Children, Young People and Adults. Nice.Org.Uk, March 2019, 1–11. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ng10112>
- Rideaux, R., Ehrhardt, S. E., Wards, Y., Filmer, H. L., Jin, J., Deelchand, D. K., Marjańska, M., Mattingley, J. B., & Dux, P. E. (2022). On the Relationship between GABA+ and Glutamate Across the Brain. *NeuroImage*, 257. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.119273>
- Saleh, M. G., Prescott, A., Chang, L., Cloak, C., Cunningham, E., Subramaniam, P., Renshaw, P. F., Yurgelun-Todd, D., Zöllner, H. J., Roberts, T. P. L., Edden, R. A. E., & Ernst, T. (2024). Glutamate Measurements Using Edited MRS. *Magnetic Resonance in Medicine*, 91(4), 1314–1322. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/mrm.29929>
- Sanaei Nezhad, F., Anton, A., Michou, E., Jung, J., Parkes, L. M., & Williams, S. R. (2018). Quantification of GABA, glutamate and glutamine in a single measurement at 3 T using GABA-edited MEGA-PRESS. *NMR in Biomedicine*, 31(1), e3847. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/nbm.3847>
- Sarlo, G. L., & Holton, K. F. (2021). Brain Concentrations of Glutamate and GABA in Human Epilepsy: A Review. *Seizure*, 91(January), 213–227. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.06.028>
- Sarmast, S. T., Abdullahi, A. M., & Jahan, N. (2020). Current Classification of Seizures and Epilepsies: Scope, Limitations and Recommendations for Future Action. *Cureus*, 12(9), e10549. <https://doi.org/10.7759/cureus.10549>
- Savic, I. (2020). MRS Shows Regionally Increased Glutamate Levels among Patients with Exhaustion Syndrome Due to Occupational Stress. *Cerebral Cortex*, 30(6), 3759–3770. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhz340>
- Schubert, K. M., Schmick, A., Stattmann, M., & Galovic, M. (2025). Prognostic Models for Seizures and Epilepsy after Stroke, Tumors and Traumatic Brain Injury. *Clinical Neurophysiology Practice*, 10(February), 116–128. <https://doi.org/10.1016/j.cnp.2025.02.008>
- Shrikrishana, S. A., & Sachan, A. (2022). Study on MRI Evaluation of Various Etiologies of Seizures. *International Journal of Health Sciences*, 6(S4 SE-Peer Review Articles), 3970–3977. <https://doi.org/10.53730/ijhs.v6nS4.10422>
- Sone, D. (2021). Making the Invisible Visible: Advanced Neuroimaging Techniques in Focal Epilepsy. *Frontiers in Neuroscience*, Volume 15. <https://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2021.699176>
- Sumadewi, K. T., Harkitasari, S., & Tjandra, D. C. (2023). Biomolecular Mechanisms of Epileptic Seizures and Epilepsy: A Review. *Acta Epileptologica*, 5(1). <https://doi.org/10.1186/s42494-023-00137-0>
- Takado, Y., Takuwa, H., Sampei, K., Urushihata, T., Takahashi, M., Shimojo, M., Uchida, S., Nitta, N., Shibata, S., Nagashima, K., Ochi, Y., Ono, M., Maeda, J., Tomita, Y., Sahara,

- N., Near, J., Aoki, I., Shibata, K., & Higuchi, M. (2022). MRS-measured Glutamate Versus GABA Reflects Excitatory Versus Inhibitory Neural Activities in Awake Mice. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 42(1), 197–212. <https://doi.org/10.1177/0271678X211045449>
- Velde Andersen, J., & Schousboe, A. (2022). Glial Glutamine Homeostasis in Health and Disease. *Neurochemical Research*, 48, 1–29. <https://doi.org/10.1007/s11064-022-03771-1>
- Vera-González, A. (2022). Pathophysiological Mechanisms Underlying the Etiologies of Seizures and Epilepsy. In *Epilepsy*. <https://doi.org/10.36255/exon-publications-epilepsy-pathophysiology>
- Wang, Q. (2023). γ -Aminobutyric acid as a biomarker of the lateralizing and monitoring drug effect in patients with magnetic resonance imaging-negative temporal lobe epilepsy. *May*, 1–13. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1184440>
- Wijaya, J. S., Saing, J. H., & Destariani, C. P. (2020). Politerapi Antiepilepsi pada Penderita Epilepsi Anak. *Cermin Dunia Kedokteran*, 47(3 SE-Articles), 191–194. <https://doi.org/10.55175/cdk.v47i3.350>
- Youssf, A. F., Shwaky, K. M., El Ghaiaty, H. A., & Soliman, F. I. (2021). Role of MRI in the Diagnosis of Epilepsy in Children. *Benha Journal of Applied Sciences*, 6(6), 155–159. <https://doi.org/10.21608/bjas.2021.214404>