

**Latar Belakang:** Epilepsi resistan obat pada anak dapat berdampak serius terhadap mortalitas dan morbiditas. Namun, mekanisme yang mendasari resistansi ini belum sepenuhnya dipahami. Saat ini, inflamasi dianggap sebagai faktor utama dalam epilepsi, terutama yang berkaitan dengan resistansi terhadap pengobatan. *High Mobility Group Box 1* (HMGB1) dan *Toll-like receptor 4* (TLR4) merupakan komponen penting dalam jalur inflamasi, dan peran keduanya dalam epilepsi sedang banyak diteliti. HMGB1, yang dilepaskan saat terjadi stres atau cedera sel, berfungsi sebagai sinyal bahaya yang mengaktifkan TLR4 dan memicu produksi sitokin pro-inflamasi.

**Tujuan:** Mengevaluasi potensi kadar serum HMGB1 dan TLR4 sebagai biomarker pada epilepsi resistan obat pada anak, mengeksplorasi kaitannya dengan frekuensi kejang, serta memberikan pemahaman lebih mendalam mengenai proses inflamasi yang mendasari kondisi ini.

**Metode:** Studi potong lintang ini dilakukan di Rumah Sakit Sardjito, rumah sakit rujukan tersier di Yogyakarta, Indonesia, dari bulan April hingga Desember 2022. Sebanyak 66 pasien epilepsi diikuti dalam penelitian ini dan dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok resistan obat dan kelompok responsif obat, berdasarkan definisi dari ILAE. Sampel serum darah dikumpulkan dan dianalisis untuk mengukur ekspresi kadar HMGB1 dan TLR4 menggunakan metode *sandwich ELISA*.

**Hasil:** Kadar serum HMGB1 dan TLR4 secara signifikan lebih tinggi pada kelompok epilepsi resistan obat dibandingkan dengan kelompok responsif obat. Selain itu, kadar serum HMGB1 dan TLR4 lebih tinggi pada kelompok pasien dengan frekuensi kejang lebih dari 3 kali per bulan, usia > 5 tahun dan abnormalitas gambaran radiologi. Analisis menunjukkan adanya korelasi positif yang signifikan secara statistik antara kadar HMGB1 dan TLR4, dengan koefisien korelasi Pearson sebesar 0,587 dan nilai p sebesar 0,001. Titik potong kadar serum HMGB1 ditentukan sebesar 247,5 pg/ml dengan sensitivitas 81,8% dan spesifisitas 60,6%, serta AUC sebesar 0,805. Sementara itu, titik potong serum TLR4 adalah 122,5 pg/ml, dengan sensitivitas 72,7%, spesifisitas 51,5%, dan AUC sebesar 0,733.

**Kesimpulan:** Peningkatan kadar serum HMGB1 dan TLR4 berhubungan dengan epilepsi resistan obat pada anak-anak dan berkorelasi dengan frekuensi kejang, menunjukkan potensi keduanya sebagai biomarker. Namun, kemampuan HMGB1 dan TLR4 sebagai biomarker belum cukup memadai jika digunakan secara terpisah. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memvalidasi temuan ini, termasuk melalui studi longitudinal dan pemeriksaan biomarker inflamasi lainnya.

**Kata kunci:** Epilepsi resistan obat, HMGB1, TLR4, biomarker, anak, inflamasi

**Background:** Drug-resistant epilepsy in children can have a devastating impact on mortality and morbidity, with the underlying mechanism remaining unclear. Inflammation is increasingly recognized as a key player in epilepsy, particularly in treatment resistance. High Mobility Group Box 1 and Toll-like Receptor 4 are crucial components of the inflammatory cascade, and their roles in epilepsy are being actively investigated. HMGB1, released during cellular stress and injury, acts as a danger signal and activates TLR4, leading to the production of pro-inflammatory cytokines.

**Objective:** This study investigates the potential of serum HMGB1 and TLR4 levels as biomarkers for DRE in children, exploring their relationship with seizure frequency and providing insights into the inflammatory processes underlying this condition.

**Methods:** From April to December 2022, we conducted a cross-sectional study at Sardjito Hospital, a tertiary referral hospital in Yogyakarta, Indonesia. Sixty-six epilepsy patients were enrolled and divided into two groups: drug-resistant and drug-responsive, based on the ILAE definition. Blood serum samples were collected and analyzed for HMGB1 and TLR4 expression using the sandwich ELISA method.

**Results:** The serum levels of HMGB1 and TLR4 were significantly higher in the drug-resistant epilepsy group compared to the drug-responsive group. Furthermore, elevated HMGB1 and TLR4 serum levels were observed in patients with seizure frequency exceeding 3 times per month, age over 5 years, and those with radiological abnormalities. A statistically significant positive correlation was found between HMGB1 and TLR4 levels, with a Pearson correlation coefficient of 0.587 and a p-value of 0.001. The analysis revealed a cut-off point for serum HMGB1 of 247.5 pg/ml, with a sensitivity of 81.8% and a specificity of 60.6%, as well as an AUC of 0.805. For serum TLR4, the cut-off was 122.5 pg/ml, with a sensitivity of 72.7%, a specificity of 51.5%, and an AUC of 0.733.

**Conclusion:** Elevated serum HMGB1 and TLR4 levels are associated with DRE in children and correlate with seizure frequency, suggesting their potential as biomarkers. However, their sensitivity and specificity may limit their use as standalone diagnostic tools. Further research, including longitudinal studies and exploration of additional inflammatory biomarkers, are required to validate these findings.

**Keywords:** Drug-resistant epilepsy, HMGB1, TLR4, biomarker, children, inflammation