



Respons Sistem Imun pada Epilepsi

Komang Juwita Endrawati
RSU Dharma Yadnya, Denpasar, Bali, Indonesia

ABSTRAK

Epilepsi merupakan kondisi kronis dengan penyebab multifaktorial. Jumlah pasien resisten obat sekitar 20-40% diduga akibat keterlibatan peran imun dalam epileptogenesis. Beberapa komponen imunitas neuron berperan pada patogenesis epilepsi dan penggunaan obat anti epilepsi berpengaruh pada sistem imun. Obat anti epilepsi bersifat immunosupresan; imunitas *innate* dan adaptif berubah bermakna saat dan setelah kejang.

Kata kunci: epilepsi, sistem imun

ABSTRACT

Epilepsy is a chronic condition with multifactorial causes. Approximately 20-40% patients are drug resistant thought to be due to role of immunity in epileptogenesis. Some components of immunity in neurons play a role in the pathogenesis of epilepsy. Anti-epilepsy drugs are immunosuppressive; innate; adaptive immunity changes significantly during and after seizures. **Komang Juwita Endrawati. Immune Response System in Epilepsy**

Keywords: epilepsy, immune system

PENDAHULUAN

Epilepsi merupakan kelainan kronis dengan ciri bangkitan berulang tanpa provokasi akibat cetusan listrik otak berlebihan dengan gambaran motorik, sensorik atau otonom dengan atau tanpa penurunan kesadaran. Berdasarkan estimasi WHO, prevalensi epilepsi aktif diperkirakan 8,2 per 1000 orang pada populasi umum, diperkirakan sekitar 50 juta orang di seluruh dunia mengalami epilepsi.¹

Epilepsi bukan suatu kelainan homogen tetapi suatu kelompok kondisi patologis yang dicirikan dengan adanya gejala kejang atau berupa bangkitan. Walaupun pola kejang terlihat sama atau identik pada beberapa orang, patologi yang mendasari dapat berbeda. Berdasarkan etiologi, epilepsi dibedakan menjadi beberapa tipe: idiopatik, simptomatik dan kriptogenik.²

Mekanisme epilepsi terjadi akibat ketidakseimbangan antara stimulus eksitasi dan inhibisi kelompok neuron pada fokus epilepsi.¹ Ketika *excitatory postsynaptic potentials* (EPSPs) melampaui *inhibitory postsynaptic potentials* (IPSPs), terbentuk depolarisasi abnormal yang tinggi, sehingga memicu serangkaian aksi potensial. Proses yang diketahui berperan dalam

depolarisasi neuron adalah influx kalsium dan natrium, efluks kalium, eksitasi melalui asam amino (seperti glutamat) dan inhibisi melalui neurotransmitter (GABA).¹

Berdasarkan mekanisme tersebut, dikembangkan beberapa obat antiepilepsi. Namun sekitar 20-40% pasien mengalami resistensi obat.¹ Prevalensi resistensi obat dan adanya kelompok epilepsi kriptogenik (yaitu yang berdasarkan gejala diduga ada penyebab namun pemeriksaan penunjang belum bisa memastikan) menegaskan adanya mekanisme lain. Hal ini memunculkan kemungkinan peran autoimun dalam epileptogenesis.

Peranan patogenik imunitas pada epilepsi telah lama diduga berdasarkan observasi efikasi terapi imunomodulator (steroid dan immunoglobulin) dan lebih terkini, dengan penemuan *marker* inflamasi dan autoantibodi (auto-Abs) pada sejumlah kelainan epilepsi.¹ Data klinis dan eksperimen¹ menegaskan bahwa imunitas *innate* dan adaptif terlibat pada epilepsi. Sel efektor imunitas adaptif adalah *antigen-specific B cells* dan limfosit T, sel tersebut berperan mengaktifasi proses inflamasi terhadap infeksi virus dan dalam kelainan autoimun. Tingginya

kadar sel imun pada pasien epilepsi mendukung peranan sistem imun pada epilepsi.

Penelitian pernah dilakukan untuk mencari hubungan antara sistem imun dengan epilepsi pada kelompok pasien epilepsi tak terseleksi. Zarczuk et al, 2010 melaporkan penurunan kadar serum IgA yang bermakna pada pasien epilepsi fokal.¹

Sistem Imun pada Kejang Demam

Kejang demam merupakan penyebab kejang paling sering pada anak-anak, terjadi pada 2-5% anak.³ Ambang batas terhadap kejang demam tergantung suhu tubuh, bervariasi antar individu dan sesuai usia dan maturitas.³ Kerentanan genetik terhadap inflamasi dapat mempengaruhi ambang suhu kejang,³ 17% - 30% pasien kejang demam memiliki riwayat keluarga kejang demam.³ Polimorfisme bialelik pada regio promotor IL-1 pada posisi β 511 meningkatkan produksi IL-1 β m, terjadi lebih sering pada pasien kejang demam durasi panjang.³

Pada binatang percobaan, injeksi IL-1 β intraventrikular dapat menurunkan ambang kejang pada tikus 14 hari yang hipertermia,

Alamat Korespondensi email: juwitaendrawati@gmail.com



sedangkan tikus *knock out* reseptor IL-1 memiliki ambang kejang lebih tinggi, hal ini mendukung peranan sitokin proinflamasi dalam memicu kejang demam.³ Virus neurotropik seperti virus herpes dan influenza A sering dikaitkan dengan kejang demam di Amerika Serikat dan Asia.³ Demam yang diinduksi oleh infeksi virus diregulasi oleh komponen respons

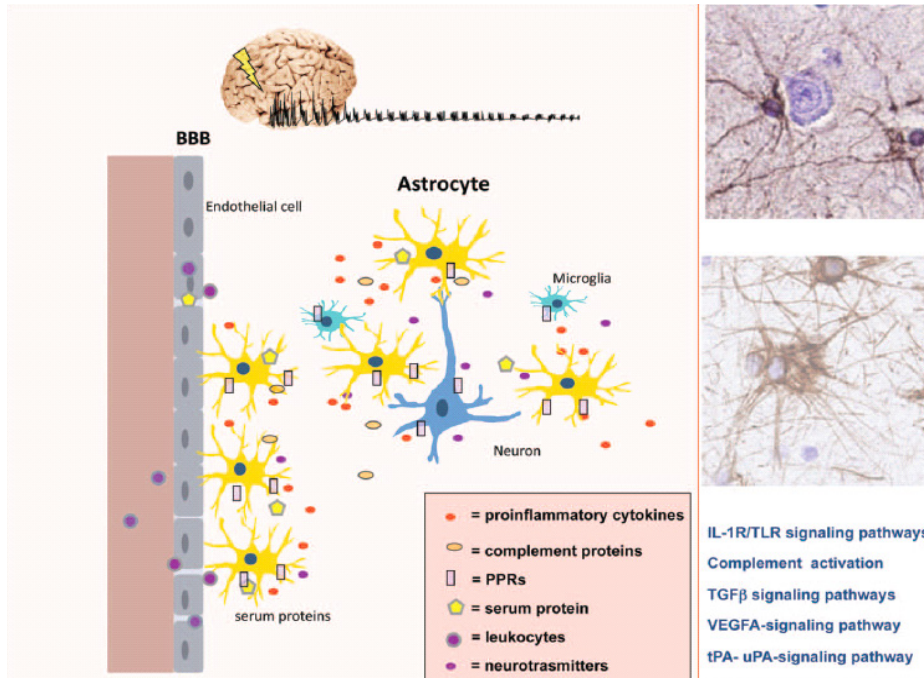
imun khususnya sitokin proinflamasi.³ Sitokin proinflamasi lebih banyak dijumpai pada kejang demam terkait influenza, menegaskan peran sitokin dalam patogenesis kejang demam.³

Channelopathies

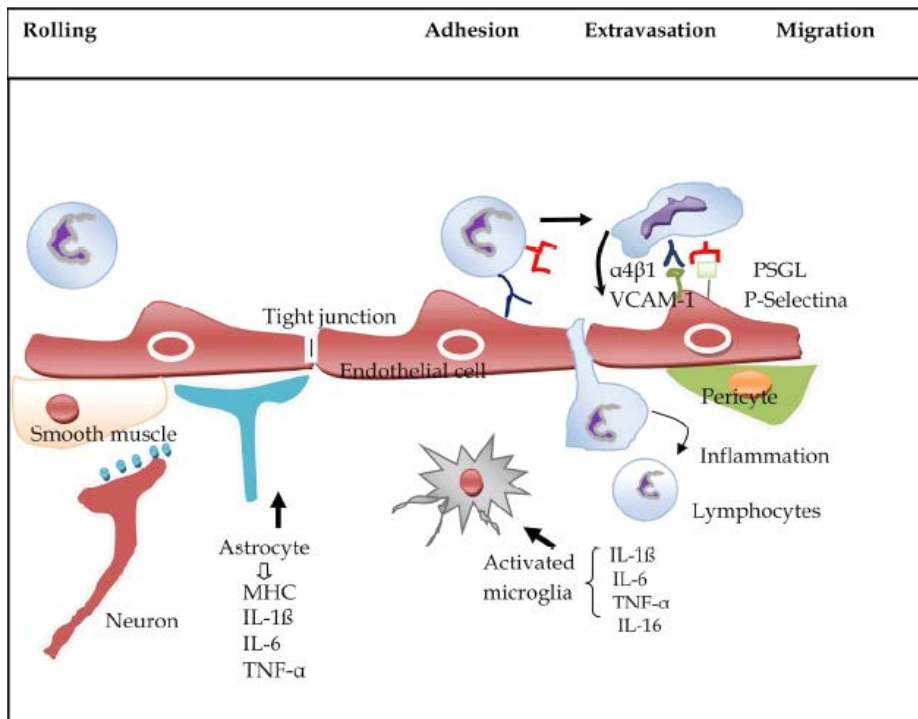
Dua komponen konduktivitas neuron adalah saluran *ligand gate* dan *voltage gate ion*

channels. Saluran ion tersebut terdapat pada sistem saraf perifer dan pusat.⁴ Beberapa peneliti menilai saluran ion tersebut berpotensi sebagai resipien autoimun. Saluran voltase khususnya saluran kalsium dan kalium yang paling banyak diteliti dalam kaitannya dengan autoimun ini.⁴ Walaupun peranan *voltage-gate calcium channels* (VGCC) dan kalium (VGKC) pada patogenesis kelainan autoimun susunan saraf perifer sudah jelas seperti pada sindrom Morvan,⁴ peran saluran ion tersebut pada susunan saraf pusat (SSP) masih memerlukan studi yang lebih lanjut.⁴

Sebagian besar data berdasarkan penelitian VGKC.⁴ VGKC berupa tetramer dan pada SSP lebih banyak ditemukan pada serebelum dan hipokampus.⁴ *Nonparaneoplastic limbic encephalitis* merupakan kondisi patologis dengan kadar antibodi terhadap VGKC tinggi dengan gejala kehilangan memori akut dan epilepsi lobus temporal atau parsial kompleks. Gambaran MRI pada kondisi ini menunjukkan peningkatan sinyal (hiperintens) pada regio hipokampus.⁴ Bukti tambahan yang mendukung peranan antibodi sebagai penyebab adalah fakta hilangnya gejala setelah imunoterapi.^{1,4} Seperti dikutip Zarczuk et al, dua penelitian (McKnight et al dan Majoie et al) menguji peranan VGKC. Dengan diketahuinya peranan antibodi dalam patogenesis ensefalitis limbik, timbul dugaan apakah antibodi anti VGKC merupakan antibodi yang spesifik untuk ensefalitis limbik atau juga terlibat pada epilepsi tipe lain. Zarczuk et al,¹ menguji serum 139 pasien epilepsi intraktabel dan mendeteksi antibodi VGKC pada 16 pasien. Analisis serum 106 pasien wanita epilepsi menemukan antibodi VGKC pada enam pasien dengan gejala klinis berbeda dari pasien ensefalitis limbik. Data yang menunjang peranan VGCC dan antibodinya pada epileptogenesis sangat sedikit, hanya satu pasien yang memiliki antibodi VGCC pada serumnya¹



Gambar 1. Astroisit memiliki peran penting dalam neuroinflamasi pada otak epilepsi.⁷



Gambar 2. Migrasi Sel T melalui sawar darah otak pada epilepsi³

Respons Imunitas Innate dan Adaptif pada Epilepsi

Susunan saraf pusat merupakan lingkungan dengan imunitas khusus, namun jelas terjadi respons inflamasi *innate* dan adaptif pada SSP.^{3,5} Aktivasi sistem imun *innate* adalah pertahanan lini pertama yang penting untuk opsonisasi dan membersihkan sel apoptosis. Selanjutnya, respons imun *innate* merekrut sel imun adaptif dengan mensekresi beberapa macam sitokin dan kemokin yang menginduksi molekul adesi



pada sawar darah otak serta menginduksi ekspresi molekul kostimulator pada mikroglia.³ Sel lokal SSP dapat memicu terjadinya respons imun *innate* melalui *pattern recognition receptors* (PRRs). Salah satu reseptor tersebut adalah *Toll like receptors* (TLRs) yang dapat berikatan dengan struktur baik yang berasal dari patogen (*pathogen-associated molecular patterns*, PAMPs) atau dari jaringan rusak (*danger-associated molecular patterns*, DAMPs).⁵ Jadi selain mikroorganisme, impuls endogen juga dapat mengaktifkan respons *innate* pada SSP. Beberapa DAMPs seperti *heat shock proteins*, asam urat, kromatin, adenosin dan ATP, *high mobility group box chromosomal protein 1* (HMGB-1), galektin dan tioredoksin memiliki aktivitas proinflamasi dan adjuvan.³ TLR dapat mengalami upregulasi yang bervariasi dalam mikroglia, astrosit, oligodendrosit dan sel neuron selama kelainan neurologi. Saat teraktivasi, TLR secara umum menyebabkan produksi sitokin proinflamasi menimbulkan kerusakan lingkungan yang dapat menyebabkan kerusakan sel neuron. *In vitro*, antibodi mengaktifasi mikroglia melalui TLR. TLR juga membantu *uptake* antibodi dan protein agregasi lainnya sehingga memicu pembersihan dari SSP.³ TLR memiliki peran menguntungkan pada epilepsi namun tidak jelas apakah aktivasi seluler oleh TLR pada jalur lain dapat juga berkontribusi pada epileptogenesis.³ Oleh karena itu, selain patogenik, beberapa TLR juga berperan memperbaiki kelainan neurodegeneratif non infeksi, aktivasi TLR dapat juga digunakan sebagai strategi terapi kelainan SSP.³

Respons Imun Seluler pada Epilepsi

Peran elemen respons imun seluler pada pasien epilepsi memerlukan studi dan penjelasan lebih jauh. Akumulasi leukosit didapatkan pada celah perivaskuler dan kadang kadang pada parenkim otak. Otak pasien epilepsi anak ataupun dewasa menunjukkan bukti bahwa invasi sel imun pada SSP berperan penting pada epileptogenesis. Limfosit CD³⁺ dan makrofag yang berasal dari mieloid ditemukan pada sampel pasien TLE (*temporal lobe epilepsy*).⁵

Pada suatu penelitian seperti yang dikutip Zarczuk et al,¹ ditegaskan terjadi perubahan penting limfosit T pada 24 pasien epilepsi fokal terutama lobus temporal. Pasien epilepsi memiliki kadar limfosit T4 *helper* lebih rendah bermakna dan peningkatan persentase limfosit T8 sitotoksik/supresor dibandingkan kontrol.¹ Vladimir et al,⁶ menunjukkan pada bangkitan

parsial sederhana berkaitan dengan rasio CD4/CD8, jenis kelamin, dan fokus epilepsinya. Tingginya frekuensi bangkitan parsial sederhana pada kasus dengan rasio CD4/CD8 rendah, fokus temporal kiri, wanita dan kidal.⁶ Frekuensi bangkitan parsial kompleks terbanyak pada pasien dengan fokus frontal kiri dan kadar limfosit B tinggi. Bangkitan derajat berat terjadi pada sampel kidal dengan kadar CD8 rendah atau rasio CD4/CD8 tinggi, fokus frontal kiri serta kadar limfosit T tinggi.⁶

Respons Inflamasi Astroglial pada Epilepsi

Terdapat bukti yang mendukung konsep aktivasi respons *innate immune* pada epilepsi baik hasil percobaan dan pemantauan klinis. Hasil observasi klinis-neuropatologis⁷ pada percobaan terkini⁷ mendukung pernyataan bahwa disregulasi fungsi astrosit dalam reaksi imun-inflamasi merupakan faktor penting, dapat memicu atau secara langsung berkontribusi dalam pembentukan kejang dan kerusakan neuron terkait kejang dengan berbagai etiologi.⁷

Astrosit dan Proses Inflamasi pada Epilepsi Refrakter

Astrogliosis reaktif merupakan penanda patologis beberapa tipe epilepsi fokal yang refrakter terhadap pengobatan, seperti epilepsi yang terjadi setelah iskemi, trauma, atau infeksi otak.⁷ Selain itu kelainan ini juga merupakan penanda patologis khas pada dua tipe epilepsi terkait kelainan patologis seperti sklerosis hipokampus dan malformasi perkembangan korteks yang fokal.⁷

Sklerosis hipokampus adalah temuan neuropatologi paling sering pada pasien epilepsi lobus temporal intrakabel yang menjalani pembedahan.⁷ Analisis profil ekspresi gen skala besar menyatakan bahwa terdapat upregulasi gen terkait aktivasi astrosit dan respons *innate immune*/inflamasi pada epilepsi lobus temporal manusia.⁷ Bukti tersebut, pada tingkat ekspresi gen, dapat dikonfirmasi dengan studi histopatologi untuk menunjukkan hubungan antara astrosit teraktivasi dan sel mikroglia dengan induksi jalur proinflamasi mayor pada epilepsi lobus temporal manusia.⁷

Faktor transkripsi *nuclear factor- kappa B* (NFkB) berperan penting dalam mengatur respons imun dan inflamasi, mencakup jalur sinyal IL-1R/TLR (*Toll like Receptor*).⁷ Aktivasi sinyal dimediasi IL-1R1 pada sel target melalui pelepasan IL-1b dengan mekanisme tergantung NFkB.

Transkripsi gen lain mengkode mediator inflamasi seperti IL-6, TNF α , *cyclooxygenase 2* (Cox-2) atau CCL2.⁷ Dalam *review* yang dilakukan Aronica, et al,⁷ melaporkan bahwa overekspresi NFkB pada astrosit reaktif spesimen sklerosis hipokampus manusia. Aktivasi jalur sinyal NFkB pada astrosit dikonfirmasi dengan adanya ekspresi dominan IL-1b dan reseptor fungsionalnya IL-1R1 dalam astrosit membuktikan adanya aktivasi jalur inflamasi spesifik persisten pada jaringan manusia epilepsi kronis.⁸ Selain itu, proses upregulasi COX-2 dan CCL2 astroglia pada epilepsi lobus temporal menegaskan aktivasi jaringan kerja sitokin yang kompleks dan berkaitan.⁷

Studi epilepsi lobus temporal juga mendukung keterlibatan sistem komplemen.⁷ Ekspresi beberapa komponen komplemen seperti C1q, C3c dan C3d terlihat dalam astrosit reaktif pada sklerosis hipokampus pasien epilepsi lobus temporal.⁷ Aktivasi komplemen astrosit dapat meregulasi sintesis sitokin yang berperan dalam mempropagasi dan persistensi respons inflamasi.⁷

Peran Sitokin pada Epilepsi

Sitokin adalah suatu gugus protein sinyal terlarut dan glikoprotein dengan berat molekul 8-30 kDa.¹ Produksi sitokin dipengaruhi kontrol tonik sistem saraf perifer dan sentral, kontrol ini meregulasi ekspresi sitokin melalui aksi neurotransmitter yang dilepaskan pada bagian non sinaps.¹ Sitokin dan produk lain sel imunokompeten dapat mempengaruhi kerja, diferensiasi dan *survival* sel neuron, selain itu pelepasan neurotransmitter dan neuropeptida dapat juga meregulasi respons imun.¹

Sitokin dibedakan menjadi empat kelompok. Kelompok pertama mencakup famili ikatan empat α heliks, terdiri dari tiga subfamili (IL-2, INF, IL-10). Kelompok kedua mencakup famili IL-1, kelompok ketiga IL-17 dan kelompok terakhir terdiri dari kemokin.^{1,9} Beberapa sitokin seperti *fibroblast growth factor* (FGF), TNF- α dan IL-1Ra terbukti berperan neuroprotektif dengan menghambat aktivitas epilepsi, kekuatan penghambatan tergantung pada status fungsional sel neuron, durasi peningkatan konsentrasi dan jaringan yang terpapar sitokin tersebut.¹

Sitokin dan reseptornya terdapat pada area yang berbeda di susunan saraf pusat.¹ Penemuan terbaru¹ menunjukkan bahwa neuron, glia dan



sel endotel vaskuler di SSP dapat menghasilkan sitokin inflamasi dan reseptornya. Konsentrasi sitokin proinflamasi tinggi di liquor. Mikroglia dan astrosit merupakan sel pertama yang mensintesis sitokin selama kejang.¹ Sitokin bekerja dengan berikatan terhadap reseptor spesifik permukaan sel. Ikatan tersebut kemudian mengaktifasi kaskade transmisi intraseluler, mengubah fungsi sel melalui proses *up* atau *downregulating genes* dan faktor transkripsinya.¹ Reseptor sitokin ditemukan pada SSP yaitu neuron, mikroglia dan astrosit serta ekspresinya mengalami upregulasi selama kejang, status epilepsi dan proses *kindling*.¹ Terdapat bukti peran sitokin proinflamasi dalam aktivasi aksis hipotalamus pituitari adrenal (HPA aksis) dan pengaruhnya pada sistem saraf simpatis.¹ CRH hipotalamus dilepaskan setelah reaksi stres menyebabkan sekresi glukokortikosteroid yang mempengaruhi respons imun dan inflamasi.¹ Pada sisi lain, faktor imun seperti sitokin (misalnya IL-1, IL-6 dan TNF α) ikut berperan dalam stimulasi sekresi CRH. Faktor imun ini juga mempengaruhi ACTH.^{1,8}

Perubahan Immunologi setelah Aktivitas Kejang

Perubahan neuropatologi disebabkan kejang yang berat atau berulang dapat digambarkan pada model binatang percobaan epilepsi yang dicetuskan obat-obatan kemokonvulsan atau *kindling*.¹ Terdapat bukti kuat¹ bahwa kejang yang berlangsung lama dapat memicu perluasan kerusakan sel diikuti respons inflamasi nonspesifik yang berkaitan dengan neurodegenerasi, yang bertanggungjawab pada overekspresi sitokin tersebut.¹ Dalam 24 jam pertama setelah kejang, ekspresi mRNA IL-1, IL-1Ra, IL-6 dan TNF α mengalami upregulasi dan kembali normal setelah dua sampai tiga hari.¹ Penelitian memperlihatkan hilangnya sel neuron, gliosis reaktif, peningkatan neurogenesis, pertumbuhan aksonal dan malformasi arsitektur korteks setelah kejang.¹ Zarczuk et al,¹ mendukung teori bahwa

abnormalitas produksi sitokin proinflamasi bertanggungjawab dalam kelainan homeostasis neuron yang dapat memicu klinis kejang. Pada penelitian ini, setelah kejang terinduksi oleh kerusakan hipokampus pada hewan pengerat, mRNA IL-1, IL-6 dan TNF α pada glia di area hipokampus meningkat cepat dan bermakna. Puncak efek sitokin tersebut terjadi dalam enam jam setelah status epilepsi (SE) sedangkan peningkatan IL-1Ra lambat sampai 24 jam setelah SE.¹ Hal menarik adalah IL-1Ra tidak dihasilkan dalam jumlah berlebihan, namun dalam rasio molar terhadap IL-1 sebesar 1:1. Luaran ini menegaskan peranan penting IL-1Ra yang berikatan dengan IL-1, dapat menghambat kejang serta mengkonfirmasi mekanisme alamiah mengendalikan kejang dengan cara mengubah rasio IL-1Ra/IL-1 di otak.¹ Dalam kutipan Zarczuk, et al¹, disebutkan terjadi peningkatan ekspresi IL-6 dan penurunan IL-1Ra dan rasio IL-1Ra/IL-1 pada epilepsi resisten¹.

Obat Anti Epilepsi dan Perubahan Immunologi

Sebagian besar pasien pada sebagian besar studi telah mendapat terapi antiepilepsi. Beberapa studi yang mengevaluasi efek OAE pada sistem imun menunjukkan hasil yang berbeda. *Carbamazepine*, *phenytoin* dan valproat disepakati memiliki kemampuan immunosupresif, menurunkan jumlah leukosit total dan rasio limfosit CD4/CD8.⁹ Ketiga OAE ini juga menurunkan sintesis protein dalam limfosit, menurunkan kadar plasma IgA dan memodulasi kadar IgG dan IgM.⁹ Percobaan *in vitro* menunjukkan bahwa *carbamazepine* menghambat produksi IL-2 dan IL-4 namun meningkatkan produksi IL-10 dan TGF β .⁹ Valproat mengurangi sintesis TNF α dan IL-6.⁹ Akan tetapi, pada kondisi klinis, *carbamazepine* meningkatkan IL-2 sedangkan *phenytoin* menurunkan konsentrasi IL-1 dalam plasma. Valproat meningkatkan kadar IL-1, IL-6 dan IL-5.^{1,9}

Temuan utama lain adalah *carbamazepine* meningkatkan fagositosis, kemampuan membunuh leukosit polimorfonuklear (PMN) dan aktivitas *natural killer* (NK), mengganggu kemotaksis, menurunkan komponen komplemen C4.⁹ Dilaporkan satu kasus wanita 20 tahun penderita SLE dengan peningkatan konsentrasi ANA pada tes ANA saat awal pemberian *carbamazepine* dan serologi menunjukkan kadar normal setelah akhir pemakaian *carbamazepine*.¹ Hal tersebut dapat menunjukkan peran *carbamazepine* sebagai antiinflamasi pada pasien SLE. Efek samping serupa dijelaskan oleh Bleck dan Smith seperti dikutip Zarczuk et al¹ pada dua pasien yang mendapat terapi valproat (VPA) terdapat kadar ANA tinggi, antibodi anti DNA, hipokomplementemia bersamaan dengan gejala SLE. Temuan lain pada pasien pengguna valproat, di antaranya adalah berkurangnya komponen komplemen C4, terganggunya fagositosis dan peningkatan produksi MCP-1.⁹ *Phenytoin* meningkatkan jumlah limfosit B.⁹ Sangat sedikit data interaksi *phenobarbital* dengan sistem imun pasien epilepsi.⁹ Dalam *review* Zarczuk didapatkan kadar total serum γ globulin dan IgA rendah pada pasien yang mendapat monoterapi *phenobarbital*.¹

SIMPULAN

Reaksi inflamasi dan imun dapat memiliki peranan penting dalam meningkatkan eksitabilitas neuron, menurunkan ambang kejang dan terlibat dalam perubahan sinaps yang menggambarkan epileptogenesis.

Proses inflamasi pada otak dapat berkaitan dengan kejang intraktable dan komorbid pada pasien epilepsi kronis. Analisis histologi otak pasien epilepsi berbagai etiologi mengkonfirmasi adanya inflamasi kronis pada otak yang berkaitan dengan hilangnya sel neuron, gliosis reaktif dan aktivasi mikroglia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Zarczuk R, Lukasik D, Jedrych M, Borowicz, KK. Immunological aspects of epilepsy. *Pharmacol Rep.* 2010; 62:592-607.
2. Kelompok Studi Epilepsi. 2014. Pedoman tatalaksana epilepsi. PERDOSSI. Edisi Kelima. Airlangga University Press.
3. Orozco-Suarez S, Feria-Romero I, Rayo D, Diegoperez J, Fraire M, Sara J. et al. 2012. Adaptive immune response in epilepsy. Dalam: Kanwar, J. (ed). *Recent Advances in Immunology to Target Cancer, Inflammation and Infections*. Croatia; pp 135-55.
4. Cojocar IM, Cojocar M. Reactions of the immune system in epilepsy. *Maedica.* 2010; 5(3): 201-6.
5. Xu D, Miller SD, Koh S. Immune mechanisms in epileptogenesis. *Frontiersin.* 2013;7:1-8.
6. Kalinin VV, Subbotin KY, Yermakova NG. The Interrelationship between clinical and immunity variables in epilepsy. *J Epileptol.* 2016;24: 95-104
7. Aronica E, Ravizza T, Zurolo E, Vezzani A. . Astrocyte immune responses in epilepsy. *Glia.* 2012; 60:1258-68.
8. Shimada T, Takemiya T, Sugiura H, Yamagata K. Role of inflammatory mediators in the pathogenesis of epilepsy. *Mediators Inflamm.* 2014;901-2.
9. Mlodzikowska-Albrecht J, Steinborn B, Zarows M. Cytokines, epilepsy and antiepileptic drugs: Is there a mutual influence ?. *Pharmacol Rep.* 2007; 59: 129-38