

# Analiza rizičnih čimbenika kod djece s epilepsijom

---

Mijatović, Laura

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:322628>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-11**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I  
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Laura Mijatović**

**ANALIZA RIZIČNIH ČIMBENIKA KOD  
DJECE S EPILEPSIJOM**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2022.**

Rad je ostvaren u Općoj županijskoj bolnici Požega.

Mentor rada: prof. prim. dr. sc. Andrea Šimić – Klarić, dr. med.

Rad ima 47 listova i 14 tablica.

## **ZAHVALA**

*Veliko hvala mentorici, profesorici Andrei Šimić Klarić, dr. med., na stručnoj pomoći, savjetima, podršci i velikoj strpljivosti pri izradi ovog rada.*

*Zahvaljujem se svojim dragim roditeljima Silviji i Goranu koji su mi pružali potporu i razumijevanje kroz sve godine studija.*

*Zahvaljujem se svojoj sestri Kristini koja me je neprestano podržavala i bila uvijek uz mene.*

*I na kraju, zahvaljujem se svim svojim prijateljima koji su mi uvijek pomagali i uljepšali studentske dane.*

*Od srca veliko hvala svima.*

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Epidemiologija epilepsija.....	1
1.2. Etiopatogeneza epilepsija i rizični čimbenici.....	2
1.3. Klasifikacija epileptičkih napadaja, epilepsija i epileptičkih sindroma .....	5
1.3.1. Klasifikacija epileptičkih napadaja .....	5
1.3.2. Klasifikacija epilepsija i epileptičkih sindroma .....	7
1.4. Dijagnoza epilepsija .....	8
1.5. Liječenje epilepsija .....	9
2. CILJEVI.....	10
3. ISPITANICI I METODE.....	11
3.1. Ustroj studije .....	11
3.2. Ispitanici.....	11
3.3. Metode .....	11
3.4. Statističke metode.....	11
4. REZULTATI.....	12
5. RASPRAVA .....	26
6. ZAKLJUČCI.....	38
7. SAŽETAK .....	39
8. SUMMARY .....	40
9. LITERATURA.....	41
10. ŽIVOTOPIS .....	47

## **POPIS KRATICA**

AEL – antiepileptik

BIS – bolnički informacijski sustav

CMV – citomegalovirus

CT – računalna tomografija

EEG – elektroencefalografija

GABA – gama-aminomaslačna kiselina

GAD – dekarboksilaza glutaminske kiseline

IL – interleukin

ILAE – engl. *International League Against Epilepsy*

IUGR – intrauterini zastoje u rastu

LGI1 – leucinom bogat gliom inaktivirani protein 1

MRI – magnetska rezonancija

NMDAR – N-metil-D-aspartatni receptor

PET/CT – pozitronska emisijska tomografija

RVP – prijevremeno prsnuće plodovih ovoja

SAD – Sjedinjene Američke Države

SCN1A – engl. *Sodium channel, voltage gated, type I alpha subunit*

SPECT – jednofotonska emisijska računalna tomografija

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

SŽS – središnji živčani sustav

TORCH – toksoplazmoza, rubeola, citomegalovirus, herpes simpleks virus

## 1. UVOD

Epilepsija je kronična neurološka bolest koju karakterizira ponavljanje epileptičkih napadaja (1). Dijagnoza bolesti se može postaviti ako je zadovoljen bar jedan od sljedeća tri kriterija:

1. najmanje dva neprovocirana napadaja u razmaku duljem od 24 sata
2. jedan neprovocirani napadaj uz prisutnost čimbenika (preboljeni moždani infarkt, infekcija SŽS-a, trauma mozga, ekspanzivni proces, razvojne anomalije mozga i sl.) koji povećava rizik ( $\geq 60\%$ ) od ponavljanja epileptičkih napadaja
3. dijagnoza epileptičkog sindroma

Epileptički napadaj je paroksizmalni i prolazni poremećaj funkcije mozga koji nastaje uslijed abnormalnog, prekomjernog i sinkronog izbijanja skupine prepodraženih neurona kore ili subkortikalnih struktura mozga (2). Abnormalno aktiviranje skupine neurona dovodi do paroksizmalne dezorganizacije jedne ili više moždanih funkcija, što se očituje motornim, senzornim, autonomnim ili psihološkim manifestacijama, s ili bez određenog stupnja poremećaja svjesnosti (3, 4). Epilepsija nije jedinstvena bolest, već obuhvaća širok spektar kliničkih značajki, heterogenu etiologiju i patofiziologiju te se stoga očituje različitim fenotipovima epileptičkih napadaja i sindroma (5).

### 1.1. Epidemiologija epilepsija

Epilepsija je najčešći kronični moždani poremećaj u djece i adolescenata, koji negativno utječe na psihološko, fizičko i socijalno funkcioniranje djece i njihovih obitelji (6). Procjenjuje se da u svijetu oko 10 milijuna djece mlađe od 15 godina boluje od epilepsije (1). Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo iz 2020. godine, u sklopu primarne zdravstvene zaštite utvrđeno je 45 129 ljudi oboljelih od epilepsije, uključujući 930 djece u dobi 0 – 6 godina i 5062 školske djece u dobi 7 – 19 godina (7). Globalna incidencija epilepsije iznosi 61,4 slučaja na 100 000 ljudi godišnje (8). Incidencija je najveća u ranom djetinjstvu i svoj maksimum postiže u prvoj godini života, potom opada u odrasloj dobi i ponovno raste među starijim dobnim skupinama (6). Prevalencija epilepsije kreće se između 3,4 i 7,1 na 1000 djece godišnje (1). Slični podatci vrijede i za Hrvatsku, a prevalencija iznosi 3,5 – 6,4/1000 djece na godinu (9). Postoje značajne razlike u prevalenciji među razvijenim i slabije razvijenim zemljama, koja je veća u nerazvijenim zemljama i kreće se između 3,6 i 44 na 1000 djece, dok se u razvijenim zemljama kreće između 3,2 i 5,5 na 1000 djece godišnje

(10). Moguće objašnjenje za takvu razliku je veća izloženost prenatalnim, perinatalnim i postnatalnim čimbenicima rizika, infekcijama SŽS-a te traumatskim ozljedama mozga (8).

## 1.2. Etiopatogeneza epilepsija i rizični čimbenici

Održavanje stalne ravnoteže između ekscitacije i inhibicije preduvjet je za normalno funkcioniranje SŽS-a, onemogućavajući abnormalnu, prekomjernu i spontanu aktivnost neuronske mreže mozga. Glavni je inhibicijski neuroprijenosnik GABA, dok je glavni ekscitacijski neuroprijenosnik glutamat (11). Neravnoteža između ekscitacije i inhibicije može rezultirati pojavom epileptičkih napadaja, što upućuje na postojanje temeljnih endogenih čimbenika koji utječu na prag za pojavu epileptičkih napadaja. Jedan je od takvih čimbenika i genetska predispozicija koja ima velik utjecaj na vjerojatnost pojave epilepsije u inače zdravih osoba (12).

Kompleksan razvoj mozga proizlazi iz histogenetskih procesa reguliranim temeljnim genetsko-molekularnim i staničnim mehanizmima. Maternalni i genetski čimbenici, kao i utjecaj okoliša mogu uzrokovati poremećaje u takvom programiranom strukturno-funkcionalnom razvoju fetalnog mozga. Abnormalnosti neurorazvoja u djeteta mogu rezultirati različitim bolestima i poremećajima kao što su intelektualne i kognitivne poteškoće, cerebralna paraliza, poremećaji iz spektra autizma te epilepsija (13). Strukturalne lezije mozga mogu rezultirati dugotrajnim patološkim promjenama u mozgu, koje pretvaraju vjerojatno normalnu neuronsku mrežu u abnormalno hiperekscitabilnu, snižavajući prag za nastanak epileptičkih napadaja. Taj se proces naziva epileptogeneza i odnosi se na transformaciju normalne neuronske mreže u kronično stanje abnormalne, prekomjerne i sinkrone aktivacije neurona u dijelu mozga ili u cijelom mozgu (12). Jedan je od mogućih patogenetskih mehanizama za pojavu epilepsije i neuroupalni proces u mozgu. Oštećenje mozga pokreće biokemijsku kaskadu, rezultirajući neuroupalnim procesom u kojem se oslobađaju citokini, kemokini i drugi upalni medijatori u neuronski mikrookoliš. Upalni medijatori mogu aktivirati mikrogliju i astrocite, mijenjati cerebrovaskularnu funkciju, dovesti do infiltracije perifernim upalnim stanicama, poticati staničnu proliferaciju ili apoptozu, ali i utjecati na transport iona, neurotransmisiju i komunikaciju između neurona (14).

Brojni endogeni i egzogeni čimbenici rizika mogu dovesti do određenog stupanja oštećenja SŽS-a i mijenjati arhitekturu mozga. Zahvaćeno je područje podložno procesu epileptogeneze, nastanku epileptičkog žarišta i generiranju epileptičkih napadaja (15). Čimbenici rizika doprinose predispoziciji za pojavu epilepsije, a naposljetku mogu postati i



etiološkim čimbenicima za pojavu epilepsije. Prema smjernicama ILAE iz 2017. godine, epilepsije se prema etiologiji dijele na genske, strukturalne, metaboličke, infektivne i imunosne epilepsije te na epilepsije nepoznate etiologije.

Genske epilepsije obuhvaćaju različite genske i kromosomske abnormalnosti, međutim nemoguće je zanemariti i *de novo* mutacije te utjecaj okoliša. Genska epilepsija je posljedica poznatog (dokazanog molekularno-genetskim testiranjem) ili pretpostavljenog (potkrijepljenog tipičnim kliničkim značajkama, elektroencefalografskim i neuroradiološkim značajkama) genetičkog poremećaja, koji nije nužno nasljedan, a može se pojaviti u bilo kojoj dobi, od neonatalnog razdoblja do adolescencije ili čak kasnije u životu. Kod epileptičkih sindroma poput dječje absans epilepsije, juvenilne absans epilepsije i juvenilne mioklone epilepsije može se postaviti dijagnoza genske epilepsije na osnovu pretpostavke potkrijepljene tipičnom kliničkom semiologijom, EEG nalazom te relevantnom obiteljskom anamnezom. Monogenske epilepsije se češće nasljeđuju autosomno dominantnim načinom nasljeđivanja, a mutiran gen nerijetko kodira neuronski ionski kanal, primjerice mutacija SCN1A gena na kromosomu 2q24.3 koji kodira voltažni Na kanal kod Dravet sindroma (16, 17). Epilepsija se nerijetko susreće u sklopu poznatih kromosopatija, uključujući Downov i Angelmanov sindrom te fragilni X sindrom, ali i u sklopu genopatija poput tuberozne skleroze i neurofibromatoze (4).

Strukturalne epilepsije uključuju strukturalne abnormalnosti, koje mogu biti urođene i/ili stečene, a utvrđuju se na temelju neuroslikovnih dijagnostičkih metoda, EEG nalaza i tipičnih kliničkih značajki. U strukturalne abnormalnosti ubrajaju se razvojne malformacije mozga, vaskularne malformacije, ekspanzivni procesi mozga, traumatske ozljede mozga te hipoksijsko-ishemijska lezija mozga (16, 18). Prenatalne i perinatalne abnormalnosti (primjerice intrakranijalno krvarenje i perinatalni distres) povećavaju rizik nastanka kroničnog oštećenja mozga te mogu doprinijeti nastanku epileptičkog žarišta (17). Česta posljedica perinatalne asfiksije je hipoksično-ishemijska encefalopatija, koja nastaje kao rezultat teške i dugotrajne hipoksije u mozgu djeteta, povećavajući rizik od lošeg neurobihevioralnog ishoda u takve novorođenčadi (19).

Metaboličke epilepsije su rezultat metaboličkog poremećaja koji može biti stečen, ali i posljedica genskog defekta (18). Primjeri su mitohondrijske bolesti, porfirije, amino-acidopatije te deficijencija piridoksina (vitamina B6) i folne kiseline (vitamina B9), koji se pravovremeno prepoznati mogu uspješno liječiti nadomjesnom terapijom vitamina (12, 16,

20). Prolazne metaboličke abnormalnosti (hipoglikemija, hiponatrijemija, hipofosfatazija, hipokalcijemija i hipomagnezijemija) mogu biti uzrok pojave neonatalnih konvulzija (12). Smatra se da ponavljane i/ili prolongirane konvulzije mogu izazvati oštećenja neuronalnih struktura, razvoj lezija u mozgu te doprinijeti procesu epileptogeneze (4). Epileptogenezi mogu doprinijeti i febrilne konvulzije koje spadaju u najčešći konvulzivni poremećaj u djece. Rizik nastanka epilepsije nakon febrilnih konvulzija kreće se između 2 i 5 %, što je dvostruko veći rizik nego u općoj pedijatrijskoj populaciji (12).

Infektivne epilepsije su posljedica preboljele infekcije SŽS-a kao što je meningitis, encefalitis i apsces mozga, koji mogu biti izazvani različitim bakterijskim, virusnim, gljivičnim i parazitarim uzročnicima, ali i kongenitalnim te perinatalnim infekcijama (17). Kongenitalna TORCH (toksoplazmoza, rubeola, citomegalovirus i herpes simpleks virus) i perinatalna infekcija mogu uzrokovati poremećaje razvoja SŽS-a, što može rezultirati gluhoćom, gubitkom vida, kognitivnim i bihevioralnim smetnjama, odstupanjem od normalnog psihomotornog razvoja te epilepsijom. Širenje infekcije u majke najprije dovodi do placentarne, zatim i infekcije fetusa. Placentarna disfunkcija može uzrokovati IUGR, dok hematogenom diseminacijom uzročnika i produkata upale u SŽS fetusa može doći do odumiranja neurona, poremećaja u migraciji neurona, intrakranijalnih kalcifikacija, mikrocefalije i poremećaja neurorazvoja (21). Najčešći uzročnik perinatalnih infekcija je CMV koji se javlja u 0,6 – 6 % novorođenih (22). Bakterijska infekcija često dovodi do nastanka neonatalne sepse, koja je značajni uzrok morbiditeta i mortaliteta novorođenčadi. Najčešći bakterijski uzročnici neonatalne sepse su *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli* i streptokok grupe B (23).

Imunosne epilepsije nastaju zbog autoimunosno posredovane upale SŽS-a, uzrokovane protutijelima na sinaptičke receptore (anti-NMDAR encefalitis), voltažno ovisne kanale (anti-LGI1 encefalitis) ili na unutarstanične antigene (anti-GAD65 encefalitis) (16). Mogu se javiti i u sklopu drugih bolesti s autoimunosnom komponentom.

Dijete je izloženo različitim čimbenicima rizika u trudnoći i tijekom porođaja. Maternalni čimbenici rizika uključuju kronične bolesti u majke te bolesti i poremećaje koji se razvijaju tijekom trudnoće i poroda. Kronične bolesti u majke su dijabetes, bubrežna bolest, astma, autoimunosne bolesti, hipertenzija te druge kardiovaskularne bolesti. Kronične bolesti u majke povećavaju rizik pojave poremećaja i komplikacija u trudnoći kao što su IUGR, preeklampsija, gestacijski dijabetes, prijevremeni porođaj te porod carskim rezom (24).

Liječenje kroničnih bolesti u majke može utjecati na fetalni neurorazvoj zbog potencijalnog teratogenog učinka lijekova, kao i izlaganje drugim nedozvoljenim supstancama, toksinima i lijekovima u trudnoći (25).

Terminsko ili donošeno novorođenče je dijete rođeno između 37. i 42. tjedna gestacije, dok je dijete rođeno prije 37. tjedna gestacije nedonošeno novorođenče ili nedonošče. Porođajna masa donošene djece kreće se između 2500 i 4000 g, dok se u Hrvatskoj rađaju djeca prosječne mase od 3400 g. Porođajna duljina donošenog novorođenčeta kreće se između 49 i 51 cm (26). Prijevremeno rođenje, mala porođajna masa (< 2500 g) te intrauterine i perinatalne komplikacije mogu imati štetne učinke na fetalni mozak u razvoju, povećavajući rizik za pojavu cerebralne paralize, intelektualnih poteškoća te epilepsije u djece, ali i u odraslih (27). Gestacijski dijabetes i pretilost u majke mogu biti uzrokom rađanja novorođenčadi velike porođajne mase (> 4000 g). Takva djeca imaju povećan rizik od porođajnih ozljeda i otežanog poroda uslijed fetalne distocije te od postporođajne hipoglikemije i neonatalnih konvulzija ako majka ima dijabetes (26).

### **1.3. Klasifikacija epileptičkih napadaja, epilepsija i epileptičkih sindroma**

Klasifikacija epileptičkih napadaja, epilepsija i epileptičkih sindroma temelji se na internacionalnoj klasifikaciji iz 1981. i 1986. godine koju je definirala Međunarodna liga protiv epilepsije (ILAE). Klasifikacija je doručivana i modificirana s ciljem što preciznijeg određivanja tipa epileptičkog napadaja, kliničkog oblika epilepsije ili epileptičkog sindroma. Jedan od najvažnijih ciljeva najnovije operativne (praktične) klasifikacije iz 2017. godine je da se pravilnim i preciznim određivanjem kliničkog oblika epilepsije ili epileptičkog sindroma omogući pravovremeno uključivanje optimalnog antiepileptika, kako bi se postigla dugotrajna remisija bolesti te u konačnici poboljšala prognoza i kvaliteta života bolesnika oboljelih od epilepsije (5, 28).

#### **1.3.1. Klasifikacija epileptičkih napadaja**

Epileptički napadaj je paroksizmalni i prolazni poremećaj SŽS-a kod kojeg dolazi do pojave određenih kliničkih značajki zbog abnormalnog, ekscitativnog i sinkronog izbijanja bioelektričnih živčanih impulsa određene skupine neurona, koji izvire i šire se putem neuronskih mreža (kortikalne ili subkortikalne) mozga (1, 29).

Epileptički se napadaji s obzirom na ishodište klasificiraju na napadaje sa žarišnim ili generaliziranim početkom te na napadaje nepoznatog početka (16). Kod epileptičkih napadaja

nepoznatog početka, nejasno je o kakvim se napadajima radi, jer početak napadaja i kliničke manifestacije nisu uvijek jasno uočeni. Kako se s vremenom prikupi više informacija o bolesniku (EEG nalaz, MR, CT, kliničke značajke recidiva napadaja), obično se takvi napadaji kasnije klasificiraju kao žarišni ili generalizirani (30).

Generalizirane epileptičke napadaje karakterizira bilateralno širenje bioelektričnih potencijala kortikalnom ili subkortikalnom neuronskom mrežom mozga i aktivacija obje hemisfere, pri čemu obično dolazi do potpunog gubitka svjesnosti (29). S obzirom na kliničke manifestacije, generalizirani se napadaji dijele na napadaje s motoričkim i nemotoričkim početkom. Generalizirani napadaji s motoričkim početkom mogu se klasificirati na toničko-kloničke, kloničke, toničke, mioklone, mioklono-toničko-kloničke, mioklono-atoničke, atoničke napadaje i epileptičke spazme, dok se napadaji s nemotoričkim početkom (apsans) mogu klasificirati na tipični, atipični i miokloni apsans te mioklonus vjeđa (16). Najpoznatiji su generalizirani toničko-klonički napadaji (ranije *grand mal*) zbog svoje vrlo dramatične kliničke slike, a obuhvaćaju oko 10 % bolesnika svih dobnih skupina s epilepsijom. Napadaji se sastoje od toničke i kloničke faze, a bolesnik je za to vrijeme bez svijesti i amnestičan za događaj. Tijekom toničke faze dolazi do grča muskulature i bolesnik pada na tlo, što može rezultirati teškim ozljedama glave i lica. Tonička kontrakcija respiratorne muskulature dovodi do nepravilnog disanja i cijanoze, dok kontrakcija žvačnih mišića može dovesti do ugriza jezika. Tonična faza obično traje manje od 1 minute, nakon čega slijedi klonička faza koju obilježava kontinuirano i ritmičko trzanje muskulature udova u trajanju od 2 do 3 minute. Tijekom napadaja može doći do hipersalivacije i pojave pjene na ustima, a nakon napadaja do inkontinencije mokraćne i stolice. Postiktalno razdoblje može biti praćeno dezorijentacijom, pospanošću, glavoboljom, mučninom i bolovima u mišićima (12, 17). Tipični apsans (ranije *petit mal*) je generalizirani napadaj s nemotoričkim početkom, a uključuje iznenadni i kratki (najčešće do 10 sekunda) gubitak svijesti te prestanak aktivnosti (odsutnost ili zagledavanje) bez gubitka kontrole položaja tijela. Tipični apsans napadaji spadaju u skupinu genetski uvjetovanih epilepsija s početkom u djetinjstvu (4 – 10 godina) ili ranoj adolescenciji te se javljaju se u 15 – 20 % djece s epilepsijom (3, 12).

Epileptički napadaji sa žarišnim početkom nastaju patološkim izbijanjem bioelektričnih potencijala u ograničenom dijelu neuronske mreže jedne hemisfere. Mogu biti lokalizirani ili šire rasprostranjeni, ali mogu zahvatiti i neuronsku mrežu suprotne hemisfere, uzrokujući žarišni epileptički napadaj s prelaskom u bilateralni toničko-klonički napadaj (1, 3). Ovisno o stupnju poremećaja svjesnosti, žarišni se napadaji dijele na napadaje s očuvanom

i poremećenom svjesnosti, dok je kod žarišnog epileptičkog napadaja s prelaskom u bilateralni toničko-klonički napadaj obično prisutan potpuni gubitak svjesnosti. Žarišni napadaj s poremećenom svjesnosti karakterizira dezorijentiranost, smetenost i smanjena mogućnost reagiranja na podražaje iz okoline. Žarišni su epileptički napadaji u većini slučajeva povezani sa strukturalnim abnormalnostima određenog područja mozga, dok generalizirani napadaji većinom nastaju zbog poremećaja na staničnoj i biokemijskoj razini, ali i u sklopu sistemskih bolesti te strukturalnih poremećaja mozga (12, 31). S obzirom na oštećenjem zahvaćeno područje mozga, žarišne napadaje možemo podijeliti i na napadaje podrijetlom iz frontalnog, temporalnog, parijetalnog te okcipitalnog režnja (29). Poput generaliziranih, žarišni se napadaji s obzirom na kliničke značajke mogu klasificirati na napadaje s motoričkim i nemotoričkim početkom. Motoričke manifestacije mogu se prezentirati kao ekscitatorni motorički fenomeni (automatizmi, epileptički spazam, hiperkinetički pokreti, klonički ili mioklonički trzaji, tonička ukočenost i grč muskulature), ali i kao inhibitorni fenomeni (gubitak mišićnog tonusa) (16, 31). Nemotoričke manifestacije žarišnih napadaja mogu se javiti u obliku prekida aktivnosti te različitih autonomnih, kognitivnih, emocionalnih i senzornih kliničkih simptoma i znakova. Žarišni autonomni napadaji očituju se znakovima autonomnog živčanog sustava kao što su tahikardija i bradikardija, hiperventilacija i hipoventilacija, znojenje, bljedilo, crvenilo lica te poremećaji gastrointestinalnog sustava (3, 29).

### **1.3.2. Klasifikacija epilepsija i epileptičkih sindroma**

Epilepsija je kronična bolest SŽS-a koju obilježava trajna sklonost ponavljanja epileptičkih napadaja zbog abnormalne, prekomjerne i sinkrone neuronalne aktivnosti mozga (1, 16).

Slično klasifikaciji epileptičkih napadaja, epilepsije se mogu klasificirati na generalizirane i žarišne. Prema novoj klasifikaciji ILAE iz 2017. godine, dodane su dvije nove kategorije, kombinirana generalizirana i žarišna epilepsija te nepoznata epilepsija. Primjeri kombinirane generalizirane i žarišne epilepsije su Dravet sindrom i Lennox-Gastaut sindrom (18).

Epileptički sindrom je skup kliničkih i EEG značajki koji zajedno čine klinički prepoznatljiv poremećaj. Epileptički se sindromi razlikuju prema tipu epileptičkog napadaja, EEG nalazima, etiologiji te dobi u kojoj se pojavljuju (1).

Za novorođenačko razdoblje karakteristični su benigni porodični neonatalni napadaji, rana mioklonička encefalopatija te Ohtaharin sindrom, dok se u dojenačkoj dobi pojavljuju benigni dojenački napadaji, mioklonička epilepsija dojenačke dobi, Westov sindrom i Dravetov sindrom. Primjeri epileptičkih sindroma koji su češći za predškolsku i školsku dob su benigna epilepsija iz okcipitalnog režnja s ranim početkom (Panayiotopoulosov tip), epilepsija s miokloničko-astatskim napadajima (Dooseov sindrom), benigna epilepsija s centrotemporalnim žarištem (rolandična epilepsija), epilepsija s miokloničkim apsansima te Lennox-Gastautov sindrom. U adolescenciji se susreću juvenilna epilepsija s apsansima, juvenilna mioklonička epilepsija i epilepsija s generaliziranim toničko-kloničkim napadajima, koje uz epilepsiju dječje dobi s apsansima spadaju u najčešće generalizirane epileptičke sindrome (1, 3, 11).

#### **1.4. Dijagnoza epilepsija**

Akutna stanja (trauma mozga, cerebrovaskularni inzult, aktivna faza infekcije SŽS-a, akutna intoksikacija i metabolički poremećaji) mogu provocirati nastanak epileptičkih napadaja, stoga je potrebno diferenciranje akutnoga provociranog napadaja od spontanog, neprovociranog epileptičkog napadaja. Navedena stanja potrebno je pravovremeno prepoznati i adekvatno liječiti.

Dijagnostička evaluacija bolesnika uključuje uzimanje anamnestičkih i heteroanamnestičkih podataka, klinički pregled djeteta, EKG (kod sumnje na kardiološku bolest), laboratorijske i toksikološke pretrage, EEG te neuroslikovne dijagnostičke metode (MR i CT) kojima je cilj isključiti akutne procese i otkriti strukturnu abnormalnost mozga, koja uzrokuje epileptičke napadaje. Lumbalna punkcija i analiza cerebrospinalnog likvora indicirani su kad postoji sumnja na infekciju SŽS-a, osobito ako je prisutna povišena tjelesna temperatura, glavobolja i promjena mentalnog statusa (16, 26). Anamneza bi trebala uključivati detaljan opis epileptičkog napadaja i njegovo trajanje te podatke o trenutnoj terapiji i bolesti. Podatci o čimbenicima rizika i predisponirajućim stanjima kao što su neonatalne i febrilne konvulzije, postojanje epilepsija u obitelji, prethodne ozljede glave, ekspanzivni procesi i malformacije mozga, ali i podatci o rođenju i razvoju djeteta mogu dati informacije o preegzistentnom oštećenju mozga (12).

EEG je dijagnostička metoda kojom se registrira bioelektrična aktivnost mozga te se preporučuje učiniti u svakog djeteta s prvim epileptičkim napadajem u afebrilnom stanju. EEG se može snimati u budnosti ili spavanju, a mogu se primijeniti aktivacijske metode poput

fotostimulacije, hiperventilacije ili snimanja nakon deprivacije sna. Interpretacija EEG-a uključuje procjenu osnovne moždane aktivnosti i grafoelemenata. Epileptiformno-patološki grafoelementi su šiljci, zašiljeni valovi, šiljak-val kompleksi i polišiljci, a mogu se pojaviti kao žarišna ili difuzna izbijanja te kao paroksizmalna ili kontinuirana abnormalnost. Druge dijagnostičke metode su kontinuirano višednevno video-EEG monitoriranje, funkcionalne slikovne metode PET/CT i SPECT te genetičke (citogenetičke, genske) i druge analize (3, 26).

### **1.5. Liječenje epilepsija**

Prema najnovijim smjernicama Hrvatskog društva za dječju neurologiju HLZ-a iz 2019. godine, preporučuje se farmakološko liječenje epilepsija djece i adolescenata započeti primjenom jednog antiepileptika, koji je prvi izbor za određeni tip epileptičkog napadaja te u optimalnoj dozi, kojom se može postići stabilna kontrola epilepsije. Glavne prednosti monoterapije su manji broj mogućih nuspojava i neželjenih interakcija lijekova. Ako se maksimalnom dopuštenom dozom AEL-a ne postiže zadovoljavajuća kontrola epilepsije, potrebno je uvesti drugi ili dodatni AEL (32). Racionalna politerapija podrazumijeva kombinaciju AEL-a različitih mehanizama djelovanja, s manje nuspojava i interakcija među lijekovima te sinergističkog djelovanja (33). Ako se racionalnom politerapijom ne uspijeva postići kontrola epileptičkih napadaja, valja razmotriti kirurške i nekirurške metode liječenja. Nekirurško liječenje uključuje neurostimulaciju vagusnim stimulatorom ili implantaciju dubokih elektroda, a primjenjuje se kad bolesnik nije kandidat za neurokirurško liječenje. Lijekovi prvog izbora za žarišne epileptičke napadaje i epilepsije su okskarbazepin i karbamazepin. AEL prvog izbora za generalizirane epileptičke napadaje i epilepsije u dječaka je valproat, dok su zbog potencijalno teratogenog djelovanja valproata, levetiracetam i etosuksimid bolji izbori u djevojčica. Primjena valproata u djevojčica je opravdana kod nedjelotvornosti ili pojave nuspojava tijekom primjene drugih AEL-a prvog izbora. Smjernice uključuju i postupnik liječenja (lijekove prvog i drugog izbora) za određene epileptičke sindrome (32). Epilepsija se smatra riješenom u bolesnika s epileptičkim sindromom, koji su prošli životnu dob specifičnu za određeni sindrom te u bolesnika koji su bez epileptičnih napadaja tijekom deset godina, a posljednjih su pet godina bez antiepileptičke terapije (16).

## **2. CILJEVI**

1. Ispitati koji su rizični čimbenici odgovorni za pojavu epilepsije u pedijatrijskoj populaciji.
2. Ispitati učestalost rizičnih čimbenika koji dovode do pojave epilepsije u djece.
3. Ispitati povezanost rizičnih čimbenika i dobi djece u kojoj se epilepsija pojavljuje.
4. Ispitati povezanost rizičnih čimbenika i pojedinih kliničkih oblika epileptičkih napadaja.
5. Ispitati povezanost rizičnih čimbenika i odgovora na antiepileptičku terapiju.



### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao presječna studija s povijesnim podacima (34).

#### 3.2. Ispitanici

Istraživanjem je obuhvaćeno 100 djece oboljele od epilepsije, koja su liječena u neurološkoj pedijatrijskoj ambulanti i na odjelu Opće županijske bolnice u Požegi u posljednjih 10 godina (od siječnja 2011. do prosinca 2021. godine).

#### 3.3. Metode

U istraživanju je bila korištena medicinska dokumentacija i podatci iz BIS-a (bolničkog informacijskog sustava) djece, koja su zbog epilepsije liječena u neurološkoj pedijatrijskoj ambulanti i na odjelu pedijatrije Opće županijske bolnice Požega u razdoblju od siječnja 2011. do prosinca 2021. godine. Bilježeni su dob i spol djece, dob u kojoj se epilepsija pojavila te klinički oblik epileptičkog napadaja. Uvidom u medicinsku dokumentaciju utvrđeni su rizični čimbenici koji povećavaju rizik za nastanak epilepsije kod djece. Na temelju povijesti bolesti, prikupljeni su podatci o obiteljskoj anamnezi, relevantnim bolestima djeteta (abnormalnostima perinatalnog razdoblja i dosadašnje bolesti i stanja, koja su mogla dovesti do oštećenja središnjeg živčanog sustava) te podatci o rođenju djeteta (način poroda, komplikacije, gestacijska dob, rodna masa i duljina te Apgar indeks) u smjeru otkrivanja rizičnih čimbenika za nastanak epilepsije. Izdvojeni su i podatci o nalazu EEG-a (normalan ili patološki) te podatci o antiepileptičkoj terapiji kojom se postiže kontrola bolesti.

#### 3.4. Statističke metode

Kategorički podaci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike u kategoričkim podacima testirane su Fisherov egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Numerički podaci su opisani medijanom i granicama interkvartilnog raspona, zbog raspodjela koje ne slijede normalnu. Za testiranje razlika numeričkih varijabli između dvije nezavisne skupine ispitanika korišten je Mann-Whitneyev U test. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na  $\alpha = 0,05$ . Za analizu podataka korišten je statistički program MedCalc® *Statistical Software version 20.026* (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2022).

#### 4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 100 ispitanika, od kojih je po 50 (50 %) djece muškog ili ženskog spola. Dob prvog epileptičkog napadaja je medijana 77 mjeseci, a dob kod postavljanja dijagnoze medijana 81 mjesec. Pozitivnu obiteljsku anamnezu u smjeru postojanja epilepsija i epileptičkih sindroma ima 32 (32 %) ispitanika. Prema gestacijskoj dobi, 10 (10 %) ispitanika je nedonošeno novorođenče, a prema načinu poroda 23 (23 %) ispitanika je rođeno carskim rezom. S obzirom na rodnu masu i duljinu, uredne porođajne mase i duljine je 83 (83 %) ispitanika, a prema Apgar ocjeni 94 (94 %) ispitanika je bilo optimalno vitalno novorođenče (Tablica 1).

**Tablica 1. Osnovna obilježja ispitanika**

Spol [n (%)]	
Muški	50 (50)
Ženski	50 (50)
Dob prvog epileptičkog napadaja (mjeseci) [Medijan (interkvartilni raspon)]	
	77 (42 – 129)
Dob kod postavljanja dijagnoze (mjeseci) [Medijan (interkvartilni raspon)]	
	81 (49 – 130)
Pozitivna obiteljska anamneza u smjeru postojanja epilepsija i epileptičkih sindroma [n (%)]	
	32 (32)
Gestacijska dob [n (%)]	
Nedonošeno novorođenče (< 37 tjedana gestacije)	10 (10)
Donošeno novorođenče (37 – 42 tjedna gestacije)	90 (90)
Način poroda [n (%)]	
Vaginalni	77 (77)
Carski rez	23 (23)
Rodna masa (g) [Medijan (interkvartilni raspon)]	
	3300 (2815 – 3650)
Rodna dužina (cm) [Medijan (interkvartilni raspon)]	
	50 (48 – 51)
Podjela djece s obzirom na rodnu masu i duljinu [n (%)]	
Uredna (porođajna masa 2500 – 4000 g i duljina 46 – 51 cm)	83 (83)
Mala (porođajna masa < 2500 g i duljina < 46 cm)	7 (7)
Velika (porođajna masa > 4000 g i duljina > 51 cm)	10 (10)
Apgar ocjena [Medijan (interkvartilni raspon)]	
	10 (10 – 10)
Podjela prema Apgar ocjeni [n (%)]	
Optimalno vitalno novorođenče (Apgar 8 – 10)	94 (94)
Umjereno ometene funkcije novorođenčeta (Apgar 4 – 7)	4 (4)
Jako ometene funkcije novorođenčeta (Apgar 0 – 3)	2 (2)

S obzirom na ishodište, 60 (60 %) ispitanika imaju žarišni, a 40 (40 %) generalizirani epileptički napadaj. Prema kliničkom obliku, 40 (40 %) ih je sa žarišnim epileptičkim napadajima s prelaskom u bilateralni toničko-klonički, 19 (19 %) ih je s generaliziranim toničko-kloničkim, 11 (11 %) sa žarišnim napadajima s poremećenom svjesnosti, a 9 (9 %) s generaliziranim apsans napadajima. Kod 83 (83 %) ispitanika je EEG patološki promijenjen (Tablica 2).

**Tablica 2. Vrste epileptičkog napadaja i nalaz EEG-a**

	Broj (%) ispitanika
Vrsta epileptičkog napadaja s obzirom na ishodište	
Žarišni	60 (60)
Generalizirani	40 (40)
Klinički oblik	
Žarišni s očuvanom svjesnosti	8 (8)
Žarišni s poremećenom svjesnosti	11 (11)
Žarišni s prelaskom u bilateralni toničko-klonički	40 (40)
Generalizirani toničko-klonički	19 (19)
Generalizirani tonički	6 (6)
Generalizirani atonički	3 (3)
Generalizirani miokloničko-atonički	1 (1)
Generalizirani mioklonički	2 (2)
Generalizirani apsans	9 (9)
Generalizirani epileptički spazmi	1 (1)
EEG	
Patološki promijenjen EEG nalaz	83 (83)
EEG nalaz u granicama normale	17 (17)

81 (81 %) ispitanik postiže kontrolu epilepsije principom monoterapije, a za njih 19 (19 %) potrebna je politerapija. Najčešći odabir lijekova je za 61 (61 %) ispitanika valproat, okskarbazepin za 26 (26 %) ispitanika, levetiracetam za 10 (10 %) ispitanika, a njih 7 (7 %) koristi topiramat. U jednog ispitanika primijenjena je neurokirurška operacija, dok se ostali lijekovi koriste kod manjeg broja ispitanika (Tablica 3).

**Tablica 3. Raspodjela ispitanika prema vrsti terapije**

	Broj (%) ispitanika
<b>Oblik terapije</b>	
Monoterapija	81 (81)
Politerapija	19 (19)
<b>Lijekovi</b>	
Okskarbazepin	26 (26)
Topiramat	7 (7)
Valproat	61 (61)
Fenobarbital	3 (3)
Lamotrigin	7 (7)
Levetiracetam	10 (10)
Etosuksimid	1 (1)
Neurokirurška operacija	1 (1)
Klobazam	2 (2)
Zonisamid	1 (1)
Sultiam	1 (1)
Klonazepam	2 (2)
Lakozamid	1 (1)
Fenitoin	1 (1)

Od maternalnih i fetalnih rizika, po 10 (10 %) ispitanika je imalo prijevremeni porođaj ili je bila fetalna distocija, održavana trudnoća je bila u 8 (8 %) slučajeva, dok je kod četiri ispitanika majka imala infekciju mokraćnih puteva. Od ostalih rizika, po 3 (3 %) slučaja je bila insuficijencija vrata maternice, vaginalno krvarenje u trudnoći, IUGR ili RVP. Ostale maternalne i fetalne rizične čimbenike nalazimo u manjem broju (Tablica 4).

**Tablica 4. Prikaz maternalnih i fetalnih rizičnih čimbenika za pojavu epilepsije u djece**

	Broj (%) ispitanika
Održavana trudnoća	8 (8)
Hipertenzija u majke	2 (2)
Bubrežne bolesti u majke	2 (2)
Infekcija mokraćnih putova u majke	4 (4)
Insuficijencija vrata maternice	3 (3)
Vaginalno krvarenje u trudnoći	3 (3)
Abrupcija posteljice	1 (1)
IUGR	3 (3)
RVP	3 (3)
Prijevremeni porođaj	10 (10)
Pupkovina oko vrata	1 (1)
Blizanačka trudnoća	2 (2)
Fetalna distocija	10 (10)

Od rizičnih čimbenika u djeteta za pojavu epilepsije, najučestaliji je kod 16 (16 %) ispitanika bila perinatalna infekcija, kod 15 (15 %) ispitanika je bila neonatalna hiperbilirubinemija, dok je 14 (14 %) ispitanika imalo atopije. Od ostalih zastupljenih rizika, po 13 (13 %) ispitanika je imalo intrakranijalno krvarenje u novorođenčeta ili febrilne konvulzije, 12 (12 %) ispitanika je imalo genetičke poremećaje, a hipoksično-ishemijska encefalopatija se navodila kod 7 (7 %) ispitanika. Ostali djetetovi rizični čimbenici navode se kod manjeg broja djece (Tablica 5).

**Tablica 5. Prikaz rizičnih čimbenika od strane djeteta (bolesnika) za pojavu epilepsije**

	Broj (%) ispitanika
Perinatalna asfiksija	3 (3)
Perinatalna infekcija	16 (16)
Intrakranijalno krvarenje u novorođenčeta	13 (13)
Hipoksično-ishemijska encefalopatija	7 (7)
RDS	2 (2)
Neonatalna hiperbilirubinemija	15 (15)
Mikrocefalija	4 (4)
Hidrocefalus	5 (5)
Neonatalne konvulzije	3 (3)
Febrilne konvulzije	13 (13)
Spastični sindrom	2 (2)
Sindrom hipotonije	3 (3)
Distoni sindrom	2 (2)
Cerebralna paraliza	6 (6)
Razvojne anomalije mozga	5 (5)
Porencefalična cista	2 (2)
Pinealna cista	3 (3)
Arahnoidalna cista	5 (5)
Cista pleksusa horoideusa	2 (2)
Arteriovenske malformacije mozga	2 (2)
Genetički poremećaji	12 (12)
Traumatska ozljeda glave	2 (2)
Intoksikacija	3 (3)
Infekcija SŽS-a	2 (2)
Kongenitalne malformacije kardiovaskularnog sustava	5 (5)
Bubrežna insuficijencija	1 (1)
Sideropenična anemija	5 (5)
Autoimunosne bolesti štitnjače	2 (2)
Diabetes mellitus tip I	1 (1)
Atopije	14 (14)

Na temelju relevantnih podataka iz medicinske dokumentacije djece uključene u studiju, analizirani su rizični čimbenici za pojavu epilepsije u djece. Ispitana je povezanost pozitivne obiteljske anamneze i rizičnih porođajnih obilježja djeteta (nedonošeno novorođenče, porod carskim rezom, mala i velika porođajna masa i duljina, niža Apgar ocjena), kao i drugih rizika (maternalni i fetalni, djetetovi) za pojavu epilepsije u odnosu na dob djeteta u kojoj se epilepsija pojavila, vrstu epileptičkog napadaja i oblik terapije.

Značajno je mlađa dob u mjesecima, u kojoj je bio prvi epileptički napadaj, kod ispitanika koji imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu u smjeru postojanja epilepsija i epileptičkih sindroma (Mann Whitney U test,  $P = 0,01$ ) (Tablica 6).

**Tablica 6. Dob djece (u mjesecima) u kojoj je bio prvi epileptički napadaj prema obiteljskoj anamnezi i rizičnim porođajnim obilježjima djeteta za pojavu epilepsije**

	Medijan (interkvartilni raspon) dobi u kojoj je bio prvi epileptički napadaj (mjeseci)		<i>P</i> *
	Ne	Da	
Obiteljska anamneza			
Pozitivna	88 (55 – 142)	65 (37 – 97)	<b>0,01</b>
Gestacijska dob			
Nedonošeno novorođenče (< 37 tjedana gestacije)	78 (43 – 129)	66 (7 – 103)	0,23
Način poroda			
Carski rez	86 (42 – 130)	73 (38 – 119)	0,30
Rodna masa i duljina			
Mala (porođajna masa < 2500 g i duljina < 46 cm)	77 (42 – 129)	90 (7 – 132)	0,83
Velika (porođajna masa > 4000 g i duljina > 51 cm)	81 (43 – 131)	67 (39 – 95)	0,22
Apgar ocjena			
Umjereno ometene funkcije novorođenčeta (Apgar 4 – 7)	78 (43 – 129)	27 (8 – 116)	0,14
Jako ometene funkcije novorođenčeta (Apgar 0 – 3)	78 (42 – 129)	69 (45 – 57)	0,68

\*Mann Whitney U test

Nema značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema obiteljskoj anamnezi i rizičnim porođajnim obilježjima djeteta za pojavu epilepsija u odnosu na vrstu epileptičkog napadaja s obzirom na ishodište (Tablica 7).

**Tablica 7. Raspodjela prema obiteljskoj anamnezi i rizičnim porođajnim obilježjima djeteta za pojavu epilepsije u odnosu na vrstu epileptičkog napadaja s obzirom na ishodište**

	Broj (%) ispitanika u odnosu na vrstu epileptičkog napadaja s obzirom na ishodište			<i>P</i> *
	Žarišni	Generalizirani	Ukupno	
Obiteljska anamneza				
Pozitivna	16 (27)	16 (40)	32 (32)	0,19
Gestacijska dob				
Nedonošeno novorođenče (< 37 tjedana gestacije)	4 (7)	6 (15)	10 (10)	0,19
Način poroda				
Carski rez	15 (25)	8 (20)	23 (23)	0,63
Rodna masa i duljina				
Mala (porođajna masa < 2500 g i duljina < 46 cm)	4 (7)	3 (8)	7 (7)	> 0,99
Velika (porođajna masa > 4000 g i duljina > 51 cm)	7 (12)	3 (8)	10 (10)	0,74
Apgar ocjena				
Umjereno ometene funkcije novorođenčeta (Apgar 4 – 7)	1 (2)	3 (8)	4 (4)	0,30
Jako ometene funkcije novorođenčeta (Apgar 0 – 3)	1 (2)	1 (3)	2 (2)	> 0,99

\*Fisherov egzaktni test



Nema značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema obiteljskoj anamnezi i rizičnim porođajnim obilježjima djeteta za pojavu epilepsije u odnosu na monoterapiju ili politerapiju (Tablica 8).

**Tablica 8. Raspodjela prema obiteljskoj anamnezi i rizičnim porođajnim obilježjima djeteta za pojavu epilepsije u odnosu na monoterapiju/politerapiju**

	Broj (%) ispitanika u odnosu na antiepileptičku terapiju			<i>P</i> *
	Monoterapija	Politerapija	Ukupno	
<b>Obiteljska anamneza</b>				
Pozitivna	28 (35)	4 (21)	32 (32)	0,29
<b>Gestacijska dob</b>				
Nedonošeno novorođenče (< 37 tjedana gestacije)	8 (10)	2 (11)	10 (10)	> 0,99
<b>Način poroda</b>				
Carski rez	19 (23)	4 (21)	23 (23)	> 0,99
<b>Rodna masa i duljina</b>				
Mala (porođajna masa < 2500 g i duljina < 46 cm)	6 (7)	1 (5)	7 (7)	> 0,99
Velika (porođajna masa > 4000 g i duljina > 51 cm)	7 (9)	3 (16)	10 (10)	0,40
<b>Apgar ocjena</b>				
Umjereno ometene funkcije novorođenčeta (Apgar 4 – 7)	3 (4)	1 (5)	4 (4)	0,58
Jako ometene funkcije novorođenčeta (Apgar 0 – 3)	1 (1)	1 (5)	2 (2)	0,35

\*Fisherov egzaktni test

Nema značajne razlike u dobi u kojoj je bio prvi epileptički napadaj (mjeseci) u odnosu na maternalne i fetalne rizične čimbenike za pojavu epilepsije (Tablica 9).

**Tablica 9. Dob djece (u mjesecima) u kojoj je bio prvi epileptički napadaj prema maternalnim i fetalnim rizičnim čimbenicima za pojavu epilepsije**

	Medijan (interkvartilni raspon) dobi u kojoj je bio prvi epileptički napadaj (mjeseci)		P*
	Ne	Da	
Održavana trudnoća	76 (42 – 127)	116 (91 – 162)	0,07
Hipertenzija u majke	77 (42 – 128)	74 (5 – 108)	0,73
Bubrežne bolesti u majke	77 (42 – 128)	124 (89 – 98)	0,24
Infekcija mokraćnih puteva u majke	78 (43 – 130)	24 (14 – 96)	0,09
Insuficijencija vrata maternice	77 (42 – 126)	157 (90 – 164)	0,10
Vaginalno krvarenje u trudnoći	77 (42 – 130)	90 (73 – 93)	0,86
Abrupcija posteljice	77 (42 – 129)	7 (n = 1)	-
IUGR	79 (43 – 130)	36 (6 – 72)	0,08
RVP	77 (43 – 129)	7 (3 – 132)	0,19
Prijevremeni porođaj	78 (43 – 129)	66 (7 – 103)	0,23
Pupkovina oko vrata	77 (42 – 129)	90 (n = 1)	-
Blizanačka trudnoća	77 (42 – 128)	100 (5 – 145)	0,94
Fetalna distocija	78 (42 – 129)	75 (40 – 124)	0,81

\*Mann Whitney U test

Nema značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema maternalnim i fetalnim rizičnim čimbenicima u odnosu na vrstu epileptičkog napadaja s obzirom na ishodište (Tablica 10).

**Tablica 10. Raspodjela ispitanika prema maternalnim i fetalnim rizičnim čimbenicima za pojavu epilepsije u odnosu na vrstu epileptičkog napadaja s obzirom na ishodište**

	Broj (%) ispitanika u odnosu na vrstu epileptičkog napadaja s obzirom na ishodište			<i>P</i> *
	Žarišni	Generalizirani	Ukupno	
Održavana trudnoća	4 (7)	4 (10)	8 (8)	0,71
Hipertenzija u majke	0	2 (5)	2 (2)	0,16
Bubrežne bolesti u majke	2 (3)	0	2 (2)	0,52
Infekcija mokraćnih putova u majke	2 (3)	2 (5)	4 (4)	> 0,99
Insuficijencija vrata maternice	1 (2)	2 (5)	3 (3)	0,56
Vaginalno krvarenje u trudnoći	3 (5)	0	3 (3)	0,27
Abrupcija posteljice	0	1 (3)	1 (1)	0,40
IUGR	1 (2)	2 (5)	3 (3)	0,56
RVP	1 (2)	2 (5)	3 (3)	0,56
Prijevremeni porođaj	4 (7)	6 (15)	10 (10)	0,19
Pupkovina oko vrata	1 (2)	0	1 (1)	> 0,99
Blizanačka trudnoća	0	2 (5)	2 (2)	0,16
Fetalna distocija	5 (8)	5 (13)	10 (10)	0,52

\*Fisherov egzaktni test

Nema značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema maternalnim i fetalnim rizičnim čimbenicima za pojavu epilepsije u odnosu na monoterapiju ili politerapiju (Tablica 11).

**Tablica 11. Raspodjela prema maternalnim i fetalnim rizičnim čimbenicima za pojavu epilepsije u odnosu na monoterapiju/politerapiju**

	Broj (%) ispitanika u odnosu na antiepileptičku terapiju			P*
	Monoterapija	Politerapija	Ukupno	
Održavana trudnoća	5 (6)	3 (16)	8 (8)	0,17
Hipertenzija u majke	1 (1)	1 (5)	2 (2)	0,35
Bubrežne bolesti u majke	1 (1)	1 (5)	2 (2)	0,35
Infekcija mokraćnih puteva u majke	3 (4)	1 (5)	4 (4)	0,58
Insuficijencija vrata maternice	3 (4)	0	3 (3)	> 0,99
Vaginalno krvarenje u trudnoći	2 (2)	1 (5)	3 (3)	0,47
Abrupcija posteljice	1 (1)	0	1 (1)	> 0,99
IUGR	3 (4)	0	3 (3)	> 0,99
RVP	2 (2)	1 (5)	3 (3)	0,47
Prijevremeni porođaj	8 (10)	2 (11)	10 (10)	> 0,99
Pupkovina oko vrata	1 (1)	0	1 (1)	> 0,99
Blizanačka trudnoća	2 (2)	0	2 (2)	> 0,99
Fetalna distocija	8 (10)	2 (11)	10 (10)	> 0,99

\*Fisherov egzaktni test

Značajno je mlađa dob u mjesecima, u kojoj je bio prvi epileptički napadaj, kod intrakranijalnog krvarenja u novorođenčeta (Mann Whitney U test,  $P < 0,001$ ), kod RDS-a (Mann Whitney U test,  $P = 0,02$ ), kod hidrocefalusa (Mann Whitney U test,  $P = 0,001$ ), kod febrilnih konvulzija (Mann Whitney U test,  $P = 0,04$ ), kod porencefalične ciste (Mann Whitney U test,  $P = 0,02$ ) i kod genetičkih poremećaja (Mann Whitney U test,  $P = 0,01$ ) (Tablica 12).

**Tablica 12. Dob djece (u mjesecima) u kojoj je bio prvi epileptički napadaj prema djetetovim rizičnim čimbenicima za pojavu epilepsije**

	Medijan (interkvartilni raspon) dobi u kojoj je bio prvi epileptički napad (mjeseci)		P*
	Ne	Da	
Perinatalna asfiksija	77 (42 – 129)	77 (60 – 178)	0,54
Perinatalna infekcija	85 (45 – 132)	63 (20 – 104)	0,05
Intrakranijalno krvarenje u novorođenčeta	88 (55 – 132)	27 (7 – 55)	<b>&lt; 0,001</b>
Hipoksično-ishemijska encefalopatija	83 (44 – 130)	36 (7 – 77)	0,09
RDS	78 (43 – 129)	7 (5 – 6)	<b>0,02</b>
Neonatalna hiperbilirubinemija	76 (42 – 121)	91 (67 – 150)	0,19
Mikrocefalija	78 (43 – 129)	33 (13 – 143)	0,26
Hidrocefalus	83 (44 – 130)	7 (4 – 31)	<b>0,001</b>
Neonatalne konvulzije	79 (43 – 129)	36 (3 – 77)	0,10
Febrilne konvulzije	83 (50 – 130)	41 (20 – 104)	<b>0,04</b>
Spastični sindrom	78 (42 – 129)	34 (5 – 45)	0,13
Sindrom hipotonije	79 (43 – 130)	41 (4 – 55)	0,06
Distoni sindrom	78 (43 – 129)	22 (13 – 21)	0,06
Cerebralna paraliza	78 (43 – 129)	45 (10 – 117)	0,22
Razvojne anomalije mozga	77 (43 – 130)	28 (12 – 105)	0,14
Porencefalična cista	78 (43 – 129)	6 (3 – 7)	<b>0,02</b>
Pinealna cista	77 (42 – 130)	67 (42 – 90)	0,55
Arahnoidalna cista	77 (42 – 129)	97 (32 – 140)	0,90
Cista pleksusa horoideusa	78 (43 – 129)	17 (9 – 17)	0,04
Arteriovenske malformacije mozga	77 (42 – 129)	118 (87 – 90)	0,30
Genetički poremećaji	86 (51 – 130)	33 (23 – 81)	<b>0,01</b>
Traumatska ozljeda glave	77 (42 – 128)	146 (69 – 150)	0,15
Intoksikacija	77 (42 – 125)	142 (115 – 171)	0,05
Infekcija SZS-a	77 (42 – 128)	133 (86 – 114)	0,18
Kongenitalne malformacije kardiovaskularnog sustava	77 (42 – 128)	93 (65 – 154)	0,36
Bubrežna insuficijencija u djeteta	77 (42 – 129)	77 (n = 1)	-
Sideropenična anemija	77 (43 – 128)	27 (11 – 175)	0,61
Autoimunosne bolesti štitnjače	77 (42 – 129)	55 (14 – 69)	0,43
Diabetes mellitus tip 1	77 (42 – 129)	28 (n = 1)	-
Atopije	77 (42 – 129)	82 (53 – 122)	0,90

\*Mann Whitney U test

Značajno je više generaliziranih epileptičkih napadaja kod ispitanika s hipoksično-ishemijskom encefalopatijom (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,02$ ) i s mikrocefalijom (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,02$ ) (Tablica 13).

**Tablica 13. Raspodjela djetetovih rizičnih čimbenika za pojavu epilepsije u odnosu na vrstu epileptičkog napadaja s obzirom na ishodište**

	Broj (%) ispitanika u odnosu na vrstu epileptičkog napadaja s obzirom na ishodište			P*
	Žarišni	Generalizirani	Ukupno	
Perinatalna asfiksija	1 (2)	2 (5)	3 (3)	0,56
Perinatalna infekcija	10 (17)	6 (15)	16 (16)	> 0,99
Intrakranijalno krvarenje u novorođenčeta	8 (13)	5 (13)	13 (13)	> 0,99
Hipoksično-ishemijska encefalopatija	1 (2)	6 (15)	7 (7)	<b>0,02</b>
RDS	1 (2)	1 (3)	2 (2)	> 0,99
Neonatalna hiperbilirubinemija	11 (18)	4 (10)	15 (15)	0,39
Mikrocefalija	0	4 (10)	4 (4)	<b>0,02</b>
Hidrocefalus	3 (5)	2 (5)	5 (5)	> 0,99
Neonatalne konvulzije	2 (3)	1 (3)	3 (3)	> 0,99
Febrilne konvulzije	5 (8)	8 (20)	13 (13)	0,13
Spastični sindrom	1 (2)	1 (3)	2 (2)	> 0,99
Sindrom hipotonije	2 (3)	1 (3)	3 (3)	> 0,99
Distoni sindrom	0	2 (5)	2 (2)	0,16
Cerebralna paraliza	5 (8)	1 (3)	6 (6)	0,40
Razvojne anomalije mozga	4 (7)	1 (3)	5 (5)	0,65
Porencefalična cista	1 (2)	1 (3)	2 (2)	> 0,99
Pinealna cista	3 (5)	0	3 (3)	0,27
Arahnoidalna cista	4 (7)	1 (3)	5 (5)	0,65
Cista pleksusa horoideusa	1 (2)	1 (3)	2 (2)	> 0,99
Arteriovenske malformacije mozga	1 (2)	1 (3)	2 (2)	> 0,99
Genetički poremećaji	5 (8)	7 (18)	12 (12)	0,21
Traumatska ozljeda glave	2 (3)	0	2 (2)	0,52
Intoksikacija	1 (2)	2 (5)	3 (3)	0,56
Infekcija SŽS-a	2 (3)	0	2 (2)	0,52
Kongenitalne malformacije kardiovaskularnog sustava	3 (5)	2 (5)	5 (5)	> 0,99
Bubrežna insuficijencija	1 (2)	0	1 (1)	> 0,99
Sideropenična anemija	1 (2)	4 (10)	5 (5)	0,15
Autoimunosne bolesti štitnjače	2 (3)	0	2 (2)	0,52
Diabetes mellitus tip 1	1 (2)	0	1 (1)	> 0,99
Atopije	9 (15)	5 (13)	14 (14)	0,77

\*Fisherov egzaktni test

S obzirom na djetetove rizične čimbenike za pojavu epilepsije, značajno je više korišten oblik politerapije, kod distonog sindroma (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,03$ ) i kod atopije (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,001$ ) (Tablica 14).

**Tablica 14. Raspodjela djetetovih rizičnih čimbenika za pojavu epilepsije u odnosu na monoterapiju/politerapiju.**

	Broj (%) ispitanika u odnosu na antiepileptičku terapiju			<i>P</i> *
	Monoterapija	Politerapija	Ukupno	
Perinatalna asfiksija	2 (2)	1 (5)	3 (3)	0,47
Perinatalna infekcija	10 (12)	6 (32)	16 (16)	0,07
Intrakranijalno krvarenje u novorođenčeta	9 (11)	4 (21)	13 (13)	0,26
Hipoksično-ishemijska encefalopatija	6 (6)	1 (5)	7 (7)	> 0,99
RDS	2 (2)	0	2 (2)	> 0,99
Neonatalna hiperbilirubinemija	10 (12)	5 (26)	15 (15)	0,15
Mikrocefalija	4 (5)	0	4 (4)	> 0,99
Hidrocefalus	3 (4)	2 (11)	5 (5)	0,24
Neonatalne konvulzije	1 (1)	2 (11)	3 (3)	0,09
Febrilne konvulzije	8 (10)	5 (26)	13 (13)	0,07
Spastični sindrom	2 (2)	0	2 (2)	> 0,99
Sindrom hipotonije	3 (4)	0	3 (3)	> 0,99
Distoni sindrom	0	2 (11)	2 (2)	<b>0,03</b>
Cerebralna paraliza	4 (5)	2 (11)	6 (6)	0,32
Razvojne anomalije mozga	2 (2)	3 (16)	5 (5)	0,05
Porencefalična cista	2 (2)	0	2 (2)	> 0,99
Pinealna cista	2 (2)	1 (5)	3 (3)	0,46
Arahnoidalna cista	5 (6)	0	5 (5)	0,58
Cista pleksusa horoideusa	2 (2)	0	2 (2)	> 0,99
Arteriovenske malformacije mozga	1 (1)	1 (5)	2 (2)	0,36
Genetički poremećaji	7 (9)	5 (26)	12 (12)	0,05
Traumatska ozljeda glave	1 (1)	1 (5)	2 (2)	0,36
Intoksikacija	2 (2)	1 (5)	3 (3)	0,46
Infekcija SŽS-a	2 (2)	0	2 (2)	> 0,99
Kongenitalne malformacije kardiovaskularnog sustava	3 (4)	2 (11)	5 (5)	0,24
Bubrežna insuficijencija u djeteta	0	1 (5)	1 (1)	0,19
Sideropenična anemija	4 (5)	1 (5)	5 (5)	> 0,99
Autoimunosne bolesti štitnjače	2 (2)	0	2 (2)	> 0,99
Diabetes mellitus tip 1	0	1 (5)	1 (1)	0,19
Atopije	6 (7)	8 (42)	14 (14)	<b>0,001</b>

\*Fisherov egzaktni test

## 5. RASPRAVA

Epilepsija je najčešći kronični moždani poremećaj u djece i adolescenata, koji negativno utječe na psihološko, fizičko i socijalno funkcioniranje djece i njihovih obitelji (6). Procjenjuje se da više od 65 milijuna ljudi u svijetu boluje od epilepsije (35). Incidencija epilepsije varira ovisno o demografskim i socioekonomskim obilježjima populacije te se u razvijenim zemljama kreće između 33,3 i 82 slučaja na 100 000 djece godišnje. Incidencija je znatno veća u nerazvijenim zemljama, primjerice u Keniji gdje iznosi 187 na 100 000 djece godišnje (10). Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, gotovo 80 % oboljelih od epilepsije živi u slabije razvijenim zemljama (36). Mogući razlog za to je veća učestalost prenatalnih i perinatalnih komplikacija, traumatskih ozljeda glave i infekcija SŽS-a, ali i nedostatak adekvatne zdravstvene zaštite te manja dostupnost antiepileptičkih lijekova u zemljama lošijeg socioekonomskog statusa. Epilepsija i epileptički napadaji mogu se javiti u bilo kojoj životnoj dobi, međutim češće se javljaju u mlađe djece i starijih ljudi. Brojni rizični čimbenici mogu štetno djelovati na mozak u razvoju, uzrokovati oštećenja mozga te doprinijeti predispoziciji za pojavu epilepsije. Više od 2/3 oboljelih od epilepsije odgovarajućom primjenom antiepileptičkih lijekova može postići zadovoljavajuću kontrolu epileptičkih napadaja. Ključ terapijske uspješnosti je pravovremeno dijagnosticiranje i pravilna klasifikacija epileptičkih napadaja i epileptičkih sindroma, kako bi se što ranije uključila odgovarajuća antiepileptička terapija. Visoka incidencija u dječjoj dobi, širok spektar kliničkih značajki, heterogenost etiologije i čimbenika rizika, ali i mogućnost uspješnog liječenja, dodatan je razlog za istraživanje ove česte neurološke bolesti u djece. Svrha je ovog istraživanja bila dobiti širu sliku o rizičnim čimbenicima za pojavu epilepsije u djece, procijeniti njihovu učestalost, uvidjeti postoje li razlike u dobi u kojoj se epilepsija pojavljuje, vrsti epileptičkog napadaja i odgovoru na terapiju u odnosu na određene rizične čimbenike. Provođenje ovakvih istraživanja vrlo je važno, jer obraćanjem pažnje na određene rizične čimbenike za pojavu epilepsije, potom i praćenjem takve rizične djece, epilepsija bi se mogla dijagnosticirati na vrijeme i odgovarajuće liječiti, što bi spriječilo dodatno oštećenje mozga i nepoželjne posljedice ove bolesti kod djece.

U ovom istraživanju pojavnost epileptičkih napadaja s obzirom na spol bila je jednaka. Slično pokazuje i studija koju su proveli Record i suradnici, uz malu prevlast muške djece (37). Većina studija o prevalencijama epilepsija kod djece pokazuje dominaciju dječaka (38). Nije u potpunosti razriješen razlog dominacije muškog spola, međutim u pojedinim se istraživanjima spominje veća učestalost traumatskih ozljeda glave u muškog spola, posebice u



slabije razvijenim zemljama te potencijalna neuroendokrinološka uloga neurosteroida (39, 40). Neurosteroidi su molekule koje se sintetiziraju u glija stanicama mozga od cirkulirajućih steroidnih hormona i *de novo* kolesterola. Smatra se da imaju antikonvulzivni učinak koji ostvaruju poboljšanjem inhibicijske transmisije posredovane GABA-A receptorima. Potencijalne razlike među spolovima u cirkulirajućim steroidima i neurosteroidima te ekspresiji GABA-A receptora mogle bi doprinijeti različitoj pojavnosti epilepsije s obzirom na spol.

Istraživanje je pokazalo kako je medijan dobi u vrijeme prvog epileptičkog napadaja bio 77 mjeseci. Rezultati se mogu usporediti s istraživanjem provedenim u urbanoj sredini Turske gdje je medijan dobi u vrijeme prvog napadaja bio 72 mjeseca (41). U istraživanju koje je provedeno u Varaždinskoj županiji, najviše djece s epileptičkim napadajima bilo je u skupini od 4 do 11 godina (48 – 132 mjeseca), njih 75 % (42).

Bolesnicima, a navlastito roditeljima djece, od velike je važnosti pitanje obiteljskog nasljeđivanja epilepsija i epileptičkih sindroma. Pretraživanjem medicinske dokumentacije ispitanika utvrđeno je kako većina djece potječe iz zdravih obitelji, a pozitivnu obiteljsku anamnezu u smjeru postojanja epilepsije i epileptičkih sindroma imalo je 32 % ispitanika. Slične rezultate pokazuje studija provedena u Turskoj gdje je 33 % ispitanika imalo pozitivnu obiteljsku anamnezu epilepsija (41). S druge strane, istraživanje provedeno u Varaždinskoj županiji pokazalo je znatno manji broj djece s pozitivnom obiteljskom anamnezom epilepsija (42). Od ukupno 227 djece s epilepsijom, samo je 20 (8,8 %) ispitanika imalo pozitivnu anamnezu epilepsija. Naime, monogensko naslijeđene epilepsije čine vrlo mali postotak genskih epilepsija (1 – 2 %), stoga je znatno rjeđe nasljeđivanje epilepsija s roditelja na dijete (4). Međutim, vjerojatno postoji vrlo složen način nasljeđivanja koji obuhvaća multigeno i multifaktorijalno nasljeđivanje, ali i utjecaj okoliša. Izgledno je da se nasljeđuje predispozicija (vjerojatno genetskog podrijetla) koja čini pojedinca osjetljivijim na specifične podražaje i oštećenje mozga. Primjerice, strukturne lezije mozga češće rezultiraju pojavom epilepsije u bolesnika s pozitivnom obiteljskom anamnezom nego u općoj populaciji.

Istraživanje je pokazalo kako je većina liječene djece s epilepsijom u Općoj županijskoj bolnici Požega donošeno (terminsko) novorođenče rođeno vaginalnim putem, optimalne vitalnosti i uredne Apgar ocjene te uredne porođajne mase i duljine. Naime, od 2013. godine kada je Hrvatska postala 28. članica Europske unije, ali i napretkom medicine i tehnologije, povećava se standard zdravstvene zaštite u Hrvatskoj, što doprinosi boljoj

kvaliteti zdravstvenih usluga (43). U Hrvatskoj je razvijena kvalitetna antenatalna i perinatalna skrb, koja je uvelike doprinijela smanjenju komplikacija u trudnoći i tijekom poroda, pobola majki i novorođenčadi te trajnih neuroloških oštećenja u djece. Prevalencija epilepsije u Hrvatskoj kreće se između 3,5 – 6,4/1000 djece na godinu (9). Naime, istraživanje u Turskoj je pokazalo kako prevalencija epilepsije u djece varira ovisno o demografskim i socioekonomskim razlikama pojedine zajednice (41). Prevalencija u zajednici vrlo dobrog socioekonomskog statusa bila je 3/10000 djece, u dobrog 7/1000 djece, dok je prevalencija u zajednici lošeg socioekonomskog statusa bila 13/1000 djece na godinu.

Optimalni uvjeti intrauterinog rasta i razvoja, ali i normalan fiziološki (vaginalni) porod omogućuje novorođenčetu da se bez teškoća prilagodi novim uvjetima života. Kod poroda carskim rezom može izostati fiziološka prilagodba na izvanmaterične uvjete života, koja se ponajprije očituje povećanom učestalosti intersticijskog plućnog edema u novorođenčadi rođene carskim rezom. Naime, kompresija i dekompresija toraksa kroz porođajni kanal omogućavaju da jedan dio tekućine, koja je u fetalnom životu bila u plućnim alveolama, bude istisnut iz alveola, ali i služe kao poticaj za uspostavljenje ritmičke respiratorne funkcije u produljenoj moždini novorođenčeta (26). U ovom je istraživanju zabilježeno 23 % poroda carskim rezom. Rezultati se mogu usporediti s istraživanjem provedenim u Indiji koje je obuhvaćalo 82 djece s epilepsijom, a porod carskim rezom bio je zabilježen u 20 % slučajeva (44). Međutim, istraživanje u Iraku koje je obuhvaćalo 104 ispitanika pokazalo je znatno manji broj poroda carskim rezom (45). Carski rez je bio zabilježen u 11,5 % poroda. S druge strane, studija u Meksiku koja je provedena na 118 djece pokazala je značajno veći broj poroda carskim rezom, koji je bio u 58,5 % slučajeva (46). Varijabilnost u broju poroda carskim rezom među djecom oboljelom od epilepsije ukazuje na različitosti u socioekonomskim i demografskim obilježjima populacije, ali i na različitu dostupnost kvalitetne ginekološko-opstetričke njege i perinatalne zdravstvene zaštite.

Istraživanje je pokazalo dominaciju žarišnih epileptičkih napadaja nad generaliziranim napadajima, pri čemu je omjer generaliziranih i žarišnih napadaja bio 1 : 1,5. Slično je dobiveno i u istraživanju u Varaždinskoj županiji, koje je pokazalo prevlast žarišnih nad generaliziranim napadajima u omjeru 1 : 1,1 (42). Pretraživanjem studija incidencije epilepsije kod djece, P. Camfield i C. Camfield također su pokazali dominaciju žarišnih nad generaliziranim napadajima, kao i Record i suradnici u istraživanju koje su proveli među urbanom pedijatrijskom populacijom u SAD-u (10, 37). S druge strane, istraživanjem u Turskoj dobiveno je znakovito više generaliziranih napadaja nego žarišnih (41). Međutim,

nakon što su detaljno evaluirani EEG i MRI nalazi djece te uz pomoć smjernica za klasifikaciju epileptičkih napadaja Međunarodne lige protiv epilepsije, dobivena je prevlast žarišnih napadaja nad generaliziranim napadajima. Važno je istaknuti da se zahvaljujući korištenju medicinske tehnologije kao što je EEG, MRI i CT, ali i praćenjem novih smjernica i istraživanja može uspješno odrediti lokalizacija moždanih abnormalnosti kod većine djece oboljele od epilepsije, što je vrlo važno za daljnje liječenje i ishod ove bolesti.

Prema kliničkom obliku, najviše je bilo žarišnih napadaja s prelaskom u bilateralni toničko-klonički napadaj, kod 40 % ispitanika te generaliziranih toničko-kloničkih napadaja, kod 19 % ispitanika. Istraživanje koje su proveli Record i suradnici pokazuje znakovitu dominaciju ovih kliničkih oblika (37). Od ukupno 259 djece, 132 (72,5 %) je imalo žarišni napadaj s prelaskom u bilateralni toničko-klonički napadaj, dok je 45 (52,9 %) djece imalo generalizirani toničko-klonički epileptički napadaj. Od drugih kliničkih oblika, bili su zastupljeni i žarišni napadaji s poremećenom svjesnosti, generalizirani absans napadaji te generalizirani tonički napadaji. Slične rezultate pokazuje i istraživanje provedeno u Keniji (47). 2/3 napadaja činili su žarišni napadaji s prelaskom u bilateralni toničko-klonički napadaj te generalizirani toničko-klonički napadaji, dok su preostalu trećinu činili žarišni napadaji s poremećenom svjesnosti, generalizirani tonički i absans napadaji.

Većina je ispitanika imala patološki promijenjen EEG nalaz, koji je bio abnormalan u 83 % slučajeva. Brojne studije koje su provedene u razvijenim zemljama pokazuju slične rezultate, poput studije u Norveškoj koja je dobila jednak rezultat (48). Međutim, studije koje su provedene u slabije razvijenim zemljama pokazuju velika odstupanja od ovog, ali i od istraživanja u Norveškoj. U istraživanju koje je provedeno u Tanzaniji, samo je 43,6 % slučajeva imalo patološki EEG nalaz, stoga je odlučeno da se proširi neurološka obrada i napravi CT glave (49). U konačnici je 87,5 % ispitanika imalo abnormalne promjene koje su bile vidljive na bar jednoj od dijagnostičkih metoda, EEG-u i/ili CT-u. Naime, normalan EEG ne isključuje dijagnozu epilepsije, kao što ni abnormalan EEG ne znači dijagnozu epilepsije. Abnormalan EEG nalaz mogu imati i potpuno zdravi ljudi, stoga je od velike važnosti da sumnjiv EEG nalaz bude potkrijepljen kliničkom slikom bolesnika, ali i drugim dijagnostičkim metodama kao što su CT i MRI. Međutim, velikom broju djece nije dostupna adekvatna zdravstvena zaštita i neurološka dijagnostika, što utječe na liječenje epilepsije i prognozu bolesti.

Prema podacima SZO-a, oko 70 % bolesnika s epilepsijom može kontrolirati epileptičke napadaje antiepileptičkom terapijom, dok manji dio bolesnika ne može postići stabilnu kontrolu epileptičkih napadaja (36). Osim liječenja medikamentima, epilepsije se mogu liječiti kirurškim i nekirurškim metodama. U slučaju abnormalnosti mozga koja je operabilna, može se pristupiti neurokirurškom liječenju kako bi se spriječilo dodatno oštećenje mozga i nepoželjne posljedice u djeteta. U ovom je istraživanju jedno dijete imalo indikaciju za neurokiruršku operaciju, koje je provedeno bez komplikacija te je uz antiepileptičku terapiju postignuta zadovoljavajuća kontrola epileptičkih napadaja. U konačnici, rezultati istraživanja pokazuju da 81 % ispitanika postiže zadovoljavajuću kontrolu epilepsije principom monoterapije, dok je za 19 % ispitanika potrebna politerapija. Rezultati se mogu usporediti s istraživanjem provedenim u Gabonu (50). Od ukupno 48 liječene djece od epilepsije, njih 85 % je postizalo stabilnu kontrolu epileptičkih napadaja principom monoterapije. Međutim, istraživanje je pokazalo kako je značajno manjem broju djece koja žive u ruralnoj sredini bila dostupna antiepileptička terapija u usporedbi s onom djecom koja žive u urbanoj sredini.

U ovom istraživanju, najčešći je odabir lijekova bio valproat, okskarbazepin, levetiracetam i topiramata. Istraživanje u Gabonu je pokazalo prevlast valproata i karbamazepina, kao i istraživanje provedeno u Šri Lanki (38, 50). Naime, okskarbazepin je strukturalni analog karbamazepina te spada u lijekove novije generacije, a ima i određene kliničke prednosti poput manjeg broja nuspojava. Smatra se da je u slabije razvijenim zemljama dostupnost antiepileptičkih lijekova manja od 50 %, a posebice lijekova novije generacije (36). Stoga je provedeno istraživanje u SAD-u koje je proučavalo promjenu trenda u korištenju antiepileptičkih lijekova kod djece s epilepsijom u razdoblju od 1999. do 2009. godine (51). Rezultati su pokazali drastičan pad u korištenju karbamazepina u djece oboljele od epilepsije. S 37,1 % 1999. godine, korištenje karbamazepina je palo na 10,2 % 2009. godine. S druge strane, znatno raste korištenje levetiracetama (s 5,1 % na 32,0 %), okskarbazepina (s 1,3 % na 19,1 %) i topiramata (s 12,8 % na 17,8 %). Trendovi korištenja antiepileptičkih lijekova mijenjaju se kroz vrijeme, a ovise i o demografskim te socioekonomskim prilikama pojedinih zemalja.

Dijete je izloženo različitim čimbenicima rizika u trudnoći i tijekom porođaja. Čimbenici rizika uključuju kronične bolesti u majke te bolesti i poremećaje koji se razvijaju tijekom trudnoće i poroda. Od maternalnih i fetalnih rizičnih čimbenika, najviše je bilo slučajeva s prijevremenim porođajem, fetalnom distocijom i održavanom trudnoćom. Osim

toga, utvrđeni su i malobrojni slučajevi drugih rizičnih čimbenika poput infekcije mokraćnih puteva u majke, hipertenzije u majke, vaginalnog krvarenja u trudnoći, intrauterinog zastoja u rastu fetusa, blizanačke trudnoće i dr.

U ovom istraživanju, prijevremeni porod bio je utvrđen u 10 % slučajeva. Rezultati se mogu usporediti s istraživanjem koje su proveli Hirvonen i suradnici (27). Istraživanjem je bilo obuhvaćeno 5036 djece s epilepsijom od kojih je 10,2 % slučajeva imalo prijevremeni porod. Utvrđeno je da se rizik za pojavu epilepsije znatno povećavao s manjom gestacijskom dobi, pri čemu je novorođenčad rođena prije 32. tjedna gestacije imala pet puta veći rizik za pojavu epilepsije u odnosu na terminsku novorođenčad. Slične su rezultate dobili Record i suradnici (37). Od ukupno 289 ispitanika, njih 29 (10 %) je imalo prijevremeni porođaj. Slično pokazuje i studija provedena u Turskoj (41). U kontrolnoj skupini koju su činila zdrava djeca, prijevremeni porod je bio kod 6 % ispitanika, dok je u skupini djece s epilepsijom prijevremeni porod bio kod 15 % ispitanika. Stoga je prevalencija epilepsije u prijevremeno rođene djece iznosila 19/1000, dok je prevalencija epilepsije u terminske djece iznosila 7/1000 djece na godinu.

Fetalna distocija nastaje zbog nesrazmjera ploda i zdjelice, abnormalne veličine i položaja fetusa (primjerice stav zatkom), što dovodi do otežanog poroda (31). Uslijed navedenih abnormalnosti može doći do kompresije pupkovine, što pak može uzrokovati hipoksiju u fetusa. Osim toga, fetalna distocija povećava rizik nastanka porođajnih ozljeda i intrakranijalnog krvarenja u novorođenčeta. U ovom je istraživanju zabilježeno 10 % slučajeva fetalne distocije. Rezultati se mogu usporediti s istraživanjem iz 2001. godine, pri čemu je 7 % ispitanika imalo otežan porod uslijed fetalne distocije (52). Osim toga, istraživanjem iz 2001. godine je pokazano kako je od maternalnih i fetalnih rizičnih čimbenika najviše bilo prijevremenih poroda, njih 17,5 %. Od ostalih rizičnih čimbenika, najzastupljeniji su bili vaginalno krvarenje u trudnoći (13,8 %) i hipertenzija u majke (12,1 %), što znatno odstupa od ovog istraživanja. Hipertenzija u majke povećava rizik zaostajanja u rastu fetusa, smanjujući uteroplacentarni protok krvi, stoga i opskrbu kisikom i hranjivim tvarima fetusa, što može rezultirati poremećajima i komplikacijama u trudnoći te nastankom IUGR-a (25). Međutim, ovim su istraživanjem zabilježeni malobrojni slučajevi vaginalnog krvarenja u trudnoći (3 %), hipertenzije u majke (2 %), kao i IUGR-a u djeteta (3 %). Zahvaljujući razvoju kvalitetne ginekološko-opstetričke njege u Hrvatskoj danas se mogu ranije dijagnosticirati, stoga i pravovremeno liječiti komplikacije i poremećaji u trudnoći. Kvalitetna antenatalna zaštita obuhvaća redovite kontrole arterijskog tlaka i glukoze u krvi

trudnica, ali i redovite ginekološke i ultrazvučne preglede. Naime, navedeno može biti razlogom određenog broja majki s održavanom trudnoćom, koja je često održavana lijekovima i/ili mirovanjem.

Infekcije u trudnoći mogu utjecati na fetalni razvoj mozga maternalnim otpuštanjem citokina i drugih upalnih medijatora, koji mogu izravno oštetiti fetalni mozak prolazeći kroz placentarnu barijeru. Pokazano je da IL-17 u majke prolazi kroz placentu i dolazi do mozga fetusa, gdje inducira staničnu smrt preko IL-17 receptora izraženih u fetalnom mozgu, što može rezultirati morfoloških abnormalnostima fetalnog mozga i neurorazvojnim poremećajima kao što su poremećaji iz spektra autizma, shizofrenija, cerebralna paraliza, epilepsija, kognitivna oštećenja i depresija (53). U ovom istraživanju, infekcija mokraćnih puteva bila je zabilježena u četiri majke. Naime, populacijska studija koja je provedena u Danskoj 2013. godine uključivala je 9899 djece oboljele od epilepsije, od kojih je u 2,94 % slučajeva majka imala infekciju mokraćnih puteva (54). Međutim, u usporedbi s djecom majki koja nisu imala infekciju, određen je povećan rizik za pojavu epilepsije. S druge strane, istraživanjem provedenim u Meksiku, koje je obuhvaćalo 118 djece, infekcija mokraćnih puteva majke zabilježena je u 33,1 % slučajeva (46). Mogući razlozi u nekonzistentnosti rezultata su razlike u veličini uzorka, ustroju studija, ali i demografskim i socioekonomskim prilikama ispitanika.

Od rizičnih čimbenika u djeteta, najučestaliji su bili perinatalna infekcija, neonatalna hiperbilirubinemija i atopijske bolesti u djece. Osim toga, bili su zastupljeni i intrakranijalno krvarenje u novorođenčeta, febrilne konvulzije, genetički poremećaji te hipoksično-ishemijska encefalopatija novorođenčadi. Ostali rizični čimbenici nađeni su u manjem broju. Učestalost rizičnih čimbenika u djece varira ovisno o demografskim i socioekonomskim obilježjima zemalja. Primjerice, traumatska ozljeda mozga i infekcija SŽS-a su znatno učestaliji u slabije razvijenim zemljama, a posebice u ruralnim područjima. U ovom su istraživanju zabilježena dva slučaja s traumatskom ozljedom mozga, a isto toliko je bilo i infekcija SŽS-a. S druge strane, istraživanjem provedenim u ruralnoj sredini Indije pokazan je znatno veći broj traumatskih ozljeda glave, kao i infekcija SŽS-a (44). Od ukupno 82 ispitanika, njih 17 je imalo traumatsku ozljedu mozga, dok je 12 ispitanika imalo infekciju SŽS-a.

Rezultati pokazuju kako je najčešći rizični čimbenik u djece perinatalna infekcija, koja je zabilježena u 16 % slučajeva. Perinatalna infekcija i perinatalna asfiksija (3 %) spadaju u

poremećaje koji su karakteristični za perinatalno razdoblje (vrijeme od navršena 22 tjedna gestacije do navršenih 7 dana života) (26). Perinatalna asfiksija označava stanje teške i dugotrajne hipoksije u mozgu djeteta, povećavajući rizik od lošeg neurobihevioralnog ishoda u takve novorođenčadi. Skroman je broj studija koje istražuju perinatalne rizične čimbenike, ali one koje su provedene ukazuju na veliku važnost perinatalnih poremećaja u procesu epileptogeneze (55). Istraživanje iz 1997. godine koje je provedeno u Varaždinskoj županiji pokazalo je znatno veći broj perinatalnih abnormalnosti, kojih je bilo u 44 % slučajeva (42). S druge strane, u istraživanju koje su proveli Benini i suradnici 2022. godine, perinatalni poremećaji bili su zabilježeni u 22 % djece s epilepsijom (55). Studija u Jordanu također je dobila slične rezultate te je utvrđeno kako je rizik za pojavu epilepsije 3,2 puta veći u djece s abnormalnom perinatalnom anamnezom (56). Zahvaljujući razvoju antenatalne i perinatalne zdravstvene zaštite smanjuje se broj perinatalnih poremećaja, međutim perinatalna asfiksija ostaje veliki problem u slabije razvijenim zemljama. Primjerice, studija koja je provedena u ruralnoj sredini Indije pokazala je znatno veći broj djece s perinatalnom asfiksijom (57). Od ukupno 52 ispitanika, perinatalna asfiksija bila je ustanovljena u 11 (21,1 %) slučajeva.

U ovom je istraživanju utvrđen i veći broj djece s neonatalnom hiperbilirubinemijom, koja je bila ustanovljena u 15 % ispitanika. Međutim, studija provedena u Siriji 2021. godine pokazala je znatno veći broj slučajeva s neonatalnom hiperbilirubinemijom (58). Od ukupno 167 djece s epilepsijom, kod njih 33,5 % je bila utvrđena neonatalna hiperbilirubinemija. Općenito gledajući, najviše je studija provedeno u slabije razvijenim zemljama, dok je osjetno manje istraživanja o rizičnim čimbenicima za pojavu epilepsije provedeno u razvijenim zemljama. Bilirubin je normalni nusprodukt razgradnje crvenih krvnih stanica, ali u vrlo visokim razinama spoj je toksičan za stanice mozga i može uzrokovati trajna oštećenja mozga. Naime, takvo se oštećenje mozga može prevenirati pravovremenim i odgovarajućim liječenjem, npr. fototerapijom, kojom se smanjuje koncentracija bilirubina u krvotoku. Stoga je jedna od glavnih zadaća SZO-a razvoj strategija prevencije i poboljšanja neonatalne zdravstvene zaštite i njege, posebice u slabije razvijenim zemljama, kako bi se smanjila pojavnost epilepsije, ali i drugih neuroloških bolesti u djece (36).

Atopijski dermatitis, alergijski rinitis i astma povećavaju rizik pojave različitih neuropsihijatrijskih poremećaja (depresije i anksioznosti), ali i epilepsije te poremećaja iz spektra autizma (59). U ovom istraživanju, atopijske bolesti utvrđene su kod 14 % ispitanika. Rezultati se mogu usporediti s istraživanjem provedenim u Indoneziji 2019. godine (60). Od ukupno 66 djece s epilepsijom, njih 21 (13,9 %) je imalo atopije u svojoj anamnezi. Međutim,

studija koju su proveli Silverberg i suradnici u SAD-u pokazuje znatno veći broj djece s atopijskim bolestima (59). Od ukupno 526 djece s aktivnom epilepsijom, utvrđeno je 243 (46,2 %) ispitanika s jednom ili više atopijskih bolesti. Posljednjih godina raste učestalost atopijskih bolesti među djecom. Urbanizacija i razvoj industrije, sjedilački način života, kao i promjene okoliša, potencijalni su faktori koji dovode do prekomjernog aktiviranja imunskog sustava, stoga i produkcije alergena specifičnih imunoglobulina E u djece (61). Naime, atopijske bolesti poput atopijskog dermatitisa, alergijskog rinitisa i astme značajan su komorbiditet u djece s epilepsijom, koji može utjecati na težinu kliničke slike, rezultirajući lošim odgovorom na antiepileptičku terapiju.

U ovom je istraživanju zabilježeno 13 % slučajeva s intrakranijalnim krvarenjem u novorođenačkoj dobi, a isto toliko je bilo i djece s febrilnim konvulzijama, dok su genetički poremećaji utvrđeni u 12 % ispitanika. Rezultati se mogu usporediti s istraživanjem koje su proveli Record i suradnici u SAD-u (37). Od ukupno 259 oboljele djece od epilepsije, utvrđeno je 11,8 % slučajeva s intrakranijalnim krvarenjem u novorođenčeta, 16,6 % slučajeva s febrilnim konvulzijama, dok je 25,2 % ispitanika imalo genske i kromosomske abnormalnosti. Hrvatska i SAD se uvelike razlikuju u svojim demografskim, etničkim i socioekonomskim obilježjima, ali i ustroju zdravstvenog sustava. Međutim, genetički poremećaji često mogu biti neprepoznati, zatim i nedijagnosticirani, zbog nedovoljno dostupnih osjetljivih i specifičnih dijagnostičkih metoda. Osim toga, vjerojatni su uzrok velikog broja idiopatskih (nepoznatog uzroka) epilepsija. Istraživanja pokazuju da je velika većina epilepsija nepoznatog uzroka (55). Smatra se da idiopatske epilepsije čine čak 75 % svih epilepsija, dok samo 25 % epilepsija ima poznat uzrok, koji je najčešće posljedica oštećenja SŽS-a. Osim toga, veličina uzorka i ustroj studije su potencijalni faktori koji utječu na razlike među istraživanjima.

Istraživanjem je ispitana povezanost čimbenika rizika za pojavu epilepsije s obzirom na dob djeteta u kojoj se epilepsija pojavila, vrstu epileptičkog napadaja i oblik terapije. Međutim, nekolicina je istraživanja koja ispituju navedene povezanosti, a ona koja su provedena uglavnom proučavaju od prije i dobro poznate rizične čimbenike poput traumatske ozljede mozga, infekcija SŽS-a i ekspanzivnih procesa u mozgu. Navedeni su rizični čimbenici u ovom istraživanju malobrojni, zbog čega se nije mogla ustanoviti statistički značajna povezanost navedenih rizičnih čimbenika s obzirom na dob u kojoj se epilepsija pojavljuje, vrstu epileptičkog napadaja i oblik terapije.



Međutim, istraživanjem je pokazano kako je značajno mlađa dob, u kojoj je bio prvi epileptički napadaj, kod ispitanika koji imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu u smjeru postojanja epilepsija i epileptičkih sindroma. Isto su pokazali Ellis i suradnici 2019. godine (62). Nalazi istraživanja upućuju kako dob, u kojoj je bio prvi epileptički napadaj, može biti barem djelomično određena genetskom predispozicijom u sklopu pozitivne obiteljske anamneze epilepsija. Trenutno je priroda tih genetskih činitelja nepoznata. Međutim, jedna je mogućnost da je prisutna međusobna interakcija genetske predispozicije i genetskih poremećaja, koja u konačnici može utjecati na rani neurorazvoj u djeteta (sazrijevanje neuronskih mreža, promjene u ekspresiji različitih podjedinica ionskih kanala, itd.). Naime, genetički čimbenici igraju veliku ulogu u neurorazvoju te su stoga genetičke abnormalnosti potencijalni uzrok većeg dijela neurorazvojnih poremećaja u djece. Razvojne abnormalnosti mogu rezultirati poremećajima u neuronskoj signalizaciji, postnatalnom sazrijevanju neuronskih mreža, ali i razvojnim anomalijama mozga, doprinoseći procesu epileptogeneze i nastanku epileptičnog žarišta. Shodno tome, u ovom je istraživanju bila značajno mlađa dob, u kojoj je bio prvi epileptički napadaj, kod djece s utvrđenim genetičkim poremećajima, ali i kod djece s febrilnim konvulzijama. Štoviše, bolesnici s febrilnim konvulzijama često imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu u smjeru postojanja febrilnih konvulzija ili epilepsija (12). U studiji koju su proveli Berg i suradnici 2017. godine, pokazano je kako je značajno mlađa dob, u kojoj je bio prvi epileptički napadaj, kod djece s genskim i kromosomskim abnormalnostima, ali i kod djece s malformacijama mozga i metaboličkim bolestima (koji najčešće u svojoj podlozi imaju poremećaje genetskog podrijetla) (63).

Febrilne konvulzije su najčešći konvulzivni poremećaj u djece, a definiraju se kao napadaji praćeni povišenom tjelesnom temperaturom bez prisutne infekcije SŽS-a, koji se javljaju u dojenčadi i djece u dobi od 3 do 60 mjeseci. Lee i suradnici su ustanovili kako je značajno mlađa dob, u kojoj je bio prvi epileptički napadaj, kod djece s febrilnim konvulzijama, što se poklapa s ovim istraživanjem (64). Premda je i u ovom slučaju prisutna potencijalna interakcija genetske predispozicije i genetičkih čimbenika, Lee i suradnici su uočili da se epilepsija može javiti ranije, ako pak djeca u značajno mlađoj dobi imaju febrilne konvulzije. Također je pokazano, da se epilepsija većinom pojavljuje u razdoblju od dvije godine nakon inicijalnih febrilnih konvulzija u djeteta. Dječji mozak se nastavlja razvijati postnatalno, ali i tijekom djetinjstva i adolescencije. 90 % djetetovog mozga se razvije do dobi od 5 godina, stoga je mozak u tom razdoblju podložan oštećenjima i pojavi poremećaja razvoja (65). Naime, ponavljane i/ili prolongirane konvulzije mogu izazvati oštećenja

neuralnih struktura i razvoj lezija u mozgu (4). Štoviše, mogući mehanizam oštećenja mozga je i djelovanjem visoke tjelesne te neuroinflamacija mozga, koja nastaje kao posljedica upale u organizmu, pri čemu dolazi do otpuštanja citokina, kemokina i drugih upalnih medijatora u sistemni krvotok djeteta (14).

Istraživanjem je pokazano kako je značajno mlađa dob, u kojoj je bio prvi epileptički napadaj, kod djece s intrakranijalnim krvarenjem u novorođenačkoj dobi, zatim s porencefaličnom cistom, RDS-om i hidrocefalusom. Porencefalična cista može biti urođena i stečena (66). Urođena porencefalična cista je iznimno rijetka, a najčešće je posljedica mutacije gena koji kodiraju određene strukturne proteine, čija disfunkcija uzrokuje pojavu cističnih formacija u mozgu djeteta. Nasuprot tome, stečena porencefalična cista može biti rezultat intracerebralnog krvarenja, ishemijske i hipoksijske lezije mozga. Nadalje, respiratorni distres sindrom je čest respiratorni poremećaj kod nedonoščadi, uzrokovan nezrelošću pluća i nedostatkom plućnog surfaktanta. Komplikacije RDS-a uključuju intracerebralno i intraventrikularno krvarenje, hipoksiju mozga i acidozu (67). Između ostalog, najčešća komplikacija hidrocefalusa, koja je povezana s epilepsijom je upravo intracerebralno krvarenje. Sukladno tome, Igwe i suradnici su ustanovili kako se epilepsija javlja u značajno mlađoj dobi, kod djece koja su zadobila trajna oštećenja mozga u perinatalnom i postnatalnom razdoblju, primjerice zbog porođajne ozljede i intrakranijalnog krvarenja, ali i dugotrajne hipoksijske lezije mozga (68). Također, u istraživanju koje su proveli Schubert-Bast i suradnici 2019. godine, pokazano je kako se epilepsija većinom javlja unutar 16 mjeseci od postavljanja dijagnoze hidrocefalusa u djeteta (69). U ovom istraživanju središnja dob djece s hidrocefalusom bila je 7 mjeseci, što odgovara rezultatima istraživanja iz 2019. godine.

Istraživanjem je ustanovljeno kako je značajno više generaliziranih epileptičkih napadaja kod ispitanika s hipoksično-ishemijskom encefalopatijom i s mikrocefalijom. Hipoksično-ishemijska encefalopatija je posljedica deprivacije kisika u mozgu novorođenčeta. Temeljna patofiziologija hipoksično-ishemijske encefalopatije uključuje stanični oksidativni stres, glutaminičnu ekscitotoksičnost, mitohondrijski poremećaj proizvodnje energije, kao i apoptozu stanica mozga. Pandanov i suradnici su u svom istraživanju opisali slučaj djeteta s umjereno teškom hipoksično-ishemijskom encefalopatijom, koja se očitovala generaliziranim toničko-kloničkim napadajima (70). Međutim, Pandanov i suradnici navode da se hipoksično-ishemijska encefalopatija može očitovati i drugim kliničkim oblicima napadaja, što ovisi o utjecaju drugih etioloških i rizičnih čimbenika u djeteta.

Mikrocefalija se očituje smanjenim opsegom glave u djeteta, a može biti prisutna od rođenja (kongenitalna), ali i postnatalno (postnatalna ili stečena). Mikrocefalija je rijetko zasebna dijagnoza, već je znak druge bolesti, heterogene etiologije, često s genetičkim, maternalnim i okolišnim čimbenicima u podlozi. Studija provedena u Mađarskoj je pokazala prevlast generaliziranih epileptičkih napadaja u djece s mikrocefalijom (71). U istraživanju su bila uključena djeca s mikrocefalijom i epilepsijom te je većina ispitanika imala generalizirane toničko-kloničke napadaje.

Prilikom izbora terapije za liječenje epilepsije, prednost se daje jednom antiepileptičkom lijeku, ponajviše zbog mogućih nuspojava i interakcija među lijekovima, ali i zbog lakšeg doziranja lijeka, što može biti problem kod djece. Međutim, ako nije moguće postići zadovoljavajuću kontrolu epilepsije principom monoterapije, potrebna je kombinacija dvaju ili više lijekova sinergističkog djelovanja. U izboru antiepileptičke terapije uvelike pomažu smjernice Međunarodne lige protiv epilepsije, koje su dostupne i na hrvatskom jeziku. Naime, ovim je istraživanjem pokazano kako je značajno više korišten oblik politerapije kod djece s distonim sindromom i atopijom. Distoni sindrom spada u cerebralne poremećaje kretanja, a posljedica su odstupanja od normalnog psihomotornog razvoja djeteta uslijed oštećenja SŽS-a. U istraživanju koje je provedeno 2018. godine, pokazano je kako većina djece s odstupanjima u psihomotornom razvoju te s motoričkim deficitima ne uspijeva postići zadovoljavajuću kontrolu epileptičkih napadaja (72). Od ukupno 186 djece s odstupanjima u psihomotornom razvoju, njih 80,6 % nije moglo postići zadovoljavajuću kontrolu epilepsije principom monoterapije. Osim toga, 66,7 % djece s motornim deficitom također nije uspijevalo postići stabilnu kontrolu epilepsije principom monoterapije. Istraživanjem je pokazano kako odstupanje od normalnog motornog razvoja u djeteta može biti jedan od važnih prediktora za pojavu refraktorne epilepsije u takve djece.

Atopije obilježava kronična aktivacija imunskog sustava te produkcija citokina i drugih upalnih medijatora, što dovodi do neuroinflamacije, neuronalnog oštećenja i procesa epileptogeneze (61). Budući da su malobrojna istraživanja koja proučavaju utjecaj atopijskih bolesti na epilepsiju, nepoznato je kakav je odgovor na terapiju kod djece s epilepsijom i atopijama. Međutim, u istraživanju koje je provedeno u Kini, ističe se važnost neuroinflatornog procesa kod bolesnika s epilepsijom (60). Štoviše, razvijanjem farmakoloških strategija koji bi utjecali na neuroinflatorni proces, uspješnije bi se mogla kontrolirati epilepsija, posebice tijekom egzacerbacija bolesti.

## 6. ZAKLJUČCI

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Žarišni epileptički napadaji prevladavali su nad generaliziranim napadajima.
- Među žarišnim epileptičkim napadajima najviše je žarišnih napadaja s prelaskom u bilateralni toničko-klonički napadaj, dok je među generaliziranim najviše generaliziranih toničko-kloničkih napadaja.
- Većina ispitanika zadovoljavajuće kontrolira epilepsiju principom monoterapije.
- Od maternalnih i fetalnih rizičnih čimbenika za pojavu epilepsije, najviše je bilo prijevremenih poroda, fetalnih distocija i održanih trudnoća.
- Od djetetovih rizičnih čimbenika za pojavu epilepsije, najučestaliji su bili perinatalna infekcija, neonatalna hiperbilirubinemija i atopije. Od ostalih rizičnih čimbenika bili su zastupljeni intrakranijalno krvarenje u novorođenčeta, febrilne konvulzije i genetički poremećaji.
- Značajno je bila mlađa dob, u kojoj je bio prvi epileptički napadaj, kod ispitanika koji su imali pozitivnu anamnezu u smjeru postojanja epilepsija i epileptičkih sindroma.
- Značajno je bila mlađa dob, u kojoj je bio prvi epileptički napadaj, kod ispitanika s intrakranijalnim krvarenjem u novorođenačkoj dobi, RDS-om, hidrocefalusom, febrilnim konvulzijama, genetičkim poremećajima i porencefaličnom cistom.
- Značajno je bilo više generaliziranih epileptičkih napadaja kod ispitanika s hipoksično-ishemijskom encefalopatijom i s mikrocefalijom.
- Značajno je bio više korišten oblik politerapije kod ispitanika s distonim sindromom i atopijama.

## 7. SAŽETAK

**CILJ ISTRAŽIVANJA:** Cilj je istraživanja ispitati koji su rizični čimbenici odgovorni za pojavu epilepsije u djece, odrediti njihovu učestalost te ispitati povezanost rizičnih čimbenika s obzirom na dob djece u kojoj se epilepsija pojavljuje, vrstu epileptičkog napadaja i oblik antiepileptičke terapije.

**NACRT STUDIJE:** Presječna studija s povijesnim podacima.

**ISPITANICI I METODE:** U istraživanju je korištena medicinska dokumentacija 100 djece, koja su zbog epilepsije liječena na odjelu Opće županijske bolnice Požega u posljednjih deset godina. Relevantni medicinski podatci djece obrađeni su u statističkom programu.

**REZULTATI:** Od maternalnih i fetalnih rizičnih čimbenika, najučestaliji su bili prijevremeni porođaj, fetalna distocija i održavana trudnoća. Od rizičnih čimbenika u djeteta, najučestaliji su bili perinatalna infekcija, neonatalna hiperbilirubinemija i atopije. Istraživanjem je pokazano značajno više generaliziranih epileptičkih napadaja kod djece s hipoksično-ishemijskom encefalopatijom i mikrocefalijom. Istraživanjem je uočeno da je značajno mlađa dob u mjesecima, u kojoj je bio prvi epileptički napadaj, kod djece s pozitivnom anamnezom epilepsija, intrakranijalnim krvarenjem, RDS-om, hidrocefalusom, febrilnim konvulzijama, genetičkim poremećajima i porencefaličnom cistom. Osim toga, značajno je više bio korišten oblik politerapije kod distonog sindroma i atopija.

**ZAKLJUČAK:** Obraćanjem pažnje na rizične čimbenike može se pravovremeno otkriti i odgovarajuće liječiti epilepsija u djece. Dijete je izloženo rizičnim čimbenici u trudnoći i tijekom poroda, ali i tijekom djetinjstva i adolescencije. Pojedini rizični čimbenici mogu uzrokovati raniju pojavu epilepsije u djeteta, ali mogu utjecati i na vrstu epileptičkog napadaja i težinu kliničke slike, rezultirajući lošim odgovorom na antiepileptičku terapiju.

**Ključne riječi:** antiepileptička terapija; epilepsija; epileptički napadaj; rizični čimbenici

## 8. SUMMARY

### THE ANALYSIS OF RISK FACTORS IN CHILDREN WITH EPILEPSY

**OBJECTIVES:** The aim of this study is to evaluate the risk factors responsible for epilepsy in children, determine their frequency and examine the association between risk factors, considering the age of children in which epilepsy occurs, the type of epileptic seizure and the type of antiepileptic therapy.

**STUDY DESIGN:** Cross-sectional study with historical data.

**PARTICIPANTS AND METHODS:** Medical documentation of 100 children treated for epilepsy at the Department of the General County Hospital in Požega in the last ten years was used in this study. Relevant medical data of children were processed in the statistical program.

**RESULTS:** Among the maternal and fetal risk factors, the most common were preterm birth, fetal dystocia and maintained pregnancy. Among the risk factors in a child, the most common were perinatal infection, neonatal hyperbilirubinemia and atopy. According to this study, children with hypoxic-ischemic encephalopathy and microcephaly had significantly more generalized epileptic seizures. In addition, children with a positive family history of epilepsy, intracranial hemorrhage, RDS, hydrocephalus, febrile convulsions, genetic disorders and porencephalic cyst were significantly younger when their first epileptic seizure occurred. Furthermore, polytherapy was used more frequently for dystonic syndrome and atopy.

**CONCLUSION:** By addressing risk factors, epilepsy in children can be diagnosed earlier and treated more appropriately. During pregnancy and childbirth, as well as during childhood and adolescence, the child is exposed to risk factors. Some risk factors can not only cause an earlier onset of epilepsy in a child, but also affect the type of epileptic seizure and the severity of the condition, resulting in a poor response to antiepileptic therapy.

**Keywords:** antiepileptic therapy; epilepsy; epileptic seizure; risk factors

**9. LITERATURA**

1. Barišić N. Bolesti živčanog sustava i mišića. U: Mardešić D, Barić I, urednici. Pedijatrija. 8. prerađeno i dopunjeno izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016. str. 983-998.
2. Barišić N, Prpić I, Sabol Z, Cvitanović-Šojat L, Juraški RG, Novak M, i sur. Epileptički napadaji – dijagnostički i terapijski postupci i razine zbrinjavanja u pedijatriji. *Paediatr Croat.* 2016;60(3):52-66.
3. Bašić S, Gadže Petelin Ž. Epilepsije. U: Brinar V, urednik. *Neurologija za medicinare.* 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. str. 228-292.
4. Arzimanoglou A, Duchowny MS. *Epilepsy and Other Seizure Disorders.* U: Arzimanoglou A, O'Hare A, Johnston M, Ouvrier R, urednici. *Aicardi's Diseases of the Nervous System in Childhood.* 4. izd. London: Mac Keith Press; 2018. str. 851-996.
5. Hajnšek S, Gadže Petelin Ž. Epilepsija – najnovije mogućnosti medikamentne terapije. *Medix.* 2014;111:162-172.
6. Rozensztrauch A, Kołtuniuk A. The Quality of Life of Children with Epilepsy and the Impact of the Disease on the Family Functioning. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(4):2277.
7. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2020. – tablični podaci. Dostupno na adresi: <https://www.hzjz.hr/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis-za-2020-tablicni-podaci>. Datum pristupa: 12. 5. 2022.
8. Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology.* 2020;54(2):185-191.
9. Barišić N. Najčešća neurološka kazuistika u pedijatrijskoj praksi – razine zbrinjavanja i smjernice u pedijatrijskoj neurologiji. *Paediatr Croat.* 2014;58(2):33-39.
10. Camfield P, Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord.* 2015;17(2):117-23.
11. Leach JP, Davenport RJ. *Neurology.* U: Ralston SH, Penman ID, Strachan MWJ, Hobson RP, urednici. *Davidson's Principles and Practice of Medicine.* 23. izd. Edinburgh: Elsevier; 2018. str. 1061-1146.
12. Lowenstein DH. *Diseases of the Central Nervous System: Seizures and Epilepsy.* U: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J, urednici. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 20. izd. New York: McGraw-Hill Education; 2018. str. 3050-3068.

13. Kostović I, Radoš M, Kostović Srzentić M, Krsnik Ž. Fundamentals of the Development of Connectivity in the Human Fetal Brain in Late Gestation: From 24 Weeks Gestational Age to Term. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2021;16;80(5):393-414.
14. Bazhanova E. The Pathogenesis of Epilepsy. *Encyclopedia.* Dostupno na adresi:<https://encyclopedia.pub/entry/10066>. Datum pristupa: 14. 5.2022.
15. Burman RJ, Parrish RR. The Widespread Network Effects of Focal Epilepsy. *J Neurosci.* 2018;38(38):8107-8109.
16. Gadže Petelin Ž. Klasifikacija epilepsije. *Medicus* 2019;28(1):7-12.
17. Douglas VC, Aminoff MJ. Nervous System Disorders. U: Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW, urednici. *Current Medical Diagnosis & Treatment.* 58. izd. New York: McGraw-Hill Education; 2019. str. 990-1062.
18. Pack AM. Epilepsy Overview and Revised Classification of Seizures and Epilepsies. *Continuum (Minneapolis).* 2019;25(2):306-321.
19. Doandes FM, Manea AM, Lungu N, Cioboata D, Brandibur T, Costescu O, i sur. Clinical, biological and electroencephalographic monitoring of newborns with neurological risk in the Neonatal Intensive Care Unit. *Exp Ther Med.* 2021;22(1):760.
20. Falco Walter J. Epilepsy – Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology. *Semin Neurol.* 2020;40(6):617-623.
21. Ostrander B, Bale JF. Congenital and perinatal infections. *Handb Clin Neurol.* 2019;162:133-153.
22. Putri ND, Wiyatno A, Dhenni R, Sriyani IY, Dewantari AK, Handryastuti S, i sur. Birth prevalence and characteristics of congenital cytomegalovirus infection in an urban birth cohort, Jakarta, Indonesia. *Int J Infect Dis.* 2019;86:31-39.
23. Khan AM, Morris SK, Bhutta ZA. Neonatal and Perinatal Infections. *Pediatr Clin North Am.* 2017;64(4):785-798.
24. de Wolff MG, Johansen M, Ersbøll AS, Rosthøj S, Brunsgaard A, Midtgaard J, i sur. Efficacy of a midwife-coordinated, individualized, and specialized maternity care intervention (ChroPreg) in addition to standard care in pregnant women with chronic disease: protocol for a parallel randomized controlled trial. *Trials.* 2019;20(1):291.
25. Gogoi M, Unisa S. Chronic diseases during pregnancy and birth outcome: A study based on tertiary hospital of Mumbai. *Women Health Open J.* 2017;3(2):61-68.
26. Mardešić D, Barić I, urednici. *Pedijatrija.* 8. prerađeno i dopunjeno izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016.



27. Hirvonen M, Ojala R, Korhonen P, Haataja P, Eriksson K, Gissler M, i sur. The incidence and risk factors of epilepsy in children born preterm: A nationwide register study. *Epilepsy Res.* 2017;138:32-38.
28. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, i sur. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58(4):522-530.
29. International League Against Epilepsy. Diagnostic Manual. Dostupno na adresi:<https://www.epilepsydiagnosis.org>. Datum pristupa: 16.5.2022.
30. Kiriakopoulos E. Types of Seizures. Dostupno na adresi:<https://www.epilepsy.com/what-is-epilepsy/seizure-types>. Datum pristupa: 16. 5.2022.
31. Adamolekun B. Seizure Disorders. MSD Manual Professional Version. Dostupno na adresi:<https://www.msmanuals.com/professional/neurologic-disorders/seizure-disorders/seizure-disorders?query=epilepsy>. Datum pristupa: 16. 5.2022.
32. Gjergja Juraški R, Barišić N, Kovač Šižgorić M, Prpić I. Smjernice za farmakoterapiju epilepsija u djece i adolescenata Hrvatskog društva za dječju neurologiju HLZ-a. *Liječ Vjesn.* 2019;141:181–195.
33. Bašić S, Petelin Gadže Ž, Prpić I, Poljaković Z, Malenica M, Gjergja Juraški R, i sur. Smjernice za farmakološko liječenje epilepsije. *Liječ Vjesn.* 2021;143:429–450.
34. Marušić M, urednik. Uvod u znanstveni rad u medicini. 6. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
35. Epilepsy Foundation. Who Can Get Epilepsy?. Dostupno na adresi:<https://www.epilepsy.com/what-is-epilepsy/understanding-seizures/who-gets-epilepsy>. Datum pristupa: 20. 5. 2022.
36. World Health Organization. Epilepsy. Dostupno na adresi:<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>. Datum pristupa: 20. 5. 2022.
37. Record EJ, Bumbut A, Shih S, Merwin S, Kroner B, Gaillard WD. Risk factors, etiologies, and comorbidities in urban pediatric epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2021;115:107716.
38. Wanigasinghe J, Arambepola C, Murugupillai R, Chang T. Age, sex and ethnic differentials in the prevalence and control of epilepsy among Sri Lankan children: a population-based study. *BMJ Paediatr Open.* 2019;3(1):e000430.

39. Hu Y, Shan Y, Du Q, Ding Y, Shen C, Wang S, i sur. Gender and Socioeconomic Disparities in Global Burden of Epilepsy: An Analysis of Time Trends From 1990 to 2017. *Front Neurol.* 2021;12:643450.
40. Reddy DS. The neuroendocrine basis of sex differences in epilepsy. *Pharmacol Biochem Behav.* 2017;152:97-104.
41. Canpolat M, Kumandas S, Poyrazoglu HG, Gumus H, Elmali F, Per H. Prevalence and risk factors of epilepsy among school children in Kayseri City Center, an urban area in Central Anatolia, Turkey. *Seizure.* 2014;23(9):708-16.
42. Milihram G, Pospić M, Car S. Prevalencija i incidencija konvulzivnih poremećaja u djece u Varaždinskoj županiji. *Paediatr Croat.* 1997;41(3-4).
43. Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Opis zdravstvenog sustava. Dostupno na adresi: <https://hzzo.hr/pravni-akti/opis-zdravstvenog-sustava>. Datum pristupa: 26. 5. 2022.
44. Attumalil TV, Sundaram A, Varghese VO, Vijayakumar K, Kunju PA. Risk factors of childhood epilepsy in Kerala. *Ann Indian Acad Neurol.* 2011;14(4):283-6.
45. Abdulkareem GA. Epilepsy and Child History in Dr Jamal Ahmad Rashid Pediatric Teaching Hospital Sulaimani /Iraq. *Kurdistan Journal of Applied Research.* 2022;6(2):117-126.
46. Cruz-Cruz MDR, Gallardo-Elías J, Paredes-Solís S, Legorreta-Soberanis J, Flores-Moreno M, Andersson N. Factors associated with epilepsy in children in Mexico: A case-control study. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2017;74(5):334-340.
47. Mung'ala-Odera V, White S, Meehan R, Otieno GO, Njuguna P, Mturi N, i sur. Prevalence, incidence and risk factors of epilepsy in older children in rural Kenya. *Seizure.* 2008;17(5):396-404.
48. Aaberg KM, Surén P, Søråas CL, Bakken IJ, Lossius MI, Stoltenberg C, i sur. Seizures, syndromes, and etiologies in childhood epilepsy: The International League Against Epilepsy 1981, 1989, and 2017 classifications used in a population-based cohort. *Epilepsia.* 2017;58(11):1880-1891.
49. Burton KJ, Rogathe J, Whittaker R, Mankad K, Hunter E, Burton MJ, i sur. Epilepsy in Tanzanian children: association with perinatal events and other risk factors. *Epilepsia.* 2012;53(4):752-60.
50. Ibinga E, Ngoungou EB, Olliac B, Hounsossou CH, Dalmay F, Mouangue G, i sur. Impact of epilepsy on children and parents in Gabon. *Epilepsy Behav.* 2015;44:110-6.

51. Liu X, Carney PR, Bussing R, Segal R, Cottler LB, Winterstein AG. Trends in Antiepileptic Drug Use in Children and Adolescents With Epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2017;74:32-40.
52. Sidenvall R, Heijbel J, Blomquist HK, Nyström L, Forsgren L. An incident case-control study of first unprovoked afebrile seizures in children: a population-based study of pre- and perinatal risk factors. *Epilepsia.* 2001;42(10):1261-5.
53. Doi M, Usui N, Shimada S. Prenatal Environment and Neurodevelopmental Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:860110.
54. Wu CS, Pedersen LH, Miller JE, Sun Y, Streja E, Uldall P, i sur. Risk of cerebral palsy and childhood epilepsy related to infections before or during pregnancy. *PLoS One.* 2013;8(2):e57552.
55. Benini R, Asir N, Yasin A, Mohamedzain AM, Hadid F, Vasudeva DM, i sur. Landscape of childhood epilepsies - A multi-ethnic population-based study. *Epilepsy Res.* 2022;183:106936.
56. Daoud AS, Batieha A, Bashtawi M, El-Shanti H. Risk factors for childhood epilepsy: a case-control study from Irbid, Jordan. *Seizure.* 2003;12(3):171-4.
57. Kumar R, Bhave A, Bhargava R, Agarwal GG. Prevalence and risk factors for neurological disorders in children aged 6 months to 2 years in northern India. *Dev Med Child Neurol.* 2013;55(4):348-56.
58. Al Habbal A, Al Sharif A, Almubark A, Fattouh H, Hamzeh G, Kakaje A. Risk factors associated with epilepsy in children and adolescents: A case-control study from Syria. *Epilepsy Behav.* 2021;114(Pt A):107596.
59. Silverberg JI, Joks R, Durkin HG. Allergic disease is associated with epilepsy in childhood: a US population-based study. *Allergy.* 2014;69(1):95-103.
60. He CH, Zhao J, Zhu TT. Association between allergic diseases and epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav.* 2021;116:107770.
61. Verschoor D, von Gunten S. Allergy and Atopic Diseases: An Update on Experimental Evidence. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019;180(4):235-243.
62. Ellis CA, Churilov L, Epstein MP, Xie SX, Bellows ST, Ottman R, i sur. Epi4K Consortium. Epilepsy in families: Age at onset is a familial trait, independent of syndrome. *Ann Neurol.* 2019;86(1):91-98.
63. Berg AT, Coryell J, Saneto RP, Grinspan ZM, Alexander JJ, Kekis M, i sur. Early-Life Epilepsies and the Emerging Role of Genetic Testing. *JAMA Pediatr.* 2017;171(9):863-871.

64. Lee SH, Byeon JH, Kim GH, Eun BL, Eun SH. Epilepsy in children with a history of febrile seizures. *Korean J Pediatr.* 2016;59(2):74-9.
65. The Australian Children's Education & Care Quality Authority. Brain development in children. Dostupno na adresi:<https://www.startingblocks.gov.au/other-resources/factsheets/brain-development-in-children/>. Datum pristupa: 30. 5. 2022.
66. Cleveland Clinic. Porencephaly. Dostupno na adresi:<https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/6099-porencephaly>. Datum pristupa: 30. 5. 2022.
67. Thygesen SK, Olsen M, Pedersen L, Henderson VW, Østergaard JR, Sørensen HT. Respiratory distress syndrome in preterm infants and risk of epilepsy in a Danish cohort. *Eur J Epidemiol.* 2018;33(3):313-321.
68. Igwe WC, Ezeudu CH, Odita AO, Umeadi NE, Oguilili P. Pattern of Childhood Epilepsies in a Tertiary Health Facility in Nnewi, South-East Nigeria. *J Med Sci Clin Res.* 2016;4(6):10959-65.
69. Schubert-Bast S, Berghaus L, Filmann N, Freiman T, Strzelczyk A, Kieslich M. Risk and risk factors for epilepsy in shunt-treated children with hydrocephalus. *Eur J Paediatr Neurol.* 2019;23(6):819-826.
70. Pandav K, Ishak A, Chohan F, Edaki O, Quinonez J, Ruxmohan S. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy-Induced Seizure in an 11-Year-Old Female. *Cureus.* 2021;13(7):e16606.
71. Abdel-Salam GM, Halász AA, Czeizel AE. Association of epilepsy with different groups of microcephaly. *Dev Med Child Neurol.* 2000;42(11):760-7.
72. Taghreed Ismail AM, El-Deen SM, El-Deen Hammad EM, Metwally KA. Risk Factors and Predictors of Refractory Childhood Epilepsy: Case Control Study. *Med J Cairo Univ.* 2018;86(6):1891–9.

## 10. ŽIVOTOPIS

### Opći podaci

Laura Mijatović, studentica 6. godine

Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet Osijek

Studij medicine

Josipa Huttlera 4, 31 000 Osijek

Tel. +38531512800

### Datum i mjesto rođenja:

18. 4. 1997., Vinkovci

### Kućna adresa:

Josipa Kozarca 110 L, 32 100 Vinkovci

### Kontakt:

+385997976155

### Obrazovanje:

2004. – 2012. Osnovna škola Ivana Mažuranića, Vinkovci

2012. – 2016. Gimnazija Matije Antuna Reljkovića, Vinkovci

2016. – 2022. Studij medicine, Medicinski fakultet Osijek

### Osobne vještine:

Izvršno znanje engleskog jezika u govoru i pismu

Izvršno poznavanje rada u Microsoft Office programima

### Dodatne aktivnosti:

2019. – 2022. Član udruge CroMSIC

25. – 27. 10. 2021. Edukacija „Uvod u programiranje za studente medicine i srodnih nauka“ u organizaciji udruge BoHeMSA, uz podršku Meet and Code programa