



UNIVERZITET U KRAGUJEVCU
FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA

Željka R. Rogač

**EVALUACIJA EFEKATA ANTIPILEPTIČKE TERAPIJE
KOD DECE ŠKOLSKOG UZRASTA SA
NOVODIJAGNOSTIKOVANOM EPILEPSIJOM NA
KOGNITIVNO I PSIHIČKO FUNKCIONISANJE I KVALITET
ŽIVOTA**

Doktorska disertacija

Kragujevac, 2022



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Željka R. Rogač

**EVALUATION OF THE EFFECTS OF ANTIEPILEPTIC
THERAPY ON COGNITIVE AND PSYCHICAL FUNCTIONING
AND QUALITY OF LIFE IN SCHOOL-AGE CHILDREN WITH
NEW-ONSET EPILEPSY**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2022

Autor
Ime i prezime: Željka Rogač
Datum i mesto rođenja: 26.02.1989. Bar, Crna Gora
Sadašnje zaposlenje: pedijatar, Institut za bolesti djece, Klinički centar Crne Gore
Doktorska disertacija
Naslov: Evaluacija efekata antiepileptičke terapije kod dece školskog uzrasta sa novodijagnostikovanom epilepsijom na kognitivno i psihičko funkcionisanje i kvalitet života
Broj stranica: 68
Broj tabela: 31
Broj bibliografskih podataka: 214
Ustanova i mesto gde je rad izrađen: Univerzitetna dečja klinika – UDK Beograd
Naučna oblast (UDK): Neuronauke
Mentor: prof. dr Dimitrije Nikolić, neuro-pedijatar; Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; Univerzitetna dečja klinika (UDK) Beograd
Ocena i odbrana
Datum prijave teme: 14.04.2021.
Broj odluke i datum prihvatanja teme doktorske disertacije: IV-03-290/15
Komisija za ocenu naučne zasnovanosti teme i ispunjenost uslova kandidata:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Dr Vladimir Jakovljević, prof. dr, Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu – predsednik komisije 2. Dr Dejan Stevanović, dečki psihijatar, naučni saradnik, Klinika za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu, Beograd 3. Dr Slobodan Obradović, prof. dr, Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu
Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacija:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Dr Vladimir Jakovljević, prof. dr, Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu – predsednik komisije 2. Dr Dejan Stevanović, dečki psihijatar, naučni saradnik, Klinika za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu, Beograd 3. Dr Slobodan Obradović, prof. dr, Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu
Datum odbrane disertacije

Author
Name and surname: Željka Rogač
Date and place of birth: 26/02/1989, Bar, Montenegro
Current employment: pediatrician, Institute for Children's Diseases, Montenegro
Doctoral Dissertation
Title: Evaluation of the effects of antiepileptic therapy on cognitive and psychical functioning and quality of life in school-age children with new-onset epilepsy
No. of pages: 68
No. of tables: 31
No. of bibliographic data: 214
Institution and place of work: University Children's Hospital Belgrade
Scientific area (UDK): Neurosciences
Mentor: Dimitrije Nikolić, professor of paediatric neurology, University of Belgrade - Faculty of medicine, University Children's Hospital Belgrade
Grade and Dissertation Defense
Topic Application Date: 14/04/2021
Decision number and date of acceptance of the doctoral: IV-03-290/15
Commission for evaluation of the scientific merit of the topic and the eligibility of the candidate: 1. Dr Vladimir Jakovljević, MD, PhD, professor, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac 2. Dr Dejan Stevanović, MD, PhD, Child psychiatrist and specialist for neuropsychology, science researcher, Child and Adolescent Neurology and Psychiatry Clinic, Belgrade 3. Dr Slobodan Obradović, MD, PhD, professor, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac
Commission for evaluation and defense of doctoral: 1. Dr Dejan Stevanović, MD, PhD, Child psychiatrist and specialist for neuropsychology, science researcher, Child and Adolescent Neurology and Psychiatry Clinic, Belgrade 2. Dr Vladimir Jakovljević, MD, PhD, professor, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac 3. Dr Slobodan Obradović, MD, PhD, professor, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac
Date of Dissertation Defense:

Sažetak

Uvod: Djeca sa epilepsijom se suočavaju sa promjenama u kognitivnom funkcionisanju, pojavom mentalnih problema i nezadovoljavajućim kvalitetom života. Kao potencijalni uzroci tih promjena razmatraju se neželjena dejstva antiepileptičkih lijekova (AEL). **Glavni cilj:** Ova studija ima za cilj da procjeni uticaj najčešće korišćenih AEL na kognitivni status, ponašanje, pojavu simptoma anksioznosti i depresije, kao i na kvalitet života djece sa novodijagnostikovanom epilepsijom tokom prvih šest mjeseci od započinjanja liječenja.

Metod: Ovo je neintervencijska, prospektivna studija šestomjesečnog praćenja kognitivnog statusa, pojave internalizujućih i eksternalizujućih simptoma, kao i kvaliteta života kod djece sa novodijagnostikovanom epilepsijom. Djeci sa novodijagnostikovanom epilepsijom i njihovim roditeljima, neposredno nakon uvođenja AEL i šest mjeseci kasnije ponuđeni su odgovarajući upitnici (tj. RCADS, NCBFR, CHEQOL-25, KIDSCREEN-10, AEP i REVISK).

Rezultati: Na samom početku liječenja REVISK testiranjem nađen je snižen VIQ, a nakon šest mjeseci došlo je do značajnog pada IQ, VIQ i naročito PIQ. Svi skorovi RCADS i NCBFR upitnika su nakon šest mjeseci bili značajano povišeni. Na razvoj simptoma depresije uticali su u značajnoj mjeri AEL. Skorovi CHEQOL-25 i KIDSCREEN-10 upitnika bili su značajno sniženi, u najvećoj mjeri pod uticajem neželjenih dejstava AEL i stanja kvaliteta života djeteta na početku liječenja.

Zaključak: Neželjena dejstva AEL su značajno povezana sa ispoljavanjem depresivnih simptoma i snižavanjem kvaliteta života, ali ne utiču značajno na pad u kognitivnom statusu, pojavu anksioznosti, simptoma ADHD i poremećaja ponašanja, tokom prvih šest mjeseci od započinjanja liječenja, kod djece školskog uzrasta sa novodijagnostikovanom epilepsijom.

Ključne riječi: epilepsija, djeca, AEL, kognicije, ponašanje, ADHD, anksioznost, depresija, QOL

Summary

Introduction: Children with epilepsy face changes in cognitive functioning, the appearance of symptoms of psychopathology and a decline in their quality of life. Factors related to the side effects of AED are considered to be potential causes of these changes. The **primary goal** of this study was to investigate the impact of the most commonly used antiepileptic drugs on cognitive status, behavior, anxiety and depression, as well as quality of life of children with newly-diagnosed epilepsy, during the first six months of treatment.

Method: This is a non-interventional, prospective study involving six-month monitoring of cognitive status, internalizing and externalizing symptoms, as well as quality of life of children with newly-diagnosed epilepsy, and the impact of antiepileptic drugs on these domains. Children with new-onset epilepsy and their parents, immediately after the introduction of antiepileptic drugs as well as six months later, filled out appropriate questionnaires (RCADS, NCBFR, CHEQOL-25, KIDSCREEN-10, AEP, REVISK).

Results: At the very beginning of REVISK treatment, a reduced VIQ was established, while after six months there was a significant decrease in IQ, VIQ and especially PIQ. All scores of the RCADS and NCBFR questionnaires were significantly elevated after six months. The development of depressive symptoms was significantly influenced by AED. The scores of the CHEQOL25 and KIDSCREEN10 questionnaires were significantly reduced, influenced by the adverse effects of AED and quality of life at the start of treatment.

Conclusion: Side effects of AEDs, were significantly associated with depressive symptoms and reduced quality of life and did not significantly affect cognitive decline, anxiety, ADHD, and behavioral disorders during the first six months.

Keywords: epilepsy, children, AED, cognition, behavior, ADHD, anxiety, depression, QOL

Sadržaj:

1. Uvod.....	1
1.1. Definicija i klasifikacija epilepsija.....	1
1.2. Epidemiologija.....	2
1.3. Epileptogeneza.....	3
1.4. Antiepileptička terapija.....	3
1.4.1. Valproat.....	4
1.4.2. Levetiracetam.....	4
1.4.3. Karbamazepin.....	5
1.4.4. Lamotrigin.....	6
1.4.5. Topiramet.....	6
1.4.6. Etosuksimid.....	7
1.5. Kognitivni status.....	8
1.6. Internalizujući i eksternalizujući simptomi.....	8
1.6.1. ADHD i poremećaji ponašanja.....	9
1.6.2. Anksioznost i depresija.....	11
1.7. Kvalitet života.....	12
2. Ciljevi i hipoteze studije.....	14
3. Materijal i metod.....	15
3.1. Vrsta studije.....	15
3.2. Populacija koja je istraživana.....	15
3.3. Uzorkovanje.....	15
3.4. Procedure testiranja i praćenja.....	16
3.5. Statistička analiza.....	19
3.6. Etičnost istraživanja.....	20
4. Rezultati	21
5. Diskusija.....	44
6. Zaključci.....	55
7. Literatura.....	56

1. UVOD

1.1. Definicija i klasifikacija epilepsija

Epilepsija je bolest mozga definisanja prisustvom najmanje jednog od sledećih kriterijuma: najmanje dva neprovocirana (ili refleksna) epileptička napada koja su se javila u vremenskom razmaku od najmanje 24h, jedan neprovocirani (ili refleksni) napad uz rizik za ponavljanje napada većim od 60% koji je sličan opštem riziku ponavljanja napada nakon dva neprovocirana napada sa razmakom najmanje 24h u narednih 10 godina; i/ili dijagnoza epileptičkog sindroma (1). Rizik za ponavljanje napada se procenjuje na osnovu postojanja strukturnih poremećaja detektovanih neuro-radiološkom metodom, metaboličkih, autoimunih ili infektivnih poremećaja kao glavnog uzročnika, i/ili na osnovu postojanja epileptiformnih promjena koje se održavaju, i govore o spremnosti ponovnog generisanja epileptičkog događaja (1). Odluka o započinjanju i izboru antiepileptičkog lijeka (AEL) je dalje prepuštena iskustvu nadležnog neurologa (2). Liječenje i praćenje djece sa epilepsijom može biti zahtjevno, obzirom da epilepsiju, kao hroničnu bolest, karakterišu neurobiološke, kognitivne, psihološke i socijalne posljedice ponavljanja epileptičkih napada (3).

Epileptički napad predstavlja prolaznu pojavu znakova i/ili simptoma nastalih uslijed abnormalne, prekomjerne ili sinhronne neuronske aktivnosti u mozgu (4). Na osnovu početka napada u zavisnosti od hemisfere iz koje potiče i gdje se distribuira abnormalni električni potencijal, o čemu se zaključuje na osnovnu kliničke slike i elektroencefalografskog nalaza, prema aktuelnoj klasifikaciji ILAE, epileptički napadi mogu biti fokalni, generalizovani i napadi nepoznatog početka (4). Fokalni napadi se dalje razvrstavaju u zavisnosti od toga da li su bili udruženi sa poremećajem svijesti (4). Na sledećem nivou razmatra se prisustvo/odsustvo motornih simptoma na početku napada, pa tako, fokalni napadi mogu biti motorni i nemotorni (4). Na daljem stupnju klasifikacije motorni napadi mogu biti automatizmi, atonički, klonički napadi, epileptički spazmi, hiperkinetički, mioklonički ili tonički napadi (4). Nemotorni napadi mogu biti prezentovani kao poremećaji autonomnog nervnog sistema, ponašanja, kognitivnog statusa, emocija ili različitim senzornim manifestacijama (4). Oba nivoa prezentacije fokalnog napada su podjednako važna i korisna u odabiru AEL (4). Takođe, aktuelna klasifikacija prepoznaje i „termin fokalni do bilateralno toničko-klonički napad" koji se odnosi na napad za koji je utvrđen fokalni početak porijekla iz jedne hemisfere, ali je tokom napada došlo do distribucije električnog potencijala i na drugu hemisferu, sa motornom prezentacijom u vidu toničko-kloničkog napada (4). Generalizovani napadi, s druge strane, podrazumijevaju odsustvo svijesti, pa se u njihovom opisu pažnja poklanja motornoj prezentaciji (4). Generalizovani motorni napadi mogu biti toničko-klonički, tonički, klonički, mioklonički, mioklonički-toničko-klonički, miokloničko-atonički, atonički i epileptički spazmi (4). Nemotorni napadi (apsansi) mogu biti tipični, atipični, mioklonički i mioklonizmi očnih kapaka (4). Nekada nije jednostavno odrediti početak epileptičkog napada, pa se takvi napadi označavaju kao neklasifikovani i napadi nepoznatog početka, koji, daljim opisivanjem mogu biti motorni napadi, odnosno toničko-klonički napadi i epileptički spazmi, i nemotorni napadi, koji se prezentuju poremećajem ponašanja (4). Takođe, nekada se simptomi poput izmjena emotivnog statusa, ponašanja, ili fokalnih motornih automatizama i hiperventilacije, mogu pripisati epileptičkom napadu, a zapravo biti prezentacija anksioznog/paničnog napada (4,5).

Na osnovu prezentacije epileptičkog napada, epilepsija može biti fokalna, generalizovana, fokalna i generalizovana, a opisuje se i tip „nepoznata" kada ne postoji jasan dokaz o porijeklu napada (6). Etiološki gledano, u osnovi epilepsije mogu biti metabolički, infektivni, strukturni, imunološki, genetski uzroci, ili pak uzrok može ostati nepoznat (6). Ranije često korišćen termin „idiopatska epilepsija" podrazumijeva epilepsiju nepoznatog

porijekla, a u naučnim krugovima je uvriježen stav da su to zapravo epilepsije u čijoj osnovi je, vrlo vjerovatno, još uvijek nedefinisan, genetski poremećaj (6). Kod djece je pomenut oblik upravo i najčešći (7).

U konačnom, klasifikacija epilepsija podrazumijeva njihovo svrstavanje (kada je to moguće) u epileptičke sindrome (7). Epileptički sindrom je zajednički entitet zasnovan na tipu napada i elektroencefalografskim (i/ili) neuro-radiološkim karakteristikama, za koje je karakteristično da se javljaju u određenom uzrastu (8). Prognoza takvih epilepsija koje se mogu svrstati u neki od epileptičkih sindroma je kod različitih pacijenata često slična, zahtjeva poseban oprez kod odabira AEL, a nekada se može očekivati i potpuno izlječenje (9). U zavisnosti od uzrasta njegovog javljanja može biti vezan za neonatalni i odojački period, period djetinjstva i adolescencije, a nekada ne mora biti vezan za dob pacijenta kao što je to slučaj kod epilepsije sa migrirajućim fokusom, refleksne epilepsije i progresivne miokloničke epilepsije (8).

U djetinjstvu i adolescenciji najčešći epileptički sindromi su apsansna epilepsija djetinjstva, juvenilna mioklonička epilepsija, juvenilna apsansna epilepsija, epilepsija sa generalizovanim toničko-kloničkim napadima, a karakteriše ih uredan psihomotorni razvoj, odsustvo strukturalnih ili pak drugih uzročnika, i genetska predispozicija (7). Najčešće imaju dobar odgovor na AEL (9). Upravo su djeca i adolescenti sa takvim ili sličnim oblikom „nekomplikovane“ epilepsije razmatrani u ovom istraživanju, radi mogućnosti neometanog ispitivanja udruženih komorbiditeta i efekata antiepileptičke terapije.

Smatra se da pacijent više ne boluje od epilepsije, kada je prošlo više od pet godina od završetka liječenja, a pri tom, poslednji napad se dogodio prije više od 10 godina, i kada je dokazan epileptički sindrom pacijent uzrastom prevazišao (1).

1.2.Epidemiologija

Epilepsija je najčešća neurološka bolest i dijagnostikuje se kod 0,5 - 1% djece u svijetu (10,11). Sudeći po dostupnim studijama, epidemiološki podaci se razlikuju u zavisnosti od toga kada je istraživanje rađeno u odnosu na metodološki pristup klasifikaciji epilepsija koja se mijenjala dva puta u proteklih 20 godina, uzrast djece koja su obuhvaćena ispitivanjem, kao i socio – ekonomsku razvijenost regije iz koje su regrutovani ispitanici (11).

Incidenca i prevalenca epilepsije je veća u nerazvijenim zemljama i zemljama u razvoju, gdje se povećan rizik vezuje za perinatalne rizike i socio-ekonomske faktore (12). U ekonomski nerazvijenim regijama procjenjeno je da se kod skoro 75% oboljelih ne sprovodi adekvatno liječenje, što se objašnjava nedostupnošću terapije ili lošom komplijansom zbog stigme koja je izraženija u ruralnim područjima (13).

U ekonomski razvijenim zemljama Evrope, prevalencija epilepsije u pedijatrijskom uzrastu je 3,2 – 5.1/1 000, dok u ekonomski nerazvijenim regijama širom svijeta, kreće se čak do 44.3 (14). Incidenca novootkrivenih epilepsija kod djece pokazuje veće varijacije nego prevalencija, obzirom da su u djetinjstvu česti uzrasno zavisni epileptički sindromi (11). Incidenca epilepsije u pedijatrijskom uzrastu u razvijenim zemljama 33,3 do 82 slučaja na 100 000 djece i adolescenata godišnje, dok je u nerazvijenim regijama čak 187/100 000 osoba odgovarajućeg uzrasta (14). Najveća je u uzrastu do godinu dana, a u daljem toku obrnuto je proporcionalna uzrastu, i kod djece školskog uzrasta je 21 - 39/100 000 (14). Iako se nešto češće dijagnostikuje kod dječaka, nema statistički značajne razlike među polovima (10,14).

Istraživanje Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) koje se odnosi na Evropu, pokazalo je da osobe sa epilepsijom ostavaruju četiri puta više hospitalizacija u odnosu na opštu populaciju (15). Pridružene bolesti i stanja, poput glavobolja i nekog oblika invaliditeta su u 30% slučajeva uzrokovani ponavljanim epileptičkim napadima (15). Sindrom iznenadne neočekivane smrti od epilepsije (engl. sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP) se u pedijatrijskom uzrastu viđa u 1 – 2 slučaja na 10 000 djece godišnje (16). Mortalitetu doprinose i akcidentalna smrt tokom napada, ali i suicid (16). Čak 21-60% djece sa epilepsijom ima rizik za razvoj simptoma psihopatologije, što je oko 3% više od rizika među opštom populacijom (17). Međutim, ukoliko je epilepsija dobro tretirana, 70% oboljelih može da živi bez ikakvih poteškoća (13).

Iako su epidemiološke studije korisne iz više razloga (radi planiranja zdravstvene njege, resursa, i td) u regionu ne postoje zvanični registri epidemioloških podataka o djeci sa epilepsijom.

1.3 Epileptogeneza

Kod djece urednog psihomotornog razvoja, kod koje dođe do ispoljavanja epileptičkih napada bez jasnog uzroka, postavlja se pitanje, da li se pojava napada mogla naslutiti i prevenirati (18). Proces epileptogeneze je dugotrajan i može trajati i do nekoliko godina prije samog ispoljavanja epileptičkog napada (18). Podrazumjeva strukturne, elektrolitne i električne promjene na nivou neurona, sinapsi, sinaptičkih pukotina, jonskih kanala i receptora (19). Kao posljedica tih promjena nastaje iznenadna, nesvršishodna depolarizacija velikog broja neurona, koja stimuliše ulazak ekstracelularnih jona kalcijuma u ćeliju, potom otvaranje jonskih kanala natrijuma i njegov nekontrolisan ulazak u nervnu ćeliju, što dovodi do repetitivnih akcionih potencijala, koji se EEG snimanjem, glavnom dijagnostičkom metodom u dijagnostici epilepsija, registruju kao epileptiformne promjene (20). Ulazak kalcijuma u ćeliju trigeruje izlazak glavnog intracelularnog, pozitivno naelektrisanog elektrona, kalijuma, koji utiče na depolarizaciju membrane susjednih ćelija, otvaranje njihovih voltažnih natrijumskih kanala, i početak, odnosno dalje širenje akcionog potencijala (21). Iste promjene se dešavaju ukoliko se, iz nekog razloga, poveća intarcelularna koncentracija hlora (21). Klinički ti procesi nisu manifestni sve dok se ne prekorači „konvulzivni prag“ koji podrazumijeva električne promjene na membranama susjednih neurona i distribuciju epileptogeneze u subkortikalne strukture (21). Te promjene su praćene aktivacijom ali i inhibicijom neurotransmitera (23). Inhibitornim mehanizmima se pokušava suzbiti buktujuća hiperpolarizacija, a upravo poznavanje tog mehanizma dejstva je podstaklo razvijanje AEL (23). Glavnu ulogu u epileptogenezi imaju neurotransmiteri γ -aminobuterna kiselina (GABA) i glutamat, uz serotonergički, dopaminergički i adrenergički doprinos (23,24). GABA je glavni inhibicioni neurotransmiter u kori velikog mozga, koji održava ravnotežu ekscitaciji neurona i sprečava nastanak epileptičkih napada (23,24). Glavni ekscitatorni neurotransmiter je glutamat, koji može vršiti ekscitaciju svih neurona zahvaljujući široko distribuiranim receptorima, među njima najznačajnijim N-metil-D-aspartat (NMDA) receptorima. (23,24). Očekivano, mehanizam dejstva antagonista receptora glutamata je takođe inspirisao nastanak pojedinih AEL (23).

1.4. Antiepileptička terapija

Pregledom medicinske dokumentacije u proteklih 10 godina, najčešće korišćeni AEL u jednoj od tri najveće neurološke dječje klinike u Beogradu su: su vaproat, levetiracetam, karbamazepin, lamotrigin, topiramata, etosusksimid (Nikolić, lično saopštenje). Mehanizam njihovog dejstva zasnovan je na inhibiciji ekscitacije (npr. inhibicija na nivou voltažno zavisnih kalcijumskih i natrijumskih kanala, ili sinaptičke transmisije na nivou glutamatskog receptora), ili pak na osnaživanju inhibicionog dejstva GABA (25).

Nova definicija epilepsija i klasifikacija napada je omogućila jednostavnije donošenje odluke o započinjanju antiepileptičke terapije a poznavanje mehanizma njihovog dejstva, kao i potencijalnih neželjenih dejstava, odabir AEL (25). Ukoliko su prisutni generalizovani napadi, lijek izbora mogu biti klonazepam, felbamat, bivaracetam, lamotrigin, levetiracetam, perempanel, riufinamid, topiramid, valproat i zonisamid (25). Za fokalne napade ili generalizovane ukoliko je početak fokalni, razmatraju se karbamazepin, levetiracetam, valproat, fenobarbiton, lamotrigin, fenitoin, pregabalin, primidon, stiripentol i bigabatin, dok se etosuksimid preporučuje za apsansne napade (25).

1.4.1. Valproat

Valproat, odnosno valproična kiselina, ostvaruje svoje farmakološke efekte na nekoliko načina. Aktivira i pospješuje dejstvo GABA i blokira voltažno-zavisne jonske kanale natrijuma i kalcijuma i na taj način ometa proces epileptogeneze a takođe, inhibira histonacetilazu i odlaže apoptozu ćelija (25,26). Ima neprevaziđeno dejstvo u terapiji idiopatskih generalizovanih i fokalnih epilepsija (22). Osim u liječenju epilepsija, gdje se ordinira u doznom opsegu 10-60mg/kg/dan, mjesto ima i u terapiji psihijatrijskih poremećaja (manija) i u profilaksi migrena (22).

Obzirom da se u značajnom procentu vezuje za proteine plazme i metaboliše putem jetre, može interferirati sa ostalim metaboličkim procesima u organizmu i dovesti do ozbiljnih neželjenih reakcija, kao što su hepatotoksičnost, toksična epidermalna nekroliza, Steven-Johnsonov sindrom, anafilaksa, hiponatrijemija, sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH), pankreatitis, trombocitopenija, pancitopenija, hiperamonijemija, mijelosupresija, hipotermija, aplastična anemija, krvarenje, erythema multiforme, policistični sindrom jajnika, cerebrana pseudoatrofija, encefalopatija, koma, ali i psihoza i suicidalnost (22,25,26). Te reakcije su rijetke, za razliku od glavobolje, bola u stomaku, mučnine, povraćanja, dijareje, opstipacije, somnolencije, vrtoglavice, trombocitopenije, astenije, termora, povećanja tjelesne mase, alopecije, osipa, promjene apetita, tinitusa, zamagljenog vida, nistagmusa, fotosenzitivnosti, mijalgije, dispepsije, porasta trasaminaza, emocionalne labilnosti, nesanicе, depresije, nervoze, koji se u praksi češće viđaju (25,26). Kontraindikovano je kod pacijenata sa oboljenjima jetre, kao i kod onih kod kojih su dokazani hipersenzitivnost na komponente lijeka, poremećaj ciklusa uree, mitohondrijska bolest i ukoliko su navedeni poremećaji suspekti kod djece mlađe od dvije godine (22).

Iako se među neželjenim dejstvima valproata opisuju i simptomi hiperaktivnosti i poremećaja pažnje, pokazano je da unutar šest mjeseci od početka liječenja može uticati na poboljšanje simptoma anksioznosti (27,28,29). Neposredno prije započinjanja liječenja valproatom i u toku prvih šest mjeseci, preporučuje se kontrola transaminaza, kao i krvne slike, hemostaze i amonijaka (26). Takođe, savjetuje se skrining simptoma depresije, promjena ponašanja i suicidalnih misli (26).

1.4.2. Levetiracetam

Levetiracetam je derivat pirolidona koji nastaje iz piracetama (22). Obzirom da je efikasan u liječenju napada sa fokalnim početkom kao i generalizovanim toničko-kloničkim i miokloničkim napadima u doznom opsegu 10-60mg/kg/dan, čest je odabir neurologa u liječenju epilepsija u pedijatrijskom uzrastu (30). Svoj efekat ostvaruje tako što utiče na oslobađanje presinaptičkih neurotransmitera vezivanjem za sinaptičke membranske proteinske (SV2A) receptore, koji utiču na oslobađanje jona kalcijuma, i na taj način dovodi do smanjene ekspresije SV2A receptora i sprečavanja procesa epileptogeneze, a sličan efekat postiže povećanjem koncentracije GABA i redukcijom ekscitatorne aktivnosti glutamata (25).

Njegova farmakokinetika je omogućila da ima minoran broj somatskih neželjenih dejstava (25). Ipak, opisuju se, mada rijetko, osip, vrtoglavice, pospanost, smanjena prohodnost disajnih puteva, svrab u grlu, malaksalost, gubitak apetita, bol u stomaku, diplopija, glavobolja, neutropenija, anemija, rektalno krvarenje, mišićna distrofija, anksioznost, depresija a takođe, može dovesti do pogoršanja kontrole napada (25,30).

Mehanizam dejstva levetiracetama podrazumjeva i modulaciju serotonergičkih i alfa-adrenergičkih signalnih puteva (31). Poznato je da serotonin moduliše aktivnost mozga u prefrontalnom korteksu, koji kontroliše odgovor limbičkog sistema na spoljašnje stimulse i regulaciju emocija (32). Smanjen nivo serotonina i njegovih metabolita su povezani sa impulsivnim agresivnim ponašanjem (32). Preplitanje mehanizma dejstva levetiracetama sa serotonergičkim procesima može objasniti agresiju, najpoznatije neželjeno dejstvo levetiracetama kod djece (32). Često se uočavaju i poremećaji ponašanja, anksioznost, pospanost, iritabilnost, nesanica, problem sa govorom, a opisana je i pojava suicidalnih misli (30,32,33). Međutim, postoje i pozitivna iskustva poboljšanja simptoma anksioznosti i depresije (27,34).

1.4.3. Karbamazepin

Karbamazepin je triciklično jedinjenje, koje je svoje mjesto našlo kao lijek izbora u slučaju fokalnih napada sa ili bez generalizacije, u doznom opsegu 10-20(35)mg/kg/dan (35). Mehanizam dejstva ostvaruje osnaživanjem inhibitornog dejstva GABA i smanjenjem ekscitatornog efekta glutamata, utičući na električne struje natrijuma, kalijuma i kalcijuma (35). Slični hemijski sastav kao tricikličnih antidepresiva omogućava mu inhibiciju ponovnog preuzimanja biogenih amina, pa nalazi primjenu kod pacijenata sa bipolarnim afektivnim poremećajem, ADHD i graničnim poremećajima (22,35). Zbog antinocioceptivnog dejstva koristi se i u liječenju neuropatskog bola, neuromiotonije i posebno trigeminalne neuralgije (22,35). Zahvaljujući svom metabolizmu može uticati, ili biti pod uticajem farmakokinetike drugih antiepileptika (valproata, fenitoina, fenobarbitona, primidona, etosuksimida, klobazama, klonazepama, lamotrigina) pa je potreban oprez u slučajevima politerapije (31). Takođe, može pogoršati napade kod pacijenata sa juvenilnom miokloničkom epilepsijom, pa je neohodno u anamnezi istražiti mogućnost miokloničkih napada prije započinjanja liječenja, a može pogoršati i atoničke napade i napade i kod drugih tipova generalizovanih epilepsija, naročito apsansnih (35).

Najznačajnije neželjene reakcije su osip povezan sa eozinofilijom, Stevens-Johnson sindrom i toksična epidermalna nekroliza, koje su razlog neodložnog prekida liječenja karbamazepinom (25). Uobičajeni neželjeni efekti karbamazepina su pospanost, glavobolja, migrena, poremećaj motorne koordinacije i bol u stomaku (25,35). Manje česta neželjena dejstva su zamagljen vid, duple slike, hiponatrijemija, leukopenija, trombocitopenija i u jako rijetkim slučajevima aplastična anemija (22,25,35). Nekada trombocitopenija uzrokovana liječenjem karbamazepinom može biti vitalno ugrožavajuća, pa se zato savjetuju kontrole krvne slike prvih šest mjeseci od započinjanja liječenja (35). Takođe, karbamazepin može pogoršati već postojeću hipotireozu (22). Kod djece se jako rijetko viđaju i neželjena dejstva vezana za poremećaj srčanog ritma (bradikardija i atrio-ventrikularni blokovi), mialgiju, artalgiju, lupus, poremećaj sluha, izmjenu psihičkog statusa, iritabilnost i povučenost (35). Može dovesti i do nastanka anksioznosti i depresije u prvih šest mjeseci od započinjanja liječenja, mada se opisuju i njegovi povoljni i neutralni efekti po simptome psihopatologije (27,29,36,37,38).

1.4.4. Lamotrigin

Lamotrigin svojim molekularnim oblikom pripada trazinima, a preporučuje se u liječenju fokalnih napada, kao i generalizovanih napada sa fokalnim početkom, gdje, uz karbamazepin može biti prvi lijek izbora, a takođe je efikasan u terapiji miokloničkih, apsansnih, generalizovanih toničko-kloničkih, atoničkih napada, u doznom ospegu 1-5mg/kg/dan (22,25). Često se koristi u politerapiji farmakorezistentnih epilepsija, ali u tom slučaju doze se moraju prilagođavati i drugim antiepilepticima, ukoliko se istovremeno primjenjuju i valproat, fenobarbiton, karbamazepin, fenotoin ili primidon (39). Svoje dejstvo ostvaruje stabilizacijom presinaptičkih neuronskih membrana utičući na inhibiciju voltažno zavisnih natrijumskih, a moguće i kalcijumskih kanala, i oslobađanjem presinaptičkih glutamata i aspartata (39). Koristi se i u liječenju bipolarnih poremećaja, profilaksi bazilarne migrene sa aurom, paničnog poremećaja, bulimije i neuralgije trigeminusa (39). Nalazi primjenu i kod djece sa hiperkinetičkim sindromom i autizmom (22). Pretpostavlja se da psihotropni efekat ostvaruje zahvaljujući antiglutamatergičkim i neuroprotektivnim procesima, obzirom da nisu dokazani značajni efekti na druge neurotransmitere (39,40).

Neželjena dejstva povezana sa liječenjem lamotriginom su: mučnina, povraćanje, bol u stomaku, bol u grudima, bol u leđima, kserotomija, edemi, dismenorea, promjene u tjelesnoj masi, opstipacija, malaksalost, nesanica, pospanost, vrtoglavica, ataksija, diplopija, glavobolja, razdražljivost, poremećaji vida i osip (39). Ozbiljnost osipa varira ali zahtjeva oprez i prekid lijeka, jer postoji rizik od pojave Stevens-Johansonovog sindroma, koji je u pedijatrijskoj populaciji do 0,8% (39). Obično se javlja dvije do osam sedmica od početka liječenja (39). Jako rijetko se može javiti i toksična epidermoliza (39). Ostali ozbiljni neželjeni efekti su hemofagocitna limfocitocitoza, krvne diskrazije, aseptični meningitis, epileptički status, iznenadna neobjašnjiva smrt u epilepsiji i suicid (39).

Iako je opisan njegov povoljan uticaj na anksioznost, depresiju i agresivno ponašanje, pokazano je da može dovesti i do razvoja simptoma anksioznosti i depresije nakon šestomjesečnog praćenja (27,41,43,44). Međutim, najčešće ima neutralan psihotropni efekat (27,45).

1.4.5. Topiramata

Topiramata, koji je u molekularnom obliku derivat fruktoze, je lijek koji se koristi u terapiji fokalnih epileptičkih napada sa ili bez sekundarne generalizacije, generalizovanih toničko-kloničkih napada, miokloničkih napada i neklasifikovanih napada (22,25). Takođe, primjenjuje se u liječenju migrene, neuropatskog bola, gojaznosti izazvane psihotropnim lijekovima, bulimije, alkoholizma, prevenciji neuralgija, kao dodatna terapija kod bipolarnih poremećaja, unipolarne depresije, graničnog poremećaja ličnosti, postraumatskog stresnog poremećaja, Touretteovog sindroma, Prader-Villevog sindroma i esencijalnog tremora (22,25,46). Opisani efekti topiramata tokom liječenja epilepsija su i parestezije, umor, kognitivni problemi, vrtoglavica, somnolencija, psihomotorno usporenje, poremećaj pamćenja i koncentracije, nervoza, gubitak u tjelesnoj masi, anoreksija i respiratorne infekcije (46). Najozbiljnija neželjena dejstva su akutna miopija i glaukom, hipertermija, metabolička acidoza, hiperamonijemija i posljedična encefalopatija, nefrolitijaza i suicidalne misli (46). Kognitivni i neuropsihijatrijski efekti nastaju zbog uticaja topiramata na memorijske procese povezane sa hipokampusom i vezani su za poremećaj prostorne memorije, mada ne utiče značajno na proces učenja (46). Najčešće opisivani psihotropni efekti topiramata su povezani sa poremećajima raspoloženja, depresijom, agresijom, emocionalnom labilnošću, pospanošću, anksioznošću i to unutar 6 mjeseci od započinjanja liječenja (27).

1.4.6. Etosukimid

Etosuksimid, u hemijskom obliku sukcinimid, je antiepileptik koji se u najvećoj mjeri koristi u terapiji apsansnih napada, u doznom ospegu do 20mg/kg/dan (47). Mehanizam antiepileptičkog dejstva postiže inhibicijom struja kalcijuma i posljedičnim remećenjem aktivnosti talamokortikalnih neuronskih kola, a poznato je da su talamokortikalni neuroni generatori epileptiformnih pražnjenja koja se javljaju kod apsansnih napada (47).

Neželjena dejstva se ređe viđaju nego kod ostalih antiepileptika. (22) Obično su vezana za gastroenterestinalne tegobe (mučnina, povraćanje, dijareja i anoreksija) koji se ispoljavaju neposredno nakon početka liječenja (47). Takođe, mogu se javiti i pospanost, letargija, nesanica, glavobolja i štucanje (47). Rijetko su prijavljivane reakcije: agranulocitoza, aplastična anemija, leukopenija, sistemski eritemski lupus i Stevens-Johnsonov sindrom (47). U većini studija uočen je njegov pozitivan efekat po kognitivni status djece sa epilepsijom (48, 49, 50).

1.5.Kognitivni status

Djeca sa epilepsijom su pod većim rizikom od narušavanja intelektualnih potencijala u odnosu na djecu bez epilepsije (51,52,53). Zabilježena je pojava deficita pažnje, poremećaja pamćenja, govornog izražavanja kao i brzine obrade podataka, proporcionalna dužini trajanja bolesti (54,55). Takođe, doživljavaju nesrazmjernan stepen akademskog neuspjeha u poređenju sa djecom koja nemaju epilepsiju, uprkos adekvatnim intelektualnim sposobnostima (56). Mnogi faktori se razmatraju kao mogući uzroci ovih problema, uključujući ponavljane napade, neželjene efekte AEL, abnormalno funkcionisanje neurona, subkličička pražnjenja koja izazivaju prolazna kognitivna oštećenja, specifične deficite pažnje i faktore psihološko-socijalnog prilagođavanja (57). Sudeći prema rezultatima testova samoprocjene, čak 70% djece i adolescenata sa višegodišnjom epilepsijom prijavljuje probleme vezane sa učenjem i pamćenjem, a i roditelji i pacijenti ukazuju da su posljedice epilepsije po kognicije, njihova primarna briga (56).

Iako koeficijent inteligencije kod djece sa epilepsijom može ostati i nepromjenjen, moguće je javljanje suptilnih fluktuacija kognitivnih parametara, koji se mogu otkriti samo pažljivim posmatranjem, a odraziti na funkcionisanje djeteta u školi i društvu (57,58). U dosadašnjim istraživanjima, opisivani su kognitivni problemi i u domenima verbalne i neverbalne inteligencije i u manjoj ili većoj mjeri su se ogledali u ukupnom kvocijentu inteligencije (55,59,60). U nekoliko studija koje su obuhvatile djecu sa višegodišnjom idiopatskom generalizovanom epilepsijom nađen je niži verbalni kvocijent inteligencije (VIQ), iako je ukupni IQ bio u granicama normale (61,62,63). Međutim, postoje nalazi da je kod djece školskog uzrasta sa idiopatskom epilepsijom izraženiji problem u domenima neverbalne inteligencije (59,64,65). Zbog toga se ističe značaj praćenja pojedinačnih kognitivnih funkcija pomoću skala i sub-skala verbalne i neverbalne inteligencije (59). Mjerenjem verbalne i neverbalne inteligencije stiče se slika o kognitivnim kapacitetima i memoriji, a istraživanjem pojedinih stavki, poput domena „Shvatanje" iz Vekslerovog testa inteligencije, može se utvrditi potencijal za razvoj psihopatologije (66).

Ranije je pokazano da djeca sa epilepsijom tokom prvih pet godina od postavljanja dijagnoze imaju stabilno loš kognitivni status, bez značajnijih pogoršanja i poboljšanja (67). Međutim, u toj studiji nisu razjašnjeni uzroci nezadovoljavajućeg kognitivnog statusa. Više informacija pružilo je istraživanje u kojem je nađeno da su poremećaji ponašanja glavni uzrok kognitivnog propadanja (68). Takođe, jedna prospektivna studija je pokazala da neuropsihološki deficiti mogu biti prisutni neposredno nakon postavljanja dijagnoze (69).

Uticaj narušene inteligencije na razvoj simptoma ADHD ističe značaj praćenja međusobnog odnosa ADHD i kognicija (70).

Često kognitivni deficiti prethode samom početku javljanja epileptičkih napada, što sugerira da postoji mogućnost da je u srži kognitivnih poremećaja sama priroda bolesti, odnosno, da su kod neke djece kognitivni problemi primarni simptom abnormalne signalizacije među neuronima, koja dovodi do epilepsije, a ne sekundarni efekat koji se može pripisati lošoj kontroli napada ili ljekovima (65,71). Takođe, pokazano je da djeca sa idiopatskom epilepsijom, u većini slučajeva imaju kognitivne poteškoće, problem sa pažnjom, kao i verbalnom i neverbalnom memorijom, već na samom početku postavljanja dijagnoze (72).

S druge strane, lošu kontrolu napada mnogi istraživači ističu kao glavni uzrok poremećaja kognitivnog funkcionisanja (55,57,73). U jednoj studiji, djeca koja su imala više napada su ostvarivala niže skorove ukupne i neverbalne inteligencije, zahtjevala su specijalnu školu i ponavljala razrede značajno češće od djece koja su imala samo jedan napad (74). Takođe, nije bilo razlike među djecom koja su imala samo jedan napad i zdrave djece (74). Međutim, prospektivna studija 3,5-godišnjeg praćenja djece sa idiopatskom epilepsijom sa inicijalno normalnim koeficijentom inteligencije, pokazala je da vremenom dolazi do pogoršanja kognitivnog statusa, a da na to ne utiču loša kontrola napada, ali ni antiepileptička terapija (54).

Upotreba AEL je često povezana sa deficitima u mnogim neuropsihološkim domenima (68). Smatra se da mehanizam koji dovodi do promjena u kognitivnom statusu je posljedica farmakološkog efekta lijeka, ciljanog uticaja na GABA i glutamatske receptore, koji ima za svhu sprečavanje napada, ali u nekim slučajevima može dovesti do usporenja brzina kognitivnih obrada (38). Poremećaji pažnje, koncentracije, memorije i procesuiranja podataka su najčešće prijavljivani kognitivni poremećaji izazvani AEL, a naročito topiramatom (49, 58). Ovi poremećaji se rijetko viđaju kod djece koja su na terapiji valproatom i levetiracetamom, mada terapija valproatom može dovesti do blagog oštećenja psihomotorne brzine obrade podataka, pažnje i memorije (54,75,76,77,78). U prospektivnoj studiji praćenja pacijenata sa novodijagnostikovanom epilepsijom, nađeno je da levetiracetam nakon godinu dana dovodi do poboljšanja memorije, verbalne inteligencije, pažnje i posljedično kvaliteta života (79). Većina istraživača se slaže da je veća vjerovatnoća da će karbamazepin dovesti do kognitivnog pogoršanja nego poboljšanja, mada su opisani i njegovi pozitivni efekti koji se odnose na memoriju (76,80). Za lamotrigin se, s druge strane, pokazalo, da često dovodi do poboljšanja kognitivnih sposobnosti (33,81,82).

Međutim, nedavno urađena prospektivna studija, koja je pokazala da AEL kod djece sa novodijagnostikovanom epilepsijom nemaju nezavisne odnose sa kognicijom van drugih kliničkih varijabli, poput epileptičkih napada i psihosocijalnih faktora, ističe značaj dodatnih ispitivanja na ovu temu (83).

1.6. Internalizujući i eksternalizujući simptomi

Komorbiditeti psihopatologije su česti kod djece sa epilepsijom (84,85). Poremećaji ponašanja se nalaze u oko 28% djece sa nekomplikovanom epilepsijom sa skoro 5% većim rizikom za razvoj poremećaja nego kod zdrave djece, a psihijatrijski poremećaji su u jednoj studiji nađeni čak u 37% djece sa epilepsijom (86). Kod djece i adolescenata sa epilepsijom mogu se očekivati simptomi poremećaja pažnje i hiperaktivnosti, generalizovanog anksioznog poremećaja, depresije, separacione anksioznosti, socijalne fobije, motorni i vokalni tikovi i opsivno-kompulsivni poremećaj (OKP) (87,88,89). Kod adolescenata su češći poremećaji

anksioznosti i depresije, dok su kod mlađe djece sa epilepsijom dominantni poremećaji ponašanja (90).

Razlog ispoljavanja internalizujućih i eksternalizujućih simptoma kod djece sa epilepsijom nije u potpunosti razjašnjen, a kao mogući uzroci navode se subkliničke promjene na nivou neurona tokom procesa epileptogeneze, narušeni signalni putevi među regionima korteksa, ponavljani epileptički napadi, pad u kognitivnom statusu i neželjena dejstva anantiepileptičke terapije (91,92). Poznavanje epileptogeneze, koja podrazumijeva procese na nivou sinapsi i učesće neurotransmitera i signalnih puteva među neuronima i regijama korteksa, za koje se zna da učestvuju u složenim funkcijama mišljenja, emocija i ponašanja, govori o njihovoj mogućoj vezi sa simptomima psihopatologije (32). Kod djece sa novodijagnostikovanom epilepsijom, koja su imala udružene psihijatrijske komorbiditete, nađene su šire amigdale i anatomske manji frontalni režnjevi u odnosu na normalan anatomske nalaz (93).

Napadi sa generalizovanim početkom, pogotovo apsanski, povezani su sa rizikom za razvoj psihijatrijskih poremećaja, i to najčešće promjena u ponašanju, uključujući bijes, iritabilnost i agresiju (32,94). Smatra se da apsansi potiču iz korteksa frontalnog režnja i zahvataju talamus, a ti regioni su povezani sa regulacijom agresivnog ponašanja (32,95,96). I juvenilna mioklonična epilepsija, koja je najčešća forma idiopatske generalizovane epilepsije, povezana je sa promjenama ličnosti, impulsivnošću, naglim promjenama raspoloženja i psihijatrijskim komorbiditetima bolesti zavisnosti, ali i psihosocijalnom neprilagođenošću (97). Navedeni poremećaji se objašnjavaju poremećajima na nivou frontalnog režnja, a takođe, ti pacijenti su vulnerabilniji na neželjena dejstva antiepileptičke terapije (32).

Međutim, u prospektivnoj studiji praćenja djece sa novodijagnostikovanom epilepsijom, pokazano je da epileptički sindromi nisu povezani sa poremećajima ponašanja i simptomima psihopatologije (98). Takođe, poznat je koncept interiktalnog disfornog poremećaja, koji podrazumijeva psihijatrijske simptome koji se javljaju između napada: depresivno raspoloženje, manjak energije, nesanica, anksioznost, oscilacije u raspoloženju i iritabilnost, a, opisuju se i atipični poremećaji ponašanja, prije, tokom i nakon epileptičkog napada (32). Sredinom prošlog vijeka opisan je EEG fenomen „forsirane normalizacije”, kada je uočeno da pacijenti sa epilepsijom razvijaju psihijatrijske simptome (anksioznost, depresiju, bipolarni poremećaj i poremećaj ponašanja), kada njihov EEG zapis postane normalan, a kontrola napada potpuna (32).

1.6.1. ADHD i poremećaji ponašanja

Pokazano je da su kognitivni poremećaji povezani sa ADHD kod djece sa epilepsijom, i da nakon liječenja ADHD dolazi do poboljšanja i u procesima učenja i pamćenja (99). Poremećaji ponašanja su nekada udruženi sa psihosocijalnim i kognitivnim poremećajima, posebno u neverbalnim domenima, iako nije razjašnjeno šta je uzrok a šta posljedica njihovog javljanja (59). Niska akademska postignuća su povezana sa ADHD, a nakon liječenja poremećaja, poteškoće u učenju su reverzibilne (99).

Pored smanjenog ukupnog kvocijenta inteligencije, osjećaja nepripadanja društvu i stigme, navode se kao prediktor ispoljavanja nižih socijalnih kompetencija (100). Socijalne kompetencije su kod djece sa epilepsijom često ugrožene i uočeno je da su kao socijalno povučena, češće žrtve vršnjačkog nasilja nego djeca bez epilepsije, ili pak suprotno, ispoljavaju agresivno ponašanje i provociraju nasilje (101). Kod djece sa novodijagnostikovanom epilepsijom, tokom dvogodišnjeg praćenja, pokazano je da dolazi do razvoja simptoma

poremećaja ponašanja koji su bili u najvećoj mjeri uzrokovani ponavljanim epileptičkim napadima (102). Međutim, 40-mjesečna studija praćenja je pokazala da su djeca sa idiopatskom epilepsijom u riziku da razviju poremećaj ponašanja i da su ti poremećaji bili prisutni uprkos dobroj kontroli napada (54).

Kao najčešći problem ponašanja kod djece sa epilepsijom opisuje se ADHD, koji se javlja u 12-39% djece sa epilepsijom (103). ADHD, kao neurorazvojni poremećaj, karakterišu poremećaji deficita pažnje sa hiperaktivnošću, koji mogu biti udruženi sa impulsivnošću, agresijom i drugim poremećajima ponašanja (103). Ujedno je ADHD najčešći mentalni poremećaj i kod djece koja nemaju pridružene komorbiditete poput epilepsije, i iako, još u potpunosti nisu razjašnjeni razlozi njegovog javljanja, pretpostavlja se da se razvija u sadejstvu neurohemijskih mehanizama na nivou sinapsi i neurotransmitera i već postojećih anatomskih varijacija na nivou prefrontalnog korteksa, korpus kalozuma i cerebeluma, koji se često viđaju kod djece sa ADHD, uz učešće genetske predispozicije, odnosno, da se djeca rađaju sa tim poremećajem, ili pak sklonošću za razvojem poremećaja (104,105). Kao mogući faktori rizika za njegov nastanak kod djece sa epilepsijom navode se genetska predispozicija, subkliničke epileptiformne promjene i sam proces epileptogeneze (103,106).

Često su simptomi ADHD pripisivani neželjenim dejstvima antiepileptika ili ponavljanim epileptičkim napadima (50,103). Pa tako, pokazano je da negativan efekat mogu imati valproat, fenobarbiton, fenitoin, topiramata, etosuksimid, zonisamid, karbamazepin, lamotrigin, levetiracetam, mada postoje dokazi da karbamazepin i lamotrigin mogu ostvariti povoljan efekat u slučaju već prisutnih simptoma ADHD (103,107). Poremećaji ponašanja, razdražljivost i hiperaktivnost, su nađeni kod 10-15% pacijenata koji su liječeni levetiracetamom (108). U studiji šestomjesečnog praćenja nađeno je da karbamazepin i valproat nakon mjesec dana od započinjanja liječenja mogu dovesti do poremećaja ponašanja, međutim ta promjena je kratkotrajna (109,110). S druge strane, u više studija, pokazano je da lamotrigin nema negativne efekte po ponašanje (111). Poseban izazov su djeca na politerapiji, jer mogu biti pospana i zbog efekta međusobnih interakcija lijekova i okolini se prezentovati kliničkom slikom snižene vigilanosti i apersekcije, kao i djeca na monoterapiji visokim dozama antiepileptika, koji mogu dovesti do povećane razdražljivosti, niske tolerancije na frustraciju, slabe kontrole impulsa i hiperaktivnosti (112).

Međutim, u studijama obuhvaćenim pomenutim revijalnim prikazima, ostalo je nejasno u kom trenutku se dogodio razvoj simptoma poremećaja ponašanja i simptoma ADHD (103). Dokazano je da djeca sa epilepsijom mogu imati probleme sa ponašanjem i prije postavljanja dijagnoze i započinjanja liječenja (113). Kritičan i vulnerabilan vremenski period je potrebno znati, obzirom da je pokazano da ADHD utiče negativno na kvalitet života djece sa epilepsijom, a da se može prevenirati promjenom lijeka ili adekvatnom terapijom poremećaja (103).

Studija 36-mjesečnog praćenja djece sa novodijagnostikovanom epilepsijom je, s druge strane, došla do rezultata poboljšanja kod djece koja su već imala neke poremećaje ponašanja na samom početku istraživanja (113). Takođe, kao rezultat jednogodišnjeg praćenja, pokazano je da kod djece sa epilepsijom ne dolazi do značajnih promjena u pažnji, niti razvijanja potencijala za hiperaktivne poremećaje ponašanja, za razliku od sklonosti ka anksioznosti i depresiji (114).

1.6.2. Anksioznost i depresija

Velika studija presjeka je pokazala da djeca sa epilepsijom imaju znatno češće anksiozni i/ili afektivni poremećaj (33%), pojavu suicidalnih misli (20%), nego zdrava djeca (100). Tome doprinose raniji početak epilepsije, loša kontrola napada, neadekvatna socijalizacija u školi i nizak verbalni koeficijent inteligencije, mada kognitivni poremećaji i ne moraju biti prisutni (88,100). Međutim, anksioznost je u pedijatrijskoj populaciji teže prepoznati nego poremećaje ponašanja, a nekada se može zamjeniti i sa epileptičkim napadom obzirom da se panični napadi i opsesivno kompulsivni simptomi mogu prezentovati kliničkom slikom poremećaja u ponašanju ili aurom pred napade (115,116). Važno je razgraničiti i da li su internalizujući simptomi posljedica anksioznosti ili depresije, obzirom da kod djece sa epilepsijom, suicidalne misli i namjere su češće povezane sa anksioznošću nego sa depresijom. (100).

Kod djece sa epilepsijom, ipak, sam čin suicida je rijedak (117). Glavni rizik za suicid su depresija i kognitivno oštećenje (117). S druge strane, jednom studijom je pokazano da je najniža prevalencija depresije u populaciji djece koja su imala niže kognitivne potencijale i to čak blagu intelektualnu ometenost (118).

Anksioznost je, i kod djece sa epilepsijom i kod njihovih roditelja, obično prisutna na samom početku postavljanja dijagnoze epilepsije, međutim nakon tromjesečnog praćenja, pokazano je da se simptomi anksioznosti, pogotovo separacione anksioznosti i socijalne fobije, smanjuju sa poboljšanjem kontrole napada (93). Ipak, dokazano je i da anksioznost nije dominantni komorbiditet kod djece sa višegodišnjom dijagnozom epilepsije, i da veoma mali procenat te djece pati od ozbiljnog anksioznog poremećaja koji je često povezan sa prisustvom ADHD i varijablama vezanim za tip epilepsije i kontrolu napada (119). Međutim, vremenom, sa smanjenjem simptoma anksioznosti, postaju izraženiji simptomi depresije (88). Kod djece sa višegodišnjom dijagnozom epilepsije depresija je pored poremećaja ponašanja, dominantan komorbiditet (120).

Psihosocijalni faktori rizika za pojavu depresije su strah od ponavljanja napada, stigma, pesimistični pogled na budućnost i neadekvatna socijalna podrška (121). Biološki faktori rizika za javljanje depresije kod djece sa epilepsijom su pozitivna porodična anamneza za psihijatrijske poremećaje, epileptički fokus u lijevoj hemisferi i temporalnom ili frontalnom režnju (122, 123). Uprkos postojanju simptoma depresije, na testovima samoprocjene znatno manji broj djece i adolescenata sebe opisuje depresivnim nego što se to ocjenjuje objektivnim testovima, mada veliki broj djece sa epilepsijom ima depresivni poremećaj i prije ispoljavanja epilepsije (121,124).

Pojava simptoma anksioznosti može biti trigerozana u najvećoj mjeri AEL (felbamat, gabapentin, pregabalin, levetiracetam, tiagabin i aslikarbazepin) (107,88). S druge strane, simptome anksioznosti mogu ublažiti karbamazepin, levetiracetam, fenitoin, klobazam, pregabalin, lamotrigin, valproat i gabapentin (27,38,88).

Poznato je da neki AEL (npr. barbiturati, vigabatrin i topiramet), značajno mogu uticati i na pojavu simptoma depresije (38). Psihotropni efekti antiepileptičkih lijekova mogu biti rezultat efekta na dvije vrste receptorskih funkcija: GABA i antiglutamatergičke, a smatra se da može doprinjeti i izmjenjen serotonergički mehanizam (125). Zbog toga, antiepileptički lijekovi sa serotonergičkim svojstvima mogu smanjiti rizik od suicida jer ispoljavavaju efekte slične antidepresivima (tj. selektivnim inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina - SSRI) (125). U skladu sa tim mehanizmima, fenobarbiton i fenitoin su jedini lijekovi sa dokazanim neželjenim dejstvom rizika vezanim za suicid, dok karbamazepin, oksikarbamazepin, valproat

i lamotrigin se mogu smatrati lijekovima sa antisuicidalnim svojstvima jer posjeduju serotonergičke mehanizme delovanja (125). Ostali AEL, uključujući vigabatrin, topiramata, levetiracetam i zonisamid imaju negativne efekte na raspoloženje, mada njihov uticaj na razvoj suicidalnih misli nije dokazan (126).

Tiagabin, levetiracetam, felbamat, fenitoin, karbamazepin, oksikarbazepin, gabapentin, valproat i pregabalin, takođe mogu dovesti do pojave simptoma depresije, mada u manjem broju slučajeva, dok levetiracetam može ostvariti antidepresivni efekat (27,38,127). Tokom 52-nedjeljnog praćenja djece sa novodijagnostikovanom fokalnom epilepsijom pokazano je da je i kod onih koji su bili na terapiji karbamazepinom došlo do poboljšanja simptoma depresije (125). Takođe, u većini slučajeva lamotrigin dovodi do značajnog poboljšanja simptoma depresije (41). Jednom studijom je zaključeno da je kontrola napada ipak odgovornija za pojavu simptoma depresije nego AEL (128).

1.7.Kvalitet života

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije, kvalitet života je percepcija pojedinca o sopstvenom životu u kontekstu kulture i sistema vrijednosti u kojem živi, kao i u odnosu na njegove sopstvene ciljeve, očekivanja, standard i interesovanja (129). To je širok koncept na koji utiču zdravlje pojedinca, psihičko stanje, stepen samostalnosti, socijalni odnosi i najvažnije pojave u okruženju (129).

Dijagnoza epilepsije je, pogotovo u ekonomski nerazvijenim sredinama, obavijena velom stigme koja značajno utiče na sve pomenute domene (130). Stoga, praćenje kvaliteta života djeteta sa epilepsijom je zahtjevno i podrazumjeva posmatranje funkcionisanja djeteta u porodici, školi i društvu, kao i praćenje emotivnog statusa i odnosa djeteta prema dijagnozi a takođe, mora se posmatrati u širem kontekstu svakodnevnog funkcionisanja i porodice djeteta oboljelog od epilepsije (131,132). Imajući u vidu navedeno, potrebno je upoređivati opšti kvalitet života djece sa epilepsijom u odnosu na zdravu djecu ali i mjeriti kvalitet života povezan sa epilepsijom, koji podrazumijeva specifične varijable koje se odnose na stigmatu, emotivni i socijalni status koji se može mijenjati pod uticajem epileptičkih napada i antiepileptičke terapije (133).

Kvalitet života djece sa epilepsijom je značajno lošiji nego kod zdrave djece ili kod pacijenata sa drugim hroničnim bolestima, već šest mjeseci nakon postavljanja dijagnoze epilepsije (123,131,134). Tome doprinose loša kontrola epileptičkih napada, neželjena dejstva AEL, socioekonomski status, stigma, anksioznost roditelja i prisustvo drugih komorbiditeta (131). Za razliku od simptoma poremećaja ponašanja koje obično bolje uočavaju roditelji i nastavnici, kvalitet život lošijim doživljavaju djeca sa epilepsijom nego što ga takvim percipitira njegovo bliže okruženje (135). S druge strane, često ga negativnije od djeteta doživljavaju roditelji, a njihov stav prema epilepsiji utiče na kvalitet života djeteta sa epilepsijom u većoj mjeri nego loša kontrola napada ili AEL (135). Ipak, očekivano, loša kontrola napada u većini studija je povezana sa lošim kvalitetom života, jer dovodi do straha i neizvjesnosti, da li će se i kada napad ponoviti, kao i osjećaja stida ukoliko se napad dogodio u školi ili pred vršnjacima, dok napadi koji se dešavaju u toku noći, prouzrokuju poremećaje sna (131,136). S druge strane, pridruženi komorbiditeti poremećaja ponašanja, anksioznosti i naročito depresije, uzročno-posljedično dovode do pada u kvalitetu života, čak i kada je postignuta potpuna kontrola napada (114,131,137).

Dvogodišnja studija praćenja djece sa novodijagnostikovanom epilepsijom je pokazala značajan pad kvaliteta života, koji je u najvećoj mjeri bio pod uticajem pada u

kognitivnom statusu (138). Oslabljeni potencijali verbalne i neverbalne inteligencije utiču na ograničenje izbora buduće profesije, i posljedično nastaje hronični osjećaj uskraćenosti kod djeteta sa epilepsijom (139,140). Takođe, postoji značajna veza između učestalosti i ozbiljnosti neželjenih dejstava antiepileptičke terapije i kvaliteta života (141). Sama obaveza svakodnevnog uzimanja terapije za dijete može biti teret i doprinositi osjećaju različitosti u odnosu na vršnjake, što će kao posljedicu imati potencijalno lošu komplijansu (140). Čak 61% pacijenata koji su bili na terapiji karbamazepinom, valproatom ili fenitoinom su ispoljila somatsko neželjeno dejstvo AEL, koje je kao posljedicu imalo uticaj na kvalitet života (141).

Obzirom da neki AEL utiču na pad u kognitivnom statusu i doprinose pojavi anksioznosti i depresije, na posredan način doprinose lošem kvalitetu života (142). Međutim, antiepileptičkom terapijom se postiže kontrola napada, pa na taj način, opet posredno dovodi do poboljšanja kvaliteta života, što je zapaženo nakon primjene valproata, lamotrigina i levetiracetama par mjeseci nakon započinjanja liječenja (143,144,145,146,147).

Iako je dostupan veliki broj studija na temu kvaliteta života djece sa novodijagnostikovanom epilepsijom, obično se loš kvalitet života pripisuje višegodišnjim pacijentima (139). Međutim, studija jednogodišnjeg praćenja djece sa epilepsijom je pokazala da već nakon mjesec dana od započinjanja liječenja dolazi do pada u kvalitetu života djece sa epilepsijom (148). Poznavanje kritičnog perioda je bitno, obzirom da socijalna i psihološka podrška, kao i promjena neodgovarajućeg AEL, mogu prevenirati pad kvaliteta života djeteta sa epilepsijom (149).

2. CILJEVI I HIPOTEZE STUDIJE

Predmet ovog istraživanja je ispitivanje uticaja AEL na kognitivni, psihički status i kvalitet života djece školskog uzrasta sa novodijagnostikovanom epilepsijom, tokom prvih šest mjeseci od započinjanja liječenja.

Glavni ciljevi ove studije bili su:

1. Istraživanje uticaja AEL na kognitivni i psihički status, i kvalitet života djece sa epilepsijom tokom prvih 6 mjeseci od započinjanja terapije
2. Međusobno upoređivanje AEL u zavisnosti od neželjenih efekata koje izazivaju po psihički, kognitivni status, ponašanje i kvalitet života djeteta
3. Doprinos u planiranju preporuka u kliničkom radu za praćenje i prevenciju potencijalnih neželjenih efekata antiepileptičke terapije

Hipoteze:

1. AEL utiču na opšte kliničko stanje, psihički i kognitivni status i kvalitet života djece sa epilepsijom tokom prvih 6 mjeseci od započinjanja terapije
2. AEL dovode do promjena u ponašanju djeteta sa novodijagnostikovanom epilepsijom u toku prvih šest mjeseci liječenja
3. Neki antiepileptici mogu, u većoj mjeri nego ostali, uticati na pojavu psihičkih i kognitivnih poremećaja, promjena u ponašanju i kvaliteta života kod djeteta sa novodijagnostikovanom epilepsijom, u toku prvih 6 mjeseci liječenja

3. MATERIJAL I METOD

3.1. Vrsta studije

Istraživanje je dizajnirano kao prospektivna, neintervencijska, klinička studija praćenja karakteristika kvaliteta života, kognicija i pojave simptoma mentalnih poremećaja kod djece školskog uzrasta i adolescenata sa novodijagnostikovanom epilepsijom, tokom prvih šest mjeseci od uvođenja AEL u terapiju, u dva intervala, neposredno nakon započinjanja liječenja i šest mjeseci kasnije. Na taj način rezultati istraživanja obavljenog prije započinjanja terapije su bili kontrola onim rezultatima izmjerenim šest mjeseci kasnije, u okviru iste grupe pacijenata.

3.2. Populacija koja je istraživana

Ispitanici su bili djeca školskog uzrasta, oba pola, kod koje je započeto liječenje AEL prvi put u životu i koja su ispunila potrebne kriterijume za uključenje u studiju. Pacijenti su dijagnostikovani, a potom i praćeni na Odjeljenju neurologije i u neurološkoj ambulanti u Univerzitetској dečјој klinici u Beogradu (UDK). Odluku o započinjanju antiepileptičke terapije donosio je nadležni neuro-pedijatar. Ispitivač nije imao uticaja na inicijaciju antiepileptičke terapije i odabir AEL.

3.3. Uzorkovanje

Kod djece školskog uzrasta, za koju je procenjeno da mogu samostalno popunjavati upitnike, a kojima je planirano uvođenje AEL u terapiju, razmatrano je da li ispunjavaju kriterijume za uključenje u istraživanje. Po indikaciji pedijatra, rađene su dodatne analize kako bi se dokazalo odsustvo komorbiditeta.

Kriterijumi za uključenje u studiju bili su:

- Planirano uvođenje jednog AEL u terapiju
- IQ > 80
- Uredan rani psihomotorni razvoj
- Uredan fizikalni i neurološki status
- Dokazano odsustvo drugih akutnih i hroničnih somatskih i neuroloških bolesti
- Odsustvo psihijatrijskih bolesti
- Neuzimanje bilo kakvih lijekova
- Odsustvo strukturnih i/ili metaboličkih uzroka epilepsije koji su se mogli dijagnostikovati neuro-radiološkom metodom
- Odsustvo genetskih oboljenja i/ili sindroma
- Sposobnost samostalnog popunjavanja upitnika
- Potpisan informisani pristanak, odnosno saglasnost za učešće djeteta u istraživanje, od strane roditelja

Kriterijumi za povlačenje iz studije bili su:

- Pridruženi komorbiditeti koji su se ispoljili tokom šestomjesečnog praćenja
- Potreba za zamjenom AEL
- Dodavanje drugog AEL u terapiju (politerapija)
- Naknadno otkriveno prisustvo strukturnih i/ili metaboličkih uzroka epilepsije koji su se mogli dijagnostikovati neuro-radiološkom metodom
- Loša komplijansa
- Nespremnost djeteta i roditelja za saradnju

3.4.Procedure testiranja i praćenja

Nakon dobijanja saglasnosti i pristanka za učešće, ispitanici su popunjavali setove upitnika.

Tokom prve istraživačke vizite djeci i/ili roditeljima, dati su na popunjavanje sledeći upitnici i urađeno je psihološko testiranje i to:

- Revidirana skala za mjerenje inteligencije djece – REVISK
- Revidirana skala o anksioznosti i depresiji kod djece – RCADS
- Nisonđerov upitnik za procjenu ponašanja djece urednog razvoja – NCBRF
- Kvalitet života povezan sa zdravljem kod djece sa epilepsijom – CHEQOL-25
- Upitnik za procjenu kvaliteta života – KIDSCREEN-10

Isto testiranje obavljeno je i pri narednoj istraživačkoj viziti šest mjeseci kasnije, sa dodatkom upitnika:

- Profil neželjenih događaja (AEP)

U istraživanju su korišćeni posebni upitnici za djecu i posebni za roditelje. Set upitnika za dijete je sadržao RCADS, CHEQOL-25 i KIDSCREEN-10 upitnik, a set upitnika za roditelje se sastojao od RCADS, NCBRF, CHEQOL-25 i KIDSCREEN-10 upitnika. Takođe, u okviru iste posjete, urađeno je REVISK testiranje. Djeca i roditelji su odvojeno popunjavali upitnike. AEP je sproveden kao intervju sa djetetom i/ili roditeljem, uz pomoć pedijatra istraživača. REVISK testiranje djeteta obavljao je psiholog u psihološkoj ambulanti UDK.

Upitnici

- Revidirana skala za mjerenje inteligencije djece – REVISK

Revidirana skala za merenje inteligencije djece (REVISK) je upotrebljena za procjenu kognitivnog statusa ispitanika (150). REVISK je standardizovana baterija Vekslerovih testova namjenjena ispitivanju inteligencije i kognitivnog funkcionisanja djece uzrasta od 5–15 godina, a koja je kulturološki prilagođena (150). REVISK je nastao standardizacijom WISC-R (eng. Wechsler Intelligence Scale for Children) testa i sadržinski i psihometrijski najbliži je formi WISC-III (151). REVISK zadovoljava sve psihometrijske standarde za upotrebu u našoj populaciji (150). Test se sastoji od 11 subtestova, i to 6 verbalnog tipa – Informacije, Shvatanje, Aritmetika, Ponavljanje brojeva, Sličnosti i Rečnik, i 5 neverbalnog tipa – Dopune slika, Strip, Šifra, Sklapanje figura i Slaganje kocki. Skorovi na svim subtestovima se računaju u odnosu na norme za uzrast i izražavaju se kao skalirani skorovi u rasponu 1-19 (150). Ukupni rezultat predstavlja se kroz skorove neverbalni (PIQ), verbalni (VIQ) i ukupni IQ (TIQ). IQ skorovi imaju srednju vrijednost 100 i standardnu devijaciju od 15 i interpretiraju se na sledeći način: ≥ 130 visoko nadprosječan, 120-129 nadprosječan, 110-119 visoko prosječan, 90-109 prosječan, 80-89 nisko prosječan, 70-79 granični i ≤ 69 veoma nizak (tj. intelektualni poremećaj) (150, 151). Diskrepancu između skora PIQ i VIQ je moguće predstaviti kao razliku u skorovima. U studiji je uzeto da najmanje 11 poena u razlici PIQ/VIQ predstavlja klinički značajnu diskrepancu koja govori u prilog disharmoničnom profilu kognitivnog statusa (152,153). Pored ove, predložena je još jedna interpretacija od tri grupe subtestova koja može imati klinički, to jest neuropsihološki značaj, to jest verbalno razumjevanje, perceptualna organizacija i distraktabilnost (150). Verbalno razumjevanje uključuje skorove subtestova

Informacije, Shvatanje, Sličnosti i Rečnik, perceptualnu organizaciju uključuju Dopune slika, Strip, Sklapanje figura i Slaganje kocki a distraktabilnost uključuju Aritmetiku, Ponavljanje brojeva i Šifru (150). U ovoj studiji je pouzdanost unutrašnje konzistentnosti mjerena Kronbahovim α koeficijentom bila 0.77, 0.86 i 0.88 za VIQ, PIQ i TIQ skorove.

- Revidirana skala anksioznosti i depresije kod djece – RCADS

Revidirana skala anksioznosti i depresije kod djece (eng. Revised Children's Anxiety and Depression Scale - RCADS) je korišćena da bi se procijenili anksiozni i depresivni simptomi kod ispitanika (154). RCADS ima verziju za samoprocjenu i procjenu roditelja/staratelja. Obje verzije imaju 47 pitanja koja se odnose na različite anksiozne simptome (31 pitanja), simptome depresije (10 pitanja) i opsesivno-kompulsivnog poremećaja (OKP; 6 pitanja). Sva pitanja imaju format odgovora na Likertovoj skali od 0 – nikada do 3 – uvijek, a zbir odgovorenih pitanja daje odgovarajući skor podskale. Postoji 6 podskala koje mjere određene simptome poremećaja i to: socijalna fobija (Sph), separacioni anksiozni poremećaj (SAP), panični poremećaj (PP), generalizovani anksiozni poremećaj (GAP), depresivni poremećaj i OKP. Takođe, postoji ukupni skor za anksioznost (suma prve 4 podskale) i ukupni skor za internalizujuće simptome, kao suma skora za anksioznost i podskale za depresiju. Veći skor ukazuje na veće prisustvo globalnih i specifičnih anksioznih, odnosno depresivnih i OKP simptoma. Psihometrijske studije su pokazale da upitnik daje pouzdana i validna mjerenja navedenih simptoma, a u istraživanju je primjenjena srpska verzija (155,156). U ovoj studiji je pouzdanost unutrašnje konzistentnosti mjerena Kronbahovim α koeficijentom za verziju za samoprocjenu bila ≥ 0.70 za sve skorove, sem za skor za podskalau za depresiju (0.50), a za verziju za procjenu roditelja su podskale za socijalnu fobiju i OKP imale α od 0.57 i 0.41, dok su ostali skorovi podskala imali $\alpha \geq 0.78$.

- Nisonđerov upitnik za procjenu ponašanja djece urednog razvoja – NCBRF

Nisonđerov upitnik za procjenu ponašanja djece urednog razvoja (eng. Nisonger Child Behavior Rating Form TIQ version – NCBRF) je korišćen da bi se procijenilo ponašanje ispitanika (157). NCBRF je upitnik koju popunjavanju samo roditelji i ima 64 pitanja koja se odgovaraju na Likertovoj skali od 0 – nikada do 3 – uvijek, a skorovi se dobijaju sumiranjem odgovorenih pitanja. Postoje sledeće podskale u upitniku: socijalne kompetencije (SK), hipersenzitivnost (HIS), povučenosť/disforičnosť (POD), poteškoće u vladanju (PV), poteškoće u ponašanju (POP), hiperaktivnosť (HIP) i nepažljivosť (NEP). Pored skorova ovih podskala, postoje i skorovi ADHD simptoma (suma skorova podskala hiperaktivnosť i nepažljivosť), disruptivni poremećaj ponašanja (DPP, suma skorova podskala poteškoće u vladanju i poteškoće u ponašanju) i totalni eksternalizujući simptomi (suma predhodna dva skora), gdje veći skor ukazuje na veće poteškoće u ponašanju. Upitnik daje pouzdana i validna mjerenja navedenih simptoma (157), a u istraživanju je primjenjena srpska verzija upitnika (Stevanović, lično saopštenje), koja je korišćena u jednoj prethodnoj studiji sa djecom sa migrenom (158). U ovoj studiji je pouzdanost unutrašnje konzistentnosti mjerena Kronbahovim α koeficijentom za verziju za samoprocjenu bila ≥ 0.76 za sve skorove, sem za skor za podskalau hiperaktivnosť (0.56).

- Kvalitet života povezan sa zdravljem kod djece sa epilepsijom – CHEQOL-25

Kvalitet života povezan sa zdravljem kod djece sa epilepsijom (eng. Health-Related Quality of Life Measure for Children with Epilepsy – CHEQOL-25) je upitnik koji ima 25 pitanja, a specifično je dizajniran za procjenu kvaliteta života kod pedijatrijske epilepsije. CHEQOL-25 upitnik ima verziju za samoprocjenu i procjenu roditelja/staratelja. Verzija za samoprocjenu ima pet podskala/domena, svaka sa po pet pitanja: interpresonalni/socijalni, trenutne zabrinutosti, intrapersonalni/emocionalni, epilepsija kao tajna i potreba za normalnošću. Verzija za roditelje takođe ima pet podskala/domena: interpresonalni/socijalni, trenutne zabrinutosti, buduće zabrinutosti, intrapersonalni/emocionalni i epilepsija kao tajna. Svako pitanje podskala ima odgovor na Likertovoj skali od 1 do 4, gdje veći skor odražava pozitivniju percepciju aspekta koji pitanje mjeri. Ukupni skor podskala je zbir svih odgovorenih pitanja. U studiji je formiran i totalni CHEQOL-25 skor, kao globalni skor kvaliteta života povezanog sa epilepsijom, koji je zapravo sumirani skor sa svim pitanjima podskala koja su imala adekvatantnu unutrašnju konzistentnost mjerenja; tj. 18 pitanja u verziji za samoprocjenu (pitanja 7, 16, 18, 21, 22, 23 i 25 su bila izostavljena zbog niske povezanosti sa korigovanim ukupnim skorom) i 20 pitanja za verziju za roditelje (podskala epilepsija kao tajna je izostavljena). Upitnik daje pouzdana i validna mjerenja (135,159,160), a u istraživanju je primjenjena srpska verzija upitnika (133). U ovoj studiji je pouzdanost unutrašnje konzistentnosti mjerena Kronbahovim α koeficijentom bila niska za podskale epilepsija kao tajna za obje verzije (0.11 i 0.59), potreba za normalnošću (0.46) i trenutne zabrinutosti (0,57) za samoprocjenu, dok je za ostale skorove $\alpha \geq 0.77$. Totalni skorovi su imali α od 0.90 za samoprocjenu i 0.94.

- Upitnik za procjenu kvaliteta života – KIDSCREEN-10

Upitnik za procjenu kvaliteta života kod djece i adolescenata, verzija od 10 pitanja (eng. KIDSCREEN-10), je korišćen za procjenu opšteg kvaliteta života kod ispitanika. KIDSCREEN je grupa upitnika kojom se procjenjuje opšti kvalitet života djece i adolescenata (161). Osnovni upitnik ima 52 pitanja u deset domena kvaliteta života, a kraće verzije imaju 27 i 10 pitanja. KIDSCREEN-10 ima 11 pitanja i predstavlja globalnu jednodimenzionalnu latentnu karakteristiku kvaliteta života koju čine u osnovi fizičko i psihičko blagostanje, autonomija, odnosi sa roditeljima, vršnjaci, socijalna podrška i školsko okruženje kao aspekti kvaliteta života. Postoji verzija upitnika za dijete (samoprocjena) i za roditelje/startelje sa jednakim brojem pitanja. Sva pitanja na KIDSCREEN-10 imaju isti format odgovora na Likertovoj skali od 1 – nikada do 5 – uvijek. Ukupni skor se formira kao T-skor srednje vrijednosti 50 i standardne devijacije 10 u odnosu na internacionalne norme (161). Psihometrijske studije su pokazale da upitnik daje pouzdana i validna mjerenja globalnog kvaliteta života (162,163), a u istraživanju je upotrebljena srpska verzija (164). U ovoj studiji je pouzdanost unutrašnje konzistentnosti merena Kronbahovim α koeficijentom bila je 0.71 za samoprocjenu i 0.66 za procjenu roditelja.

- Profil neželjenih događaja (AEP)

Profil neželjenih događaja (eng. Adverse events profile – AEP) je korišćen za procjenu prisustva i ozbiljnosti neželjenih efekata AEL (45,165,166). AEP je upitnik od 19 pitanja koji procjenjuje prisustvo i ozbiljnost najčešćih neželjenih efekata povezanih sa AEL tokom prethodne 4 nedjelje. Ozbiljnost svakog simptoma se ocjenjuje na skali odgovora od 4 tačke (1 = nikada nije problem do 4 = uvijek problem). Pitanja su: nestabilnost, umor, nemir, agresija i ljutnja, nervoza/uznemirenost, glavobolja, gubitak kose, problemi sa kožom, problemi sa vidom, problemlni sa stomakom, poteškoće u koncentraciji, problemi sa ustima ili desnim, trešenje ruku, dobitak na težini, vrtoglavica, pospanost, depresivnost, poteškoće sa pamćenjem

i poremećaj spavanja. Zbir svih pitanja je ukupan skor, gdje viši rezultati ukazuju na češće i teže probleme sa neželjenim efektima povezanim sa AEL. Četiri pitanja (tj. nemir, agresija i ljutnja, nervoza/uznemirenost i depresivnost) takođe mogu biti simptomi depresivnih ili anksioznih poremećaja te ove stavke mogu izazvati sumnju da visoki AEP rezultati mogu biti posljedica stvarnih simptoma depresije/anksioznosti, a ne neželjeni efekti AEL. Stoga su u nekim prethodnim studijama ove četiri stavke izostavljene iz ukupnog AEP skora (mogući raspon korigovanog skora 15 – 60, umjesto 19 – 72) (141,167). Pored standardnog AEP skora, za svaki pojedinačni neželjeni efekat je bilo određeno prisustvo istog ako je odgovoreno sa 3 = ponekad ili 4 = uvijek problem. U ovoj studiji je primjenjena srpska verzija (141), a Kronbahov α koeficijent za pouzdanost unutrašnje konzistentnosti AEP-a bio je 0.86 za skor od 19 i 0.81 za korigovani skor od 15 pitanja.

Korišćeni upitnici su, kao prilog, prikazani u sedmom poglavlju.

3.5. Statistička analiza

U ovom istraživanju analizirani su sledeći podaci:

- Demografski podaci (nezavisne varijable): pol i godine starosti
- Klinički podaci (nezavisne varijable): broj napada, kontrola napada, vrsta antiepileptičkih lijekova, neželjeni efekti lijekova (AEP). Kontrola napada je razmatrana kao potpuna (bez napada), djelimična (napadi u prva 3 mjeseca) i loša (napadi prisutni tokom cijelog praćenja)
- Skorovi uputnika/testova (zavisne varijable): ukupni skorovi i skorovi subtestova/podskala REVISKa i upitnika RCADS, NCBRF, CHEQOL-25 i KIDSCREEN-10

Metode deskriptivne i analitičke statistike upotrebljene za analizu podataka

U istraživanju su analizirani samo adekvatno popunjeni podaci dobijeni popunjenim upitnicima, odnosno testovima.

Metode deskriptivne statistike uključivale su:

- apsolutne vrijednosti, procenete, srednju vrijednost (M) i mjere disperzije (standardna devijacija –SD i standardna greška – SE).

Metode analitičke statistike uključivale su sledeće testove i analize:

- Za potrebe uporedne analize RCADS upitnika samoprocjena djece sa epilepsijom i djece sa mentalnim poremećajima (t-test korišćen), upotrebljeni su podaci dostupni u literaturi za srpsku verziju upitnika (156) Dostupni su bili podaci za 209 djece (100 muškog i 109 ženskog pola) uzrasta 9-18 godina, M (SD) = 13.96 (2.29), koja imaju neki mentalni poremećaj. Ne postoje podaci za verziju za roditelje.
- Za potrebe uporedne analize CHEQOL-25 upitnika skorova djece sa epilepsijom u ovoj studiji i djece koja imaju hroničnu epilepsiju i AEL (trajanje 4 do 13 godina; t-test je korišćen) upotrebljeni su podaci dostupni u literaturi za srpsku verziju upitnika (133; Stevanović lični podaci). Dostupni su bili podaci za 139 djece (75 muškog i 64 ženskog pola) uzrasta 8-16 godina, M (SD) = 11.5 (2.34).
- Za potrebe uporedne analize KIDSCREEN-10 skorova djece sa epilepsijom i zdrave djece iz opšte populacije (t-test korišćen) upotrebljeni su podaci dostupni u literaturi za

srpsku verziju upitnika (164) Dostupni su bili podaci za 247 djece (116 muškog i 131 ženskog pola) uzrasta 8-18 godina, $M (SD) = 12.77 (2.76)$.

- t-test parova za testiranje razlika u skorovima upitnika ispitanika na početku liječenja (prije) i nakon 6 mjeseci praćenja (poslije). Za statistički značajne promjene, veličina efekta promjene u skorovima je izražavana kroz Kohenov d koeficijent i interpretirana je kao niska (< 0.5), osrednja ($0.5-0.8$) i visoka (> 0.8) (168).
- Analiza varijanse ponovljenih mjerenja (eng. Analysis of Variance (ANOVA) for repeated measures) je korišćena da bi se otkrila veličina promjene u skorovima upitnika na početku liječenja (prije) i nakon 6 mjeseci praćenja (poslije) u odnosu na tip antiepileptika.
- Regresiona analiza je korišćena da bi se analizirali mogući prediktori skorova upitnika. U regresionim modelima je zavisna varijabla bio skor nakon 6 mjeseci praćenja testa REVISK (PIQ i VIQ), upitnika RCADS (totalni skor samoprocjena i procjena roditelja za anksioznost i depresiju), NCBRF (totalni skor za ADHD i DBP), CHEQOL-25 (totalni skor samoprocjena i procjena roditelja) i KIDSCREEN-10 (totalni skor samoprocjena i procjena roditelja). Nezavisne varijable bile su pol i godine, odgovarajući simptom upitnika na početku praćenja, kontrola napada, vrsta antiepileptičkih lijekova i neželjeni efekti lijekova (AEP).

Sve analize urađene su u programskom paketu Statistical Package for Social Sciences 18 (SPSS 18), a vijednosti od najmanje $p < 0.05$ uzete su kao statistički značajne.

3.6. Etičnost istraživanja

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog odbora Univerzitetske dečje klinike u Beogradu u kojoj je sprovedeno ispitivanje (sjednica održana dana 03.07.2019, dokument u prilogu). Za sve ispitanike koji su uključeni u istraživanje dobijena je pismena saglasnost roditelja/staratelja. Studija je sprovedena u skladu sa smjernicama dobre kliničke prakse, Helsinškom deklaracijom i važećom lokalnom regulativom po odobrenju Etičkog komiteta UDK u Beogradu, kao akademsko, neprofitno, neintervencijsko kliničko istraživanje.

4. REZULTATI

Osnovni demografski i klinički podaci

U periodu od avgusta 2019. godine do maja 2020. godine regrutovano je 69 ispitanika koji su ispunili kriterijume za uključivanje u studiju. Troje djece je izgubljeno tokom praćenja, za petoro je bilo potrebno dodati AEL na već postojeću terapiju, što je bio isključujući uslov, dok su roditelji za jednog ispitanika povukli saglasnost za predstavljanje podataka istraživanja. Stoga podaci sa obje procjene bili su dostupni podaci za 60 djece (Tabela 1). Nije postojala statistički značajna razlika u godinama, polu, broju napada ili nivou inteligencije između onih koji su praćeni šest mjeseci i uključenih ispitanika na početku istraživanja ($p < 0.05$).

Ukupno je uključeno 38 (55.9%) djece muškog i 30 (44.1%) ženskog pola. Prosječna starost ispitanika prilikom uključivanja u studiju iznosila je 12.32 (SD = 3.34) godina i kretala se u rasponu od 7 do 18 godina (Tabela 1).

Tabela 1. Osnovni demografski i klinički podaci ispitanika

	Svi uključeni, n = 68	Praćeni šest mjeseci, n = 60
Godine (SD), raspon	12.32 (3.34), 7-18	12.45 (3.25), 7-18
Muški/ženski pol, n (%)	38 (55.9)/30 (44.1)	34 (56.7)/26 (43.3)
Vrsta napada, n (%)		
GTK	39 (57.4)	34 (56.7)
Fokalni	7 (10.3)	7 (11.7)
Mioklonički	1 (1.5)	1 (1.7)
Apsansi	7 (10.3)	6 (10)
GTK i apsansi	3 (4.4)	2 (3.3)
GTK i mioklonički	2 (2.9)	2 (3.3)
Apsansi i mioklonički	2 (2.9)	2 (3.3)
Fokalni i GTK	7 (10.3)	6 (10)
Broj napada, n (%)		
1-2	36 (52.9)	33 (55)
3	19 (27.9)	15 (25)
4 i više	13 (19.2)	12 (20)
Antiepileptik, n (%)		
Valproat	23 (33.8)	18 (30)
Levetiracetam	16 (23.5)	15 (25)
Karbamazepin	14 (20.6)	13 (21.7)
Lamotrigin	8 (11.8)	7 (11.7)
Etosuksimid	6 (8.8)	6 (10)
Topiramamat	1 (1.5)	1 (1.7)

Na kraju praćenja, 35 (58.3%) ispitanika je bilo bez napada. Tokom praćenja, jedan do dva napada imalo je 15 (25%) djece, tri napada imalo je 3 (5%), dok je 4 i više imalo 7 (11.7%). U odnosu na početan broj napada prije uvođenja AEL, postoji statistički značajno smanjenje ($z = -4.52$; $p < 0.01$), koje je i visoko klinički relevanto ($r = 0.58$). Sumirano, 35 (58.3%) je imalo potpunu kontrolu napada nakon uvođenja lijeka, 20 (33.3%) je imalo djelimičnu, to jest napade u prva tri mjeseca praćenja, ali ne i kasnije, dok je 5 (8.3%) imalo lošu kontrolu, to jest napade do kraja praćenja.

U Tabeli 2 data je raspodjela ispitanika praćenih 6 mjeseci u odnosu na prosječne doze AEL po kilogramu telesne mase (TM).

Tabela 2. Doze AEL po kilogramu TM kod ispitanika praćenih 6 meseci (N = 60)

	Početna doza	Doza nakon 6 mjeseci
Valproat, n = 18	16.72 (2.14)	20.56 (3.68)
Levetiracetam, n = 15	17.36 (2.27)	26.43 (6.90)
Karbamazepin, n = 13	10.00 (2.63)	18.50 (9.80)
Lamotrigin, n = 7	2.29 (0.49)	3.43 (0.98)
Etosuksimid, n = 6	10.60 (2.51)	12.40 (3.91)
Topiramamat, n = 1	2.50 (0.71)	3.00 (0)

Prosječan skor na AEP upitniku je 28.92 (7.52), a raspon 19-56. Korigovani skor sa 15 pitanja (bez pitanja nemir, agresija i ljutnja, nervoza/uznemirenost i depresivnost) je 21.93 (5.29), a raspon 15-43. Stepenn povezanosti ova dva skora je 0.97, a procenat varijance originalnog skora koja se može objasniti korigovanim skorom je 94. Ovaj nalaz ukazuje da je procenat informacije o neželjenim efektima AEL izgubljen upotrebom korigovanog, zanemarljiv u odnosu na originalni skor, pa je u narednim analizama korišćen korigovani AEP skor, obzirom da su korišćeni upitnici za procjenu simptoma anksioznosti i depresije.

Prosječne vrijednosti korigovanog AEP skora bile su sledeće u odnosu na tip AEL: 21.22 (6.75) valproat, 22.20 (4.13) levetiracetam, 20.62 (3.52) karbamazepin, 20.29 (2.50) lamotrigin i 27.83 (6.18) etosuksimid. Ispitanici koji su uzimali etosuksimid su imali statistički značajno veći skor u odnosu na one koji su uzimali valproat ($p < 0.01$), karbamazepin ($p = 0.01$) ili lamotrigin ($p = 0.02$), dok između ostalih grupa AEL nije bilo značajnih razlika.

U Tabeli 3 prikazani su svi prijavljeni neželjeni efekti kod ispitanika sumirano, a u Tabeli 4 pojedinačni neželjeni efekti u odnosu na AEL kod praćenih ispitanika.

Tabela 3. Neželjeni efekti AEL kod ispitanika (N = 60)

	N (%)
Nestabilnost	14 (23.3)
Umor	14 (23.3)
Nemir	15 (25)
Agresija i ljutnja	26 (26.7)
Nervoza/uznemirenost	28 (30)
Glavobolja	9 (11.7)
Gubitak kose	0
Problemi sa kožom	2 (3.4)
Problem sa vidom	0
Problem sa stomakom	1 (1.7)
Poteškoće u koncentraciji	15 (25)
Problem sa ustima/desnima	2 (3.4)
Trešenje ruku	3 (5.1)
Dobitak na težini	3 (5.1)
Vrtoglavica	1 (1.7)
Pospanost	11 (18.3)
Depresivnost	9 (15)
Poteškoće sa pamćenjem	8 (13.4)
Poremećaj spavanja	9 (15)

Tabela 4. Distribucija neželjenih efekata AEL praćenih ispitanika (N = 59)

	Valproat n = 18		Levetiracetam n = 15		Karbamazepin n = 13		Lamotrigin n = 7		Etosuksimid n = 6	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Nestabilnost	3	16.7	5	33.3	0	0	1	14.3	5	83.3
Umor	3	16.7	3	20	3	23.1	1	14.3	4	66.7
Nemir	4	22.2	7	46.7	2	15.4	0	0	2	33.3
Agresija i ljutnja	4	22.2	7	46.7	2	15.4	1	14.3	2	33.3
Nervoza/uznemirenost	3	16.7	8	53.3	4	30.8	1	14.3	2	33.3
Glavobolja	1	5.6	1	6.7	1	7.7	0	0	3	50
Gubitak kose	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Problemi sa kožom	1	5.6	0	0	0	0	1	14.3	0	0
Problemi sa vidom	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Problemi sa stomakom	0	0	1	6.7	0	0	0	0	0	0
Poteškoće u koncentraciji	7	38.9	2	13.3	2	15.4	0	0	4	66.7
Problemi sa desnim	1	5.6	1	6.7	0	0	0	0	0	0
Trešenje ruku	2	11.1	1	6.7	0	0	0	0	0	0
Dobitak na težini	1	5.6	1	6.7	0	0	0	0	0	0
Vrtoglavica	0	0	0	0	0	0	0	0	1	16.7
Pospanost	3	16.7	2	13.3	2	15.4	1	14.3	3	50
Depresivnost	2	11.1	2	13.3	0	0	1	14.3	4	66.7
Poteškoće sa pamćenjem	2	11.1	3	20	1	7.7	0	0	2	33.3
Poremećaj spavanja	3	16.7	4	26.7	1	7.7	1	14.3	0	0

Skorovi upitnika

REVISK

Bili su dostupni podaci za 67 ispitanika za test REVISK na početku studije (Tabela 5). Nadprosječan $TIQ \geq 120$ imalo je 4 (5.9%) ispitanika, 7 (10.4%) visoko prosječan od 110 do 119, 34 (50.7%) od 90 do 109 prosječan, 18 (26.7%) nisko prosječan od 80 do 89 i 4 (5.9%) granični od 74 do 79. Skorovi na neverbalnim subtestovima su u prosjeku viši u odnosu na verbalne, ali su imali i veće SD, što govori u prilog većim odstupanjima od prosjeka. Skorovi na subtestu Informacije, Aritmetika, Shvatanje, Ponavljanje brojeva i Strip, kao i VIQ, su u prosjeku statistički značajno niži u odnosu na norme. Jedino je prosječna vrijednost subtesta Strip imala veličinu efekta $d = 0.60$, što govori o osrednjem novou kliničke značajnosti.

Tri od četiri subtesta (tj. Informacije, Shvatanje, Sličnosti i Rečnik) koji čine faktor verbalno razumijevanje su statistički značajno niži u odnosu na norme. Dva od tri subtesta (tj. Aritmetik i Ponavljanje brojeva) su statistički značajno niži u odnosu na norme u faktoru koji čini distraktabilnost. U faktoru perceptualna organizacija samo je subtest Strip, od četiri, bio statistički niži.

Ukupno je 39 (58.2%) ispitanika imalo iste ili slične vrijednosti za VIQ i PIQ, dok je 28 (41.8%) imalo diskrepancu između ova dva skora od 11 i više poena, i to 5 (7.5%) $VIQ > PIQ$, a 23 (34.3%) $PIQ > VIQ$.

Tabela 5. Skorovi REVISK testa svih uključenih na početku studije

Skor	N	M (SD), d	Raspon
Informacije	68	8.85 (3.15)*, 0.37	2 - 19
Aritmetika	68	8.96 (2.90)*, 0.36	4 - 16
Shvatanje	68	9.19 (2.59)*, 0.31	3 - 16
Ponavljanje brojeva	67	9.06 (2.75)*, 0.34	4 - 16
Sličnosti	60	10.27 (2.79)	5 - 17
Rečnik	65	9.12 (2.97)*, 0.29	4 - 18
Dopunjavanje slika	67	10.54 (3.42)	5 - 18
Sklapanje figura	68	10.31 (3.71)	3 - 19
Slaganje kockica	54	10.46 (3.18)	4 - 17
Šifra	68	10.41 (2.86)	6 - 16
Strip	59	8.03 (2.36)*, 0.60	2 - 19
VIQ	67	94.39(14.89)*, 0,38	54 - 134
PIQ	67	99.49 (16.75)	68 - 129
TIQ	67	99.94 (13.74)	74 - 132

* $p < 0.01$ iz t-testa; d - Kohenov d koeficijent

RCADS i NCBRF

U Tabeli 6 prikazani su skorovi RCADS upitnika samoprocjena i procjena roditelja ispitanika na početku i nakon 6 mjeseci praćenja, kao i skorovi samoprocjene djece sa mentalnim poremećajima dostupni iz literature. Na početku praćenja su skorovi svih skala samoprocjene bili statistički značajno niži kod ispitanika u odnosu na skorove djece sa

mentalnim poremećajima, uz veličinu efekta koja je osrednja do visoka. Nakon 6 mjeseci skorovi subskale socijalna fobija i separacioni anksiozni poremećaj nisu se značajno statistički razlikovali u odnosu na djecu sa mentalnim poremećajima, dok se razlika u skorovima drugih skala smanjuje značajno.

Tabela 6. Skorovi RCADS upitnika

Subskala	Početak n = 68 M (SD), d	Nakon 6 mjeseci n = 60 M (SD), d	Djeca sa mentalnim poremećajima n = 209 M (SD)
Samoprocjena			
Socijalna fobija	5.22 (3.73)*, 0.93	9.12 (4.66)	10.04 (6.32)
Panični poremećaj	2.26 (2.59)*, 1.12	5.18 (4.39)*, 0.53	7.87 (6.29)
Separacioni anksiozni poremećaj	1.99 (2.55)*, 0.67	3.48 (3.42)	4.41 (4.21)
Generalizivani anksiozni poremećaj	2.78 (2.73)*, 1.21	5.25 (3.27)*, 0.55	7.47 (4.74)
Totalni anksiozni poremećaj	12.25 (9.27)*, 1.47	23.03 (13.11)*, 0.74	35.88 (20.71)
Depesivni poremećaj	2.53 (2.02)*, 1.49	6.77 (4.64)*, 0.49	9.45 (6.32)
Totalni internalizujući poremećaj	14.78 (10.49)*, 1.55	29.80 (16.76)*, 0.71	45.33 (25.76)
Opsesivno-kompulzivni poremećaj	1.78 (2.83)*, 1.22	3.53 (3.28)*, 0.69	6.09 (4.11)
Procjena roditelja			
Socijalna fobija	5.34 (3.10)	7.73 (4.25)	/
Panični poremećaj	1.40 (1.27)	3.25 (3.34)	/
Separacioni anksiozni poremećaj	1.97 (2.46)	2.98 (3.67)	/
Generalizivani anksiozni poremećaj	2.34 (1.77)	3.90 (2.74)	/
Totalni anksiozni poremećaj	11.04 (5.89)	17.87 (10.88)	/
Depresivni poremećaj	3.01 (2.22)	6.15 (4.21)	/
Totalni internalizujući poremećaj	14.06 (7.33)	24.02 (14.33)	/
Opsesivno-kompulzivni poremećaj	1.56 (1.62)	2.32 (2.38)	/

* $p < 0.01$ iz t-testa, d - Kohenov d koeficijent

U Tabeli 7 prikazani su skorovi NCBRF upitnika na početku praćenja. Detaljna analiza ovih skorova nakon šest mjeseci je prikazana u Tabelama 15 i 16.

Tabela 7. Skorovi NCBRF upitnika uključeni na početku studije (N = 68)

Subskala	M (SD)	Raspon
Socijalne kompetencije	24.90 (3.73)	15-30
Hipersenzitivnost	2.53 (1.66)	0-8
Povučenost/disforičnost	6.24 (4.26)	0-18
Poteškoće u vladanju	4.38 (4.00)	0-20
Poteškoće u ponašanju	2.50 (2.75)	0-12
Hiperaktivnost	2.15 (2.01)	0-8
Nepažljivost	3.90 (3.03)	0-12
ADHD simptomi	6.04 (4.24)	0-15
Disruptivni poremećaj	6.88 (6.37)	0-32
Totalni eksternalizujući	12.93 (10.07)	0-47

CHEQOL-25 i KIDSCREEN-10

U Tabeli 8 prikazani su skorovi CHEQOL-25 upitnika samoprocjena i procjena roditelja ispitanika na početku i nakon 6 mjeseci praćenja, kao i skorovi na upitniku za djecu sa hroničnom epilepsijom dostupni iz literature (156). Prosječne vrijednosti skorova domena interpersonalni/socijalni su slični i na početku i nakon 6 mjeseci kod ispitanika, i nisu se razlikovali u odnosu na djecu sa hroničnom epilepsijom. Takođe, u domenu buduće zabrinutosti nema razlika na početku i nakon 6 mjeseci u odnosu na djecu sa hroničnom epilepsijom.

Domenu trenutne zabrinutosti je značajno niži na početku i nakon 6 mjeseci u odnosu na hroničnu epilepsiju, a naročitu zabrinutost pokazuju roditelji na početku ($d = 0.63$). U pogledu domena intrapersonalni/emocionalni samoprocjena ispitanici su na početku imali značajno više skorove, ali ne i nakon 6 mjeseci u odnosu na djecu sa hroničnom epilepsijom.

Domenu epilepsija kao tajna i normalnost su značajno niski na početku i nakon 6 mjeseci u odnosu na djecu sa hroničnom epilepsijom.

U Tabeli 9 dati su skorovi KIDSCREEN-10 upitnika samoprocjena i procjena roditelja. Skorovi KIDSCREEN-10 samoprocjena djece na početku liječenja se nisu statistički značajno razlikovali od zdrave djece, dok su nakon šest mjeseci praćenja ti skorovi bili statistički značajno niži, ali je klinička značajnost niska, jer je veličina efekta $d = 0.34$. Međutim, skorovi verzije za roditelje su bi statistički i klinički značajno niži i na početku liječenja ($d = 0.59$) i nakon praćenja ($d = 1.11$).

Tabela 8. Skorovi CHEQOL-25 upitnika

Subskala	Početak n = 68 M (SD), d	Nakon 6 mjeseci n = 60 M (SD), d	Djeca sa hroničnom epilepsijom n = 209 M (SD)
Interpersonalni/socijalni	16.32 (3.91)	16.83 (3.87)	16.07 (4.23)
Trenutne zabrinutosti	12.06 (3.16)*, 0,29	11.82 (3.21)*, 0,36	13.12 (3.89)
Intrapersonalni/emocionalni	15.63 (3.13)*, 0,49	13.67 (3.63)	13.82 (4.17)
Epilepsija kao tajna	13.19 (2.41)*, 0,42	13.67 (1.78)*, 0,29	14.56 (3.93)
Potreba za normalnošću	10.01 (2.36)*, 1,75	9.82 (2.51)*, 1,77	14.53 (2.78)
Totalni	54.15 (10.54)	53.25 (10.23)	/
Procjena roditelja			
Interpersonalni/socijalni	15.65 (3.95)	17.33 (3.30)	16.29 (4.41)
Trenutne zabrinutosti	12.09 (3.57)*, 0,63	13.17 (3.30)*, 0,38	14.65 (4.50)
Buduće zabrinutosti	15.18 (4.06)	16.12 (3.49)	15.52 (4.53)
Intrapersonalni/emocionalni	14.53 (4.31)	13.12 (3.69)*, 0,39	14.72 (4.47)
Epilepsija kao tajna	11.37 (2.95)*, 0,66	10.73 (2.73)*, 0,85	13.87 (4.37)
Totalni skor	57.44 (13.34)	59.73 (11.16)	/

* $p < 0.01$ iz t-testa, d - Kohenov d koeficijent

Tabela 9. Skorovi KIDSCREEN-10 upitnika

Skor	Početak	Nakon 6	Zdravi
Samoprocjena, n = 64/59/247	M (SD)	M (SD)	M (SD)
Hipersenzitivnost	57.20	51.41(10.38)*	55.13 (11.41)
Povučenost/disforičnost	50.35 (6.97)*	44.95 (8.12)*	55.94 (11.60)

Analiza skorova upitnika praćenih ispitanika i efekti AEL

REVISK

U cijeloj grupi tokom perioda praćenja od šest mjeseci postoji tendencija opadanja REVISK skorova, sem skora Ponavljanje brojeva, ali skorovi četiri subtesta i statistički značajno opadaju, tj. Sličnosti, Šifra, PIQ i TIQ (Tabela 10). Najveći pad u prosječnoj vrijednosti je na Sličnosti (osrednji nivo kliničke značajnosti; $d = 0.55$), a potom na Šifri ($d = 0.44$), PIQ ($d = 0.28$) i TIQ ($d = 0.30$), gdje postoji nizak nivo klinike značajnosti.

Tabela 10. Skorovi REVISK testa praćenih ispitanika 6 mjeseci

Skor	N	Početak, M (SD)	Nakon 6 mjeseci
Informacije	60	9.05 (2.91)	8.87 (2.77)
Aritmetika	60	9.22 (2.79)	9.17 (3.02)
Shvatanje	60	9.28 (2.49)	9.10 (2.58)
Ponavljanje brojeva	59	9.10 (2.67)	9.12 (2.60)
Sličnosti	52	10.37 (2.70)	9.33 (2.81)*
Rečnik	57	9.35 (2.86)	9.11 (2.77)
Dopunjavanje slika	59	10.73 (3.31)	10.29 (3.22)
Sklapanje figura	60	10.57 (3.56)	10.27 (3.13)
Slaganje kockica	47	10.57 (3.15)	10.21 (3.09)
Šifra	60	10.52 (2.89)	9.53 (2.81)*
Strip	51	8.20 (3.16)	7.69 (2.86)
VIQ	60	94.48 (14.47)	93.02 (14.65)
PIQ	60	100.03 (15.65)	97.35 (16.11)*
TIQ	60	97.27 (12.86)	95.32 (13.62)*

$p < 0.05$ iz t-testa parova

Tokom perioda praćenja nije postojala značajna promjena u odnosu na PIQ/VIQ diskrepancu kod ispitanika ($p = 0.27$; Tabela 11).

Tabela 11. PIQ/VIQ Diskrepance kod praćenih ispitanika

Skorovi	Početak, M (SD)	Nakon 6 mjeseci
PIQ/VIQ Diskrepanca	27 (45)	24 (40)
PIQ = VIQ	33 (55)	36 (60)
PIQ > VIQ	22 (36.7)	17 (28.3)
VIQ > PIQ	5 (8.3)	7 (11)

U Tabeli 12 prikazane su srednje vrijednosti (SD) REVISK skorova ispitanika u odnosu na tip AEL. Ne postoji statistički značajna razlika u promjeni skorova između različitih tipova AEL tokom perioda od šest mjeseci.

Tabela 12. Raspodjela REVISK skorova u odnosu na tip AEL

	Valproat, n=18		Levetiracetam, n=15		Karbamazepin, n= 13		Lamotrigin, n=7		Etosuksimid, n=6		Značajne razlike između AEL
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	
Informacije - prije	9.06	2.75	8.40	1.84	8.54	2.67	10.00	4.20	10.50	4.51	Nema
Informacije - poslije	9.00	2.43	8.13	2.70	8.92	2.29	9.57	3.78	9.50	4.23	
Aritmetika - prije	8.78	2.13	9.00	3.14	9.31	2.87	10.57	3.05	9.50	3.73	Nema
Aritmetika - poslije	8.61	3.11	8.33	2.69	10.69	3.25	8.86	2.12	10.17	3.54	
Shvatanje - prije	8.78	2.37	8.93	2.22	10.38	3.10	9.00	1.83	10.33	1.97	Nema
Shvatanje - poslije	9.17	2.81	7.73	2.31	9.92	2.84	9.57	1.99	10.67	2.80	
Ponavljanje brojeva - prije	9.12	2.26	8.33	2.97	9.08	2.22	11.29	2.69	9.17	3.06	Nema
Ponavljanje brojeva poslije	9.65	3.02	7.67	1.76	9.46	2.22	10.14	1.68	10.00	3.46	
Sličnosti - prije	9.29	2.28	10.29	2.11	11.75	2.76	10.86	3.76	12.00	3.74	Nema
Sličnosti- poslije	9.24	2.22	8.20	2.11	9.67	2.69	10.71	3.55	11.50	5.00	
Rečnik - prije	9.25	3.02	9.00	2.48	9.46	2.79	10.29	3.25	9.60	3.97	Nema
Rečnik - poslije	8.71	3.39	8.73	2.74	9.62	2.29	9.43	2.15	9.20	4.15	
Dopunjavanje slika - prije	9.56	2.81	10.87	3.48	11.75	3.22	10.29	4.11	12.50	3.39	Nema
Dopunjavanje slika poslije	10.33	3.56	8.53	2.47	12.25	3.19	10.00	3.06	11.17	2.56	
Sklapanje figura - prije	9.83	3.45	10.47	2.92	11.62	3.36	11.57	4.79	10.50	4.23	Nema
Sklapanje figura - poslije	10.61	3.93	8.20	2.48	11.92	3.45	11.00	4.32	10.83	3.71	
Slaganje kockica - prije	10.44	3.39	8.89	2.62	11.50	3.32	11.00	2.00	12.00	3.32	Nema
Slaganje kockica - poslije	10.31	3.09	8.33	3.43	11.08	3.18	11.20	3.03	10.80	1.79	
Šifra - prije	9.72	2.47	10.53	3.07	11.00	3.03	12.43	2.82	10.17	3.06	Nema
Šifra - poslije	9.28	2.37	9.53	3.04	9.15	2.08	12.57	3.36	8.00	2.61	
Strip - prije	7.38	2.28	8.93	4.10	9.00	3.70	8.29	2.93	7.75	.96	Nema
Strip - poslije	8.53	2.27	6.53	3.27	8.44	3.05	7.86	2.91	7.25	1.50	
Verbalni IQ - prije	92.83	11.30	92.07	9.18	95.00	12.97	98.71	26.37	101.50	20.46	Nema
Verbalni IQ - poslije	93.00	13.51	86.87	11.58	99.15	13.12	94.14	21.68	96.17	17.21	
Neverbalni IQ - prije	93.89	13.17	97.00	15.02	108.69	15.14	105.43	17.84	104.33	15.34	Nema
Neverbalni IQ - poslije	98.39	17.15	86.73	10.65	105.85	16.31	104.29	16.15	97.50	11.04	
TIQ - prije	93.06	10.18	94.07	10.40	101.69	12.50	104.00	17.47	103.17	15.90	Nema
TIQ- poslije	95.83	13.90	86.87	10.36	101.92	12.87	100.86	13.03	97.00	14.01	

* ANOVA za ponovljena mjerenja, Bonferoni korigovana, $p < 0.05$

RCADS

U cijeloj grupi tokom perioda praćenja od šest mjeseci postoji značajno povišenje na svim RCADS skorovima i samoprocjene i procjene roditelja (Tabela 13). Veličina efekta je za većinu skala visoka ($d > 0.8$). Najveći porast u skorovima je prisutan na podskalama depresivni poremećaj i socijalna fobija samoprocjene, a panični poremećaj kod procjene roditelja.

Tabela 13. Skorovi RCADS upitnika u peridu praćenja (N = 60)

Subskala	Početak M (SD)	Nakon 6 mjeseci M (SD), d
Samoprocjena		
Socijalna fobija	4.90 (3.58)	9.12 (4.66)*, 1.22
Panični poremećaj	2.15 (2.48)	5.18 (4.39)*, 1.12
Separacioni anksiozni poremećaj	1.85 (2.39)	3.48 (3.42)*, 0.88
Generalizivani anksiozni poremećaj	2.57 (2.63)	5.25 (3.27)*, 0.83
Totalni anksiozni poremećaj	11.47 (8.54)	23.03 (13.11)*, 1.30
Depresivni poremećaj	2.50 (2.00)	6.77 (4.64)*, 1.81
Totalni internalizujući	13.97 (9.66)	29.80 (16.76)*, 1.52
Opsesivno kompulzivni poremećaj	1.63 (2.58)	3.53 (3.28)*, 0.74
Procjena roditelja		
Socijalna fobija	5.35 (3.01)	7.73 (4.25)*, 0.97
Panični poremećaj	1.42 (1.29)	3.25 (3.34)*, 1.27
Separacioni anksiozni poremećaj	2.00 (2.55)	2.98 (3.67)*, 0.59
Generalizivani anksiozni poremećaj	2.35 (1.81)	3.90 (2.74)*, 0.78
Totalni anksiozni poremećaj	11.02 (6.05)	17.87 (10.88)*, 1.22
Depresivni poremećaj	2.93 (2.22)	6.15 (4.21)*, 1.81
Totalni internalizujući	13.95 (7.49)	24.02 (14.33)*, 1.36
Opsesivno kompulzivni poremećaj	1.52 (1.64)	2.32 (2.38)*, 0.53

* $p < 0.01$ iz t-testa parova, d - Kohenov d koeficijent

U Tabeli 14 prikazane su srednje vrijednosti (SD) RCADS skorova ispitanika u odnosu na tip AEL. Skorovi na podskali socijalna fobija samoprocjena su u značajno manjoj mjeri povećani u odnosu na lamotrigin, a na podskali separacioni anksiozni poremećaj i ukupni internalizujući simptomi u odnosu na etosuksimid. Skorovi na podskali depresivni poremećaj i procjena roditelja su u značajno manjoj mjeri povećani u odnosu na etosuksimid. Ne postoji statistički značajna razlika u promjeni ostalih skorova između različitih tipova AEL tokom perioda od šest mjeseci.

Tabela 14. Raspodjela RCADS skorova u odnosu na tip AEL

	Valproat, n=18		Levetiracetam n =15		Karbamazepin, n= 13		Lamotrigin, n=7		Etosuksimid, n=6		Značajne razlike između AEL
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	
Samoprocjena											
Sph - prije	4.22	3.84	4.73	2.74	3.85	2.97	8.14	4.34	6.33	3.67	Val < Lam
Sph - poslije	6.94	2.60	10.87	4.78	7.31	4.91	11.57	5.06	12.83	4.40	
PP - prije	2.17	2.94	1.40	1.50	2.54	2.67	2.71	3.30	2.83	1.60	Nema
PP - poslije	3.39	3.78	6.13	4.17	4.92	4.39	4.14	3.89	10.33	4.08	
SAP - prije	1.06	2.55	2.13	2.17	1.62	1.76	2.71	2.98	3.33	2.66	Val < Suk
SAP - poslije	1.56	2.31	4.27	3.58	3.46	3.45	3.71	2.69	7.67	2.88	
GAP - prije	2.89	3.55	2.00	1.60	2.54	2.54	3.71	2.69	2.00	2.00	Nema
GAP - poslije	4.22	2.46	5.60	3.81	4.38	3.01	5.57	2.44	9.00	3.52	
TotA - prije	10.33	9.43	10.27	5.96	10.54	7.17	17.29	11.91	14.50	9.05	Val < Suk
TotA - poslije	16.11	8.01	26.87	12.99	20.08	13.56	25.00	12.23	39.83	10.82	
DD - prije	2.67	1.91	1.80	2.04	2.69	1.49	3.86	2.91	2.17	1.47	Nema
DD - poslije	5.67	4.52	7.53	4.31	6.85	3.74	5.14	3.08	10.83	7.19	
TotINT - prije	13.00	10.00	12.07	7.36	13.23	8.17	21.14	13.90	16.67	9.85	Val < Suk
TotINT - poslije	21.78	11.88	34.40	16.66	26.92	16.29	30.14	14.77	50.67	16.66	
OKP - prije	2.06	3.08	0.67	0.90	2.62	3.38	1.86	2.67	0.67	0.82	Nema
OKP - poslije	2.78	2.86	4.07	3.71	3.92	4.11	3.00	2.38	4.50	2.74	
Procjena roditelja											
Sph - prije	6.00	3.33	4.67	2.58	4.85	2.76	6.00	3.65	5.00	3.29	Nema
Sph - poslije	7.67	3.87	7.60	4.55	6.62	3.71	9.00	5.29	9.50	5.24	
PP - prije	1.17	0.79	1.33	1.23	1.31	1.44	2.71	2.06	1.33	0.52	Nema
PP - poslije	2.67	2.38	3.93	3.63	2.31	2.90	3.29	2.81	5.83	5.56	
SAP - prije	1.56	2.77	1.53	1.60	1.91	1.93	3.14	3.89	3.67	3.01	Nema
SAP - poslije	2.50	3.78	2.67	2.38	1.69	2.21	3.43	3.51	7.83	5.78	
GAP - prije	2.72	1.96	2.40	1.72	1.77	1.69	2.43	2.07	2.67	1.63	Nema
GAP - poslije	3.11	1.94	4.80	2.65	2.46	1.66	4.43	3.69	6.67	3.61	
TotA - prije	11.44	4.15	9.93	5.66	9.85	5.68	14.29	9.72	12.67	7.34	Nema
TotA - poslije	15.94	6.93	19.00	11.03	13.08	6.66	20.14	12.99	29.83	17.75	
DD - prije	2.56	1.65	2.40	2.23	4.38	2.79	3.14	2.27	2.50	1.38	Val < Suk
DD - poslije	4.56	2.89	7.13	4.84	4.77	2.68	5.71	2.87	12.33	4.93	
TotINT - prije	14.00	5.12	12.33	7.11	14.23	7.97	17.43	11.53	15.17	8.01	Nema
TotINT- poslije	20.50	8.89	26.13	14.91	17.85	8.93	25.86	15.45	42.17	21.81	
OKP - prije	1.67	1.78	0.93	0.88	2.20	1.78	2.57	2.23	0.33	0.52	Nema
OKP - poslije	2.22	2.58	1.93	2.02	2.54	2.60	3.14	2.61	2.50	2.43	

*ANOVA za ponovljena mjerenja, Bonferoni korigovana, $p < 0.05$; Skraćenice u Tabeli: socijalna fobija (Sph), separacioni anksiozni poremećaj (SAP), panični poremećaj (PP), generalizovani anksiozni poremećaj (GAP), ukupni skor za anksioznost (TotA), ukupni skor za depresiju (DD), ukupni skor za internelizujuće simptome (TotINT), opsesivno kompulsivni poremećaj (OKP).

U cijeloj grupi tokom perioda praćenja od šest mjeseci postoji značajno povišenje na svim NCBRF skorovima (Tabela 15). Veličina efekta je za većinu skala visoka ($d > 0.8$), a najveći porast u skorovima je prisutan na podskalama Hipersenzitivnost i Povučenost/disforičnost.

Ne postoji statistički značajna razlika u promjeni skorova između različitih tipova AEL tokom perioda od šest mjeseci (Tabela 16).

Tabela 15. Skorovi NCBRF upitnika u periodu praćenja (N = 60)

Subskala	Početak M (SD)	Nakon 6 mjeseci M (SD), d
Socijalne kompetencije	25.23 (3.03)	20.30 (5.23)*, 1.46
Hipersenzitivnost	2.46 (1.71)	5.15 (3.27)*, 1.59
Povučenost/disforičnost	5.93 (4.26)	12.23 (8.56)*, 1.56
Poteškoće u vladanju	4.30 (4.04)	9.10 (6.52)*, 1.11
Poteškoće u ponašanju	2.45 (2.58)	5.30 (5.11)*, 1.28
Hiperaktivnost	2.18 (2.08)	3.00 (2.72)*, 0.58
Nepažljivost	3.68 (2.99)	8.42 (4.95)*, 1.47
ADHD simptomi	5.87 (4.28)	11.42 (6.78)*, 1.45
Disruptivni poremećaj ponašanja	9.75 (6.27)	14.40 (10.99)*, 0.78
Totalni eksternalizujući	12.62 (10.01)	25.82 (16.43), 1.42

* $p < 0.01$ iz t-testa parova, d - Kohenov d koeficijent

Tabela 16. Raspodjela NCBRF sorova u odnosu na tip AEL

Subskala	Valproat, n=18		Levetiraceta n=15		Karbamazepin n= 13		Lamotrigin, n=7		Etosuksimid, n=6		Značajne razlike između AEL
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	
SK - prije	25.22	3.49	26.53	2.97	23.92	4.13	24.43	2.44	25.33	1.51	Nema
SK - poslije	22.22	5.70	19.80	5.75	19.31	5.81	20.00	2.58	18.83	3.13	
HIS - prije	1.94	1.30	2.33	1.63	2.54	1.94	4.43	1.62	2.17	1.47	Nema
HIS - poslije	3.94	3.11	5.60	3.58	4.69	2.93	6.14	2.54	7.67	3.61	
POD - prije	5.11	3.80	5.20	3.51	6.08	5.16	9.29	4.35	7.00	3.95	Nema
POD - poslije	10.83	10.01	13.40	9.23	9.77	6.02	14.00	8.08	18.33	5.28	
PV - prije	4.06	3.98	2.53	1.46	5.46	5.61	7.00	3.96	4.33	3.50	Nema
PV - poslije	6.94	5.98	11.93	7.65	7.85	7.27	10.00	4.90	9.83	3.76	
POP - prije	2.06	2.15	1.73	1.53	3.15	3.48	3.71	2.87	2.83	3.19	Nema
POP - poslije	5.22	5.50	5.67	5.52	5.00	5.63	4.86	4.30	6.33	4.08	
HIP - prije	2.00	2.06	1.87	1.92	2.62	2.29	2.57	1.51	2.50	2.95	Nema
HIP - poslije	3.06	2.82	2.27	2.84	3.54	2.63	3.14	2.41	3.83	3.06	
NEP - prije	3.44	3.22	2.67	1.76	4.69	3.86	5.14	2.91	3.67	2.16	Nema
NEP - poslije	7.28	4.97	8.73	5.13	8.15	5.58	8.57	3.51	11.50	5.09	
ADHD - prije	5.44	4.68	4.53	3.25	7.31	4.77	7.71	3.73	6.17	4.26	Nema
ADHD poslije	10.33	7.13	11.00	6.69	11.69	7.23	11.71	5.25	15.33	7.74	
DPP - prije	6.11	5.59	4.27	2.58	8.62	9.04	10.71	6.63	7.17	5.78	Nema
DPP - poslije	12.17	10.96	17.60	12.49	12.85	12.54	14.86	8.82	16.17	7.14	
TE - prije	11.56	10.03	8.80	4.25	15.92	13.19	18.43	10.21	13.33	9.83	Nema
TE - poslije	22.50	17.73	28.60	16.84	24.54	18.26	26.57	13.02	31.50	14.38	

*ANOVA za ponovljena mjerenja, Bonferoni korigovana, $p < 0.05$; Skraćenice u tabeli: socijalne kompetencije (SK), hipersenzitivnost (HIS), povučenosť/disforičnost (POD), poteškoće u vladanju (PV), poteškoće u ponašanju (POP), hiperaktivnost (HIP) i nepažljivost (NEP), poremećaj sa deficitom pažnje i hiperaktivnošću (ADHD), disruptivni poremećaj ponašanja (DPP).

CHEQOL-25 i KIDSCREEN-10

U cijeloj grupi tokom perioda praćenja od šest mjeseci postoji značajna promjena samo na pojedinim skorovima upitnika CHEQOL-25 i samoprocjene i procjene roditelja (Tabela 17). Najznačajniji pad u skorovima je prisutan na podskali Intrapersonalni/emocionalni odnosi samoprocjene. Skorovi KIDSCREEN-10 upitnika značajno opadaju tokom perioda praćenja, i to je promjena srednje veličine.

Ne postoji statistički značajna razlika u promjeni skorova između različitih tipova AEL tokom perioda od šest mjeseci (Tabela 18).

Tabela 17. Skorovi CHEQOL-25 i KIDSCREEN-10 upitnika u periodu praćenja (N = 59)

Subskala	Početak M (SD)	Nakon 6 mjeseci M (SD), d
Samoprocjena		
CHEQOL-25		
Interpresonalni/socijalni	16.62 (3.65)	16.83 (3.87)
Trenutne zabrinutosti	12.11 (3.16)	11.82 (3.21)
Intrapersonalni/emocionalni	15.78 (3.15)	13.67 (3.63)*, 0.53
Epilepsija kao tajna	13.35 (2.39)	13.67 (1.78)
Potreba za normalnošću	10.02 (2.44)	9.82 (2.51)
Totalni	54.85 (10.51)	53.25 (10.23)
KIDSCREEN-10	57.39 (10.57)	51.46(10.51)*, 0.57
Procjena roditelja		
CHEQOL-25		
Interpersonalni/socijalni	15.70 (3.95)	17.33 (3.30)*, 0.41
Trenutne zabrinutosti	12.28 (3.52)	13.17 (3.30)
Buduće zabrinutosti	14.93 (3.90)	16.12 (3.49)*, 0.29
Intrapersonalni/emocionalni	14.33 (4.03)	13.12 (3.69)*, 0.28
Epilepsija kao tajna	11.53 (2.92)	10.73 (2.73)*, 0.26
Totalni skor	57.25 (13.05)	59.73 (11.16)
KIDSCREEN-10	49.69 (6.83)	44.95 (8.13)*, 0.69

*p < 0.05 iz t-testa parova, d - Kohenov d koeficijent

Tabela 18. Raspodjela CHEQOL-25 i KIDSCREEN-10 skorova u odnosu na tip AEL

	Valproat, n=18		Levetiracetam n=15		Karbamazepin, n= 13		Lamotrigin, n=7		Etosuksimid, n=6		Značajne razlike između AEL
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	
Samoprocjena											
IS - prije	16.78	3.62	17.33	3.39	15.46	4.48	17.71	3.40	15.83	3.31	Nema
IS - poslije	17.00	3.97	18.00	2.24	17.00	3.54	17.71	4.27	12.00	4.86	
TZ - prije	11.94	3.15	12.27	2.99	11.92	4.07	13.57	3.26	11.17	1.47	Nema
TZ - poslije	12.78	2.56	11.67	3.33	10.08	2.47	13.71	2.14	10.33	5.24	
IE - prije	15.06	3.96	17.13	2.33	15.54	3.71	15.57	1.62	15.83	1.72	Nema
IE - poslije	14.56	3.48	12.67	3.85	14.08	3.64	14.57	2.94	11.50	4.23	
ET - prije	13.00	2.89	13.73	1.94	13.23	2.55	14.00	2.71	12.67	1.37	Nema
ET - poslije	13.89	1.78	13.47	1.46	13.54	1.71	14.57	2.44	12.33	1.37	
PN - prije	10.00	2.25	9.20	2.86	10.23	2.45	10.57	2.76	11.00	1.79	Nema
PN - poslije	9.22	1.77	9.73	2.55	9.31	1.44	11.00	3.21	11.67	4.46	
Tot - prije	54.22	11.70	57.73	6.01	52.85	13.98	57.43	9.31	51.50	4.93	Nema
Tot - poslije	56.22	10.91	53.80	7.22	52.00	9.21	56.86	7.52	40.33	12.23	
Kid - prije											
Kid - prije	56.64	10.18	63.21	12.50	54.67	10.61	53.76	8.50	56.95	5.81	Nema
Kid - poslije	52.91	9.79	50.28	7.36	55.24	13.94	50.97	10.22	43.11	7.91	
Procjena roditelja											
IS - prije	15.17	4.64	16.47	3.68	15.00	4.22	17.57	2.37	14.83	3.76	Nema
IS - poslije	18.06	3.06	16.80	3.86	16.46	3.26	18.57	3.78	17.17	2.32	
TZ - prije	11.83	4.11	12.07	4.20	12.54	3.28	12.86	2.27	12.67	2.34	Nema
TZ - poslije	13.94	2.90	12.13	2.64	13.62	2.53	15.14	3.48	10.33	5.43	
BZ - prije	14.44	4.53	15.53	4.12	14.62	4.43	15.86	2.54	14.33	2.07	Nema
BZ - poslije	15.94	3.08	15.47	4.45	16.31	3.68	18.29	1.70	15.00	3.10	
IE - prije	12.78	5.22	13.93	4.45	14.15	3.80	16.57	1.81	17.50	1.87	Nema
IE - poslije	13.56	3.99	12.20	4.14	13.46	3.73	14.57	1.99	11.67	3.39	
ET - prije	11.17	3.45	11.27	2.91	12.69	2.66	11.43	2.64	11.33	2.34	Nema
ET - poslije	10.28	3.27	10.87	2.61	11.08	2.56	11.14	3.02	11.17	1.17	
Tot - prije	54.22	16.06	58.00	13.35	56.31	13.88	62.86	4.60	59.33	7.53	Nema
Tot - poslije	61.50	11.16	56.60	12.79	59.85	8.95	66.57	10.26	54.17	11.13	
Kid - prije											
Kid - prije	49.33	5.56	51.52	6.21	46.83	7.63	51.57	8.85	51.80	6.58	Nema
Kid - poslije	45.51	8.23	45.28	6.91	44.40	8.01	47.86	9.40	41.93	10.46	

*ANOVA za ponovljena mjerenja, Bonferoni korigovana, $p < 0.05$, Skraćenice u tabeli: interpresonalni/socijalni (IS), trenutne zabrinutosti (TZ), intrapersonalni/emocionalni (IE), epilepsija kao tajna (ET), potreba za normalnošću (PN), totalni skor (Tot), buduće zabrinutosti (BZ), KIDSCREEN-10 (Kid).

Analiza prediktora promjene u skorovima upitnika

U Tabeli 19 prikazani su rezultati regresionog modela predikcije PIQ skora nakon 6 mjeseci praćenja. U ovom modelu ($F(12, 58) = 11.08, p < 0.01$), ukupno je 69.1% varijanse zajedno objašnjeno varijablama pol, godine, VIQ skor prije terapije i poslije 6 mjeseci, PIQ prije terapije, skorovi za anksioznost i depresiju RCADS upitnika procjena roditelja i skorovi za ADHD i DBP upitnika NCBRF poslije 6 mjeseci, vrsta AEL, kontrola napada i AEP skor. Samo su skorovi PIQ prije terapije i RCADS depresija poslije 6 mjeseci značajni prediktori.

Tabela 19. Prediktori PIQ skora nakon 6 mjeseci praćenja (n = 59)

	B	SE	SB	t
Pol	-2.93	2.77	-0.09	-1.05
Godine	-0.68	0.45	-0.14	-1.50
VIQ - prije	-0.13	0.15	-0.11	-0.82
PIQ - prije	0.82	0.09	0.79	8.39*
VIQ - poslije	0.12	0.16	0.11	0.73
RCADS anksioznost - poslije	0.27	0.18	0.18	1.47
RCADS depresija - poslije	-1.13	0.52	-0.29	-2.14*
ADHD - poslije	-0.38	0.30	-0.16	-1.28
DBP - poslije	-0.03	0.17	-0.02	-0.20
Vrsta lijeka	-0.63	1.08	-0.05	-0.58
Kontrola napada	-0.61	2.03	-0.02	-0.30
AEP skor	0.05	0.30	0.01	0.18

* $p \leq 0.01$

U Tabeli 20 prikazani su rezultati regresionog modela predikcije VIQ skora nakon 6 mjeseci praćenja. U ovom modelu ($F(12, 58) = 12.85, p < 0.01$), ukupno je 71.1% varijanse zajedno objašnjeno varijablama pol, godine, VIQ skor prije terapije, PIQ prije i poslije 6 mjeseci, skorovi za anksioznost i depresiju RCADS upitnika procjena roditelja i skorovi za ADHD i DBP upitnika NCBRF poslije 6 mjeseci, vrsta AEL, kontrola napada i AEP skor. Međutim, jedino je skor VIQ prije terapije značajni prediktor u ovom modelu.

U Tabeli 21 prikazani su rezultati regresionog modela predikcije skora RCADS anksioznost samoprocjena nakon 6 mjeseci praćenja. U ovom modelu ($F(12, 58) = 13.91, p < 0.01$), ukupno je 64.2% varijanse zajedno objašnjeno varijablama pol, godine, skorovi za anksioznost i depresiju RCADS upitnika prije terapije i poslije 6 mjeseci, vrsta AEL, kontrola napada i AEP skor. Jedino su skorovi RCADS anksioznost prije terapije, RCADS depresivnost poslije 6 mjeseci i vrsta lijeka značajni prediktori u ovom modelu.

Tabela 20. Prediktori VIQ skora nakon 6 mjeseci praćenja (n = 59)

	B	SE	SB	t
Pol	-2.46	2.45	-0.08	-1.00
Godine	-.056	0.40	-0.12	-1.39
VIQ - prije	0.70	0.09	0.69	7.44*
PIQ - prije	0.01	0.13	0.01	0.11
PIQ - poslije	0.09	0.13	0.10	0.73
RCADS anksioznost - poslije	-0.16	0.16	-0.11	-0.94
RCADS depresija - poslije	0.36	0.48	-0.10	0.75
ADHD - poslije	-0.11	0.27	-0.05	-0.41
DBP - poslije	-0.06	0.15	-0.05	-0.43
Vrsta lijeka	-0.38	0.96	-0.03	-0.40
Kontrola napada	-0.17	1.79	-0.01	-0.09
AEP skor	-0.42	0.26	-0.15	-1.62

*p < 0.01

Tabela 21. Prediktori skora RCADS anksioznost samoprocjena nakon 6 mjeseci praćenja (n = 59)

	B	SE	SB	t
Pol	1.12	2.21	0.04	0.50
Godine	-0.10	0.36	-0.02	-0.29
RCADS anksioznost - prije	0.52	0.14	0.34	3.74*
RCADS depresija - prije	-0.34	0.62	-0.05	-0.05
RCADS depresija - poslije	1.61	0.30	0.56	5.35*
Vrsta lijeka	1.91	0.90	0.19	2.10*
Kontrola napada	-0.89	1.74	-0.04	-0.51
AEP skor	0.34	0.26	0.13	1.31

*p < 0.04

U Tabeli 22 prikazani su rezultati regresionog modela predikcije skora RCADS depresija - samoprocjena nakon 6 mjeseci praćenja. U ovom modelu ($F(12, 58) = 13.98$, $p < 0.01$), ukupno je 69.1% varijanse zajedno objašnjeno varijablama pol, godine, skorovi za anksioznost i depresiju RCADS upitnika prije terapije i poslije 6 mjeseci, vrsta AEL, kontrola napada i AEP skor. Međutim, jedino su skorovi RCADS depresija prije terapije i RCADS anksioznost poslije 6 mjeseci i AEP skor značajni prediktor. Što su simptomi depresije bili izraženiji na početku liječenja, a anksiozni simptomi nakon 6 mjeseci, to su i depresivni simptomi bili izraženiji nakon praćenja. Takođe, postoji povezanost i ispoljenih neželjenih efekata, to jest, što su neželjeni efekti bili ispoljeniji, to su i simptomi depresivnosti bili izraženiji.

Tabela 22. Prediktori skora RCADS depresija samoprocjena nakon 6 mjeseci praćenja (n = 59)

	B	SE	SB	t
Pol	-0.47	0.82	-0.05	-0.57
Godine	0.04	0.13	0.03	0.33
RCADS anksioznost - prije	-0.10	0.05	-0.18	-1.84
RCADS anksioznost - poslije	0.22	0.04	0.64	5.37*
RCADS depresija - prije	0.49	0.22	0.21	2.20*
Vrsta lijeka	-0.29	0.3	-0.08	-0.82
Kontrola napada	0.49	0.65	0.06	0.75
AEP skor	0.23	0.09	0.27	2.52*

* $p < 0.04$

U Tabeli 23 prikazani su rezultati regresionog modela predikcije skora RCADS anksioznost procjena roditelja nakon 6 mjeseci praćenja. U ovom modelu ($F(12, 58) = 13.67$, $p < 0.01$), ukupno je 72.4% varijanse zajedno objašnjeno varijablama pol, godine, skorovi za anksioznost i depresiju RCADS upitnika prije terapije i poslije 6 mjeseci, skorovi ADHD i DBP NCBRF upitnika, vrsta AEL, kontrola napada i AEP skor. Međutim, jedino su skorovi RCADS anksioznost prije terapije i RCADS depresija i ADHD skor poslije 6 mjeseci značajni prediktori.

Tabela 23. Prediktori skora RCADS anksioznost procjena roditelja nakon 6 mjeseci praćenja ($n = 59$)

	B	SE	SB	t
Pol	-0.47	1.80	-0.02	-0.26
Godine	-0.22	0.28	-0.06	-0.80
RCADS anksioznost - prije	0.7	0.15	0.43	5.12*
RCADS depresija - prije	-0.15	0.42	-0.03	-0.37
RCADS depresija - poslije	1.63	0.23	0.63	6.94*
ADHD - prije	-0.47	0.37	-0.18	-1.27
ADHD - poslije	0.4	0.21	0.30	2.25*
DBP - prije	0.01	0.24	0.01	0.051
DBP - poslije	-0.02	0.13	-0.02	-0.21
Vrsta lijeka	-0.39	0.69	-0.04	-0.55
Kontrola napada	0.18	1.32	0.01	0.13
AEP skor	-0.14	0.18	-0.07	-0.79

* $p < 0.03$

U Tabeli 24 prikazani su rezultati regresionog modela predikcije skora RCADS depresija procjena roditelja nakon 6 mjeseci praćenja. U ovom modelu ($F(12, 58) = 10.07$, $p < 0.01$), ukupno je 65.1% varijanse zajedno objašnjeno varijablama pol, godine, skorovi za anksioznost i depresiju RCADS upitnika, skorovi ADHD i DBD NCBRF upitnika prije terapije i poslije 6 mjeseci, vrsta AEL, kontrola napada i AEP skor. Jedino su skorovi RCADS anksioznost prije i nakon 6 mjeseci terapije i AEP skor značajni prediktori u ovom modelu.

Tabela 24. Prediktori skora RCADS depresija procjena roditelja nakon 6 mjeseci praćenja (n = 59)

	B	SE	SB	t
Pol	-0.04	0.79	-0.01	-0.05
Godine	0.12	0.12	0.09	1.04
RCADS anksioznost - prije	-0.18	0.08	-0.25	-2.21*
RCADS anksioznost - poslije	0.31	0.04	0.80	6.94*
RCADS depresija - prije	0.19	0.18	0.10	1.08
ADHD - prije	0.08	0.16	0.08	0.49
ADHD - poslije	-0.11	0.09	-0.17	-1.11
DBP - prije	-0.04	0.10	-0.05	-0.37
DBP - poslije	0.03	0.05	0.07	0.51
Vrsta lijeka	0.57	0.29	0.17	1.96
Kontrola napada	-0.51	0.57	-0.07	-0.89
AEP skor	0.20	0.07	0.25	2.68*

*p < 0.03

U Tabeli 25 prikazani su rezultati regresionog modela predikcije skora ADHD upitnika NCBRF nakon 6 mjeseci praćenja. U ovom modelu ($F(12, 58) = 12.81, p < 0.01$), 71.1% varijanse zajedno objašnjeno varijablama pol, godine, skorovi za RCADS anksioznost i depresiju upitnika, kao skorovi ADHD i DBP NCBRF upitnika prije terapije i poslije 6 mjeseci, vrsta AEL, kontrola napada i AEP skor. Skorovi ADHD prije, DBP prije i nakon 6 mjeseci terapije, kao i RCADS anksioznost prije su značajni prediktori u ovom modelu.

Tabela 25. Prediktori skora ADHD upitnika NCBRF nakon 6 mjeseci praćenja (n = 59)

	B	SE	SB	t
Pol	-2.10	1.11	-0.15	-1.88
Godine	-0.28	0.17	-0.13	-1.57
RCADS anksioznost - prije	-0.10	0.12	-0.09	-0.84
RCADS anksioznost - poslije	0.20	0.09	0.32	2.25*
RCADS depresija - prije	-0.04	0.27	-0.01	-0.15
RCADS depresija - poslije	-0.23	0.21	-0.14	-1.11
ADHD - poslije	0.93	0.19	0.5	4.70*
DBP - prije	-0.45	0.14	-0.41	-3.18*
DBP - poslije	0.39	0.06	0.64	6.39*
Vrsta lijeka	0.2	0.44	0.05	0.59
Kontrola napada	0.70	0.84	0.06	0.83
AEP skor	0.05	0.12	0.04	0.44

*p < 0.03

U Tabeli 26 prikazani su rezultati regresionog modela predikcije skora DBP upitnika NCBRF nakon 6 mjeseci praćenja. U ovom modelu ($F(12, 58) = 10.67, p < 0.01$), 66.7% varijanse zajedno objašnjeno varijablama pol, godine, skorovi za RCADS anksioznost i depresiju upitnika, kao skorovi DBP prije terapije i ADHD prije i poslije 6 mjeseci, vrsta AEL,

kontrola napada i AEP skor. Skorovi ADHD prije i poslije i DBP prije su jedini značajni prediktori.

Tabela 26. Prediktori skora DBP upitnika NCBRF nakon 6 mjeseci praćenja (n = 59)

	B	SE	SB	t
Pol	4.90	1.88	0.22	2.60
Godine	0.50	0.30	0.14	1.61
RCADS anksioznost - prije	-0.11	0.21	-0.06	-0.52
RCADS anksioznost - poslije	-0.03	0.16	-0.03	-0.21
RCADS depresija - prije	-0.18	0.47	-0.03	-0.38
RCADS depresija - poslije	0.19	0.37	0.07	0.51
DBP - prije	1.06	0.22	0.60	4.76*
ADHD - prije	-0.96	0.39	-0.37	-2.43*
ADHD - poslije	1.19	0.18	0.73	6.39*
Vrsta lijeka	-0.85	0.77	-0.10	-1.10
Kontrola napada	-1.43	1.46	-0.08	-0.98
AEP skor	0.19	0.21	0.09	0.93

* $p < 0.03$

U Tabeli 27 i Tabeli 28 prikazani su rezultati regresionih modela predikcije skora CHEQOL-25 samoprocjena, odnosno procjena roditelja nakon 6 mjeseci praćenja. U modelu samoprocjene ($F(8, 58) = 8.59, p < 0.01$), 51.2% varijanse zajedno objašnjeno varijablama pol, godine, totalni skor CHEQOL-25 na početku, skorovi za RCADS anksioznost i depresiju nakon 6 mjeseci praćenja, vrsta AEL, kontrola napada i AEP skor. Godine starosti, totalni skor CHEQOL-25 na početku i AEP skor su jedini značajni prediktori.

U modelu procjene roditelja ($F(10, 58) = 6.48, p < 0.01$), 48.6% varijanse zajedno objašnjeno varijablama pol, godine, totalni skor CHEQOL-25 na početku, skorovi za RCADS anksioznost i depresiju nakon 6 mjeseci praćenja, kao skorovi DBP NCBRF upitnika prije terapije i ADHD prije i poslije 6 mjeseci, vrsta AEL, kontrola napada i AEP skor. Međutim, jedino je totalni skor CHEQOL-25 na početku značajni prediktor u ovom modelu.

Tabela 27. Prediktori totalnog skora CHEQOL-25 upitnika samoprocjena nakon 6 mjeseci praćenja (n = 59)

	B	SE	SB	t
--	---	----	----	---

Pol	-2.24	2.04	-0.11	-1.101
Godine	0.68	0.32	0.21	2.08*
CHEQOL-25 - prije	0.25	0.10	0.25	2.49*
RCADS anksioznost - poslije	-0.10	0.11	-0.13	-0.87
RCADS depresija - poslije	-0.21	0.32	-0.09	-0.66
Vrsta lijeka	-0.45	0.86	-0.05	-0.53
Kontrola napada	-1.59	1.59	-0.10	-0.99
AEP skor	-0.76	0.23	-0.39	-3.28*

*p < 0.03

Tabela 28. Prediktori totalnog skora CHEQOL-25 upitnika procjena roditelja nakon 6 mjeseci praćenja (n = 59)

	B	SE	SB	t
Pol	-2.46	2.44	-0.10	-1.00
Godine	-0.75	0.38	-0.22	-1.95
CHEQOL-25 - prije	0.40	0.09	0.47	4.36*
RCADS anksioznost - poslije	-0.18	0.16	-0.18	-1.16
RCADS depresija - poslije	-0.12	0.45	-0.04	-0.27
ADHD - poslije	-0.35	0.26	-0.21	-1.33
DBP - poslije	0.03	0.15	-0.034	0.23
Vrsta lijeka	-0.47	1.00	-0.05	-0.47
Kontrola napada	1.90	1.82	0.11	1.04
AEP skor	-0.48	0.27	-0.22	-1.78

*p < 0.01

U Tabeli 29 i Tabeli 30 prikazani rezultati su regresionih modela predikcije skora KIDSCREEN-10 samoprocjena, odnosno procjena roditelja nakon 6 mjeseci praćenja. U modelu samoprocjene ($F(8, 55) = 7.42, p < 0.01$), 48.3% varijanse zajedno objašnjeno varijablama pol, godine, skor KIDSCREEN-10 na početku, skorovi za RCADS anksioznost i depresiju nakon 6 mjeseci praćenja, vrsta AEL, kontrola napada i AEP skor. Skor KIDSCREEN-10 na početku i AEP skor su značajni prediktori u ovom modelu.

U modelu procjene roditelja ($F(10, 58) = 3.67, p < 0.01$), 31.5% varijanse zajedno objašnjeno varijablama pol, godine, totalni skor KIDSCREEN-10 na početku, skorovi za RCADS anksioznost i depresiju nakon 6 mjeseci praćenja, kao skorovi DBD NCBRF upitnika prije terapije i ADHD prije i poslije 6 mjeseci, vrsta AEL, kontrola napada i AEP skor. Međutim, jedino je KIDSCREEN-10 na početku značajni prediktor.

Tabela 29. Prediktori skora KIDSCREEN-10 upitnika samoprocjena nakon 6 mjeseci praćenja (n = 59)

	B	SE	SB	t
--	---	----	----	---

Pol	1.89	2.22	0.09	0.85
Godine	-0.46	0.36	-0.14	-1.30
KIDSCREEN-10 - prije	0.34	0.10	0.34	3.19*
RCADS anksioznost - poslije	-0.17	0.12	-0.21	-1.41
RCADS depresija - poslije	-0.21	0.3	-0.09	-0.60
Vrsta lijeka	-0.30	0.92	-0.03	-0.32
Kontrola napada	-0.16	1.77	-0.01	-0.09
AEP skor	-0.67	0.24	-0.34	-2.73*

*p < 0.01

Tabela 30. Prediktori skora KIDSCREEN-10 upitnika procjena roditelja nakon 6 mjeseci praćenja (n = 59)

	B	SE	SB	t
Pol	0.41	2.02	0.02	-0.206
Godine	-0.04	0.32	-0.01	-0.14
KIDSCREEN-10 - prije	0.51	0.13	0.43	3.69*
RCADS anksioznost - poslije	-0.21	0.13	-0.2	-1.63
RCADS depresija - poslije	-0.15	0.37	-0.07	-0.38
ADHD - poslije	0.05	0.22	0.04	0.22
DBP - poslije	-0.08	0.12	-0.11	-0.67
Vrsta lijeka	-0.25	0.79	0.04	0.32
Kontrola napada	-1.05	1.51	-0.08	-0.69
AEP skor	-0.21	0.21	-0.14	-0.99

*p < 0.01

U Tabeli 31 prikazani su sumirano značajni prediktori u odnosu na kognitivni status (VIQ i PIQ skor) i psihološko funkcionisanje (anksiozni, depresivni, ADHD i simptomi poremećaja ponašanja) i kvalitet života.

Tabela 31. Sumirani prikaz prediktora kognitivnog statusa, anksioznih i depresivnih simptoma, simptoma poremećaja ponašanja i kvaliteta života

		VIQ	PIQ	Anksiozni simptomi	Depresivni simptomi	ADHD simptomi	Poremećaj ponašanja	QOL
VIQ	prije	▲						
	poslije							
PIQ	prije		▲					
	poslije							
Anksiozni simptomi	prije			▲	▲			
	poslije			▲	▲	▲		
Depresivni simptomi	prije				▲			
	poslije		▲	▲	▲			
ADHD simptomi	prije					▲	▲	
	poslije				▲		▲	
Poremećaj ponašanja	prije					▲	▲	
	poslije					▲		
QOL	prije							▲
AEL					▲			
Kontrola napada								
Neželjeni efekti AEL					▲			▲

5. DISKUSIJA

Prezentovanim istraživanjem se pokušalo odgovoriti na čestu dilemu u kliničkoj praksi koja je vezana za pad u kognitivnom statusu kod djeteta sa novodijagnostikovanom epilepsijom šest mjeseci nakon započinjanja liječenja, pogotovo ukoliko je antiepileptičkim lijekom postignuta kontrola napada. Dilema je vezana za nastavak terapije AEL koji je potencijalno mogao uticati na negativne promjene. Da li se odreći lijeka kojim je postignuta potpuna napada? Šta je uzrok a šta posljedica? Kako je već rečeno, rezultati dosadašnjih studija su različiti, i nekada je teško a neophodno razlučiti da li su uzrok promjene epileptički napadi, dužina trajanja napada ili njihova učestalost, sama epileptogeneza odnosno priroda bolesti, pridruženi psihijatrijski komorbiditeti ili pak AEL.

Povezanost AEL i kognitivnog funkcionisanja

Za razliku od ranijeg otkrića, da su na samom početku postavljanja dijagnoze epilepsije kod djece školskog uzrasta verbalne performance zadovoljavajuće, jer su im na raspolaganju kapaciteti prethodno usvojenih znanja i vještina, rezultati ove studije su pokazali da djeca sa novodijagnostikovanom epilepsijom već na početku liječenja mogu imati kognitivne poteškoće u domenu verbalnog razumjevanja kao i poremećaj pažnje i koncentracije (70). Kako je već rečeno, proces epileptogeneze počinje prije ispoljavanja epilepsije, a dovodi do diskretnih promjena na nivou sinapsi, koje mogu prouzrokovati izmjenu kognitivnog statusa i prije ili neposredno nakon prvog epileptičkog napada (169,170). Da se možda radi o urođenom kognitivnom deficitu, pokazano je studijom u kojoj je nađeno da su kod djece sa nižim koeficijentom verbalne inteligencije prisutni manja gustina sive mase korteksa i patoanatomske varijacije lijevog motornog korteksa, pogotovo regija zaduženih za artikulaciju govora (171). Stoga, nalaz ovog istraživanja ističe potrebu testiranja kognicija neposredno nakon postavljanja dijagnoze, jer postoji mogućnost da djeca sa epilepsijom zbog navedenih faktora imaju prirodno niži VIQ u odnosu na zdrave vršnjake, a verbalnu inteligenciju je, dodatnom nastavom u školi, moguće poboljšati (172).

Ipak, za razliku od očekivanog, niži VIQ nije bio povezan sa simptomima ADHD, koji su takođe u nekoj mjeri bili prisutni prije početka liječenja, niti je uticao na simptome anksioznosti, koji su se razvili tokom šest mjeseci praćenja (100,173). Takođe, pad VIQ, tokom šestomjesečnog praćenja nije bio izražen za razliku od ranijih saznanja, što se može objasniti inhibitornim, protektivnim mehanizmima koje aktivira pojačana ekscitacija na nivou neurona. (61,62,63,170). Zapravo, što su performanse na VIQ subskalama bolje na početku liječenja, bolji je i rezultat poslije šest mjeseci, a na njihovo narušavanje ne utiče antiepileptička terapija, za razliku od ranijih otkrića (174).

S druge strane, tokom šestomjesečnog praćenja značajnije opadaju performance na neverbalnom i ukupnom domenu IQ, to jest, globalnog kognitivnog funkcionisanja. Dakle, pored mogućih poteškoća koje mogu postojati i na početku liječenja, postoji deterioracija u kognitivnom statusu tokom prvih šest mjeseci, odnosno, kognitivne sposobnosti nakon šest mjeseci su bile predvidive kognitivnim statusom na samom početku postavljanja dijagnoze. Za razliku od ranijih podataka, na neverbalne performance tokom prvih šest mjeseci takođe nisu značajno uticali antiepileptička terapija i epileptički napadi, već razvoj simptoma depresije (59). Zapravo, što su performanse na PIQ subskalama bolje na početku liječenja, bolji je i rezultat poslije šest mjeseci, ali, što su izraženiji simptomi depresije nakon šest mjeseci lošije su i PIQ performanse, odnosno, ispoljavanje depresivnih simptoma u ovom periodu značajno remeti PIQ performanse, što je novost, sudeći prema dostupnoj literaturi. Ranije je pokazano

da viši PIQ može biti povezan sa depresijom, odnosno da razvijena intelektualna svijest i razumjevanje bolesti utiču na razvoj simptoma depresije, ali nije opisan uticaj depresije na kognitivni pad u domenu PIQ koji je nađen u našoj studiji, pa je, kod djece kod koje se uoče izmjene u psihičkom statusu tokom prvih šest mjeseci liječenja, potrebno uzeti u obzir izmjene u kognitivnom statusu, iako nisu klinički manifestne (113). Takođe, pokazano je da je izmjena VIQ povezana sa ispoljavanjem simptoma psihopatologije, međutim, ovom studijom, pokazano je da tokom prvih šest mjeseci od postavljanja dijagnoze, suptilan pad VIQ ne doprinosi pojavi simptoma anksioznosti i depresije (100).

Naročito je važan aspekt promjene u domenima "Sličnosti" i "Šifra" koji se odnose na apstraktno, logičko mišljenje i rezonovanje, vizuelno – motoričku spretnost, asocijativno neverbalno učenje i brzinu obrade podataka (66). Rezultat loših rezultata na pomenutim testovima uočen je i ranije ali kod djece sa višegodišnjom dijagnozom epilepsije kod koje je nađena globalna inteligencija u rangu srednje teške mentalne ometenosti (174). Stoga, nezadovoljavajući rezultati na pomenutim testovima u prvih šest mjeseci bi mogli naći kliničku primjenu, odnosno, poželjno bi bilo djecu, kod koje se u prvih šest mjeseci uoče niski rezultati na Vekslerovim testovima "Sličnosti" i "Šifra" kao potencijalni prediktori daljeg kognitivnog propadanja, izdvojiti od populacije ostale djece sa epilepsijom i dalje pratiti.

Tokom perioda praćenja nije postojala značajna promjena u odnosu na PIQ/VIQ diskrepancu kod ispitanika, odnosno, tokom vremena održavao se jednak odnos ova dva skora, za razliku od rezultata ranijeg, metodološki sličnog istraživanja (175). Takođe, što su performanse na VIQ i PIQ subskalama bolje na početku liječenja, bolji je bio rezultat poslije šest mjeseci. Ovaj nalaz govori u prilog tome da i verbalne performance nakon šest mjeseci liječenja, kao i neverbalne, značajno zavise od primarnih kapaciteta prije početka liječenja. Ranije je pokazano da je diskrepanca u padu verbalnih i neverbalnih kapaciteta prediktivni faktor za poremećaje ponašanja i depresije, pa očekivano, nije bilo uticaja odnosa verbalne i neverbalne inteligencije na depresiju i ponašanje kod naših pacijenata. (175)

Iako nije bio klinički značajan, primjetan je suptilni uticaj AEL na pojedine domene kognicija. Pa tako, kao što su i dosadašnji istraživači pokazali, uočljiv je trend pozitivnog efekta valproata po kognitivni status, obzirom da je tokom šest mjeseci praćenja, kod djece koja su bila na terapiji valproatom uočen rasta koeficijenta verbalne, neverbalne i ukupne inteligencije. (49, 177). Međutim, u konačanom, efekat valproata se ipak nije značajno razlikovao od uticaja ostalih AEL.

Valproat se, kao i etosukimid koristi kao lijek izbora u terapiji apsansnih epilepsija, a etosuksimid se, u jednom istraživanju pokazao kao povoljnija opcija od valproata po kognicije (50). Međutim, u ovoj studiji, pokom prvih šest mjeseci od početka liječenja, kod djece koja su kao terapiju dobijala etosuksimid, ispoljen je trend pada u domenima VIQ, PIQ, kao i ukupnog IQ. Iako zbog malog broja ispitanika, rezultat negativnog uticaja etosuksimida po kogniciju za razliku od uticaja valproata, nije statistički značajan i ne može uticati na smjernice u kliničkom radu i liječenju apsansne epilepsije, ovo istraživanje može poslužiti kao sugestija i savjet da se kod djece sa apsansnom epilepsijom, kod koje se na samom početku uoči deficit u nekom od domena kognicija, dodatno razmotri upotreba etosuksimida.

Levetiracetam koji je poznat kao kognitivno stimulativan, ili neutralan antiepileptik, u našem slučaju povezan je sa trendom smanjenja kvocijenta neverbalne inteligencije, što ranije nije opisivano (178). Međutim, poput prethodnih zapažanja uočili smo da je povezan sa blagim kognitivnim poboljšanjem u domenima verbalne inteligencije i pažnje, i uopšte gledano,

kognitivnog statusa (79,177). Nedavno je prezentovan rezultat značajnog poboljšanja u kognitivnom statusu tokom jednogodišnjeg praćenja kod djece koja su bila na terapiji levetiracetamom, za razliku od djece koja su bila na terapiji karbamazepinom (179).

Efekti karbamazepina po kognicije su različiti, pa, s jedne strane pokazano je da ima lošije posljedice po kognitivni status u odnosu na levetiracetam, lamotrigin i valproat, ali, s druge strane, pokazano je i da su djeca koja su kao terapiju koristila karbamazepin ostvarivala bolje rezultate od onih koji su bili na terapiji valproatom (57,76,180,181). Ipak, za razliku od većine dosadašnjih studija kojima je registrovano kognitivno pogoršanje nakon upotrebe karbamazepina (76), naši rezultati govore u prilog blagog poboljšanja u domenima VIQ, mada je uočen trend pada u domenima neverbalne inteligencije, pa je djecu koja imaju slabije razvijenu neverbalnu inteligenciju, a kod koje se kao AEL odabere karbamazepin, potrebno dodatno psihološki pratiti. I karbamazepin i levetiracetam se mogu koristiti u terapiji fokalne epilepsije i obzirom da je ovom studijom pokazano da oba lijeka mogu dovesti do blagog pada u domenima neverbalne, a poboljšanja verbalne inteligencije, na osnovu šestomjesečnog praćenja ne može se dati preporuka koji lijek je bezbjedniji po kognitivni status (182).

Povoljan efekat lamotrigina po kognicije nije uočen u našoj studiji. Iako je dokazano da pacijenti koji su liječeni lamotriginom pokazuju bolje performance u verbalnom domenu inteligencije (33), kod nas je uočen trend pada koeficijenta VIQ kod djece koja su bila na terapiji lamotriginom, što je novina u istraživanjima efekata antiepileptičke terapije. Zato, kod djece kod koje je na početku uočen deficit u domenima verbalne inteligencije, a kod koje se planira liječenje lamotriginom, potrebno je dodatno praćenje, i stimulacija verbalnih kognitivnih potencijala.

Nažalost, u našoj studiji je bio samo jedan pacijent na monoterapiji topiramatom, a topiramatom je, sudeći po dosadašnjoj literaturi, od svih ispitivanih antiepileptika, najviše odgovoran za kognitivno propadanje (183). S druge strane, negativan efekat etosuksimida i lamotrigina po kognitivni status, tokom prvih šest mjeseci, iako je bio suptilan, je neočekivan rezultat i značajno otkriće i ističe potrebu za dodatnim ispitivanjima i razmatranja efekata AEL po kognicije.

Ipak, obzirom da ovom studijom nije nađen klinički značajan uticaj antiepileptika po kognitivni status koji je pogoršan šest mjeseci od početka liječenja, ukoliko se kod djeteta sa epilepsijom, tokom prvih šest mjeseci uoči kognitivni pad, a lijekom je postignuta dobra kontrola napada, sugerišemo da se, neurolog ili neuropedijatar, ipak, bez detaljnijeg psihološkog testiranja, ne treba odreći dotadašnjeg lijeka. Takođe, neposredno nakon uvođenja terapije potrebno je uraditi testiranje inteligencije, radi daljeg praćenja. Istraživanje bi svakako valjalo nastaviti i vidjeti u kojem će se smjeru kretati kognitivni status pacijenata iz ove studije, obzirom na ranija zapažanja da je kognitivno propadanje progresivno i najizraženije kod djece sa višegodišnjom dijagnozom epilepsije, ili pak da, na samom početku postavljanja dijagnoze epilepsije, kognitivni pad je najizraženiji, a da u daljem toku slijedi "mirna faza" tokom koje nema promjena u kognitivnom statusu. (148)

Sve u svemu, poput rezultata dvanaestomjesečne studije praćenja djece sa epilepsijom kao i velike studije presjeka, terapija najčešće korišćenim antiepilepticima u našem slučaju nije imala klinički značajan uticaj na kognitivno funkcionisanje djece (110,127,177). Međutim, na naše rezultate nisu uticali ni napadi. Zapravo, osim primarnih kognitivnih kapaciteta na samom početku liječenja, pojava simptoma depresije je imala negativan uticaj na neverbalne performance, pa se, ovo istraživanje pridružuje prethodnima, koja su zbog pokazane veze

između kognicija i simptoma psihopatologije, istakla potrebu praćenja psihičkog statusa djece sa epilepsijom. (185)

Povezanost AEL i pojave simptoma anksioznosti i depresije i problema u ponašanju

Na samom početku postavljanja dijagnoze, u aktuelnoj studiji, simptomi anksioznosti i depresije nisu bili u značajnoj mjeri prisutni. Međutim, simptomi socijalne fobije i separacione anksioznosti kod djece sa epilepsijom postaju visoki tokom prvih šest mjeseci liječenja i sličnog nivoa kao kod djece sa psihijatrijskim poremećajima, što može da govori u prilog razvoju ova dva poremećaja, dok ostali anksiozni simptomi i simptomi depresije poprimaju subklinički nivo.

Otkriće, da su već nakon prvih šest mjeseci, kod djece koja nisu imala simptome komorbiditeta psihopatologije, na samom početku liječenja prisutni simptomi anksioznosti i depresije, nije novost (88). Ipak, iako su progresija simptoma anksioznosti i razvoj anksioznog poremećaja tokom prvih šest mjeseci uticali na razvoj depresivnih simptoma, ne mogu se potvrditi ranije pretpostavke o redoslijedu javljanja internalizujućih simptoma (88,186).

Međutim, iako je ranije pokazano da na pojavu simptoma anksioznosti u najvećoj mjeri utiču ponavljani epileptički napadi ili antiepileptička terapija, tokom prvih šest mjeseci od započinjanja terapije to nije bio slučaj (100). Na osnovu rezultata ove, ali i prethodnih studija, može se pretpostaviti da kod djece kod koje postoji sklonost ka anksioznosti i prije javljanja epileptičkih napada, uz uticaj genetskih i društvenih faktora, ili pak kao posljedica uticaja ekonomske nerazvijenosti sredine iz koje dijete potiče, postoji vjerovatnoća da će se, tokom prvih šest mjeseci, razviti simptomi anksioznog poremećaja (93). Ne može se zanemariti potencijalni uticaj modifikacije dejstva neurotransmitera, patoanatomskih karakteristika mozga i sklonosti za razvoj psihijatrijskih komorbiditeta provociranih epileptogenezom (32,93). Takođe, opisivan je i uticaj stigme na razvoj anksioznosti a pogotovo socijalne fobije (93). Nažalost, većina pomenutih faktora nije analizirana u ovoj studiji, ali, sugerišemo da se kod djece kod koje se postavi dijagnoza epilepsije, na samom početku i nakon šest mjeseci, uradi testiranje na simptome anksioznosti, jer velika je šansa da će epilepsija, sama po sebi, dovesti do ispoljavanja povišenog stepena anksioznosti, zbog čega je potrebno blagovremeno konsultovati dječjeg psihijatra (93). Iako antiepileptička terapija na to nije uticala u značajnoj mjeri u ovoj studiji, postoji povezanost sa vrstom lijeka, to jest, pojedini AEL mogu značajnije od drugih doprinjeti anksioznim simptomima. Pa tako, ispitanici koji su liječeni etosuksimidom su imali najviše skorove na testovima anksioznosti, potom liječeni levetiracetamom, lamotriginom, karbamazepinom, i na kraju valproatom, gdje je bio najniži prosječni skor.

Od svih korišćenih antiepileptika, valproat je jedini pokazao pozitivan efekat po simptome socijalne fobije i generalizovanog anksioznog poremećaja. I prethodnim istraživanjima takođe nisu nađeni simptomi anksioznosti par mjeseci nakon započinjanja liječenja valproatom, a roditelji su čak primjetili da su djeca aktivnija i bolje raspoložena (27,29,128). Stoga, aktuelna studija se pridružuje pomenutima, uz sugestiju da se kod djece koja imaju simptome anksioznosti na samom početku postavljanja dijagnoze, kada je to moguće, kao antiepileptik odabere valproat kao najbezbednija opcija. Ipak, zbog nedovoljnog broja ispitanika ni ova preporuka se ne može shvatiti kao klinička smjernica u radu.

Ostali antiepileptici su bili povezani sa trendom rasta anksioznosti, mada ne klinički i statistički značajnim. Obzirom da je i lamotrigin, poput valproata, u dosadašnjoj praksi ispoljavao anksiolitičko dejstvo, novina je da je kod naših ispitanika, mada u neznatnoj mjeri,

ipak doprinio pojavi simptoma anksioznosti (30). Ipak, najveće iznenađenje je negativan uticaj etosuksimida, za koji je ranije pokazano da ima povoljno dejstvo, ne samo u redukciji napada, već i kod pridružene hronične anksioznosti (187). I u ovom slučaju, zbog nedovoljnog broja ispitanika, suzdržaćemo se od davanja preporuka za njegovu upotrebu kod djece sa epilepsijom i anksioznošću, ali, ovaj rezultat ipak ističe potrebu daljih ispitivanja, jer, možda se radilo o prolaznom uticaju lijeka.

Dosadašnjim istraživanjima, pokazano je da se socijalne fobije ređe javljaju od generaliziranog anksioznog poremećaja i separacione anksioznosti (88,93). Međutim, logičan je i rezultat naše studije, da je na skalama samoprocjene nakon šest mjeseci najviše izražena socijalna fobija, i to u rangu djece sa dijagnozom psihičke bolesti. Pojava socijalnih fobija i depresivnih simptoma nakon šest mjeseci od postavljanja dijagnoze epilepsije može se objasniti strahom od ponavljanja napada u društvu i školi i strahom od povređivanja tokom napada (188). Zbog toga bi, osim edukacije roditelja i nastavnika u školi, bilo korisno i samim pacijentima pristupačnim rečnikom objasniti šta je epilepsija, i na taj način smanjiti osjećaj nepredvidivosti koji je karakteriše (122).

Nekada djeca i adolescenti ne umiju prepoznati kod sebe panični napad obzirom na kliničku sliku koja podrazumijeva raznolike somatske tegobe, a takođe, nekada se panični napad može zamjeniti fokalnim napadom (189). Međutim, po mišljenju roditelja, nakon šest mjeseci praćenja, simptomi paničnog poremećaja su izraženi kod djece sa epilepsijom. Obzirom da panični poremećaj, kao i ostali simptomi anksioznosti utiče na pojavu poremećaja pažnje i disforničnog poremećaja, neophodno je prepoznati ga i liječiti na vrijeme (190).

Za razliku od problematičnog ponašanja i ADHD, anksioznost i depresiju je mnogo teže prepoznati, pogotovo kada se razvijaju u adolescentskom uzrastu kada simptomi mogu biti maskirani (191). Međutim, ova studija doprinosi značaju praćenja internalizujućih i eksternalizujućih simptoma i njihovog odnosa. Što su simptomi anksioznosti bili izraženiji na početku liječenja, a depresivnosti ADHD simptomi nakon 6 mjeseci, to su i anksiozni simptomi bili izraženiji nakon praćenja, što je slično i ranijim rezultatima kod djece sa višegodišnjom dijagnozom epilepsije i govori o mogućem trendu odnosa anksioznog poremećaja i ADHD u budućnosti i ističe značaj pravovremenog liječenja psihijatrijskih komorbiditeta kod djece sa epilepsijom (93). Međutim, kako su i epilepsija i psihijatrijski poremećaji stigmatizirani od strane društva, ne čudi da mali broj pacijenata sa epilepsijom i simptomima psihopatologije traži dodatnu psihijatrijsku pomoć, pa, ispunjen je jedan od motiva ovog istraživanja, davanja značaja potrebi multidisciplinarnog praćenja (88).

Što su simptomi anksioznosti bili niži na početku liječenja, ali viši nakon šest mjeseci, to su i depresivni simptomi bili izraženiji nakon praćenja po mišljenju roditelja, a na njih nisu uticali faktori vezani za epileptičke napade, za razliku od rezultata prethodnih studija (192). Međutim, razvoju značajnih simptoma depresije kod ispitanika, tokom prvih šest mjeseci, značajno su doprinjeli AEL, i to naročito etosuksimid. Prethodno istraživanje koje je upoređivalo efekat etosuksimida, valproata i lamotrigina po simptome depresije, nakon tri mjeseca i godinu dana praćenja, koje je pokazalo povoljan efekat etosuksimida, ističe značaj dodatnog testiranja uticaja etosuksimida na razvoj depresije kod djece sa novodijagnostikovanom epilepsijom (50). Za levetiracetam je poznato da potencijalno indukuje simptome anksioznosti i depresije, emocionalne labilnosti, reverzibilnih simptoma psihoze, poremećaja ponašanja, a posebno među onima koji već imaju predispoziciju za razvoj pomenutih poremećaja (42). Međutim, u jednoj studiji praćenja pokazano je da levetiracetam nema negativan efekat po simptome psihopatologije, a čak je doveo do smanjenja simptoma

depresije (193). Naša studija, u kojoj je uočen klinički značajan negativan efekat levetiracetama po razvoj svih mjerenih internalizujućih simptoma, sugerirše da je moguće očekivati ispoljavanje neželjenih dejstava levetiracetama već u prvih šest mjeseci. Takođe, iako se karbamazepin smatra lijekom koji zbog svoje strukture, slične tricikličnim antidepresivima, ostvaruje povoljan efekat po simptome psihopatologije, u ovoj studiji, tokom prvih šest mjeseci praćenja, poput ostalih AEL imao je negativan uticaj na razvoj simptoma depresije (27). Ipak, ovom studijom pokazan je povoljan uticaj lamotrigina i valproata po simptome OKP nakon šest mjeseci, što ide u prilog ranijim saznanjima o antidepresivnim svojstvima ta dva lijeka. (42)

Iako se anksioznost i depresija opisuju često kod djece sa epilepsijom i ADHD komorbiditetom, u jednoj studiji je pokazano da su se ti poremećaji javljali sličnom učestalošću kao kod djece sa ADHD bez epilepsije (194). U ovoj studiji, što su simptomi anksioznosti bili izraženiji nakon 6 mjeseci, ali ne i simptomi poremećaja u ponašanju, to su i simptomi ADHD bili izraženiji. Nivo ADHD simptoma na početku liječenja je uslovljavavo nivo istih i nakon šest mjeseci. Na osnovu toga, može se zaključiti da simptomi ADHD ili sklonost ka istom na početku liječenja, ali odsustvo poremećaja ponašanja na početku i njihov kasniji razvoj, kao i ispoljena anksioznost, doprinose i ispoljenosti ADHD nakon 6 mjeseci liječenja. Međutim, kao u sličnoj studiji praćenja djece sa novodijagnostikovanom epilepsijom i u našem istraživanju nije nađena veza između simptoma ADHD i ispoljavanja kliničke slike depresije tokom prvih šest mjeseci (68).

I ranije je pokazano da simptomi ADHD na samom početku postavljanja dijagnoze epilepsije doprinose razvijanju kliničke slike ADHD, međutim, saznanje, da se to dešava u prvih šest mjeseci uz uticaj novonastalih simptoma anksioznosti i poremećaja ponašanja je novina i može imati značaj u kliničkoj praksi, obzirom da je u pitanju relativno kratak period, pa, osim traganja za lijekom koji će regulisati napade, morala bi se imati u vidu i pravovremena terapija ADHD (68,195). Takođe, ova studija podržava i prethodna zapažanja da je kod djece sa epilepsijom i ADHD, izraženiji poremećaj pažnje nego hiperaktivnosti u okviru ADHD (196,197), što se novim klasifikacijama može svrstati u druge označene poremećaje, zbog upotrebe drugih određenih psihoaktivnih supstanci, uključujući lijekove (198).

Iako simptomi poremećaja ponašanja nisu bili u značajnoj mjeri prisutni na samom početku liječenja, njihovom razvoju doprinjeli su simptomi ADHD, odnosno, nizak nivo ADHD simptoma na početku liječenja, ali visok nakon šest mjeseci uslovio je nivo ispoljenih poteškoća u ponašanju i nakon šest mjeseci. Takođe, socijalne kompetencije djece opadaju, a hipersenzitivnot i disfornost rastu tokom prvih šest mjeseci. Taj pokazatelj je značajan, jer govori u prilog potencijalnom narušavanju kognitivnih potencijala (100,101,197). Međutim u prvih šest mjeseci ne dolazi do negativnog uticaja poremećaja ponašanja i ADHD na kognicije, pa je to možda period kada se uticaj poremećaja ponašanja na kognicije može prevenirati. Kako je već rečeno, nije viđen ni uticaj simptoma ADHD na verbalne komponente inteligencije, koji se opisuje kod djece sa ADHD (199). Međutim, bilo bi korisno nastaviti pratiti vezu između simptoma ADHD i kognicija, obzirom da je nađeno da djeca sa novodijagnostikovanom epilepsijom nakon dvogodišnjeg praćenja, imaju značajnije poteškoće sa učenjem nego djeca sa epilepsijom ali bez ADHD (68).

Iako je pokazano da je frekvencija napada povezana sa ADHD, u našoj studiji napadi nisu uticali na razvoj simptoma ADHD, i simptomi ADHD su nakon šest mjeseci liječenja bili izraženi uprkos dobroj kontroli napada (200). Nedavno je prezentovano da su ADHD simptomi prisutni i prije prvog epileptičkog napada, na osnovu čega je pretpostavljeno da u srži ADHD

kod djece sa epilepsijom se nalazi upravo proces neuro-hemijskih procesa, funkcionalnih i strukturnih varijacija neuronskih mreža tokom procesa epileptogeneze (113,203). Ranije tvrdnje, da se djeca sa epilepsijom, kao i djeca bez drugih komorbiditeta rađaju sa ADHD, nameću pitanje, da li su djeca sa ADHD u povećanom riziku za razvoj epilepsije, ili se epilepsija i ADHD javljaju nezavisno jedno od drugog (200). Rezultati naše studije se pridružuju ranijim pretpostavkama o udruženosti epilepsije i ADHD, ali naglašavaju uticaj epilepsije na ispoljavanje poremećaja ADHD već nakon šest mjeseci od postavljanja dijagnoze, kao i potrebu za monitoringom djece sa novodijagnostikovanom epilepsijom u pravcu ADHD nakon šest mjeseci od postavljanja dijagnoze, a naročito ukoliko se uočava pojava simptoma anksioznosti i drugih poremećaja ponašanja.

Za pojedine antiepileptike je poznato da imaju psihotropna neželjena dejstva, poput poremećaja ponašanja i pažnje i da na taj način doprinose i pojavi simptoma ADHD. Često na to utiču i politerapija kao i visoke doze pojedinih antiepileptika (103,200). U aktuelnoj studiji, antiepileptička terapija nije imala uticaja na razvoj simptoma ADHD. Međutim, ipak se može govoriti o značajnijem trendu rasta simptoma ADHD kod djece koja su liječena pojedinim antiepilepticima. Pa tako, kod djece koja su bila na terapiji valproatom, karbamazepinom i lamotriginom, dolazi do porasta simptoma ADHD tokom prvih šest mjeseci, ali, taj trend rasta je bio manje izražen u odnosu na djecu koja su bila na terapiji etosuksimidom i levetiracetamom. S druge strane, studija koja je upoređivala uticaj valproata, etosuksimida i lamotrigina na ponašanje djece sa apsansnom epilepsijom, pokazala je da su poremećaji pažnje bili izraženiji kod djece koja su liječena valproatom nego kod djece koja su liječena etosuksimidom (50). Poznato je da kod djece sa novodijagnostikovanom epilepsijom i ADHD, lamotrigin može biti korišćen u liječenju ne samo epileptičkih napada već i simptoma ADHD, kao i da nema negativne efekte po ponašanje (201). U aktuelnoj studiji, iako su simptomi ADHD bili u nekoj mjeri prisutni na početku, lamotrigin nije uticao na njihovo povlačenje, tako da bi bilo korisno nastaviti istraživanje, i vidjeti da li postoji trend rasta simptoma ADHD i kod djece koja su na terapiji lamotriginom, što bi bila novost na naučnoj sceni. Takođe, povoljniji efekti po simptome ADHD se očekuju tokom liječenja karbamazepinom u poređenju sa drugim antiepilepticima (113). U našem istraživanju, karbamazepin je moguće imao negativan uticaj na aspekte ponašanja, mada njegov uticaj nije bio klinički značajan (202). Svakako, bilo bi korisno nastaviti istraživanje i vidjeti da li je trend negativnog uticaja bio prolazan obzirom da je poznato, da nakon dužeg perioda, ipak utiče na poboljšanje u sferi ponašanja (110).

Dosadašnji istraživači su većinom složni kad je u pitanju negativan uticaj levetiracetama na ponašanje. Utiče na razvoj simptoma hiperaktivnosti, agresije i drugih poremećaja (203,204,205). U aktuelnoj studiji pokazano je da, iako levetiracetam, kao i ostali antiepileptici, ne utiče na klinički značajan razvoj simptoma poremećaja ponašanja, djeca koja su bila na terapiji levetiracetamom, imala su značajno izraženije poteškoće u vladanju, ponašanju i pažnji, a uticao je i na slabljenje socijalnih kompetencija, razvoj hipersenzitivnosti, hiperaktivnosti i ADHD, već u prvih šest mjeseci liječenja. Bilo bi korisno vidjeti da li će, u daljem toku liječenja, uticaj levetiracetama postati klinički značajan. Obzirom da kod djece u aktuelnom istraživanju na razvoj simptoma ADHD i poremećaja ponašanja, osim anksioznosti nisu uticali drugi komorbiditeti, uticaj levetiracetama u tom slučaju, bio bi dodatan tas na vagi studijama kojima je pokazano njegovo negativno dejstvo kod djece sa poremećajem ponašanja (204). Svakakako, predlažemo skrining simptoma ponašanja kod djece kod koje se planira započinjanje terapije levetiracetamom, radi daljeg praćenja, i eventualno odabira drugog lijeka kod pacijenata kod kojih postoji klinički evidentan poremećaj ponašanja i ADHD.

Obzrom da se karbamazepin, levetiracetam i lamotrigin mogu koristiti u monoterapiji fokalnih epilepsija, a da se valproat i etosuksimid podjednako preporučuju kao lijek izbora u terapiji apsantne epilepsije, kod djece koja imaju već izražene simptome poremećaja ponašanja i depresije, ukoliko je moguće, bilo bi poželjno dodatno razmisliti o liječenju levetiracetamom i etosuksimidom, a, ukoliko se započne terapija pomenutim antiepilepticima, bio bi potreban monitoring ponašanja i simptoma anksioznosti i depresije na početku liječenja, i nakon prvih šest mjeseci (25). Naravno, obzirom na nedovoljan broj pacijenata u studiji, ni ova preporuka se ne može shvatiti kao smjernica u kliničkom radu, već kao predlog da se uzmu u obzir potencijalna neželjena dejstva levetiracetama po ponašanje, etosuksimida po ponašanje, anksioznost i depresiju, izraženija nego što je to slučaj u terapiji valproatom, karbamazepinom i lamotriginom. U svakom slučaju, ukoliko dođe do pojave simptoma depresije šest mjeseci nakon početka liječenja, nadležni neuropedijatar mora imati u vidu da su tome možda doprinjeli AEL. Ispitivanje i skrining simptoma anksioznosti i depresije su značajni, obzirom da je pokazano da pridruženi psihijatrijski komorbiditeti utiču na loš kvalitet života djece sa epilepsijom (133).

Povezanost AEL i kvaliteta života

Da djeci sa epilepsijom i njihovim roditeljima, samo postavljanje dijagnoze epilepsije mijenja svakodnevicu i utiče na kvalitet života već u prvih šest mjeseci, pokazuju rezultati i ove studije. Anticipacija i zabrinutost oko funkcionisanja sa epilepsijom u budućnosti postoje od samog početka, kada se postavi dijagnoza i započne liječenje. Takođe, djeca sa novodijagnostikovanom epilepsijom, već nakon šest mjeseci imaju veću potrebu da epilepsija ostaje tajna za druge i postoji izraženija potreba da se bude "normalan" u narednom periodu nakon postavljanja dijagnoze, što je i ranije pokazano, i posebno prisutno u područjima koja su ekonomski nerazvijena (131,206). Na ekonomski status društva u kome živimo ne može se uticati, ali edukacijom porodice oboljelih i društva može se napraviti pozitivna promjena (206,207).

Ipak, djeca sa novodijagnostikovanom epilepsijom nemaju, ili u manjoj mjeri imaju narušene odnose sa drugom djecom i ta situacija se održava i tokom prvih šest mjeseci, iako je ranije pokazano da dolazi do narušavanja socijalnih kompetencija. Kako je već rečeno, djeca sa višegodišnjom dijagnozom epilepsije se često povlače iz društvenih situacija, međutim, tokom prvih šest mjeseci praćenja, to nije slučaj, pa možda je ovo period kada je potrebno raditi na prevenciji (123). Takođe, emocionalne poteškoće na početku liječenja su značajno manje prisutne, mada tokom šest mjeseci postaju izraženije, i iako nije pokazan njihov značajan uticaj na izmjenu ponašanja i razvoj simptoma anksioznosti i depresije, vrlo je moguće da bi daljom progresijom doprinjeli očekivanom narušavanju emotivnog i uopšte psihičkog statusa (208).

I ranije studije su pokazale da postoji uzročno posljedičan odnos doživljaja kvaliteta života djece sa epilepsijom i njihovih roditelja (134). Epilepsija je kao hronična bolest nedovoljno poznata u dječjem uzrastu u odnosu na astmu, dijabetes i druge hronične bolesti pa djeca na početku liječenja epilepsije nemaju izražen strah od ponavljanja napada, kao ni strah od neprihvatanja okoline (209). Sama potreba za čestim odlascima kod ljekara, što za posljedicu ima odsustvovanje iz škole i posla, utiče da roditelji doživljavaju kvalitet života djece i cijele porodice narušenim već u toku prve godine od postavljanja dijagnoze (210). Po mišljenju roditelja u ovoj studiji, nivo kvaliteta života povezanog sa epilepsijom na početku liječenja, to jest kako roditelji doživljavaju da dijete funkcioniše sa epilepsijom, doprinosi i doživljaju kvaliteta života djeteta već nakon šest mjeseci lečenja. Suočavanje sa bolešću tokom prvih šest mjeseci, doprinosi i da djeca imaju osjećaj narušenog doživlja kvaliteta života nakon

šest mjeseci liječenja. Iako, u prvih šest mjeseci kvalitet života povezan sa epilepsijom ne dostiže nivo kao kod djece sa horničnom epilepsijom, tokom prvih šest mjeseci, očekivano, opšti kvalitet života djece po mišljenju roditelja, ali i po mišljenju djece značajno opada. Takođe, starija djeca imaju bolji kvaliteta života, kao i ona kod kojih su neželjena dejstva lijekova bila manje izražena.

Nedavnom studijom je pokazano da djeca koja su na terapiji valproatom imaju bolji kvalitet života nego djeca kod koje se sprovodi terapija levetiracetamom i karbamazepinom (142,143). Nekada je sama potreba discipline svakodnevnog uzimanja lijeka opterećenje za dijete, i doprinosi osjećaju različitosti u odnosu na vršnjake, pa se tako može objasniti i efekat valproata i karbamazepina u našoj studiji, na potrebu da epilepsija ostane tajna. U prospektivnoj studiji četvoromjesečnog praćenja, nađeno je da karbamazepin dovodi do deterioracije u kvalitetu života, primarno domena vezanog za emocionalni, interpersonalni status, što je zabilježeno i ovom studijom šestomjesečnog praćenja (143). Iako, valproat i karbamazepin, u našoj studiji, nisu doveli do značajnih neželjenih efekata, oba lijeka su podjednako negativno uticala na kvalitet života nakon šest mjeseci, a posebno na sfere emocionalnog i socijalnog funkcionisanja i osjećaja zabrinutosti, Takođe, i levetiracetam, koji je do sada povezivan sa poboljšanjem u kvalitetu života tokom prva tri mjeseca, u našoj studiji, nakon šest mjeseci od početka liječenja, dovodi do narušavanja kvaliteta života djece sa epilepsijom, pogotovo u domenima socijalnog funkcionisanja, što je i razumljivo, obzirom da je u najvećoj mjeri doprinjeo pojavi agresije i ljutnje, koji su socijalno neprihvatljivi (144,145). Lamotrigin, za koji je ranije pokazano da već nakon četvoromjesečnog perioda liječenja dovodi do poboljšanja u kvalitetu života, u ovoj studiji, iako je bio povezan sa blagim poboljšanjem opšteg kvaliteta života i interspersionalnim i intrapersonalnim domenima, kao i ostali antiepileptici, uticao je na trend pada kvaliteta života povezanog sa epilepsijom nakon šest mjeseci praćenja (146). Iako je etosuksimid u ovoj studiji doprinjeo smanjenju osjećaja potrebe za skrivanjem dijagnoze, značajno je doprinjeo lošijem kvalitetu života. Rezultat nije neočekivan, obzirom da je u najvećoj mjeri ispoljio neželjene reakcije i uticao na pojavu umora, glavobolje, malaksalosti, problema sa koncentracijom, koji jesu njegova potencijalna neželjena dejstva, ali utiču na ometanje svakodnevnog funkcionisanja (47).

Za razliku od do sada pokazanog, kontrola napada u ovoj studiji, koja ipak nije bila potpuna kod skoro polovine ispitanika, nije imala značajnog uticaja na kvalitet života. Takođe, nije pokazan ni značajan uticaj pada u kognitivnom statusu, kao ni pojava simptoma ADHD, anksioznosti i depresije na kvalitet života, ali, obzirom na ranija saznanja, bilo bi potrebno nastaviti ispitivanje i vidjeti u kojoj mjeri promjene u kognitivnom funkcionisanju, ponašanju i psihičkom statusu, utiču na kvalitet života nakon šest mjeseci (131,211).

Sve u svemu, osim neželjenih dejstava antiepileptika, na pad u kvalitetu života djece sa epilepsijom, značajno je uticao i doživljaj opšteg kvaliteta života na samom početku postavljanja dijagnoze. Taj nalaz ističe potrebu za dodatnom socijalnom podrškom djetetu sa epilepsijom i njegovoj porodici Takođe, pokazano je da bavljenje fizičkom aktivnošću u značajnoj mjeri može doprinjeti poboljšanju kvaliteta života djece sa epilepsijom, pa treba bodriti djecu sa epilepsijom da se bave sportom (212).

Ograničenja studije

Ova studija ima nekoliko ograničenja. Kao prvo, ovom studijom su obuhvaćena djeca liječena u jednom od najvećih centara u Srbiji, koja su, iako sukcesivno uključivana u istraživanje, moguće imala ozbiljnije poremećaje ispitivanih domena u odnosu na ostalu djecu

sa novodijagnostikovanom epilepsijom, obzirom da su zbrinjavana na najvišem nivou zdravstvene zaštite. Drugo, analiziran je uticaj AEL koji su primjenjivani u tom centru u periodu istraživanja, zbog čega smo uskraćeni za zaključke o neželjenim efektima drugih antiepileptika, poput topiramata, koji je poznat kao lijek koji značajno utiče na narušavanje kognitivnog statusa. Kao treće, nedostatak kontrolne grupe zdrave djece može dovesti u pitanje nalaz da su pojedini parametri, poput kognitivnog statusa i verbalnog koeficijenta inteligencije, na samom početku liječenja uobičajeno i zaista niži kod djece sa epilepsijom na samom početku liječenja. Složićemo se i da je uzorak djece ipak nedovoljan da bi zaključci o negativnom efektu etosuksimida po kognitivni status, kao i po razvoj simptoma ADHD i anksioznosti i depresije, kao i o uticaju levetiracetama po simptome poremećaja ponašanja i razvoj ADHD, ipak mali da bi se dale jasne kliničke smjernice izbjegavanja navedenih antiepileptika kod djece kod koje se već uočavaju problemi u pomenutim domenama funkcionisanja. Možda bi, takođe, osim strukturisanog dijagnostičkog upitnika za mjerenje kvaliteta života sa epilepsijom bilo korisno napraviti intervju za procjenu simptoma, kao što je to urađeno u jednom od prethodnih istraživanja, i vidjeti sa kakvim se emocionalnim problemima i izazovima djeca i adolescenti zaista suočavaju (213). Takođe, zbog nedovoljnog broja ispitanika nije bilo moguće razvrstati djecu u odnosu na tip epilepsije, što bi bilo potrebno uraditi obzirom da je pokazano da se poremećaji vezani za kognitivni status i simptome psihopatologije vezuju za pojedine epileptičke sindrome (214).

Preporuke

Obzirom da je ovom studijom pokazano da na samom početku liječenja djeca sa epilepsijom mogu imati deficite u kognitivnom funkcionisanju, pogotovo u verbalnim domenama, jedna od preporuka ove studije jeste da se svojoj djeci sa novodijagnostikovanom epilepsijom, neposredno nakon postavljanja dijagnoze, uradi i procjena kognitivnog statusa. Takođe, obzirom da je pokazano da u toku šest mjeseci dolazi do deterioracije u kognitivnom funkcionisanju, savjetuje se da se testiranje ponovi za najmanje šest mjeseci, radi prevencije daljih poremećaja, i dodatne pomoći toj djeci u školi. Potrebno je uraditi i psihološko testiranje, jer je pokazano da u prvih šest mjeseci dolazi do razvoja simptoma anksioznosti, depresije, ADHD i poremećaja ponašanja. To testiranje bi trebalo uraditi i na samom početku liječenja, pa djecu, kod koje se na samom početku uoče simptomi anksioznosti, trebalo bi staviti pod nadzor psihologa, obzirom da je pokazano da prisutni simptomi anksioznosti na samom početku liječenja utiču na značajnu pojavu simptoma i anksioznosti i depresije tokom šestomjesečnog praćenja. Takođe, ukoliko se kod djece nakon šest mjeseci uoči značajan razvoj simptoma anksioznosti, potrebno je uraditi testiranje i na ADHD, i uključiti dječjeg psihijatra u liječenje. Ukoliko se za šest mjeseci uoči značajan porast simptoma depresije, potrebno je uzeti u obzir i neželjena dejstva AEL kao potencijalne uzročnike. Isto je potrebno imati u vidu ukoliko se nakon prvih šest mjeseci liječenja uoči značajan pad u kvalitetu života djeteta sa epilepsijom. Testiranje kvaliteta života je potrebno uraditi i na samom početku testiranja, pogotovo procjenu od strane roditelja, jer je pokazano da njihov doživljaj kvaliteta života djeteta, utiče i na doživljaj kvaliteta života samog djeteta nakon šest mjeseci, pa bi se, dodatnom podrškom porodici djeteta sa epilepsijom, moglo možda spriječiti dalje narušavanje kvaliteta života djeteta sa epilepsijom.

Sve u svemu, glavna poruka ovog istraživanja je da testiranje kognitivnog i psihičkog statusa, poremećaja ponašanja kao i kvaliteta života djeteta sa novodijagnostikovanom epilepsijom treba biti rutina u praksi, uz preporuku daljeg praćenja pomenutih domena unutar šest mjeseci od početka liječenja AEL. Takođe, osim traganja za idealnim AEL koji će dovesti do potpune kontrole napada, potrebno je imati u vidu da neki AEL, u većoj mjeri nego ostali,

utiču na kognitivni i psihički status, ponašanje i kvalitet života djece sa epilepsijom, pa ako se na samom početku uoče deficiti u pomenutim domenima, pored tipa napada i epilepsije, i taj faktor bi trebao imati ulogu u izboru AEL. Imajući to u vidu, ova studija ističe značaj sličnih istraživanja koje će podrazumijevati veći broj djece i duže praćenje, jer neki AEL su pokazali trend uticaja na ispitivane domene, pa, bilo bi korisno vidjeti da li taj trend postoji i tokom dužeg vremenskog perioda, što bi, za razliku od ove studije, moglo dati preciznije preporuke vezano za izbor AEL u odnosu na kognitivni i psihički status, ponašanje i kvalitet života djece sa epilepsijom. Svakako, liječenje djeteta koje, iako nema pridružene komorbiditete na samom početku postavljanja dijagnoze epilepsije, je zahtjevno, i podrazumjeva multidisciplinarni pristup, praćenje od strane psihologa i dječjeg psihijatra, uz dodatnu socijalnu podršku.

6. ZAKLJUČCI

Ovo je prva studija šestomjesečnog praćenja djece sa novodijagnostikovanom epilepsijom u Srbiji, koja je objedinila varijable kognitivnog statusa, internalizujućih i eksternalizujućih simptoma i kvaliteta života, kao i uticaja AEL, uz razmatranje uticaja kontrole napada i međusobnog odnosa pomenutih varijabli.

Predstavljenim istraživanjem može se zaključiti da djeca sa epilepsijom na početku liječenja, odnosno prije uvođenja AEL, već imaju određene kognitivne poteškoće, prvenstveno u domenu verbalnog razumjevanja, ali i sa pažnjom i koncentracijom.

Tokom prvih šest mjeseci, postoji deterioracija u kognitivnom statusu, prvenstveno u domenima neverbalne inteligencije, a razvijaju se i značajni anksiozni, depresivni, simptomi

ADHD i poremećaja ponašanja. S druge strane, kvalitet života povezan sa epilepsijom nije narušen u prvih šest mjeseci od započinjanja liječenja, mada dolazi do pada u opštem kvalitetu života

Evidentno je da tokom prvih šest mjeseci od započinjenja liječenja AEL postoji povezanost u ispoljavanju simptoma psihijatrijskih poremećaja, prvenstveno anksioznih i depresivnih, ali i poremećaja ponašanja i ADHD. Neželjeni efekti AEL su u značajnoj mjeri povezani sa ispoljavanjem depresivnih simptoma i doprinose snižavaju kvaliteta života tokom vremena šestomjesečnog praćenja, a uticali su i na ostale ispitivane domene, mada ne u značajnoj mjeri, pa se hipoteze ove studije, koje se odnose na uticaj AEL na opšte kliničko stanje, ponašanje, psihički i kognitivni status i kvalitet života djece sa epilepsijom tokom prvih šest mjeseci od započinjanja liječenja, mogu djelimično prihvatiti.

U konačnom, djeca liječena pojedinim AEL, i to etosuksimidom, su imala značajno ispoljene negativne promjene u ispitivanim domenima, pa se hipoteza da neki antiepileptici mogu, u većoj mjeri nego ostali, uticati na pojavu psihičkih i kognitivnih poremećaja, promjenu u ponašanju i kvaliteta života kod djeteta sa novodijagnostikovom epilepsijom u toku prvih šest mjeseci liječenja, može prihvatiti.

LITERATURA

1. Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., Engel, J., Jr, Forsgren, L., French, J. A., Glynn, M., Hesdorffer, D. C., Lee, B. I., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Perucca, E., Scheffer, I. E., Tomson, T., Watanabe, M., & Wiebe, S. (2014). ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4), 475–482.
2. Sarmast, S. T., Abdullahi, A. M., & Jahan, N. (2020). Current Classification of Seizures and Epilepsies: Scope, Limitations and Recommendations for Future Action. *Cureus*, 12(9), e10549.
3. Fisher, R. S., van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., & Engel, J., Jr (2005). Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International

- League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 46(4), 470–472.
4. Fisher, R. S., Cross, J. H., French, J. A., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., Lagae, L., Moshé, S. L., Peltola, J., Roulet Perez, E., Scheffer, I. E., & Zuberi, S. M. (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 522–530.
 5. Biraben, A., Taussig, D., Thomas, P., Even, C., Vignal, J. P., Scarabin, J. M., & Chauvel, P. (2001). Fear as the main feature of epileptic seizures. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 70(2), 186–191.
 6. Falco-Walter, J. J., Scheffer, I. E., & Fisher, R. S. (2018). The new definition and classification of seizures and epilepsy. *Epilepsy research*, 139, 73–79.
 7. Park, J. T., Shahid, A. M., & Jammoul, A. (2015). Common pediatric epilepsy syndromes. *Pediatric annals*, 44(2), e30–e35.
 8. Pack A. M. (2019). Epilepsy Overview and Revised Classification of Seizures and Epilepsies. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 25(2), 306–321.
 9. Katyayan, A., & Diaz-Medina, G. (2021). Epilepsy: Epileptic Syndromes and Treatment. *Neurologic clinics*, 39(3), 779–795.
 10. Aaberg, K. M., Gunnes, N., Bakken, I. J., Lund Søråas, C., Berntsen, A., Magnus, P., Lossius, M. I., Stoltenberg, C., Chin, R., & Surén, P. (2017). Incidence and Prevalence of Childhood Epilepsy: A Nationwide Cohort Study. *Pediatrics*, 139(5), e20163908.
 11. Bastos, F., & Cross, J. H. (2020). Epilepsy. *Handbook of clinical neurology*, 174, 137–158.
 12. Beghi, E., & Hesdorffer, D. (2014). Prevalence of epilepsy--an unknown quantity. *Epilepsia*, 55(7), 963–967.
 13. Espinosa-Jovel, C., Toledano, R., Aledo-Serrano, Á., García-Morales, I., & Gil-Nagel, A. (2018). Epidemiological profile of epilepsy in low-income populations. *Seizure*, 56, 67–72.
 14. Camfield, P., & Camfield, C. (2015). Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic disorders: international epilepsy journal with videotape*, 17(2), 117–123.
 15. Guekht, A., Brodie, M., Secco, M., Li, S., Volkens, N., & Wiebe, S. (2021). The road to a World Health Organization global action plan on epilepsy and other neurological disorders. *Epilepsia*, 62(5), 1057–1063.
 16. Minardi, C., Minacapelli, R., Valastro, P., Vasile, F., Pitino, S., Pavone, P., Astuto, M., & Murabito, P. (2019). Epilepsy in Children: From Diagnosis to Treatment with Focus on Emergency. *Journal of clinical medicine*, 8(1), 39.
 17. Ekinci, O., Titus, J. B., Rodopman, A. A., Berkem, M., & Trevathan, E. (2009). Depression and anxiety in children and adolescents with epilepsy: prevalence, risk factors, and treatment. *Epilepsy & behavior : E&B*, 14(1), 8–18.
 18. Dichter M. A. (2009). Emerging concepts in the pathogenesis of epilepsy and epileptogenesis. *Archives of neurology*, 66(4), 443–447.
 19. Pitkänen, A., Lukasiuk, K., Dudek, F. E., & Staley, K. J. (2015). Epileptogenesis. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 5(10), a022822.
 20. Noachtar, S., & Rémi, J. (2009). The role of EEG in epilepsy: a critical review. *Epilepsy & behavior : E&B*, 15(1), 22–33.
 21. Gentiletti, D., Suffczynski, P., Gnatkovsky, V., & de Curtis, M. (2017). Changes of Ionic Concentrations During Seizure Transitions - A Modeling Study. *International journal of neural systems*, 27(4), 1750004.

22. Martinović Ž. (2015) Lečenje epilepsija. „*Velerta*“ Beograd, 7:692
23. Pitkänen, A., & Lukasiuk, K. (2011). Mechanisms of epileptogenesis and potential treatment targets. *The Lancet. Neurology*, 10(2), 173–186.
24. Di Maio R. (2014). Neuronal mechanisms of epileptogenesis. *Frontiers in cellular neuroscience*, 8, 29.
25. Hakami T. (2021). Efficacy and tolerability of antiseizure drugs. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 14, 17562864211037430.
26. Rahman, M., & Nguyen, H. (2021). Valproic Acid. In *StatPearls*. StatPearls Publishing
27. Piedad, J., Rickards, H., Besag, F. M., & Cavanna, A. E. (2012). Beneficial and adverse psychotropic effects of antiepileptic drugs in patients with epilepsy: a summary of prevalence, underlying mechanisms and data limitations. *CNS drugs*, 26(4), 319–335.
28. Biton, V., Mirza, W., Montouris, G., Vuong, A., Hammer, A. E., & Barrett, P. S. (2001). Weight change associated with valproate and lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy. *Neurology*, 56(2), 172–177.
29. Berg, I., Butler, A., Ellis, M., & Foster, J. (1993). Psychiatric aspects of epilepsy in childhood treated with carbamazepine, phenytoin or sodium valproate: a random trial. *Developmental medicine and child neurology*, 35(2), 149–157.
30. Egunsola, O., Choonara, I., & Sammons, H. M. (2016). Safety of Levetiracetam in Paediatrics: A Systematic Review. *PloS one*, 11(3), e0149686.
31. White, H. S., Smith, M. D., & Wilcox, K. S. (2007). Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *International review of neurobiology*, 81, 85–110.
32. Hansen, C. C., Ljung, H., Brodtkorb, E., & Reimers, A. (2018). Mechanisms Underlying Aggressive Behavior Induced by Antiepileptic Drugs: Focus on Topiramate, Levetiracetam, and Perampanel. *Behavioural neurology*, 2018, 2064027.
33. Moavero, R., Pisani, L. R., Pisani, F., & Curatolo, P. (2018). Safety and tolerability profile of new antiepileptic drug treatment in children with epilepsy. *Expert opinion on drug safety*, 17(10), 1015–1028.
34. Della Marca, G., Vollono, C., Mariotti, P., Mazza, M., Mennuni, G. F., Tonali, P., & Mazza, S. (2006). Levetiracetam can be effective in the treatment of restless legs syndrome with periodic limb movements in sleep: report of two cases. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 77(4), 566–567.
35. Tolou-Ghamari, Z., Zare, M., Habibabadi, J. M., & Najafi, M. R. (2013). A quick review of carbamazepine pharmacokinetics in epilepsy from 1953 to 2012. *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 18(Suppl 1), S81–S85
36. Brodie, M. J., Barry, S. J., Bamagous, G. A., Norrie, J. D., & Kwan, P. (2012). Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*, 78(20), 1548–1554.
37. Pulliainen, V., & Jokelainen, M. (1995). Comparing the cognitive effects of phenytoin and carbamazepine in long-term monotherapy: a two-year follow-up. *Epilepsia*, 36(12), 1195–1202.
38. Mula, M., & Monaco, F. (2009). Antiepileptic drugs and psychopathology of epilepsy: an update. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape*, 11(1), 1–9.
39. Betchel, N. T., Fariba, K. A., & Saadabadi, A. (2022). Lamotrigine. In *StatPearls*. StatPearls Publishing
40. Ketter, T. A., Manji, H. K., & Post, R. M. (2003). Potential mechanisms of action of lamotrigine in the treatment of bipolar disorders. *Journal of clinical psychopharmacology*, 23(5), 484–495.

41. Edwards, K. R., Sackellares, J. C., Vuong, A., Hammer, A. E., & Barrett, P. S. (2001). Lamotrigine Monotherapy Improves Depressive Symptoms in Epilepsy: A Double-Blind Comparison with Valproate. *Epilepsy & behavior : E&B*, 2(1), 28–36.
42. Ettinger, A. B., Kustra, R. P., & Hammer, A. E. (2007). Effect of lamotrigine on depressive symptoms in adult patients with epilepsy. *Epilepsy & behavior : E&B*, 10(1), 148–154.
43. Cramer, J. A., Hammer, A. E., & Kustra, R. P. (2004). Improved mood states with lamotrigine in patients with epilepsy. *Epilepsy & behavior : E&B*, 5(5), 702–707.
44. Kwan, P., & Brodie, M. J. (2001). Effectiveness of first antiepileptic drug. *Epilepsia*, 42(10), 1255–1260.
45. Gilliam, F. G., Fessler, A. J., Baker, G., Vahle, V., Carter, J., & Attarian, H. (2004). Systematic screening allows reduction of adverse antiepileptic drug effects: a randomized trial. *Neurology*, 62(1), 23–27.
46. Fariba, K. A., & Saadabadi, A. (2021). Topiramate. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
47. Hanrahan, B., & Carson, R. P. (2021). Ethosuximide. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
48. Capovilla, G., Beccaria, F., Veggiotti, P., Rubboli, G., Meletti, S., & Tassinari, C. A. (1999). Ethosuximide is effective in the treatment of epileptic negative myoclonus in childhood partial epilepsy. *Journal of child neurology*, 14(6), 395–400.
49. IJff, D. M., van Veenendaal, T. M., Debeij-van Hall, M. H., Jansen, J. F., de Louw, A. J., Majoie, M. H., & Aldenkamp, A. P. (2016). The Cognitive Profile of Ethosuximide in Children. *Paediatric drugs*, 18(5), 379–385.
50. Glauser, T. A., Cnaan, A., Shinnar, S., Hirtz, D. G., Dlugos, D., Masur, D., Clark, P. O., Adamson, P. C., & Childhood Absence Epilepsy Study Team (2013). Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: initial monotherapy outcomes at 12 months. *Epilepsia*, 54(1), 141–155.
51. Chaix, Y., Laguitton, V., Lauwers-Cancès, V., Daquin, G., Cancès, C., Démonet, J. F., & Villeneuve, N. (2006). Reading abilities and cognitive functions of children with epilepsy: influence of epileptic syndrome. *Brain & development*, 28(2), 122–130.
52. Fastenau, P. S., Shen, J., Dunn, D. W., Perkins, S. M., Hermann, B. P., & Austin, J. K. (2004). Neuropsychological predictors of academic underachievement in pediatric epilepsy: moderating roles of demographic, seizure, and psychosocial variables. *Epilepsia*, 45(10), 1261–1272.
53. Berg, A. T., Langfitt, J. T., Testa, F. M., Levy, S. R., DiMario, F., Westerveld, M., & Kulas, J. (2008). Global cognitive function in children with epilepsy: a community-based study. *Epilepsia*, 49(4), 608–614.
54. Oostrom, K. J., Smeets-Schouten, A., Kruitwagen, C. L., Peters, A. C., Jennekens-Schinkel, A., & Dutch Study Group of Epilepsy in Childhood (2003). Not only a matter of epilepsy: early problems of cognition and behavior in children with "epilepsy only"--a prospective, longitudinal, controlled study starting at diagnosis. *Pediatrics*, 112(6 Pt 1), 1338–1344.
55. Henkin, Y., Sadeh, M., Kivity, S., Shabtai, E., Kishon-Rabin, L., & Gadoth, N. (2005). Cognitive function in idiopathic generalized epilepsy of childhood. *Developmental medicine and child neurology*, 47(2), 126–132.
56. Wo, S. W., Ong, L. C., Low, W. Y., & Lai, P. (2017). The impact of epilepsy on academic achievement in children with normal intelligence and without major comorbidities: A systematic review. *Epilepsy research*, 136, 35–45.

57. Bailet, L. L., & Turk, W. R. (2000). The impact of childhood epilepsy on neurocognitive and behavioral performance: a prospective longitudinal study. *Epilepsia*, *41*(4), 426–431.
58. Hirsch, E., Schmitz, B., & Carreño, M. (2003). Epilepsy, antiepileptic drugs (AEDs) and cognition. *Acta neurologica Scandinavica. Supplementum*, *180*, 23–32.
59. Høie, B., Mykletun, A., Sommerfelt, K., Bjørnaes, H., Skeidsvoll, H., & Waaler, P. E. (2005). Seizure-related factors and non-verbal intelligence in children with epilepsy. A population-based study from Western Norway. *Seizure*, *14*(4), 223–231.
60. Smith, M. L., Elliott, I. M., & Lach, L. (2002). Cognitive skills in children with intractable epilepsy: comparison of surgical and nonsurgical candidates. *Epilepsia*, *43*(6), 631–637.
61. Sepeta, L. N., Casaletto, K. B., Terwilliger, V., Facella-Ervolini, J., Sady, M., Mayo, J., Gaillard, W. D., & Berl, M. M. (2017). The role of executive functioning in memory performance in pediatric focal epilepsy. *Epilepsia*, *58*(2), 300–310.
62. Bhise, V. V., Burack, G. D., & Mandelbaum, D. E. (2010). Baseline cognition, behavior, and motor skills in children with new-onset, idiopathic epilepsy. *Developmental medicine and child neurology*, *52*(1), 22–26.
63. Pascalicchio, T. F., de Araujo Filho, G. M., da Silva Noffs, M. H., Lin, K., Caboclo, L. O., Vidal-Dourado, M., Ferreira Guilhoto, L. M., & Yacubian, E. M. (2007). Neuropsychological profile of patients with juvenile myoclonic epilepsy: a controlled study of 50 patients. *Epilepsy & behavior : E&B*, *10*(2), 263–267.
64. You S. J. (2012). Cognitive function of idiopathic childhood epilepsy. *Korean journal of pediatrics*, *55*(5), 159–163.
65. MacAllister, W. S., Maiman, M., Vasserman, M., Fay-McClymont, T., Brooks, B. L., & Sherman, E. (2019). The WISC-V in children and adolescents with epilepsy. *Child neuropsychology : a journal on normal and abnormal development in childhood and adolescence*, *25*(7), 992–1002.
66. Jovanović, V. (2010) Neuropsihološke funkcije koje meri Vesklerov test inteligencije. *Psihijat.dan*; 42:107-126
67. Rathouz, P. J., Zhao, Q., Jones, J. E., Jackson, D. C., Hsu, D. A., Stafstrom, C. E., Seidenberg, M., & Hermann, B. P. (2014). Cognitive development in children with new onset epilepsy. *Developmental medicine and child neurology*, *56*(7), 635–641.
68. Hermann, B., Seidenberg, M., & Jones, J. (2008). The neurobehavioural comorbidities of epilepsy: can a natural history be developed?. *The Lancet. Neurology*, *7*(2), 151–160.
69. Fastenau, P. S., Johnson, C. S., Perkins, S. M., Byars, A. W., deGrauw, T. J., Austin, J. K., & Dunn, D. W. (2009). Neuropsychological status at seizure onset in children: risk factors for early cognitive deficits. *Neurology*, *73*(7), 526–534.
70. Ramos, A. A., Hamdan, A. C., & Machado, L. (2020). A meta-analysis on verbal working memory in children and adolescents with ADHD. *The Clinical neuropsychologist*, *34*(5), 873–898.
71. Braun K. P. (2017). Preventing cognitive impairment in children with epilepsy. *Current opinion in neurology*, *30*(2), 140–147.
72. Caplan, R., Siddarth, P., Stahl, L., Lanphier, E., Vona, P., Gurbani, S., Koh, S., Sankar, R., & Shields, W. D. (2008). Childhood absence epilepsy: behavioral, cognitive, and linguistic comorbidities. *Epilepsia*, *49*(11), 1838–1846.
73. Berg, A. T., Zelko, F. A., Levy, S. R., & Testa, F. M. (2012). Age at onset of epilepsy, pharmacoresistance, and cognitive outcomes: a prospective cohort study. *Neurology*, *79*(13), 1384–1391.

74. Sogawa, Y., Masur, D., O'Dell, C., Moshe, S. L., & Shinnar, S. (2010). Cognitive outcomes in children who present with a first unprovoked seizure. *Epilepsia*, *51*(12), 2432–2439.
75. Meador K.J., Loring D.W., Hulihan J.F., Kamin M., Karim R. (2003) Differential cognitive and behavioural effects of topiramate and valproate. *Neurology* *60*: 1483–1488.
76. Eddy, C. M., Rickards, H. E., & Cavanna, A. E. (2011). The cognitive impact of antiepileptic drugs. *Therapeutic advances in neurological disorders*, *4*(6), 385–407.
77. Gomer, B., Wagner, K., Frings, L., Saar, J., Carius, A., Härle, M., Steinhoff, B. J., & Schulze-Bonhage, A. (2007). The influence of antiepileptic drugs on cognition: a comparison of levetiracetam with topiramate. *Epilepsy & behavior : E&B*, *10*(3), 486–494.
78. Doo, J. W., Kim, S. C., & Kim, S. J. (2018). Influence of valproate on language functions in children with epilepsy. *Epilepsy & behavior: E&B*, *78*, 68–72.
79. López-Góngora, M., Martínez-Domeño, A., García, C., & Escartín, A. (2008). Effect of levetiracetam on cognitive functions and quality of life: a one-year follow-up study. *Epileptic disorders: international epilepsy journal with videotape*, *10*(4), 297–305.
80. Helmstaedter, C., & Witt, J. A. (2017). Epilepsy and cognition - A bidirectional relationship? *Seizure*, *49*, 83–89.
81. Brodbeck, V., Jansen, V., Fietzek, U., Muehe, C., Weber, G., & Heinen, F. (2006). Long-term profile of lamotrigine in 119 children with epilepsy. *European journal of paediatric neurology: EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*, *10*(3), 135–141.
82. Pressler, R. M., Binnie, C. D., Coleshill, S. G., Chorley, G. A., & Robinson, R. O. (2006). Effect of lamotrigine on cognition in children with epilepsy. *Neurology*, *66*(10), 1495–1499.
83. Jacobsen, H., Moe, V., Ivarsson, T., Wentzel-Larsen, T., & Smith, L. (2013). Cognitive development and social-emotional functioning in young foster children: a follow-up study from 2 to 3 years of age. *Child psychiatry and human development*, *44*(5), 666–677. <https://doi.org/10.1007/s10578-013-0360-3>
84. Berg A. T. (2011). Epilepsy, cognition, and behavior: The clinical picture. *Epilepsia*, *52 Suppl 1*(Suppl 1), 7–12.
85. Dagar, A., & Falcone, T. (2020). Psychiatric Comorbidities in Pediatric Epilepsy. *Current psychiatry reports*, *22*(12), 77.
86. Høie, B., Sommerfelt, K., Waaler, P. E., Alsaker, F. D., Skeidsvoll, H., & Mykletun, A. (2006). Psychosocial problems and seizure-related factors in children with epilepsy. *Developmental medicine and child neurology*, *48*(3), 213–219.
87. Shamsaei, F., Cheraghi, F., & Zamani, G. (2016). Comparing Mental Health of School-Age Children with and without Epilepsy. *Iranian journal of child neurology*, *10*(3), 35–41.
88. Dunn, D. W., Besag, F., Caplan, R., Aldenkamp, A., Gobbi, G., & Sillanpää, M. (2016). Psychiatric and Behavioural Disorders in Children with Epilepsy (ILAE Task Force Report): Anxiety, depression and childhood epilepsy. *Epileptic disorders: international epilepsy journal with videotape*, Advance online publication.
89. Vazquez, B., & Devinsky, O. (2003). Epilepsy and anxiety. *Epilepsy & behavior : E&B*, *4 Suppl 4*, S20–S25.
90. Oguz, A., Kurul, S., & Dirik, E. (2002). Relationship of epilepsy-related factors to anxiety and depression scores in epileptic children. *Journal of child neurology*, *17*(1), 37–40.

91. Salayev, K. A., Sanne, B., & Salayev, R. (2017). Psychiatric and Behavioural Problems in Children and Adolescents with Epilepsy. *East Asian archives of psychiatry : official journal of the Hong Kong College of Psychiatrists = Dong Ya jing shen ke xue zhi : Xianggang jing shen ke yi xue yuan qi kan*, 27(3), 106–114.
92. Piccirilli, M., D'Alessandro, P., Sciarra, T., Cantoni, C., Dioguardi, M. S., Giuglietti, M., Ibba, A., & Tiacci, C. (1994). Attention problems in epilepsy: possible significance of the epileptogenic focus. *Epilepsia*, 35(5), 1091–1096.
93. Jones, J. E., Blocher, J. B., Jackson, D. C., Sung, C., & Fujikawa, M. (2014). Social anxiety and self-concept in children with epilepsy: a pilot intervention study. *Seizure*, 23(9), 780–785.
94. Chen, B., Detyniecki, K., Choi, H., Hirsch, L., Katz, A., Legge, A., Wong, R., Jiang, A., Buchsbaum, R., & Farooque, P. (2017). Psychiatric and behavioral side effects of anti-epileptic drugs in adolescents and children with epilepsy. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*, 21(3), 441–449.
95. Brodie, M. J., Besag, F., Ettinger, A. B., Mula, M., Gobbi, G., Comai, S., Aldenkamp, A. P., & Steinhoff, B. J. (2016). Epilepsy, Antiepileptic Drugs, and Aggression: An Evidence-Based Review. *Pharmacological reviews*, 68(3), 563–602.
<https://doi.org/10.1124/pr.115.012021>
96. Carney, P. W., & Jackson, G. D. (2014). Insights into the mechanisms of absence seizure generation provided by EEG with functional MRI. *Frontiers in neurology*, 5, 162. <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00162>
97. Baykan, B., & Wolf, P. (2017). Juvenile myoclonic epilepsy as a spectrum disorder: A focused review. *Seizure*, 49, 36–41.
98. Austin, J.K., Perkins, S.M., Johnson, C.S., Fastenau, P.S., Byars, A.W., deGrauw, T.J., et al., 2011. Behavior problems in children at time of first recognized seizure and changes over the following 3 years. *Epilepsy Behav.* 21 (4), 373–381.
99. Reilly, C., Atkinson, P., Das, K. B., Chin, R. F., Aylett, S. E., Burch, V., Gillberg, C., Scott, R. C., & Neville, B. G. (2014). Academic achievement in school-aged children with active epilepsy: a population-based study. *Epilepsia*, 55(12), 1910–1917.
100. Caplan, R., Siddarth, P., Gurbani, S., Hanson, R., Sankar, R., & Shields, W. D. (2005). Depression and anxiety disorders in pediatric epilepsy. *Epilepsia*, 46(5), 720–730.
101. Rantanen, K., Eriksson, K., & Nieminen, P. (2012). Social competence in children with epilepsy-a review. *Epilepsy & behavior : E&B*, 24(3), 295–303.
102. Dunn, D. W. (2003). Neuropsychiatric aspects of epilepsy in children. *Epilepsy & Behavior*, 4(2), 101–106.
103. Verrotti, A., Moavero, R., Panzarino, G., Di Paolantonio, C., Rizzo, R., & Curatolo, P. (2018). The Challenge of Pharmacotherapy in Children and Adolescents with Epilepsy-ADHD Comorbidity. *Clinical drug investigation*, 38(1), 1–8.
104. Martinhago, F., Lavagnino, N. J., Folguera, G., & Caponi, S. (2019). Risk factors and genetic bases: the case of attention deficit hyperactivity disorder. Factores de riesgo y bases genéticas: el caso del trastorno por déficit de atención e hiperactividad. *Salud colectiva*, 15, e1952.
105. Seidman, L. J., Valera, E. M., & Makris, N. (2005). Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*, 57(11), 1263–1272.
106. Tian, Y., Dong, B., Ma, J., Zhou, S., Wang, K., 2010. Attention networks in children with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Behav.* 19, 513–517.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.07.003>

107. Anderson, M., Egunsola, O., Cherrill, J., Millward, C., Fakis, A., & Choonara, I. (2015). A prospective study of adverse drug reactions to antiepileptic drugs in children. *BMJ open*, *5*(6), e008298.
108. Opp, J., Tuxhorn, I., May, T., Kluger, G., Wiemer-Kruel, A., Kurlemann, G., Gross-Selbeck, G., Rating, D., Brandl, U., Bettendorf, U., Härtel, C., & Korn-Merker, E. (2005). Levetiracetam in children with refractory epilepsy: a multicenter open label study in Germany. *Seizure*, *14*(7), 476–484.
109. Stores, G., Williams, P. L., Styles, E., & Zaiwalla, Z. (1992). Psychological effects of sodium valproate and carbamazepine in epilepsy. *Archives of disease in childhood*, *67*(11), 1330–1337.
110. Mandelbaum, D. E., Burack, G. D., & Bhise, V. V. (2009). Impact of antiepileptic drugs on cognition, behavior, and motor skills in children with new-onset, idiopathic epilepsy. *Epilepsy & behavior: E&B*, *16*(2), 341–344.
111. Austin, J. K., & Caplan, R. (2007). Behavioral and psychiatric comorbidities in pediatric epilepsy: toward an integrative model. *Epilepsia*, *48*(9), 1639–1651.
112. Kaushik, S., Chopra, D., Sharma, S., & Aneja, S. (2019). Adverse Drug Reactions of Anti-Epileptic Drugs in Children with Epilepsy: A Cross-Sectional Study. *Current drug safety*, *14*(3), 217–224.
113. Austin, J. K., Harezlak, J., Dunn, D. W., Huster, G. A., Rose, D. F., & Ambrosius, W. T. (2001). Behavior problems in children before first recognized seizures. *Pediatrics*, *107*(1), 115–122.
114. Piccinelli, P., Beghi, E., Borgatti, R., Ferri, M., Giordano, L., Romeo, A., et al., 2010. Neuropsychological and behavioural aspects in children and adolescents with idiopathic epilepsy at diagnosis and after 12 months of treatment. *Seizure* *19* (9), 540–546.
115. Bilgiç, A., Işık, Ü., Sivri Çolak, R., Derin, H., & Çaksen, H. (2018). Psychiatric symptoms and health-related quality of life in children with epilepsy and their mothers. *Epilepsy & behavior : E&B*, *80*, 114–121.
116. Vazquez, B., & Devinsky, O. (2003). Epilepsy and anxiety. *Epilepsy & behavior : E&B*, *4 Suppl 4*, S20–S25.
117. Verrotti, A., Cicconetti, A., Scorrano, B., De Berardis, D., Cotellessa, C., Chiarelli, F., & Ferro, F. M. (2008). Epilepsy and suicide: pathogenesis, risk factors, and prevention. *Neuropsychiatric disease and treatment*, *4*(2), 365–370.
118. Thome-Souza, S., Kuczynski, E., Assumpção, F., Jr, Rzezak, P., Fuentes, D., Fiore, L., & Valente, K. D. (2004). Which factors may play a pivotal role on determining the type of psychiatric disorder in children and adolescents with epilepsy? *Epilepsy & behavior : E&B*, *5*(6), 988–994.
119. Williams, J., Steel, C., Sharp, G. B., DelosReyes, E., Phillips, T., Bates, S., Lange, B., & Griebel, M. L. (2003). Anxiety in children with epilepsy. *Epilepsy & behavior: E&B*, *4*(6), 729–732.
120. Ettinger, A. B., Weisbrot, D. M., Nolan, E. E., Gadow, K. D., Vitale, S. A., Andriola, M. R., Lenn, N. J., Novak, G. P., & Hermann, B. P. (1998). Symptoms of depression and anxiety in pediatric epilepsy patients. *Epilepsia*, *39*(6), 595–599.
121. Momeni, M., Ghanbari, A., Bidabadi, E., & Yousefzadeh-Chabok, S. (2015). Health-Related Quality of Life and Related Factors in Children and Adolescents With Epilepsy in Iran. *The Journal of neuroscience nursing : journal of the American Association of Neuroscience Nurses*, *47*(6), 340–345.
122. Rodenburg, R., Stams, G. J., Meijer, A. M., Aldenkamp, A. P., & Deković, M. (2005). Psychopathology in children with epilepsy: a meta-analysis. *Journal of pediatric psychology*, *30*(6), 453–468.

123. Elger, C. E., & Hoppe, C. (2011). What is Depression in Epilepsy?. *Frontiers in neurology*, 2, 79.
124. Roeder, R., Roeder, K., Asano, E., & Chugani, H. T. (2009). Depression and mental health help-seeking behaviors in a predominantly African American population of children and adolescents with epilepsy. *Epilepsia*, 50(8), 1943–1952.
125. Nadkarni, S., & Devinsky, O. (2005). Psychotropic effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy currents*, 5(5), 176–181.
126. Kalinin V. V. (2007). Suicidality and antiepileptic drugs: is there a link? *Drug safety*, 30(2), 123–142.
127. Loring, D. W., & Meador, K. J. (2004). Cognitive side effects of antiepileptic drugs in children. *Neurology*, 62(6), 872–877.
128. Caplan R. (2012). Psychopathology in pediatric epilepsy: role of antiepileptic drugs. *Frontiers in neurology*, 3, 163.
129. Čanković, S. (2011). Kvalitet života - teorijski pristup. *Zdravstvena zaštita*, 40(5), 1-6.
130. Jacoby, A., & Austin, J. K. (2007). Social stigma for adults and children with epilepsy. *Epilepsia*, 48 Suppl 9, 6–9.
131. Nadkarni J, Jain A, Dwivedi R. Quality of life in children with epilepsy. *Ann Indian Acad Neurol*. 2011;14(4):279-282.
132. Rozensztrauch, A., & Kołtuniuk, A. (2022). The Quality of Life of Children with Epilepsy and the Impact of the Disease on the Family Functioning. *International journal of environmental research and public health*, 19(4), 2277.
133. Stevanovic, D., Tepavcevic, D.K., Jovic-Jakubi, B., Jovanovic, M., Pekmezovic, T., Lakic, A., et al., 2009. Health-related quality of life measure for children with epilepsy (CHEQOL-25): preliminary data for the Serbian version. *Epilepsy Behav.* 16 (4), 599–602.
134. Chiang, K. L., Kuo, F. C., Lee, J. Y., & Huang, C. Y. (2018). Association of epilepsy and asthma: a population-based retrospective cohort study. *PeerJ*, 6, e4792.
135. Fayed, N., Davis, A. M., Streiner, D. L., Rosenbaum, P. L., Cunningham, C. E., Lach, L. M., Boyle, M. H., Ronen, G. M., & QUALITÉ Study Group (2015). Children's perspective of quality of life in epilepsy. *Neurology*, 84(18), 1830–1837.
136. Hussain, S. R., Orwa, J., Sokhi, D. S., Kathomi, C. M., Dossajee, H., Miyanji, O., Ngugi, A., & Samia, P. (2020). Determining the quality of life of children living with epilepsy in Kenya-A cross-sectional study using the CHEQOL-25 tool. *Seizure*, 76, 100–104.
137. Aronu, A. E., Uwaezuoke, N., Chinawa, J. M., Bisi-Onyemaechi, A., & Ojinnaka, N. C. (2021). Health-related quality of life in children and adolescents with epilepsy in Enugu: Need for targeted intervention. *Nigerian journal of clinical practice*, 24(4), 517–524.
138. Speechley, K.N., Ferro, M.A., Camfield, C.S., Huang, W., Levin, S.D., Smith, M.L., et al. (2012). Quality of life in children with new-onset epilepsy: a 2-year prospective cohort study. *Neurology* 79 (15), 1548–1555.
139. Soria, C., El Sabbagh, S., Escolano, S., Bobet, R., Bulteau, C., & Dellatolas, G. (2007). Quality of life in children with epilepsy and cognitive impairment: a review and a pilot study. *Developmental neurorehabilitation*, 10(3), 213–221.
140. Lambert, V., Gallagher, P., O'Toole, S., & Benson, A. (2014). Stigmatising feelings and disclosure apprehension among children with epilepsy. *Nursing children and young people*, 26(6), 22–26.

141. Jovanovic, M., Jovic-Jakubi, B., Stevanovic, D., 2015. Adverse effects of antiepileptic drugs and quality of life in pediatric epilepsy. *Neurol. India* 63 (3), 353–359. [https:// doi.org/10.4103/0028-3886.158203](https://doi.org/10.4103/0028-3886.158203).
142. Perucca, E., & Meador, K. J. (2005). Adverse effects of antiepileptic drugs. *Acta Neurologica Scandinavica*, 112(s181), 30–35.
143. Beydoun, A., DuPont, S., Zhou, D., Matta, M., Nagire, V., & Lagae, L. (2020). Current role of carbamazepine and oxcarbazepine in the management of epilepsy. *Seizure*, 83, 251–263.
144. Modi, A. C., Ingerski, L. M., Rausch, J. R., & Glauser, T. A. (2011). Treatment factors affecting longitudinal quality of life in new onset pediatric epilepsy. *Journal of pediatric psychology*, 36(4), 466–475.
145. Labh, R., Gupta, R., Narang, M., Halder, S., & Kar, R. (2021). Effect of valproate and add-on levetiracetam on inflammatory biomarkers in children with epilepsy. *Epilepsy & behavior : E&B*, 125, 108358.
146. Gan, J., Ma, D., & Xiong, T. (2019). Efficacy and safety of levetiracetam in children with epilepsy: protocol for an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ open*, 9(7), e029811.
147. Allain, H., Schück, S., Nachit-Ouinekh, F., Plouin, P., Brunon, A. M., Boulliat, J., Mercier, F., Slama, A., Baulac, M., & El Hasnaoui, A. (2007). Improvement in quality of life after initiation of lamotrigine therapy in patients with epilepsy in a naturalistic treatment setting. *Seizure*, 16(2), 173–184.
148. Loiselle, K.A., Ramsey, R.R., Rausch, J.R., Avani, C.M., 2016. Trajectories of health-related quality of life among children with newly diagnosed epilepsy. *J. Pediatr. Psychol.* 41 (9), 1011–1021.
149. Nikolić, D. M., & Željka, R. (2019). Quality of life in children with epilepsy. *Scripta Medica*, 50(3), 134-137
150. Biro M. (1998) Priručnik za REVISK (II revidirano i dopunjeno izdanje). Beograd: DPS.
151. Wechsler D. (1991) WISC-III: Wechsler intelligence scale for children: Manual. Psychological Corporation
152. Wechsler D. Wechsler intelligence scale for children - fourth Edition (WISC-IV). San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 2003.
153. Black, D. O., Wallace, G. L., Sokoloff, J. L., & Kenworthy, L. (2009). Brief report: IQ split predicts social symptoms and communication abilities in high-functioning children with autism spectrum disorders. *Journal of autism and developmental disorders*, 39(11), 1613-1619.
154. Chorpita, B.F., Yim, L., Moffitt, C., Umemoto, L.A., & Francis, S.E. (2000) Assessment of symptoms of DSM-IV anxiety and depression in children: A revised child anxiety and depression scale. *Behaviour research and therapy*; 38(8), 835-855.
155. Piqueras, J. A., Martín-Vivar, M., Sandin, B., San Luis, C., & Pineda, D. (2017). The Revised Child Anxiety and Depression Scale: A systematic review and reliability generalization meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 218, 153-169.
156. Stevanovic, D., Bagheri, Z., Atilola, O., Vostanis, P., Stupar, D, Moreira P, & al. (2017) Cross-cultural measurement invariance of the Revised Child Anxiety and Depression Scale across 11 world-wide societies. *Epidemiology and Psychiatric sciences*. 26(4), 430-440.
157. Aman, M., Leone, S., Lecavalier, L., Park, L., Buican, B., Coury, D. (2008) The Nisonger Child Behavior Rating Form: typical IQ version. *Int Clin Psychopharmacol.* Jul;23(4):232-42.

158. Kovačević, G. S. (2018). Studija praćenja kliničkih karakteristika, toka, onesposobljenosti, kvaliteta života i psiholoških poteškoća kod dece i adolescenata sa migrenom (Doctoral dissertation, Univerzitet u Beogradu-Medicinski fakultet).
159. Ronen, G.M., Streiner, D.L., Rosenbaum, P., and the Canadian Pediatric Epilepsy Network. (2003) Health-related quality of life in children with epilepsy: development and validation of self-report and parent proxy measures. *Epilepsia* ;44:598–612.
160. Ronen, G.M., Rosenbaum, P., Law, M., Streiner, D.L. (2001) Health-related quality of life in childhood disorders: a modified focus group technique to involve children. *Qual Life Res*; 10:71–9.
161. Ravens-Sieberer U. (2006) The European KIDSCREEN Group, editor. The KIDSCREEN questionnaires—quality of life questionnaires for children and adolescents—handbook. Lengerich: Papst Science Publisher .
162. Ravens-Sieberer, U., Herdman, M., Devine, J., Otto .C, Bullinger, M., Rose, M, et al. (2014) The European KIDSCREEN approach to measure quality of life and well-being in children: development, current application, and future advances. *Qual Life Res*. 23(3):791-803.
163. Ravens-Sieberer, U., Erhart, M., Rajmil, L., Herdman, M., Auquier, P., Bruil, J., ... & Kilroe, J. (2010). Reliability, construct and criterion validity of the KIDSCREEN-10 score: a short measure for children and adolescents' well-being and health-related quality of life. *Quality of life research*, 19(10), 1487-1500.
164. Stevanovic, D., Tadic, I., Novakovic, T., Kistic-Tepavcevic, D., & Ravens-Sieberer U. (2013) Evaluating the Serbian version of the KIDSCREEN quality-of-life questionnaires: reliability, validity, and agreement between children's and parents' ratings. *Quality of life research*. 22(7), 1729-1737.
165. Baker, G.A., Middleton, A., Jacoby, A. (1994) Initial development, reliability, and validity of a patient-based adverse event scale. *Epilepsia*; 35: 80.
166. Moavero, R., Santarone, M.E., Galasso, C., Curatolo, P. (2017). Cognitive and behavioral effects of new antiepileptic drugs in pediatric epilepsy. *Brain Dev*. 39 (6), 464–469.
167. Kanner, A. M., Barry, J. J., Gilliam, F., Hermann, B., & Meador, K. J. (2012). Depressive and anxiety disorders in epilepsy: do they differ in their potential to worsen common antiepileptic drug-related adverse events?. *Epilepsia*, 53(6), 1104–1108.
168. Jensen F. E. (2011). Epilepsy as a spectrum disorder: Implications from novel clinical and basic neuroscience. *Epilepsia*, 52 Suppl 1, 1–6.
169. Rakhade, S. N., & Jensen, F. E. (2009). Epileptogenesis in the immature brain: emerging mechanisms. *Nature reviews. Neurology*, 5(7), 380–391.
170. Ramsden, S., Richardson, F. M., Josse, G., Thomas, M. S., Ellis, C., Shakeshaft, C., Seghier, M. L., & Price, C. J. (2011). Verbal and non-verbal intelligence changes in the teenage brain. *Nature*, 479(7371), 113–116.
171. Engelhardt, P. E., McMullon, M. E., & Corley, M. (2019). Individual differences in the production of disfluency: A latent variable analysis of memory ability and verbal intelligence. *Quarterly journal of experimental psychology* (2006), 72(5), 1084–1101.
172. Kebir, O., Grizenko, N., Sengupta, S., & Joobar, R. (2009). Verbal but not performance IQ is highly correlated to externalizing behavior in boys with ADHD carrying both DRD4 and DAT1 risk genotypes. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 33(6), 939–944.

173. Sherman, E. M., Brooks, B. L., Fay-McClymont, T. B., & MacAllister, W. S. (2012). Detecting epilepsy-related cognitive problems in clinically referred children with epilepsy: is the WISC-IV a useful tool? *Epilepsia*, *53*(6), 1060–1066.
174. van Itersson, L., Zijlstra, B.J.H., Augustijn, P.B., van der Leij, A., de Jong, P.F. (2014). Duration of epilepsy and cognitive development in children: a longitudinal study. *Neuropsychology* *28* (2), 212–221.
175. Gorlyn, M., Keilp, J.G., Oquendo, M.A., Burke, A.K., Sackeim, H.A., John Mann, J. (2006) The WAIS-III and major depression: absence of VIQ/PIQ differences. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* *28* (7), 1145–1157.
176. Foster, E., Malpas, C. B., Ye, K., Johnstone, B., Carney, P. W., Velakoulis, D., O'Brien, T. J., & Kwan, P. (2020). Antiepileptic drugs are not independently associated with cognitive dysfunction. *Neurology*, *94*(10), e1051–e1061.
177. Zhou, B., Zhang, Q., Tian, L., Xiao, J., Stefan, H., & Zhou, D. (2008). Effects of levetiracetam as an add-on therapy on cognitive function and quality of life in patients with refractory partial seizures. *Epilepsy & behavior : E&B*, *12*(2), 305–310.
178. Operto, F. F., Pastorino, G., Mazza, R., Roccella, M., Carotenuto, M., Margari, L., & Verrotti, A. (2019). Cognitive profile in BECTS treated with levetiracetam: A 2-year follow-up. *Epilepsy & behavior: E&B*, *97*, 187–191.
179. Lee, H. S., Wang, S. Y., Salter, D. M., Wang, C. C., Chen, S. J., & Fan, H. C. (2013). The impact of the use of antiepileptic drugs on the growth of children. *BMC pediatrics*, *13*, 211.
180. Forsythe, I., Butler, R., Berg, I., & McGuire, R. (1991). Cognitive impairment in new cases of epilepsy randomly assigned to carbamazepine, phenytoin and sodium valproate. *Developmental medicine and child neurology*, *33*(6), 524–534.
181. Akhondian, J., Ashrafzadeh, F., & Eslamiyeh, H. (2020). Levetiracetam (levebel) Versus Carbamazepine Monotherapy for Focal Epilepsy in Children: A randomized clinical trial. *Iranian journal of child neurology*, *14*(2), 69–77.
182. Mula M. (2012). Topiramate and cognitive impairment: evidence and clinical implications. *Therapeutic advances in drug safety*, *3*(6), 279–289.
183. Seidenberg, M., Pulsipher, D. T., & Hermann, B. (2007). Cognitive progression in epilepsy. *Neuropsychology review*, *17*(4), 445–454.
184. Buelow, J.M., Austin, J.K., Perkins, S.M., Shen, J., Dunn, D.W., Fastenau, P.S., 2003. Behavior and mental health problems in children with epilepsy and low IQ. *Dev. Med. Child Neurol.* *45* (10), 683–692.
185. Reilly, C., Agnew, R., & Neville, B. G. (2011). Depression and anxiety in childhood epilepsy: a review. *Seizure*, *20*(8), 589–597.
186. Kerckhove, N., Boudieu, L., Ourties, G., Bourdier, J., Daulhac, L., Eschalier, A., & Mallet, C. (2019). Ethosuximide improves chronic pain-induced anxiety- and depression-like behaviors. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, *29*(12), 1419–1432.
187. Hingray, C., McGonigal, A., Kotwas, I., & Micoulaud-Franchi, J. A. (2019). The Relationship Between Epilepsy and Anxiety Disorders. *Current psychiatry reports*, *21*(6), 40.
188. Thompson, S. A., Duncan, J. S., & Smith, S. J. (2000). Partial seizures presenting as panic attacks. *BMJ (Clinical research ed.)*, *321*(7267), 1002–1003.
189. Marshall M. (2020). The hidden links between mental disorders. *Nature*, *581*(7806), 19–21.
190. Plevin, D., & Smith, N. (2019). Assessment and Management of Depression and Anxiety in Children and Adolescents with Epilepsy. *Behavioural neurology*, *2019*, 2571368.

191. Lee, S.Y., Park, J.H., Park, S.J., Kim, Y., Lee, K.Y., 2018. Cognitive function and neuropsychological comorbidities in children with newly diagnosed idiopathic epilepsy. *J. Korean Med. Sci.* 15 (33(3)), e17
192. Jung, D. E., Yu, R., Yoon, J. R., Eun, B. L., Kwon, S. H., Lee, Y. J., Eun, S. H., Lee, J. S., Kim, H. D., Nam, S. O., Kim, G. H., Hwang, S. K., Eom, S., Kang, D. R., & Kang, H. C. (2015). Neuropsychological effects of levetiracetam and carbamazepine in children with focal epilepsy. *Neurology*, 84(23), 2312–2319.
193. Gonzalez-Heydrich J, Dodds A, Whitney J, et al. Psychiatric disorders and behavioral characteristics of pediatric patients with both epilepsy and attention-deficit hyperactivity disorder. *Epilepsy Behav.* 2007;10(3):384–388.
194. Wolraich, M. L., Hagan, J. F., Jr, Allan, C., Chan, E., Davison, D., Earls, M., Evans, S. W., Flinn, S. K., Froehlich, T., Frost, J., Holbrook, J. R., Lehmann, C. U., Lessin, H. R., Okechukwu, K., Pierce, K. L., Winner, J. D., Zurhellen, W., & Subcommittee on children and adolescents with attention-deficit/hyperactive disorder (2019). Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *Pediatrics*, 144(4), e20192528.
195. Socanski D, Aurlien D, Herigstad A, Thomsen PH, Larsen TK. Epilepsy in a large cohort of children diagnosed with attention deficit/hyperactivity disorders (ADHD). *Seizure.* 2013;22:651–5.
196. Vidaurre, J., & Twanow, J. (2017). Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Associated Cognitive Dysfunction in Pediatric Epilepsy. *Seminars in pediatric neurology*, 24(4), 282–291.
197. Smith, A. K., Stasi, S. M., Rhee, S. H., Corley, R. P., Young, S. E., & Hewitt, J. K. (2011). The Role of Attention-Deficit/hyperactivity Disorder in the Association between Verbal Ability and Conduct Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 2.
198. World Health Organization. International classification of diseases for mortality and morbidity statistics. 11th ed. (dostupno na: <https://icd.who.int/browse11/1m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f136511187>)
199. Williams, A. E., Giust, J. M., Kronenberger, W. G., & Dunn, D. W. (2016). Epilepsy and attention-deficit hyperactivity disorder: links, risks, and challenges. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 12, 287–296.
200. Han, S. A., Yang, E. J., Song, M. K., & Kim, S. J. (2017). Effects of lamotrigine on attention-deficit hyperactivity disorder in pediatric epilepsy patients. *Korean journal of pediatrics*, 60(6), 189–195.
201. Eun, S. H., Eun, B. L., Lee, J. S., Hwang, Y. S., Kim, K. J., Lee, Y. M., Lee, I. G., Lee, M., Ko, T. S., Kim, J. T., Eom, S., & Kim, H. D. (2012). Effects of lamotrigine on cognition and behavior compared to carbamazepine as monotherapy for children with partial epilepsy. *Brain & development*, 34(10), 818–823.
202. Matsuo, M., Fuji, A., Matsuzaka, T., Baba, H., Toda, K., Ono, T., Tanaka, S., Sato, T., & Moriuchi, H. (2015). *No to hattatsu = Brain and development*, 47(4), 272–278.
203. Levisohn, P. M., Mintz, M., Hunter, S. J., Yang, H., Jones, J., & N01103 Levetiracetam Study Group (2009). Neurocognitive effects of adjunctive levetiracetam in children with partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, noninferiority trial. *Epilepsia*, 50(11), 2377–2389.
204. Lagae, L., Villanueva, V., Meador, K. J., Bagul, M., Laurenza, A., Kumar, D., & Yang, H. (2016). Adjunctive perampanel in adolescents with inadequately

- controlled partial-onset seizures: A randomized study evaluating behavior, efficacy, and safety. *Epilepsia*, 57(7), 1120–1129.
205. Kirabira, J., Forry, B. J., Fallen, R., Sserwanga, B., & Rukundo, G. Z. (2020). Perceived stigma and school attendance among children and adolescents with epilepsy in South Western Uganda. *African health sciences*, 20(1), 376–382.
 206. Zanni, K. P., Matsukura, T. S., & Maia Filho, H. (2012). Beliefs and Attitudes about Childhood Epilepsy among School Teachers in Two Cities of Southeast Brazil. *Epilepsy research and treatment*, 2012, 819859.
 207. Kanner A. M. (2009). Psychiatric issues in epilepsy: the complex relation of mood, anxiety disorders, and epilepsy. *Epilepsy & behavior : E&B*, 15(1), 83–87.
 208. Houston, E. C., Cunningham, C. C., Metcalfe, E., & Newton, R. (2000). The information needs and understanding of 5-10-year old children with epilepsy, asthma or diabetes. *Seizure*, 9(5), 340–343.
 209. Shore, C. P., Buelow, J. M., Austin, J. K., & Johnson, C. S. (2009). Continuing psychosocial care needs in children with new-onset epilepsy and their parents. *The Journal of neuroscience nursing : journal of the American Association of Neuroscience Nurses*, 41(5), 244–250.
 210. Salpekar J. (2018). Paying Attention to Quality of Life: Epilepsy and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Epilepsy currents*, 18(4), 220–221.
 211. LaGrant, B., Marquis, B. O., Berg, A. T., & Grinspan, Z. M. (2020). Depression and anxiety in children with epilepsy and other chronic health conditions: National estimates of prevalence and risk factors. *Epilepsy & behavior : E&B*, 103(Pt A), 106828.
 212. van den Bogard, F., Hamer, H. M., Sassen, R., & Reinsberger, C. (2020). Sport and Physical Activity in Epilepsy. *Deutsches Arzteblatt international*, 117(1-2), 1–6.
 213. Moffat, C., Dorris, L., Connor, L., Espie, C.A., 2009. The impact of childhood epilepsy on quality of life: a qualitative investigation using focus group methods to obtain children’s perspectives on living with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 14 (1), 179–189.
 214. Lopes, A.F., Simoes, ~ M.R., Monteiro, J.P., Fonseca, M.J., Martins, C., Ventosa, L., et al., 2013. Intellectual functioning in children with epilepsy: frontal lobe epilepsy, childhood absence epilepsy and benign epilepsy with centro-temporal spikes. *Seizure* 22 (10), 886–892.

Biografija autora

Dr Željka Rogač je rođena u Baru (Crna Gora) 1989. godine, gdje je završila osnovnu školu, gimnaziju i muzičku školu. Medicinski Fakultet u Podgorici je upisala 2007. godine, a diplomirala je 2013. godine. Potom, devet mjeseci je stažirala kao ljekar opšte prakse u Domu zdravlja u Podgorici. Nakon položenog stručnog ispita, godinu dana je radila kao klinički ljekar na Odjeljenju neurologije Instituta za bolesti djece u Kliničkom centru Crne Gore, zatim, u Zavodu za hitnu medicinsku pomoć u Tivtu, do započinjanja specijalizacije iz pedijatrije na Medicinskom fakultetu u Beogradu, u oktobru 2016. godine. Specijalistički ispit položila je u januaru 2021. godine odličnom ocjenom i stekla zvanje "specijaliste pedijatrije". Doktorske studije, smjer "Neuronauke" upisala je na Fakultetu medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu 2018. godine. Trenutno je zaposlena kao pedijatar na Odjeljenju neurologije Instituta za bolesti djece Kliničkog centra Crne Gore. Bavi se naučno-istraživačkim radom i autor je naučnih radova objavljenih u domaćim i inostranim časopisima iz oblasti pedijatrije i neurologije.

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Жељка Рогач _____, изјављујем да докторска дисертација под насловом:

“Евалуација ефеката антиепилептичке терапије код деце школског узраста са новодијагностикованом епилепсијом на когнитивно и психичко функционисање и квалитет живота “

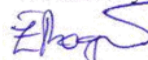
која је одбрањена на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,
- да умножени примерак докторске дисертације у штампаној и електронској форми у чијем се прилогу налази ова Изјава садржи докторску дисертацију истоветну одбрањеној докторској дисертацији.

У Крагујевцу _____, 2022. године,

Жељка Рогач
потпис аутора



ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Жељка Рогач,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

“Евалуација ефеката антиепилептичке терапије код деце
школског узраста са новодијагностикованом епилепсијом на
когнитивно и психичко функционисање и квалитет живота “

која је одбрањена на Факултету Медицинских наука

Универзитета у Крагујевцу, и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

не дозвољавам¹

¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

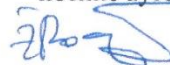
припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²

у Крагујевцу _____, 2022 године,

Жељка Рогач

потпис аутора



² Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од попуњених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>