

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

Studij medicine

Lucija Eškutić

**PRISUTNOST INTERIKTALNE
GLAVOBOLJE U BOLESNIKA S
EPILEPSIJOM**

Diplomski rad

Osijek, 2018.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Lucija Eškutić

PRISUTNOST INTERIKTALNE
GLAVOBOLJE U BOLESNIKA S
EPILEPSIJOM

Diplomski rad

Osijek, 2018.

Ovaj rad izrađen je na Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek u sklopu ambulante za epilepsiju.

Mentor rada: prof. prim. dr. sc. Davor Jančuljak, dr. med.

Diplomski rad ima 29 listova, 7 tablica i 4 slike.

Zahvala

Iskreno zahvaljujem svome mentoru prof. prim. dr. sc. Davoru Jančuljku, dr. med. na predloženoj temi, stručnom vodstvu i savjetima te pomoći pri izradi ovoga diplomskoga rada.

Posebno zahvaljujem svojoj obitelji i bližnjima koji su vjerovali u mene i bez kojih ne bih bila to što jesam.

Sadržaj

1. UVOD	1
1.1. Obilježja epilepsije	1
1.1.1. Definicija epilepsije.....	1
1.1.2. Epidemiologija epilepsije	1
1.1.3. Klasifikacija epilepsija	2
1.1.4. Klinička slika i dijagnostike epilepsije.....	2
1.1.5. Liječenje epilepsije.....	3
1.1.6. Kvaliteta života bolesnika s epilepsijom	3
1.2. Glavobolje u bolesnika s epilepsijom.....	4
1.3. Komorbiditet epilepsije i migrene	4
1.3.1. Patofiziologija epilepsije i glavobolja	5
1.4. Antiepileptici u prevenciji i liječenju glavobolja	6
2. CILJEVI RADA	7
3. ISPITANICI I METODE	8
3.1. Ustroj studije	8
3.2. Ispitanici	8
3.3. Metode.....	8
3.4. Statističke metode.....	9
4. REZULTATI.....	10
4.1. Osnovna obilježja ispitanika	10
4.2. Povijest epilepsije.....	11
4.3. Povijest glavobolje	12
4.4. Kvaliteta života bolesnika s epilepsijom	16
5. RASPRAVA.....	18
6. ZAKLJUČAK	21
7. SAŽETAK.....	22
8. SUMMARY	23
9. LITERATURA.....	24
10. ŽIVOTOPIS	28
11. PRILOZI.....	29

POPIS KRATICA

AEL	antiepileptički lijekovi
CT	kompjuterizirana tomografija (engl. <i>Computerised tomography</i>)
IBE	Međunarodni ured za epilepsiju (engl. <i>International Bureau for Epilepsy</i>)
ICHD	Međunarodna klasifikacija glavobolja (engl. <i>International Classification of Headache Disorders</i>)
ILAE	Međunarodna liga protiv epilepsije (engl. <i>International League Against Epilepsy</i>)
MRI	magnetska rezonancija (engl. <i>Magnetic resonance imaging</i>)
PET	pozitronska emisijska tomografija (engl. <i>Positron-emission tomography</i>)
SF-36	Upitnik zdravstvenog statusa i kvalitete života vezan uz zdravlje (engl. <i>Short Form Health Survey-36</i>)
SPECT	jednofotonska emisijska kompjuatorizirana tomografija (engl. <i>Single-photon emission computed tomography</i>)
VAS	vizualna analogna skala (engl. <i>Visual Analog Scale</i>)

1. UVOD

Smatra se da su kronične neurološke bolesti, kao epilepsija i glavobolja, posljedica disfunkcije neurona mozga. Glavobolje i epilepsije najčešći su neurološki poremećaji te su vrlo čest razlog ambulantnih neuroloških pregleda. Oba poremećaja djelomično su povezana sličnom simptomatologijom (žarišni neurološki deficit) i komorbiditetom te je stoga slična patofiziološka podloga obiju bolesti od velike važnosti zbog potencijalnih terapijskih mogućnosti.

1.1. Obilježja epilepsije

1.1.1. Definicija epilepsije

Epilepsija je jedna od najčešćih kroničnih neuroloških bolesti. Prema definiciji Međunarodne lige protiv epilepsije (ILAE) i Međunarodnog ureda za epilepsiju (IBE), epilepsija je poremećaj mozga koji karakterizira trajna sklonost epileptičkim napadajima uz brojne neurobiološke, kognitivne, psihološke i društvene posljedice. Epilepsija je posljedica paroksizmalnih epizoda poremećene funkcije sive tvari središnjeg živčanog sustava, tj. neurona. Slijedeći smjernice ILAE, dijagnoza epilepsije zahtijeva pojavu najmanje dvaju epileptičkih napadaja (1). Epileptički napadaj povremena je stereotipna epizoda poremećaja svijesti, motorike ili osjetilnih funkcija, emocionalnih reakcija te ponašanja kojeg na temelju kliničke slike i dijagnostičkih pretraga smatramo posljedicom kortikalnih neuronskih pražnjenja (2). Epizode napadaja ograničenog su trajanja i u pravilu reverzibilne, u različitim vremenskim intervalima. Poremećaji tijekom epileptičkoga napadaja očituju se u vidu ekscesa ili deficita određenih funkcija, a mogu zahvatiti bilo koji tip mentalne ili živčane aktivnosti.

1.1.2. Epidemiologija epilepsije

Epilepsija je jedna od najčešćih kroničnih neuroloških bolesti u svijetu, s otprilike 50 milijuna oboljelih ljudi diljem svijeta. Prema Europskoj deklaraciji o epilepsiji iz 2011. godine, smatra se da u Europi oko 6 milijuna ljudi ima epilepsiju, a novodijagnosticiranih slučajeva svake godine ima oko 300 tisuća (3). Najpreciznija objavljena istraživanja za Republiku Hrvatsku sugeriraju prevalenciju od 5.5 slučajeva na 1000 stanovnika, što bi značilo najmanje 25.000 oboljelih, odnosno, slijedeći slične epidemiološke kriterije Europske deklaracije, u Hrvatskoj epilepsiju ima oko 40.000 ljudi (4).

Dijagnoza epilepsije zahtijeva barem dva epileptična napadaja. S obzirom na postojeću klasifikaciju i definiciju bolesti, incidencija epilepsije u razvijenim zemljama iznosi od 25 do 50 na 100.000 stanovnika, dok je u nerazvijenim te zemljama u razvoju dvostruko veća (5). S obzirom na dob, incidencija je najveća u ranome djetinjstvu i odrasloj dobi pa nakon 65. godine te iznosi od 100 do 200 na 100.000 stanovnika (6).

1.1.3. Klasifikacija epilepsija

Klasifikacija epilepsija može se temeljiti na različitim kriterijima, primjerice anatomskom sijelu epileptičkoga napadaja (fokusu, ishodištu), elektroencefalografskoj karakteristici, etiologiji, dobi, neuropsihijatrijskom statusu, terapijskom odgovoru i sl. (7). U današnje je vrijeme jedna od najpriznatijih klasifikacija klasifikacija Međunarodne lige protiv epilepsije (ILAE) iz 2017. godine, prema kojoj epilepsije prema etiologiji dijelimo na: genetske, metaboličke, strukturalne, imunološki posredovane epilepsije, epilepsije uzrokovane infekcijama središnjeg živčanog sustava te epilepsije nepoznate etiologije (8). S obzirom na vrstu napadaja, epilepsije su organizirane prema tome je li izvor napadaja lokaliziran (žarišni, fokalni napadaj) ili distribuiran (generalizirani napadaj) u mozgu (9). Žarišni napadaji češći su od generaliziranih te, ovisno o stupnju poremećaja svijesti, razlikujemo: jednostavne (elementarne) parcijalne napadaje, u kojima je svijest očuvana i složene (kompleksne) parcijalne napadaje, u kojima dolazi do kvalitativnog poremećaja svijesti. Generalizirani napadaji dijele se prema načinu na koji utječu na tijelo te uključuju: toničko-kloničke („grand mal“) i apsans napadaje ili napadaje odsutnosti („petit mal“), miokloničke, kloničke, toničke te atoničke napadaje. Neki epileptički napadaji, kao epileptički spazmi, nepoznate su vrste (10).

1.1.4. Klinička slika i dijagnostike epilepsije

Epilepsija podrazumijeva spektar različitih pojavnosti kojima je glavno obilježje povremeni i kratkotrajni poremećaj funkcije mozga, odnosno, epileptički napadaj koji je reverzibilan te iscrpljuje bolesnika. Epileptični je napadaj najčešće karakteriziran paroksizmalnim gubitkom svijesti, iako postoje i napadaji u kojima je svijest očuvana. Epileptični napadaji stereotipno se ponavljaju te su različiti u pojedinim dobnim skupinama i individualno, s gradacijom od jedva zamjetnih do generaliziranih konvulzivnih napadaja. Prolongirani napadaji koji traju više od 10 minuta označuju se epileptičnim statusom. Široki raspon znakova i simptoma epilepsije

uključuje: poremećaje svjesnosti, zurenje u daljinu, gubitke svijesti, padanje, grčenje, drhtavicu, pojačanu salivaciju, različite autonomne i psihoemotivne fenomene.

Dijagnoza epilepsije postavlja se temeljem anamnestičkih, odnosno, heteroanamnestičkih podataka koje nadopunjuju dijagnostičke pretrage. U dijagnozi i klasifikaciji epileptičkih napadaja i epileptičkih sindroma temelj je elektroencefalografski (EEG) pregled. EEG na temelju specifičnih grafoelemenata, poput šiljka, šiljak-val kompleksa, delta- i theta- valova te paroksizmalnih promjena ukazuje na dijagnozu (11). Nalaz interiktalnog EEG-a koji pokazuje žarišna usporenja ili epileptogena izbijanja te iktalni EEG nalaz odlučujući su u postavljanju dijagnoze epilepsije. Bitno je napomenuti da uredan EEG nalaz ne isključuje dijagnozu epilepsije. Ukoliko se kliničkom i EEG evaluacijom ne može sa sigurnošću postaviti dijagnoza epilepsije, primjenjuju se neuroradiološki postupci, poput CT i MRI mozga, a rjeđe neurofunkcionalni PET i SPECT.

1.1.5. Liječenje epilepsije

Liječenje epilepsija uglavnom je farmakološko, a samo u rijetkim slučajevima kirurško. Farmakološko liječenje epilepsija podrazumijeva korištenje antiepileptičkih lijekova (AEL). Cilj je antiepileptičke terapije suzbijanje epileptičkih napadaja uz što manju prisutnost nuspojava. Antiepileptički lijekovi imaju antikonvulzivno djelovanje te različite mehanizme djelovanja. Mehanizmi pomoću kojih antiepileptički lijekovi djeluju jesu: blokada Na ili Ca kanala, blokada „T“ kalcijevih struja, vezivanje za $\alpha 2\delta$ podjedinicu Ca kanala, antagonizam glutamata, pojačanje GABA transmisije, vezanje za sinaptički vezikularni protein 2 (SV2 protein). Pri liječenju epilepsija prednost se daje monoterapiji, odnosno primjeni jednog antiepileptika nego primjeni politerapije (11). Antiepileptici se odabiru prema vrsti epileptičkog napadaja i sindroma. Najčešće primjenjivani AEL-i jesu: karbamazepin, valproat, lamotrigin, topiramat, klobazam, fenitoin, klonazepam, gabapentin, levetiracetam. Nuspojave AEL-a podrazumijevaju ataksiju, vrtoglavice, umor, pospanost, kognitivne smetnje, somnolenciju, parestezije i tremor.

1.1.6. Kvaliteta života bolesnika s epilepsijom

Kvaliteta života bolesnika s epilepsijom u medicinskom se smislu može odrediti kao mogućnost čovjeka da nakon medicinske intervencije živi što autentičnije životu prije intervencije, odnosno bolesti. Problem kvalitete života u zadnjem desetljeću zauzima sve značajniji položaj, kako u neurologiji, tako i u ostalim granama medicine. Narušenost

kvalitete života u bolesnika s epilepsijom određena je mnogim čimbenicima te je prisutna u različitim područjima života. Tako kvalitetu života u bolesnika s epilepsijom narušava sama težina bolesti, vrsta i učestalost epileptičkoga napadaja te moguće nuspojave ili ostale povezane bolesti. Također, prisutnost bolesti ostavlja bitan trag na područja života, kao što su školovanje, izbor zvanja, radno mjesto, brak, trudnoća i potomstvo te skrb u starijoj životnoj dobi. Bolesnici s epilepsijom nerijetko su, kao i većina ljudi s kroničnim bolestima, stigmatizirani te u društvu imaju nižu „socijalnu vrijednost“ (12). Stoga epilepsija ima često negativne posljedice, kako na socijalni, tako i na psihički život. Sve upućuje na bitnu ulogu stigme u identitetu oboljelog od epilepsije koja je možda i veća u zemljama s oskudnijim resursima u kojima je i prisutnije tradicionalno shvaćanje naravi epilepsije.

1.2. Glavobolje u bolesnika s epilepsijom

Glavobolje u bolesnika s epilepsijom mogu biti vezane uz epileptički napadaj (periiktalne glavobolje) ili se mogu pojaviti neovisno, odnosno između epileptičkih napadaja (interiktalne glavobolje). Periiktalne glavobolje dijelimo na preiktalne, iktalne te postiktalne. Preiktalne glavobolje pojavljuju se 24 sata prije epileptičkog napadaja (13), iktalne glavobolje pojavljuju se za vrijeme epileptičkog napadaja dok se postiktalne glavobolje pojavljuju unutar 3 sata nakon završetka epileptičkog napadaja (14, 15). Nadalje, aura u migreni može izazvati epileptički napadaj, i to se stanje naziva migrarepsijom (16). Po definiciji ICHD-3, migrarepsija je stanje kad se epileptički napadaj pojavi za vrijeme ili unutar jednoga sata nakon nastupa migrenozne aure (14). Interiktalne su glavobolje definirane kao sve glavobolje u bolesnika s epilepsijom čija pojavnost nije u vremenskoj povezanosti s epileptičkim napadajima. Prema ICHD-2 kriterijima, interiktalne glavobolje podijeljene su na migrenu (s aurom ili bez aure), glavobolju tenzijskoga tipa, cluster glavobolju te ostale primarne glavobolje (17).

1.3. Komorbiditet epilepsije i migrene

Komorbiditet je istodobna pojava i veza između dviju bolesti, značajan je za postavljanje dijagnoze te je također bitan za ispravan odabir terapije bolesnika. Mnoge studije provedene su u cilju pronalaska uzročne povezanosti između epilepsije i glavobolja, posebice mogu li se ta oba poremećaja pojaviti u pojedincu slučajno. Početkom prošloga stoljeća cijenjeni britanski neurolog William R. Gowers prvi je put unaprijedio kliničku hipotezu povezanosti između epilepsije i migrene, budući da se oba stanja znatno poklapaju na patofiziološkoj,

kliničkoj te terapijskoj razini (18). Današnje epidemiološke studije pokazuju bitan komorbiditet u mnogih bolesnika oboljelih od epilepsije (19). Većina istraživanja o prevalenciji primarnih glavobolja u bolesnika epilepsijom usredotočena su na migrenu, s obzirom da su ostale primarne glavobolje, poput cluster glavobolje, prilično rijetke u populaciji bolesnika s epilepsijom. Komorbiditet migrene i epilepsije može biti slučajan, kada se uzme u obzir velika prevalencija migrene u općoj populaciji pa i u populaciji oboljelih od epilepsije. Ipak, udruženost je više nego slučajna kod pojedinih epileptičkih sindroma, kao što je epilepsija okcipitalnog režnja, Rolandična epilepsija, mioklona epilepsija adultnog početka, apsansna epilepsija te epilepsija temporalnoga režnja. Najznačajnije i najveće studije potječu iz *Columbia University Epilepsy Family Study*, gdje je nađeno da 24 % bolesnika s epilepsijom imaju i migrenu. U rodbine bolesnika s epilepsijom, 26 % imalo je migrenozne glavobolje, dok je u rodbine osoba koje nemaju epilepsiju, oko 15 % imalo migrenu (20). Rizik za pojavu migrene nije bio povezan sa vrstom napadaja (žarišni ili generalizirani), dobi u kojoj se dogodio prvi epileptički napadaj, ali je bio najveći u bolesnika koji su imali posttraumatsku epilepsiju. Genetska povezanost također je izražena između ovih dvaju poremećaja, a osobito je vidljiva kod obiteljskog hemiplegičnog sindroma migrene (21). Novija istraživanja komorbiditeta epilepsije i migrene daju dodatne podatke o osnovnim mehanizmima bolesti.

1.3.1. Patofiziologija epilepsije i glavobolja

Prema novijim istraživanjima, sve veća važnost pridaje se hipotezi da je prekomjerna neokortikalna hiperekscitabilnost glavni patološki mehanizam odgovoran za nastanak epilepsije i migrenske glavobolje. Prema toj teoriji, u epilepsiji se neokortikalna hiperekscitabilnost pretvara u hipersinkrona neuronska pražnjenja koja zatim mijenjaju propusnost ionske membrane što dovodi do rekurentnih napadaja. U migreni, vjeruje se, neokortikalna hiperekscitabilnost prelazi u kortikalnu šireću depresiju. Kortikalna šireća depresija predstavlja osnovu patofiziološkog mehanizma povezanosti između migrene i epilepsije, ona je fenomen koji se sastoji od vala depolarizacije neurona i glije kojoj je ishodište u okcipitalnom korteksu te se širi u prednji korteks (22). Nadalje, kortikalna šireća depresija može aktivirati trigeminalno vaskularni sustav preko kojeg inducira oslobađanje vazoaktivnih peptida u leptomeningealno područje koji uzrokuju vazodilataciju odgovornu za migrensku bol. Neka istraživanja ističu posebnu podložnost okcipitalnog režnja kortikalno širećoj depresiji. Stoga se epilepsije okcipitalnoga režnja često mogu pogrešno dijagnosticirati kao migrenske glavobolje zbog pojavnosti sličnih vizualnih fenomena (23).

1.4. Antiepileptici u prevenciji i liječenju glavobolja

Antiepileptički lijekovi (AEL) suprimiraju epileptička izbijanja i sprečavaju širenje epileptičkih pražnjenja. Postoji više mehanizama kojim antiepileptici suzbijaju abnormalno izbijanje neurona, a najveći dio AEL-a svoj antikonvulzivni učinak ostvaruje potencijacijom GABAergičke aktivnosti u središnjem živčanom sustavu (24). Drugi mehanizmi kojim AEL-i djeluju jesu smanjenje glutamatne aktivnosti te modificiranje akcijskog potencijala membrane djelovanjem na propusnost ionskih (natrijskih i kalcijских) kanala.

Sve je više dokaza koji upućuju da je neuronska hiperekscitabilnost zajednički patogenetski mehanizam te osnova komorbiditeta između migrene i epilepsije. To potvrđuje i činjenica da su u prevenciji migrene učinkoviti oni antiepileptički lijekovi koji utječu na cerebralnu ekscitabilnost. Učinkovitost AEL-a u profilaksi migrene potvrđena je u kliničkim istraživanjima za valproat, topiramatom i gabapentinom (25, 26, 27). Novija istraživanja ukazuju da bi i lamotrigin, levetiracetam te zonisamid mogli biti učinkoviti te također utjecati na profilaksu i pojavnost glavobolja u epilepsiji (28). U SAD-u su valproat i topiramatom dobili FDA-licenciju za profilaksu migrene (29). U Republici Hrvatskoj antiepileptici nisu odobreni za profilaksu migrene.

2. CILJEVI RADA

Osnovni cilj ovoga rada bio je utvrditi pojavnost primarnih glavobolja između napadaja u bolesnika s epilepsijom. Specifični cilj istraživanja bio je utvrditi utjecaj antiepileptičke terapije na učestalost interiktalnih glavobolja i kvalitetu života bolesnika s epilepsijom.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Istraživanje je oblikovano kao prospektivno presječno istraživanje (30).

3.2. Ispitanici

Ispitanici u ovom istraživanju su bolesnici oboljeli od epilepsije koji uzimaju antiepileptičku terapiju te se liječe u ambulanti za epilepsiju Klinike za neurologiju KBC-a Osijek. Istraživanje je provedeno u vremenskom periodu od lipnja do kolovoza 2018. godine na uzorku od trideset ispitanika.

3.3. Metode

Kao instrument istraživanja koristili su se standardizirani upitnici:

- a) Anonimni anketni upitnik strukturiran za ovo istraživanje
- b) SF-36 (engl. *Short Form Health Survey-36*) Upitnik zdravstvenog statusa i kvalitete života vezane uz zdravlje

Anonimni anketni upitnik strukturiran za ovo istraživanje sastoji se od dva dijela. Prvi dio čine demografski podaci: dob, spol, stručna sprema, stanje zaposlenosti, bračni status. Drugi dio sastoji se od pitanja vezanih za klinička obilježja epilepsije (dužinu bolovanja od epilepsije, učestalost i vrstu epileptičkih napadaja, vrstu i učinkovitost antiepileptičke terapije) i klinička obilježja glavobolje (dužinu bolovanja od glavobolje, definiranje okidača za glavobolju, učestalost, intenzitet, duljinu trajanja, lokaciju boli, kakvoću i popratne simptome glavobolje, učinkovitost terapije za glavobolju, povezanost pojavljivanja glavobolja ovisno o epileptičkom napadaju, učinkovitost antiepileptičke terapije te navike poput konzumacije kofeina i alkohola i izloženost okidačima kao što su stres, buka, bljeskajući svjetlosni podražaji, dugo gledanje televizije i rad na računalu). Intenzitet glavobolje odredio se pomoću vizualne analogne ljestvice (VAS).

Za procjenu kvalitete života vezanu uz zdravlje koristio se Upitnik zdravstvenog statusa i kvalitete života vezane za zdravlje SF-36 sastoji se od 36 pitanja i mjeri subjektivan osjećaj zdravlja kroz 8 različitih dimenzija zdravlja: fizičko funkcioniranje, ograničavanje zbog fizičkih poteškoća, tjelesni bolovi, percepcija općeg zdravlja, vitalnost, socijalno

funkcioniranje, ograničavanje zbog emocionalnih teškoća, psihičko zdravlje. Pojedine dimenzije zdravlja obuhvaćene su različitim brojem pitanja koja se različito boduju, a njihov broj empirijski je utvrđen u skladu s psihometrijskim kriterijima pouzdanosti i valjanosti. Rezultat se izražava kao standardizirana vrijednost u rasponu od 0 do 100 za svaku dimenziju, s tim da viši rezultat predstavlja bolje zdravlje (31).

3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategorijskih varijabli su testirane Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike numeričkih varijabli prema spolu i mjestu stanovanja testirane su Mann Whitneyevim U testom (32). Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na $\alpha = 0,05$. Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc Statistical Software version 18.2.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2018) i SPSS (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

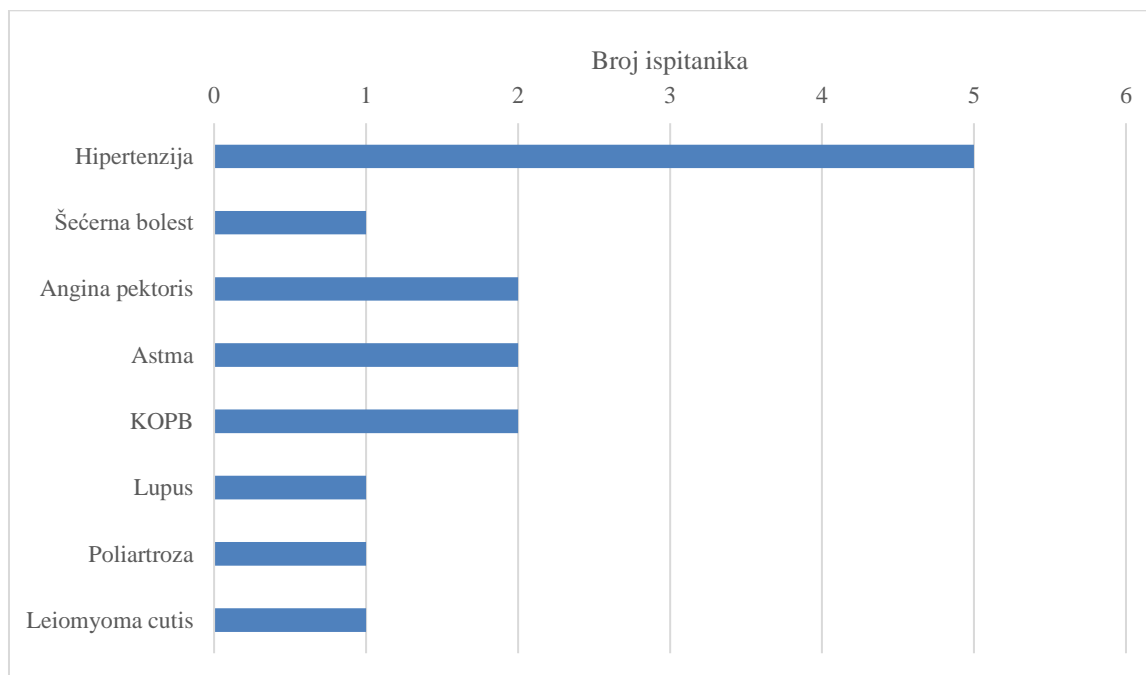
4. REZULTATI**4.1. Osnovna obilježja ispitanika**

Istraživanje je provedeno na 30 ispitanika od kojih je 14 (47 %) muškaraca i 16 (53 %) žena. Središnja vrijednost (medijan) dobi je 39 godina (interkvartilnog raspona od 30 do 55 godina) u rasponu od 18 do 74 godine. Na selu živi 18 (60 %) ispitanika, a prema razini obrazovanja najviše ih je srednje stručne spreme, njih 21 (70 %). Zaposleno je 15 (50 %) ispitanika, njih 9 (30 %) je nezaposleno, dok je umirovljenika 5 (17 %). U odnosu na bračni status, u braku je 16 (53 %) ispitanika, dok ih je neoženjeno/neudano 9 (30 %) (Tablica 1).

Tablica 1. Ispitanici prema osnovnim obilježjima

	Broj (%) ispitanika
Spol	
Muškarci	14 (47)
Žene	16 (53)
Mjesto stanovanja	
Selo	18 (60)
Grad	12 (40)
Razina obrazovanja	
Bez škole	2 (7)
Osnovna škola	1 (3)
Srednja škola	21 (70)
Viša škola	1 (3)
Fakultet	2 (7)
Magisterij/ Doktorat	3 (10)
Radni status	
Nezaposlen	9 (30)
Zaposlen	15 (50)
Umirovljenik	5 (17)
Učenik	1 (3)
Bračno stanje	
Oženjen/ udana	16 (53)
neoženjen/ neudana	9 (30)
Razveden/ a	3 (10)
Udovac/ ica	2 (7)
Ukupno	30 (100)

Od nekih drugih popratnih bolesti boluje 12 (40 %) ispitanika, najučestalije od arterijske hipertenzije (5/12 ispitanika), po dva ispitanika boluju od angine pektoris, astme, KOPB-a, a po jedan navode dijabetes, lupus, poliartrazu i *Leiomyoma cutis* (Slika 1).



Slika 1. Raspodjela ispitanika u odnosu na popratne bolesti

4.2. Povijest epilepsije

Za 12 (40 %) ispitanika su epileptički napadaju počeli u odrasloj dobi (20 – 50 godina). Napadaj u razdoblju dužem od godine dana nije imalo 20 (67 %) ispitanika, dok 4 (13 %) ispitanika navode da napade imaju jednom ili više puta mjesečno. Prilikom epileptičkog napadaja svijest gubi 21 (70 %) ispitanik, a 22 (73 %) ispitanika poslije napadaja osjećaju promjenu svijesti (zbunjenost, dezorijentiranost i sl.).

Kod 22 (73 %) ispitanika epileptički napadaji se javljaju pretežito danju. Po jedan lijek, kao terapiju za epilepsiju, koristi 21 (70 %) ispitanik, a dva i više njih 9 (30 %). Učestalost napada nakon primjene antiepileptičke terapije se smanjila kod 26 (87 %) ispitanika.

Lijekove za smirenje ili spavanje uzima 6 (20 %) ispitanika. Na svakodnevno funkcioniranje i kvalitetu života utječu simptomi kod 12 (40 %) ispitanika (Tablica 2).

Tablica 2. Raspodjela ispitanika u odnosu na klinička obilježja vezana uz epilepsiju

	Broj (%) ispitanika
Kada su započeli epileptički napadaji	
U djetinjstvu (3 – 12 godina)	8 (27)
U adolescenciji (13 – 18 godina)	3 (10)
U odrasloj dobi (20 – 50 godina)	12 (40)
U kasnoj odrasloj dobi (50 i više godina)	7 (23)
Učestalost epileptičkih napada	
Svakodnevno	1 (3)
Jednom ili više puta tjedno	2 (7)
jednom ili više puta mjesečno	4 (13)
Jednom ili više puta godišnje	3 (10)
Nisam doživio napad u razdoblju dužem od godine dana	20 (67)
Gube svijest prilikom epileptičkog napadaja	21 (70)
Osjećaju poslije napada promjenu svijesti (zbunjenost, dezorijentiranost i sl.)	22 (73)
Epileptički napadi javljaju se	
pretežito danju	22 (73)
pretežito noću	3 (10)
podjednako danju i noću	5 (17)
Koliko vrsta lijekova koristite protiv epileptičkih napada	
jedan	21 (70)
dvije	3 (10)
više	6 (20)
Smanjila se učestalost napadaja nakon početka uzimanja antiepileptičke terapije	26 (87)
Uzimaju lijekove za smirenje ili spavanje	6 (20)
Simptomi utječu na svakodnevno funkcioniranje i kvalitetu života	12 (40)

4.3. Povijest glavobolje

Glavobolja se kod 27 (90 %) ispitanika pojavljuje neovisno o epileptičkom napadu, a kod 16 (53 %) ispitanika se učestalost glavobolje smanjila nakon početka uzimanja antiepileptičke terapije (Tablica 3).

Tablica 3. Raspodjela ispitanika u odnosu na pojavljivanje glavobolje

	Broj (%) ispitanika
Glavobolje se pojavljuju	
Neposredno prije/ poslije/ u tijeku epileptičkog napadaja	3 (10)
Neovisno o epileptičkom napadaju	27 (90)
Smanjila se učestalost glavobolja nakon početka uzimanja antiepileptičke terapije	16 (53)

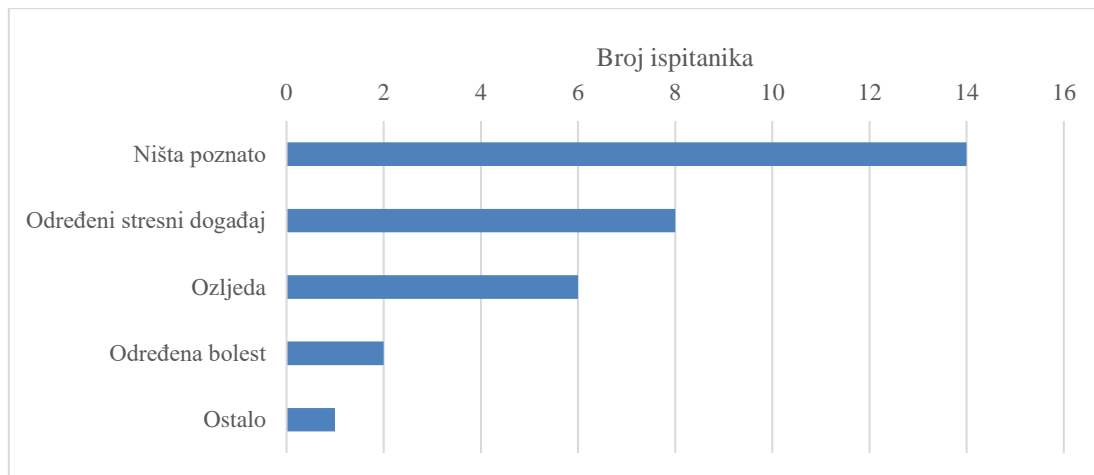
Po 9 (30 %) ispitanika navodi da od glavobolje pati jednom ili više puta mjesečno ili godišnje, dok ih 6 (20 %) nije imalo glavobolju u razdoblju duljem od godine dana. Glavobolje su kod 16 (53 %) ispitanika počele u odrasloj dobi, a kod 19 (64 %) ispitanika traju do 4 sata, bez značajne razlike u odnosu na učestalost glavobolja nakon uzimanja antiepileptičke terapije (Tablica 4).

Tablica 4. Ispitanici u odnosu na učestalost, trajanje i početak glavobolje

	Broj / ukupno ispitanika u odnosu na učestalost glavobolja nakon početka uzimanja antiepileptičke terapije			P*
	Smanjila se učestalost	Nije se smanjila učestalost	Ukupno (%)	
Koliko su puta u prosjeku tijekom ponuđenih tvrdnji patili od glavobolje				
Svakodnevno	2/16	1/14	3 (10)	0,74
Jednom ili više puta tjedno	2/16	1/14	3 (10)	
Jednom ili više puta mjesečno	4/16	5/14	9 (30)	
Jednom ili više puta godišnje	6/16	3/14	9 (30)	
Nemam glavobolju u razdoblju dužem od godine dana	2/16	4/14	6 (20)	
Kada su započele značajne glavobolje				
U djetinjstvu (3 – 12 godina)	2/16	1/14	3 (10)	0,12
U adolescenciji (13 – 18 godina)	1/16	6/14	7 (23)	
U odrasloj dobi (20 – 50 godina)	10/16	6/14	16 (53)	
U kasnoj odrasloj dobi (50 i više godina)	3/16	1/14	4 (14)	
Koliko dugo u prosjeku traje glavobolja				
do 4 sata	12/16	7/14	19 (64)	0,26
4 – 24 sata	4/16	6/14	10 (33)	
24 – 72 sata	0	1/14	1 (3)	
Ukupno	16/16	14/14	30/30	

*Fisherov egzakti test

Kod 14 (47 %) ispitanika ništa poznato ne prethodi ili je okidač glavobolje, a kod 8 (27 %) je to stresni događaj (Slika 2).



Slika 2. Učestalost poznatih prethodnih događaja ili okidača glavobolja

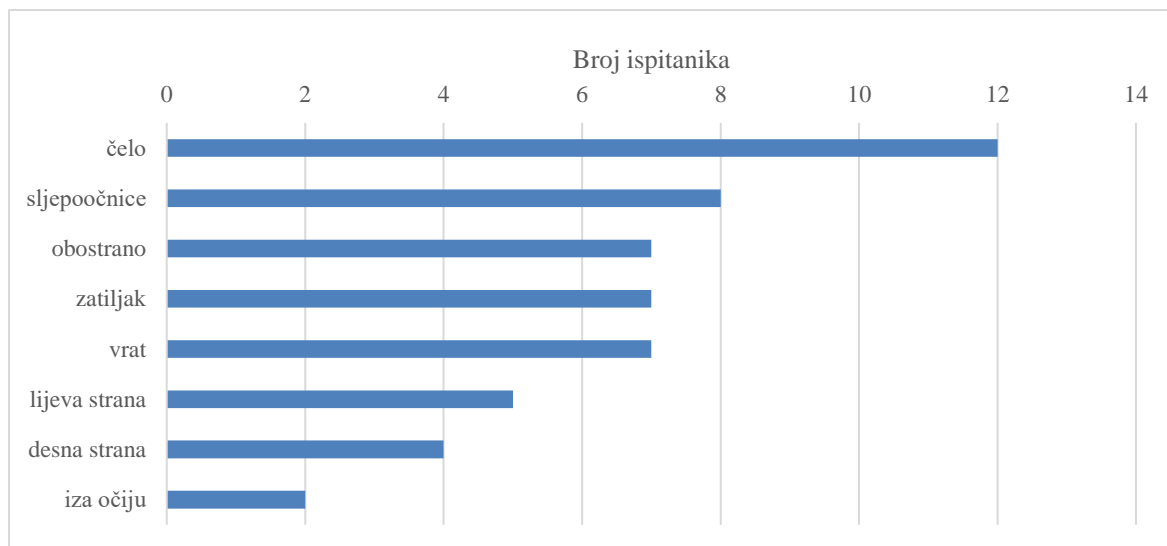
Najviše ispitanika, njih 12 (40 %) navodi da je prisutna srednje jaka bol (na VAS skali od 4 – 6), kod 6 (20 %) je to jaka bol, a samo jedan ispitanik navodi da ima najjače zamislivu bol (Tablica 5).

Tablica 5. Raspodjela ispitanika u odnosu na prosječni intenzitet glavobolje

	Broj / ukupno ispitanika u odnosu na učestalost glavobolja nakon početka uzimanja antiepileptičke terapije			P*
	Smanjila se učestalost	Nije se smanjila učestalost	Ukupno (%)	
Prosječni intenzitet glavobolje				
Nema boli (0)	1/16	0	1 (3)	
Umjerena bol (1 – 3)	4/16	6/14	10 (34)	
Srednja jaka bol (4 – 6)	8/16	4/14	12 (40)	0,38
Jaka bol (7 – 9)	2/16	4/14	6 (20)	
Najjače zamisliva bol (10)	1/16	0	1 (3)	
Ukupno	16/16	14/14	30/30	

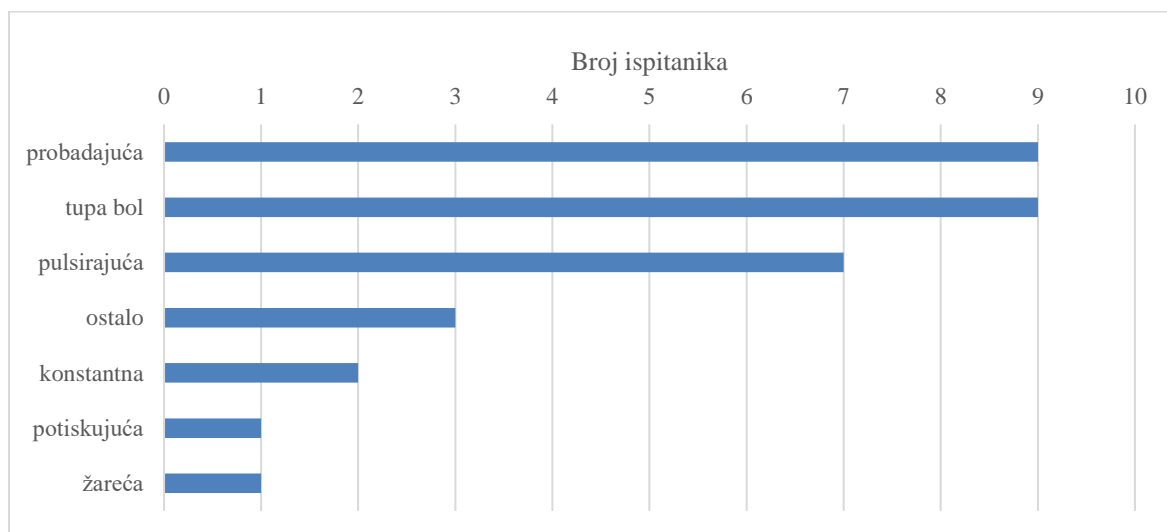
*Fisherov egzakti test

Bol je najčešće lokalizirana na čelu, kod 12 (40 %) ispitanika, u sljepoočnicama kod 8 (27 %) ispitanika, dok ih 7 (23 %) ima bol lokaliziranu obostrano, ili u zatiljku ili u vratu (Slika 3).



Slika 3. Ispitanici u odnosu na lokalizaciju boli

S obzirom na kakvoću boli, po 9 (30 %) ispitanika navodi da je to probadajuća ili tupu bol, 7 (23 %) ispitanika navodi da je to pulsirajuća bol, dok manji broj bol opisuje kao žareću, konstantnu, potiskujuću ili kao nešto drugo (Slika 4).



Slika 4. Ispitanici u odnosu na kakvoću boli

Od popratnih simptoma vrtoglavicu ima 9 (30 %) ispitanika, po 7 (23 %) ih je preosjetljivo na svjetlo ili zvuk, 10 (34 %) ima nešto drugo, a mučninu i/ili povraćanje njih 6 (20 %). Bol prestaje nakon propisane terapije za glavobolju kod 25 (83 %) ispitanika. Svi nabrojani simptomi utječu na svakodnevno funkcioniranje i kvalitetu života kod 14 (47 %) ispitanika.

S obzirom na rizična ponašanja i navike, pušača je 10 (34 %), borave ispred ekrana njih 12 (40 %), dok ih 22 (73 %) konzumira kofein, noćne izlaske ili rad, te konzumiranje alkohola

4. REZULTATI

navodi manji broj ispitanika. Stresu je izloženo 24 (80 %) ispitanika, buci njih 5 (17 %), dok su 4 (13 %) ispitanika izložena bljeskajućim svjetlosnim podražajima (Tablica 6).

Tablica 6. Ispitanici u odnosu na popratne simptome glavobolje, rizično ponašanje te izloženosti stresu, buci i svjetlosnim podražajima

	Broj / ukupno ispitanika u odnosu na učestalost glavobolja nakon početka uzimanja antiepileptičke terapije			P*
	Smanjila se učestalost	Nije se smanjila učestalost	Ukupno (%)	
Popratni simptomi				
Mučnina i/ili povraćanje	3/16	3/14	6 (20)	0,44
Vrtoglavice	6/16	3/14	9 (30)	0,44
Preosjetljivost na svjetlo	4/16	3/14	7 (23)	> 0,99
Preosjetljivost na zvuk	3/16	4/14	7 (23)	0,68
Ostalo	4/16	6/14	10 (34)	0,44
Bol se smanjuje nakon što uzmu propisane lijekove za glavobolju	15/16	10/14	25 (83)	0,16
Simptomi utječu na svakodnevno funkcioniranje i kvalitetu života	10/16	4/14	14 (47)	0,08
Rizici				
Pušenje	4/16	6/14	10 (34)	0,44
Alkohol	1/16	0	1 (3)	> 0,99
Kofein (kava, Coca-cola)	13/16	9/14	22 (73)	0,42
Boravak ispred ekrana	6/16	6/14	12 (40)	> 0,99
Noćni rad, izlasci	2/16	4/14	6 (20)	0,38
Izloženost				
Stres	13/16	11/14	24 (80)	> 0,99
Buka	3/16	2/14	5 (17)	> 0,99
Bljeskajući svjetlosni podražaji	2/16	2/14	4 (13)	> 0,99

*Fisherov egzaktni test

4.4. Kvaliteta života bolesnika s epilepsijom

Upitnik kvalitete života vezane uz zdravlje SF-36 (engl. *Short Form Healthy Survey*) namijenjen je mjerenju subjektivnog osjećaja zdravlja, i predstavlja dvije glavne domene

4. REZULTATI

zdravlja: tjelesno i psihičko, i njihove dvije općenite manifestacije: funkcioniranje i dobrobit. Raspon ocjena je od 0 do 100, gdje veće ocjene znače bolju kvalitetu života.

Nema značajnih razlika u ocjeni kvalitete života u odnosu na to jesu li na monoterapiji ili na politerapiji (Tablica 7).

Tablica 7. Ocjena kvalitete života u odnosu na primjenu terapije

Područje zdravlja	Čestice SF – 36	Medijan (interkvartilni raspon) prema količini terapije			P*
		Monoterapija (n = 21)	Politerapija (n = 9)	Ukupno (n = 30)	
Tjelesno zdravlje	Tjelesna aktivnost	65 (50 - 95)	75 (47,5 - 87,5)	72,5 (50 - 91,3)	0,75
	Ograničenje aktivnosti zbog tjelesnog zdravlja	75 (0 - 100)	75 (0 - 100)	75 (0 - 100)	0,76
	Tjelesna bol	70 (30 - 90)	60 (25 - 90)	65 (30 - 90)	0,73
	Opća percepcija zdravlja	57 (38,5 - 76)	55 (15 - 86)	56 (34,3 - 80,5)	0,77
Mentalno zdravlje	Vitalnost / Energija	55 (37,5 - 67,5)	50 (30 - 95)	52,5 (35 - 71,3)	0,87
	Socijalne funkcije	75 (62,5 - 93,8)	50 (43,75 - 100)	62,5 (50 - 100)	0,42
	Ograničenje zbog emocionalnih problema	33,3 (0 - 100)	100 (16,67 - 100)	66,7 (0 - 100)	0,33
	Mentalno zdravlje	60 (52 - 72)	48 (34 - 64)	58 (48 - 72)	0,07
Tjelesno zdravlje		66,8 (33 - 84,6)	75 (26,3 - 87,1)	69,3 (29,8 - 85,4)	0,93
Mentalno zdravlje ukupno		53,8 (43,2 - 82,7)	61,1 (35,7 - 86,8)	54,5 (39,9 - 83,1)	0,87
Procjena zdravlja u odnosu na prošlu godinu		50 (25 - 75)	50 (12,5 - 87,5)	50 (25 - 75)	0,82

*Mann Whitney test

5. RASPRAVA

U istraživanju je sudjelovalo 30 bolesnika s epilepsijom, od kojih je 14 (47 %) muškog spola i 16 (53 %) ženskog spola. Iako je istraživanje provedeno na malom broju ispitanika zbog čega nema značajne statističke razlike prevalencije epilepsije s obzirom na spol, istraživanja koja su provedena na većem broju ispitanika upućuju na veću sklonost osoba ženskoga spola obolijevanju od epilepsije od osoba muškoga spola. Dansko istraživanje provedeno na 2170 pacijenata ukazuje na veću sklonost žena obolijevanju od generaliziranoga oblika epilepsije (33). Također, i prevalencija primarnih glavobolja češća je u osoba ženskog spola (14). Središnja dob (medijan) ispitanika je 39 godina, u rasponu od 18 do 79 godina.

Prema razini obrazovanja, najviše je ispitanika srednje stručne spreme, njih 21 (70 %), dok samo 5 ispitanika (17 %) ima završen fakultet. Premda postoje istraživanja koja navode da ne postoji izričita povezanost između razine obrazovanja i prevalencije epilepsije, u istraživanju koje je provedeno u Švedskoj u razdoblju od 17 godina na uzorku više od 30 000 ispitanika utvrđeno je da su osobe s epilepsijom većinom nižeg obrazovnog te socioekonomskog statusa (6, 34). Navedeno upućuje na ograničavajuću ulogu epilepsije u kognitivnom funkcioniranju i razvijanju bolesnika. Podatak dobiven anketom, prema kojoj je zaposleno 15 (50 %), a nezaposleno i umirovljeno 14 (47 %) ispitanika, podudara se s engleskim i malezijskim istraživanjima koji navode nisku stopu zaposlenosti, kao i nizak socioekonomski status u osoba s epilepsijom (35-37). Od drugih kroničnih bolesti boluje 12 (40 %) bolesnika, najučestalije od arterijske hipertenzije (5 od 12 ispitanika), što možemo povezati s medijanom dobi ispitanika od 39 godina jer se u srednjoj dobi povećava incidencija arterijske hipertenzije.

Početak epileptičkih napadaja, kao i početak glavobolja, prema odgovorima većine ispitanika, pojavljuje se u odrasloj dobi od 20 do 50 godina što upućuje na komorbiditet ovih bolesti. Druga istraživanja ukazuju da je početak epilepsije učestaliji u ranoj dobi života i adolescenciji te nakon 65. godine života (35). Napadaj u razdoblju dužem od godine dana nije imalo 20 (67 %) ispitanika, dok 4 (13 %) ispitanika navode da napade imaju jednom ili više puta mjesečno. Rijetku pojavnost epileptičkih napadaja možemo pripisati pozitivnome učinku antiepileptičke terapije, a posebice monoterapije koju koristi većina, odnosno 21 (90 %) ispitanik. Naime, prema anketi, učestalost napada nakon primjene antiepileptičke terapije smanjila se kod 26 (87 %) ispitanika. Slične rezultate dobili su britanski istraživači koji su istraživali učestalost epileptičkih napadaja u osoba koji se liječe antiepilepticima (38). Iako su

dosadašnja istraživanja isticala korisnost te potencijalnu višu učinkovitost korištenja politerapije kao načina liječenja epilepsije, novije studije bitnu prednost u liječenju daju monoterapiji (39, 40). Gubitak svijesti prilikom napadaja dogodi se kod 21 (70 %) ispitanika, dok promjenu svijesti u vidu zbunjenosti i dezorijentiranosti osjeća 22 (73 %) ispitanika te bi se moglo zaključiti da većina ispitanika ima generalizirane epileptičke napadaje. Navedeni podatci sukladni su podacima dobivenim iz više istraživanja koja također navode promjenu osjećaja svijesti bolesnika nakon epileptičkoga napadaja (41). Epileptički napadaji kod većine ispitanika (73 %) događaju se tijekom dana.

Kod većine ispitanika, njih 27 (90 %) glavobolja se pojavljuje interiktalno, odnosno neovisno o epileptičkom napadaju, dok se kod ostalih javlja neposredno prije, poslije ili tijekom napadaja. Druga istraživanja na većem uzorku ispitanika ističu nešto veću pojavnost preiktalne glavobolje (glavobolje prije napadaja) u odnosu na interiktalnu glavobolju u bolesnika s epilepsijom (42, 43). U studijama koje su proučavale uspješnost antiepileptičke terapije u liječenju glavobolja pokazana je djelotvornost korištenja antiepileptičkih lijekova u svrhu liječenja glavobolja, što korelira s podacima dobivenim iz ovog istraživanja, gdje je 16 (53 %) ispitanika navelo smanjenje pojavnosti glavobolje nakon početka korištenja antiepileptičke terapije (44-46). S obzirom na učestalost glavobolje, 20 % ispitanika ima učestalu glavobolju (svakodnevno, jednom ili više puta tjedno) te, prema dobivenim rezultatima, antiepileptički lijekovi ne utječu na učestalost glavobolja ($P = 0,73$). Također, prema rezultatima ovoga istraživanja antiepileptička terapija ne utječe značajno na trajanje glavobolje ($P = 0,26$) niti na vrijeme početka glavobolje ($P = 0,12$).

Prema vizualno-analognj skali (VAS) većina ispitanika (74 %) intenzitet boli glavobolje opisuje kao umjerenu i srednje jaku, dok samo manji dio (23 %) ima jaku, odnosno najjaču zamislivu bol. Navedeni podatci koreliraju s rezultatima iz njemačkog istraživanja, gdje otprilike četvrtina ispitanika s epilepsijom intenzitet boli glavobolje ocjenjuje jakom (42). Budući da antiepileptički lijekovi nisu statistički značajni za intenzitet napadaja ($P = 0,38$), manji intenzitet boli mogao bi se pripisati nižem pragu podražaja za bol. Bol glavobolje kod 20 (67 %) ispitanika lokalizirana je frontotemporalno, što upućuje na migrensku glavobolju (14). Od popratnih simptoma udruženih uz glavobolju 7 (23 %) ispitanika ima fotofobiju ili fonofobiju, 9 (30 %) ispitanika ima vrtoglavice, a 6 (20 %) mučninu i/ili povraćanje. Navedeni popratni simptomi uz pulsirajuću bol glavobolje koju ima 7 (23 %) ispitanika upućuju na kliničku sliku migrene. U studiji provedenoj u Italiji, interiktalna glavobolja je u 87 % ispitanika odgovarala kliničkoj slici migrenske glavobolje (43). Antiepileptički lijekovi

nemaju utjecaj na popratne simptome glavobolje ($P > 0,99$). Skoro polovici (47 %) ispitanika navedeni simptomi utječu na kvalitetu života i svakodnevno funkcioniranje, što je u korelaciji s mnogim istraživanjima koja su se bavila ocjenom kvalitete života (47). Utjecaj antiepileptika na simptome koji su tipični za migrenske glavobolje i koji imaju utjecaj na kvalitetu života granično je značajan ($P = 0,08$), što bi se moglo pripisati malom broju ispitanika s migrenskim glavoboljama. Antiepileptici bi mogli povisiti kvalitetu života kod bolesnika s migrenom budući da neki od njih (pregabalin, lamotrigin, valproat) imaju stabilizirajuća svojstva u liječenju afektivnih poremećaja (48, 49). Stresu je izložena većina (80 %) ispitanika u ovome istraživanju te je on najčešći „trigger“ faktor za što je pokazano u studiji provedenoj na 7187 bolesnika s migrenom, prema kojoj je njih 58 % odgovorilo da su mu svakodnevno izloženi (50). Osim za migrenske glavobolje, stres je bitan okidač za tenzijske glavobolje te epileptičke napadaje. Antiepileptički lijekovi ne utječu ($P > 0,99$) na izloženost vanjskim faktorima poput buke, svjetlosnim bljeskajućim podražajima te stresu.

Prema podacima prikupljenim upitnikom SF-36, nije uočena značajna razlika u kvaliteti života u odnosu na to jesu li ispitanici na monoterapiji ili politerapiji. Zbog malog broja ispitanika granično je značajan utjecaj antiepileptičke terapije na mentalno zdravlje ($P = 0,07$), prema dobivenim rezultatima ono je bolje ocijenjeno kod bolesnika s monoterapijom. Nešto je bolje ocijenjeno ukupno tjelesno i ukupno mentalno zdravlje kod ispitanika koji koriste politerapiju, no dobiveni podatak je također ograničavajuć zbog izrazito malog broja ispitanika koji su na politerapiji ($n = 9$). U istraživanju koje je uspoređivalo kvalitetu života pacijenata na monoterapiji i politerapiji prikazana je značajno viša kvaliteta života bolesnika na monoterapiji (51). Također, u istraživanju koje se bavilo kvalitetom života bolesnika koji su prešli s politerapije na monoterapiju uočeno je poboljšanje kvalitete života u odnosu na vrijeme kada su bolesnici bili na politerapiji (52). Navedeno bi moglo biti pripisano brojnim nuspojavama antiepileptičkih lijekova.

6. ZAKLJUČAK

Na temelju rezultata provedenog istraživanja mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- U bolesnika s epilepsijom koji imaju glavobolje većinom je prisutna interiktalna glavobolja (90 %), dok je u 10 % prisutna periiktalna glavobolja.
- Kod 16 (53 %) ispitanika smanjila se učestalost glavobolje nakon početka primjene antiepileptičke terapije.
- Antiepileptički lijekovi nemaju značajan utjecaj na smanjenje frekvencije, dužinu trajanja, intenzitet boli i pojavu popratnih simptoma glavobolje.
- Prema rezultatima SF-36 upitnika, kvaliteta života u ukupnom tjelesnom i mentalnom zdravlju bitno se ne mijenja u odnosu na broj primjenjenih antiepileptičkih lijekova u terapiji.

7. SAŽETAK

CILJ: Osnovni cilj ovoga istraživanja bio je utvrditi pojavnost primarnih glavobolja između napadaja u bolesnika s epilepsijom. Specifični cilj istraživanja bio je utvrditi utjecaj antiepileptičke terapije na učestalost interiktalnih glavobolja i kvalitetu života bolesnika s epilepsijom.

NACRT ISTRAŽIVANJA: Istraživanje je ustrojeno kao prospektivno presječno istraživanje.

ISPITANICI I POSTUPCI: U istraživanju je sudjelovalo 30 bolesnika oboljelih od epilepsije koji uzimaju antiepileptičku terapiju te se liječe u ambulanti za epilepsiju Klinike za neurologiju KBC-a Osijek. Kao instrumenti istraživanja koristili su se anonimni modificirani upitnik strukturiran za ovo istraživanje kojim su prikupljeni podaci o demografskim obilježjima bolesnika i podaci o kliničkim varijablama vezanim uz epilepsiju i glavobolju te upitnik zdravstvenog statusa i kvalitete života SF-36 (*engl. Short Form Healthy Survey*).

REZULTATI: Istraživanje je provedeno na 30 bolesnika s epilepsijom koji imaju glavobolje, od kojih 90 % ima interiktalne, a 10 % periiktalne glavobolje. Učestalost glavobolje smanjila se kod 16 (53 %) ispitanika nakon početka uzimanja antiepileptičke terapije. Većina (90 %) ispitanika liječi se antiepileptičkom monoterapijom. Kvaliteta života u ukupnom tjelesnom i mentalnom zdravlju ne razlikuje se pri korištenju antiepileptičke monoterapije ili politerapije.

ZAKLJUČAK: Glavobolje u bolesnika s epilepsijom većinom su interiktalne te antiepileptički lijekovi ne utječu značajno na njihovu frekvenciju, dužinu trajanja i intenzitet boli. Kvaliteta života bitno se ne razlikuje u broju primijenjenih antiepileptičkih lijekova.

Ključne riječi: epilepsija; glavobolja; antiepileptički lijekovi; kvaliteta života

8. SUMMARY

OBJECTIVE: The main purpose of this study was to determine the occurrence of primary headaches between seizures in patients with epilepsy. The specific aim was to determine the influence of antiepileptic therapy on the frequency of interictal headaches and on the quality of life of patients with epilepsy.

STUDY DESIGN: The research is organized as a prospective cross-sectional study.

PARTICIPANTS AND METHODS: The research included thirty patients with epilepsy who are using antiepileptic therapy and are treated at the Department for epilepsy, the Clinic of Neurology at the Osijek University Medical Center. The instruments used as research tools were an anonymous questionnaire structured for the purposes of this research, which was applied to collect data on the demographic characteristics of the patients and data on clinical variables related to epilepsy and headache, and the Short Form 36 Health Survey (SF-36).

RESULTS: Out of thirty patients with epilepsy and headaches included in this study, 90 % have interictal and 10 % periictal headache. The incidence of headaches was reduced in 16 (53 %) respondents after initiating antiepileptic therapy. The majority of respondents (90%) are treated with antiepileptic monotherapy. The quality of life in respect of both physical and mental health does not differ whether antiepileptic monotherapy or polytherapy is applied.

CONCLUSION: Headaches in patients with epilepsy are mostly interictal, and antiepileptic drugs do not significantly affect the frequency, duration, and intensity of headaches. The quality of life does not differ considerably depending on the number of antiepileptics used.

Keywords: epilepsy; headache; antiepileptic drugs; the quality of life

9. LITERATURA

1. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, i sur. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522-530.
2. Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(6).
3. WHO: Epilepsy, fact sheet. World Health Organization. Dostupno na adresi: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>. Datum pristupa: 24.8.2018.
4. Bielen I, Cvitanovic-Sojat L, Bergman-Markovic B, Kosicek M, Planjar-Prvan M, Vuksic L, i sur. Prevalence of epilepsy in Croatia: a population-based survey. *Acta Neurol Scand* 2007;116:361-7.
5. Banerjee PN, Filippi D, Hauser WA. The descriptive epidemiology of epilepsy-a review. *Epilepsy research*. 2009;85(1):31-45.
6. Sadr SS, Javanbakht J, Javidan AN, Ghaffarpour M, Khamse S, Naghshband Z. Descriptive epidemiology: prevalence, incidence, sociodemographic factors, socioeconomic domains, and quality of life of epilepsy: an update and systematic review. *Archives of Medical Science: AMS*. 2018;14(4):717-724.
7. Bašić S, Butković Soldo S, i sur. Epilepsija i ostali poremećaji svijesti, klasifikacija, dijagnostika i liječenje. Osijek: Medicinski fakultet Osijek, 201-.
8. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, i sur. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58(4):512–521.
9. Butković Soldo S. Neurorehabilitacijska i restauracijska neurologija. Osijek: Medicinski fakultet Osijek, 2013.
10. Petelin Gadže Ž. Nove smjernice u klasifikaciji i dijagnostici epilepsija; VII. Hrvatski neurološki kongres s međunarodnim sudjelovanjem. Opatija, Hrvatska. 2017.
11. Butković Soldo S, Titlić M. Neurologija. Osijek; Medicinski fakultet Osijek, 2018.
12. Haykin L. On the Sacred Disease: The Historical Significance of Hippocratic Humanism, Rationality and Scientific Procedure. 2012.
13. Cianchetti C, Pruna D, Ledda MG. Epileptic seizures and headache/migraine: a review of types of association and terminology. *Seizure*. 2013;22(9):679-685.

14. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders. 3rd edition. Dostupno na adresi: <https://www.ichd-3.org/wp-content/uploads/2018/01/The-International-Classification-of-Headache-Disorders-3rd-Edition-2018.pdf>. Datum pristupa: 21.8.2018.
15. HELP (Headache in Epileptic Patients) Study Group. Multi-Center Study on Migraine and Seizure-Related Headache in Patients with Epilepsy. *Yonsei Medical Journal*. 2010;51(2):219-224.
16. Belcastro V, Striano P, Kasteleijn-Nolst Trenité DGA, Villa MP, Parisi P. Migralepsy, hemicrania epileptica, post-ictal headache and “ictal epileptic headache”: a proposal for terminology and classification revision. *The Journal of Headache and Pain*. 2011;12(3):289-294.
17. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004;24(1):9–160
18. Gowers WR. *The Border-land of Epilepsy: Faints, Vagal Attacks, Vertigo, Migraine, Sleep Symptoms and their Treatment*. London: P. Blakiston’s son and Co; 1907.
19. Nye BL, Thadani VM. Migraine and epilepsy: review of the literature. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2015;55(3):359-380.
20. Gilliam FG, Mendiratta A, Pack AM, Bazil CW. Epilepsy and common comorbidities: improving the outpatient epilepsy encounter. *Epileptic Disorders*. 2005;7(1):27-33.
21. Huang Y, Xiao H, Qin X, Nong Y, Zou D, Wu Y. The genetic relationship between epilepsy and hemiplegic migraine. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2017;13:1175-1179.
22. Rogawski MA: Common pathophysiologic mechanisms in migraine and epilepsy. *Arch Neurol*. 2008;65:709-714
23. Skrijelj FE, Mulic M. Occipital lobe epilepsy or migraine headache. *Sanamed*. 2016;11(3):225-228.
24. Sankaraneni R, Lachhwani D. Antiepileptic drugs--a review. *PediatrAnn*. 2015 Feb;44(2):e36-42.
25. Mathew NT, Rapoport A, Saper J, Magnus L, Klapper J, Ramadan N, i sur. Efficacy of gabapentin in migraine prophylaxis. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2001;41(2):119-128.
26. Silberstein, SD. Topiramate in Migraine Prevention: A 2016 Perspective. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2017;57:165-178.

27. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DCr. Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6(6).
28. Linde M, Melleners W, Chronicle EP, McCrory DC. Antiepileptics other than gabapentin, pregabalin, topiramate and valproate for prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6: CD10608.
29. Silberstein, Stephen D. Preventive migraine treatment. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology. Headache.* 2015;21(4):973.
30. Marušić M, i sur. *Uvod u znanstveni rad u medicini.* 4. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
31. Ware JE, Snow K, Kosinski M, Gandek B. *SF-36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide.* Lincoln (RI): Quality Metric Incorporated. 2000.
32. Ivanković D, i sur. *Osnove statističke analize za medicinare.* Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
33. Christensen J, Kjeldsen MJ, Andersen H, Friis ML, Sidenius P. Gender Differences in Epilepsy. *Epilepsia.* 2005;46:956-960.
34. Li X, Sundquist J, Sundquist K. Socioeconomic and occupational risk factors for epilepsy: a nationwide epidemiological study in Sweden. *Seizure: the journal of the British Epilepsy Association.* 2008;17(3):254-260.
35. Banerjee PN, Filippi D, Hauser WA. The descriptive epidemiology of epilepsy—a review. *Epilepsy research.* 2009;85(1):31-45.
36. Steer S, Pickrell WO, Kerr MP, Thomas RH. Epilepsy prevalence and socioeconomic deprivation in England. *Epilepsia.* 2014;55:1634-1641.
37. Lim KS, Wo SW, Wong MH, Tan CT. Impact of epilepsy on employment in Malaysia. *Epilepsy & Behavior.* 2013;27(1):130-134.
38. Moran, NF, Poole K, Bell G, Solomon J, Kendall S, McCarthy M, i sur. Epilepsy in the United Kingdom: seizure frequency and severity, anti-epileptic drug utilization and impact on life in 1652 people with epilepsy. *Seizure.* 2004;13(6):425-433.
39. Joshi R, Tripathi M, Gupta P, Gulati S, Gupta YK. Adverse effects & drug load of antiepileptic drugs in patients with epilepsy: Monotherapy versus polytherapy. *The Indian Journal of Medical Research.* 2017;145(3):317-326.
40. Andrew T, Milinis K, Baker G, Wiesmann U. Self reported adverse effects of mono and polytherapy for epilepsy. *Seizure.* 2012;21(8):610-613.

41. Blumenfeld H, Meador K, Jackson GD. Commentary: The return of consciousness to epilepsy seizure classification. *Epilepsia*. 2015;56(3):345-347.
42. Duchaczek B, Ghaeni L, Matzen J, Holtkamp M. Interictal and periictal headache in patients with epilepsy. *Eur J Neurol*. 2013;20:1360-1366.
43. Verrotti A, Coppola G, Spalice A, i sur. Peri-ictal and inter-ictal headache in children and adolescents with idiopathic epilepsy: a multicenter cross-sectional study. *Childs Nerv Syst*. 2011;27(9):1419-23
44. Lipton RB, Silberstein SD. Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. *Headache The Journal of Head and Face Pain*. 2015;55:103-22.
45. Naegel S, Obermann M. Topiramate in the prevention and treatment of migraine: efficacy, safety and patient preference. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2010;6:17-28.
46. Mulleners WM, McCrory DC, Linde M. Antiepileptics in migraine prophylaxis: an updated Cochrane review. *Cephalalgia*. 2015;35(1):51-62.
47. Aydemir N, Özkara Ç, Ünsal P, Canbeyli R. A comparative study of health related quality of life, psychological well-being, impact of illness and stigma in epilepsy and migraine. *Seizure*. 2011;20(9):679-685.
48. Musenga A, Saracino MA, Sani G, Raggi MA. Antipsychotic and antiepileptic drugs in bipolar disorder: the importance of therapeutic drug monitoring. *Current medicinal chemistry*. 2009;16(12):1463-1481.
49. Schaffer LC, Schaffer CB, Miller AR, Manley JL, Piekut JA, Nordahl TE. An open trial of pregabalin as an acute and maintenance adjunctive treatment for outpatients with treatment resistant bipolar disorder. *Journal of affective disorders*. 2013;147(1-3):407-410.
50. Peroutka SJ. What Turns on a Migraine? A Systematic Review of Migraine Precipitating Factors. *Curr Pain Headache Rep*. 2014;18:454.
51. Richardson SP, Farias ST, Lima Iii AR, Alsaadi TM. Improvement in seizure control and quality of life in medically refractory epilepsy patients converted from polypharmacy to monotherapy. *Epilepsy & Behavior*. 2004;5(3):343-347.
52. Thomas SV, Koshy S, Nair CS, Sarma SP. Frequent seizures and polytherapy can impair quality of life in persons with epilepsy. *Neurology India*. 2005;53(1):46.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Lucija Eškutić

Adresa: Gundulićeva 81, 31000 Osijek

Mobitel: 097 696 7007

E-pošta: lucija.eskutic@gmail.com

Datum rođenja: 18. listopada 1993.

Mjesto rođenja: Osijek, Hrvatska

OBRAZOVANJE

2000. – 2008. Osnovna škola Ivana Filipovića, Osijek

2008. – 2012. Tehnička škola i prirodoslovna gimnazija Ruđera Boškovića, Osijek (Prirodoslovna gimnazija)

2012. – trenutno Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet

ZNANJA I VJEŠTINE

Strani jezici: Engleski, njemački

Rad na računalu: Office, Internet

11. PRILOZI

Prilog 1. Anketni upitnik

Prilog 2. Upitnik SF-36

Prilog 1.

Anketni upitnik

UPUTE

Molim Vas da odgovorite na sva pitanja. Ako niste sigurni koji biste odgovor odabrali, odaberite onaj koji Vam se čini najprimjerenijim. To je najčešće Vaš prvi odgovor.

Molim Vas da na sva pitanja iskreno odgovorite.

1. OPĆI PODATCI

1. Spol:

- a) muško
- b) žensko

2. **Dob** u godinama: _____

3. Mjesto stanovanja:

- a) selo
- b) grad

4. Završeno obrazovanje:

- a) bez škole
- b) osnovna škola
- c) srednja škola
- d) viša škola
- e) fakultet
- f) magisterij ili doktorat

5. Radni odnos:

- a) nezaposlen/a
- b) zaposlen/a
- c) umirovljen/a
- d) učenik/ica
- e) student/ica

6. Bračno stanje:

- a) oženjen/udana
- b) neoženjen/neudana
- c) razveden/a
- d) udovac/ica

7. Bolujete li od nekih drugih kroničnih bolesti?

- a) da

Molim Vas, ukratko navedite koje:

- b) ne

2. POVIJEST EPILEPSIJE

Sljedeća pitanja odnose se na povijest Vaših epileptičkih napada.

Molim Vas zaokružite jedan odgovor koji se Vama čini najprimjerenijim.

8. Kada su započeli Vaši epileptički napadaji?
- a) u djetinjstvu (3-12 godina)
 - b) u adolescenciji (13-18 god)
 - c) u odrasloj dobi (20-50 god)
 - d) kasnoj odrasloj dobi (50 i više god)
9. Koliko često imate epileptičke napadaje?
- a) svakodnevno
 - b) jednom ili više puta tjedno
 - c) jednom ili više puta mjesečno
 - d) jednom ili više puta godišnje
 - e) nisam doživio/la napadaj u razdoblju dužem od godine dana
10. Gubite li svijest prilikom epileptičkog napadaja?
- a) da
 - b) ne
11. Osjećate li nakon napada promjenu svijesti (zbunjenost, ometenost, dezorijentiranost i sl.)?
- a) da
 - b) ne
12. Epileptički napadaji javljaju se:
- a) pretežito danju
 - b) pretežito noću
 - c) podjednako danju i noću
13. Koliko vrsta lijekova koristite protiv epileptičkih napadaja?
- a) jednu
 - b) dvije
 - c) više
14. Je li se smanjila učestalost napadaja nakon početka uzimanja antiepileptičke terapije?
- a) da
 - b) ne
15. Uzimate li lijekove za smirenje ili spavanje?
- a) da
 - b) ne
16. Utječu li gore navedeni simptomi na Vaše svakodnevno funkcioniranje i kvalitetu života?
- a) da
 - b) ne

3. POVIJEST GLAVOBOLJA

Sljedeća pitanja odnose se na povijest Vaših glavobolja.

Molim Vas zaokružite jedan odgovor koji Vam se čini najprimjerenijim.

17. Koliko ste puta u prosjeku tijekom ponuđenih tvrdnji patili od glavobolje?

- a) svakodnevno
- b) jednom ili više puta tjedno
- c) jednom ili više puta mjesečno
- d) jednom ili više puta godišnje
- e) nemam glavobolju u razdoblju dužem od godinu dana

18. Kada su započele Vaše značajnije glavobolje?

- a) u djetinjstvu (3-12 godina)
- b) u adolescenciji (13-18 god)
- c) u odrasloj dobi (20-50 god)
- d) kasnoj odrasloj dobi (50 i više god)

19. Postoji li kakav poznati prethodni događaj ili okidač Vaših glavobolja?

- a) ništa poznato
- b) određeni stresni događaj
- c) ozljeda (prometna nesreća, ostale traume)
- d) određena bolest
- e) oralni kontraceptivi
- f) trudnoća
- g) hormonska nadomjesna terapija
- h) ostalo

20. **Trajanje** glavobolje: Koliko dugo u prosjeku traje Vaša glavobolja?

- a) do 4 sata
- b) 4-24 sata
- c) 24-72 sata
- d) više od 72 sata

21. Prosječni **intenzitet** glavobolje: koliko su jake Vaše glavobolje?

(0-10 skala za procjenu boli)

- a) nema boli (0)
- b) umjerena bol (1-3)
- c) srednje jaka bol (4-6)
- d) jaka bol (7-9)
- e) najjača zamisliva bol (10)

22. **Lokacija** boli: gdje osjećate bol tijekom glavobolja? (zaokružite svaki odgovor koji se odnosi na Vas)

- a) lijeva strana
- b) desna strana
- c) obostrano
- d) čelo
- e) sljepoočnice
- f) iza očiju
- g) zatiljak
- h) vrat

23. **Kakvoća** boli: najbolji opis Vaše boli:

- a) potiskujuća
- b) probadajuća
- c) pulsirajuća
- d) konstantna
- e) žareća
- f) tupa bol
- g) ostalo

24. Javljuju li Vam se koji od navedenih **popratnih simptoma** tijekom glavobolje? (zaokružite svaki odgovor koji se odnosi na Vas)

- a) mučnina i/ili povraćanje
- b) vrtoglavice
- c) preosjetljivost na svjetlo
- d) preosjetljivost na zvuk
- e) ostalo

25. Smanjuje li se bol nakon što uzmete propisane lijekove za glavobolju?

- a) da
- b) ne

26. Glavobolje se pojavljuju:

- a) Neposredno prije/poslije/tijekom epileptičkoga napadaja
- b) Neovisno o epileptičkom napadaju

27. Je li se smanjila učestalost glavobolje nakon početka uzimanja antiepileptičke terapije?

- a) da
- b) ne

28. Utječu li gore navedeni simptomi na Vaše svakodnevno funkcioniranje i kvalitetu života?

- a) da
- b) ne

29. Zaokružite slovo ispred navedene navike, ako ju imate.

- a) pušenje
- b) alkohol
- c) kofein (kava, coca-cola)
- d) boravak ispred ekrana (TV, računalo)
- e) noćni rad , izlasci

30. Jeste li izloženi nekim od sljedećih
čimbenika:

a) stres

b) buka

c) bljeskajući svjetlosni podražaji?

Ime i prezime: _____

Sada ću Vam postaviti nekoliko pitanja o Vašem zdravlju te o onome što radite. Čitajte polako, slijedite tekst i ponovite ako je potrebno. Zaokružite točne odgovore.

1. Općenito, biste li rekli da je Vaše zdravlje: (zaokružite jedan odgovor)

izvrsno	1
vrlo dobro	2
dobro	3
zadovoljavajuće	4
loše	5

2. U usporedbi s prošlom godinom, kako biste sada ocijenili svoje zdravlje?

(zaokružite jedan odgovor)

puno bolje nego prije godinu dana	1
malo bolje nego prije godinu dana	2
otprilike isto kao i prije godinu dana	3
malo lošije nego prije godinu dana	4
puno lošije nego prije godinu dana	5

Sljedeća pitanja odnose se na aktivnosti kojima se možda bavite tijekom jednog tipičnog dana.

Ograničava li Vas trenutno Vaše zdravlje u obavljanju tih aktivnosti?

Ako DA, u kojoj mjeri?

(zaokružite jedan broj u svakom redu)

AKTIVNOSTI	DA puno	DA malo	NE nimalo
3. fizički naporne aktivnosti, kao što su trčanje, podizanje teških predmeta, sudjelovanje u napornim sportovima	1	2	3
4. umjereno naporne aktivnosti, kao što su pomicanje stola, vožnja biciklom, boćanje i sl.	1	2	3
5. podizanje ili nošenje torbe s namirnicama	1	2	3
6. uspinjanje uz stepenice (nekoliko katova)	1	2	3
7. uspinjanje uz stepenice (jedan kat)	1	2	3
8. saginjanje, klečanje ili pregibanje	1	2	3
9. hodanje više od 1 kilometra	1	2	3
10. hodanje oko pola kilometra	1	2	3
11. hodanje 100 metara	1	2	3
12. kupanje ili oblačenje	1	2	3

Jeste li u protekla 4 tjedna u svom radu ili drugim redovitim dnevnim aktivnostima imali neki od sljedećih problema zbog svog fizičkog zdravlja?

(zaokružite jedan broj u svakom redu)

	DA	NE
13. skratili ste vrijeme provedeno u radu i drugim aktivnostima	1	2
14. obavili ste manje nego što ste željeli	1	2
15. niste mogli obaviti neke poslove ili druge aktivnosti	1	2
16. imali ste poteškoća pri obavljanju posla ili nekih drugih aktivnosti (npr. morali ste uložiti dodatni trud)	1	2

Jeste li u protekla 4 tjedna imali neke od dolje navedenih problema na poslu ili pri obavljanju nekih drugih svakodnevnih aktivnosti zbog bilo kakvih emocionalnih problema (npr. osjećaj potištenosti ili tjeskobe)?

(zaokružite jedan broj u svakom redu)

	DA	NE
17. skratili ste vrijeme provedeno u radu ili drugim aktivnostima	1	2
18. obavili ste manje nego što ste željeli	1	2
19. niste obavili posao ili druge aktivnosti onako pažljivo kao obično	1	2

20. U kojoj su mjeri u protekla 4 tjedna Vaše fizičko zdravlje ili Vaši emocionalni problemi utjecali na Vaše uobičajene društvene aktivnosti u obitelji, s prijateljima, susjedima ili drugim ljudima?

(zaokružite jedan odgovor)

uopće ne	1
u manjoj mjeri	2
umjereno	3
prilično	4
izrazito	5

21. Kakve ste tjelesne bolove imali u protekla 4 tjedna?

(zaokružite jedan odgovor)

nikakve	1
vrlo blage	2
blage	3
umjerene	4
teške	5
vrlo teške	6

22. U kojoj su Vas mjeri ti bolovi u protekla 4 tjedna ometali na Vašem uobičajenom radu (uključujući rad izvan kuće i kućne poslove)?

(zaokružite jedan odgovor)

uopće ne	1
malo	2
umjereno	3
prilično	4
izrazito	5

Sljedeća pitanja govore o tome kako se osjećate i kako ste se osjećali u protekla 4 tjedna. Molim Vas da za svako pitanje odaberete po jedan odgovor koji će najbliže odrediti kako ste se osjećali.

Koliko ste (se) vremena u protekla 4 tjedna:

(zaokružite jedan odgovor u svakom redu)

	stalno	skoro uvijek	dobar dio vremena	povremeno	rijetko	nikada
23. osjećali puni života?	1	2	3	4	5	6
24. bili vrlo nervozni?	1	2	3	4	5	6
25. osjećali tako potišteno da Vas ništa nije moglo razvedriti?	1	2	3	4	5	6
26. osjećali spokojno i mirno?	1	2	3	4	5	6
27. bili puni energije?	1	2	3	4	5	6
28. osjećali malodušno i tužno?	1	2	3	4	5	6
29. osjećali iscrpljeno?	1	2	3	4	5	6

30. bili sretni?	1	2	3	4	5	6
31. osjećali umorno?	1	2	3	4	5	6

32. Koliko su Vas vremena u protekla 4 tjedna Vaše fizičko zdravlje ili emocionalni problemi ometali u društvenim aktivnostima (npr. posjete prijateljima, rodbini i sl.)

stalno	1
skoro uvijek	2
povremeno	3
rijetko	4
nikada	5

Koliko je u Vašem slučaju TOČNA ili NETOČNA svaka od dolje navedenih tvrdnji?

(zaokružite jedan odgovor u svakom redu)

	potpuno točno	uglavnom točno	ne znam	uglavnom netočno	potpuno netočno
33. čini mi se da se razbolim lakše nego drugi ljudi	1	2	3	4	5
34. zdrav sam kao i bilo tko drugi koga poznam	1	2	3	4	5
35. mislim da će mi se zdravlje pogoršati	1	2	3	4	5
36. zdravlje mi je odlično	1	2	3	4	5

HVALA!