

UNIVERZITET CRNE GORE MEDICINSKI FAKULTET			
Primijeno: 10.03.2023			
Org. jed.	Broj	Prilog	Vrijednost
med	362/10	-2	

Na osnovu člana 8 stav 4, a u vezi sa članom 32a Pravila doktorskih studija, Odbor za doktorske studije, nakon sprovedenog postupka glasanja, na sjednici održanoj 09. i 10. 03. 2023. godine dao je

SAGLASNOST

I

Da se prihvati prijedlog broj 362/10 od 21. 02. 2023. godine za imenovanje Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije dr med Sanje Gluščević, u sastavu: prof. dr Aneta Bošković, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, doc. dr Aleksandar J. Ristić, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, prof. dr Tatjana Pekmezović, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, prof. dr Dragan Laušević, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore, i prof. dr Slavica Vujisić, redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore.

OBRAZLOŽENJE:

Odboru za doktorske studije dostavljen je prijedlog broj 362/10 od 21. 02. 2023. godine za imenovanje Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije dr med Sanje Gluščević, u gore navedenom sastavu.

Pravilima doktorskih studija propisano je da Komisija ima, po pravilu, tri člana, od kojih je jedan član mentor. Članovi komisije moraju biti iz naučne/umjetničke oblasti iz koje se doktorska teza predlaže. Uvidom u prijavu teme, zaključeno je da je predložena Komisija formirana u skladu sa Pravilima doktorskih studija.

Nakon sprovedenog postupka glasanja, od ukupno 11 članova Odbora, glasalo je 11 članova – 11 glasova ZA, nije bilo glasova protiv i uzdržanih, utvrđen je prijedlog kao u dispozitivu.

Broj: 01/2-1237/11

Podgorica, 10. 03. 2023. godine



Predsjednik Odbora za doktorske studije

Prof. dr Boris Vukićević, s.r.

PRIJAVA TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	dr med. Sanja Glušćević
Fakultet	Medicinski fakultet
Studijski program	Medicina
Broj indeksa	24/10
Ime i prezime roditelja	Vukajlo Glušćević
Datum i mjesto rođenja	21.05.1986. godine, Podgorica
Adresa prebivališta	Bulevar Džordža Vašingtona br. 18, Podgorica
Telefon	069/ 178-636
E-mail	sanja.v.gluscevic@gmail.com ; sanja.gluscevic@kccg.me
BIOGRAFIJA I BIBLIOGRAFIJA	
Obrazovanje	- Oktobar 2010. godine i dalje – doktorske studije, Medicinski fakultet u Podgorici, Univerzitet Crne Gore, studijski program Medicina - Septembar 2004. – jun 2010. godine – Medicinski fakultet u Podgorici, Univerzitet Crne Gore, srednja ocjena A (9.52) - Septembar 2004. – Septembar 2006. – Pravni fakultet u Podgorici, Univerzitet Crne Gore, 2/3 godine osnovnih studija, srednja ocjena A - 2000. - 2004. – Gimnazija Slobodan Škerović, Podgorica, diploma „Luča A“
Radno iskustvo	- Oktobar 2020. godine i dalje – specijalista neurolog - Oktobar 2015. – Oktobar 2020. godine – ljekar na specijalizaciji iz neurologije - Januar 2012. – Decembar 2014. godine – klinički ljekar na Klinici za neurologiju Kliničkog centra Crne Gore - Septembar 2010. – Septembar 2015. godine - Asistent u nastavi na predmetu „Medicinska biohemija“ na II godini osnovnih

	studija Medicinskog fakulteta u Podgorici - Oktobar 2010. - Oktobar 2011. godine – doktor medicine u domu zdravlja, Podgorica
Popis radova	1. Nelica Ivanović Radović, Ksenija Božić, Aleksandra Plećaš Đurić, Sanja Vodopić, Ljiljana Radulović, Slavica Vujisić. Health-related quality of life in adolescents with epilepsy in Montenegro. <i>Epilepsy Behav.</i> 2017; 76:105-09. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.07.009 2. Vodopić S, Vujisić S. Public Awareness, Understanding and Attitudes Towards Epilepsy in Montenegro. <i>Acta clin Croat.</i> 2017; 56 (3). doi:10.20471/acc.2017.56.03.06. 3. Vujisić S, Vodopić S. Epilepsy awareness, knowledge and attitudes among secondary school teachers in Montenegro. <i>Srp Arh Celok Lek</i> 2017. doi: 10.2298/SARH160218026V. 4. Vodopić S, Vujisić S. Prevalence of epilepsy in Podgorica. <i>Coll. Antropol.</i> 40 (2016) 2: 127–132. 5. Vujisić S, Vodopić S, Radulović Lj, Injac-Stevović L. Psychiatric comorbidities among patients with epilepsy in Montenegro. <i>Acta Clin Croat.</i> 2014; 53:411-16
NASLOV PREDLOŽENE TEME	
Na službenom jeziku	Prevalenca epilepsije u Crnoj Gori – epidemiološki i klinički aspekti
Na engleskom jeziku	Prevalence of epilepsy in Montenegro – epidemiological and clinical aspects
Obrazloženje teme	
Epilepsija predstavlja jednu od najstarijih prepoznatih bolesti. Naziv epilepsija potiče od grčke riječi <i>ēpilembánein</i>, što u prevodu znači zgrabiti, baciti na tle, šćepati, čime je opisano jedno od najdramatičnijih obilježja epilepsije. Epilepsija nakon glavobolje, predstavlja najčešće hronično oboljenje mozga koje ne poznaje starosne, rasne, socijalne i geografske granice.¹ Oko 80% oboljelih od epilepsije se nalazi u zemljama u razvoju.² Prema podacima World Health Organisation (WHO) oko 50 miliona	

Ljudi boluje od epilepsije, a procjenjuje se da se oko 5 miliona novih pacijenata regrutuje godišnje na globalnom nivou.³

Napadi ili iktusni događaji su zajednički imenitelj svih epilepsija. Epileptički napad je posledica abnormalne, ekscitativne ili hipersinhronizovane električne aktivnosti skupine neurona u moždanoj kori, koji se klinički manifestuje naglim i prolaznim poremećajima nervnog sistema i pratećom širokom lepezom mogućih poremećaja motorike, senzibiliteta, ponašanja, percepcije, psihe, autonomnih ili drugih funkcija, sa ili bez poremećaja svijesti.⁴ Potvrđuje se registrovanjem iktalnih epileptiformnih promjena u EEG-u tokom napada.

Dok epileptički napad predstavlja konkretan događaj, epilepsija je hronična bolest mozga. Epilepsiju, s toga, karakteriše pojava bar jednog epileptičkog napada kao i postojana predispozicija za javljanje novih napada uz pridružene neurobiološke, psihološke, kognitivne i socijalne poremećaje.⁴ Dijagnoza epilepsije je klinička. Potvrđuje se spontanim ponavljanjem epileptičkih napada, a podržava je nalaz epileptogene lezije na pregledu nuklearnom magnetnom rezonancom (NMR) i/ili interiktalne epileptiformne promjene na EEG-u.

Prema poslednjoj klasifikaciji epilepsija od strane internacionalne lige za borbu protiv epilepsije (ILAE), etiološki uzročnici epilepsije se mogu podijeliti u šest kategorija: strukturni, genetski, infektivni, metabolički, imunski posredovani i nepoznati.⁵ Poslednja kategorija skreće pažnju, da nekada ekstenzivno ispitivanje neće iznjedrati odgovor zbog čega konkretni pacijent boluje od epilepsije. Poznavanje etiologije je veoma važno s obzirom na činjenicu da etiologija predstavlja glavnu odrednicu dijagnoze, terapije, prognoze i toka epilepsije.

Varijabilna genetska predispozicija za pojavu napada i različita distribucija pojedinih faktora rizika spoljašnje sredine mogu u izvjesnom stepenu objasniti razlike u učestalosti, kao i u toku i posledicama epilepsije koje se viđaju u studijama sprovedim u različitim zemljama. Treba imati na umu da su oboljeli od epilepsije izloženi i neželjenim efektima terapije, uz pridružene neurološke, kognitivne, psihološke i socijalne poremećaje, koje značajno utiču na kvalitet života oboljelih pojedinaca, što sveukupno čini epilepsiju veoma kompleksnom bolešću.⁶

Početak napada može biti fokalni (kada napad počinje iz jedne moždane hemisfere), generalizovan (kada napadi počinju iz obje moždane hemisfere istovremeno) i nepoznat.⁴ Fokalni napadi se dalje klasifikuju shodno tome da li dolazi do poremećaja stanja svijesti, na fokalne napade sa očuvanim stanjem svijesti i one kod kojih stanje svijesti biva kompromitovano. I fokalni i generalizovani napadi se dalje mogu klasifikovati shodno zahvatanju motorike na motorne i nemotorne napade.

Epidemiološke metode ispitivanja se primjenjuju kod svih populacionih bolesti, među koje se nesumljivo ubraja i epilepsija. U epidemiološkom proučavanju epilepsije koriste se deskriptivni pokazatelji (incidenca, prevalenca i mortalitet, uključujući i njihove opšte i specifične stope) kao i analitičke metode. Epidemiološko ispitivanje se bazira na dobrom kliničkom radu, adekvatno vodenoj kompletnoj medicinskoj dokumentaciji i razvijenom zdravstvenom sistemu, čime se mogu pohvaliti samo pojedine visoko razvijene zemlje. Longitudinalne prospektivne studije predstavljaju izvor najvrednijih podataka, međutim takva ispitivanja su veoma skupa i zahtijevaju multidisciplinarni pristup.

Prevalenca predstavlja ukupan broj oboljelih osoba unutar određene populacije u datom vremenskom trenutku u odnosu na cijelu populaciju, bez obzira na to kada se konkretna bolest pojavila. Prevalenca epilepsije se kreće od 2.7 - 41/1000 stanovnika, ali se u studijama najčešće navodi oko 4-8/1000 stanovnika.⁷ Pored jasnih metodoloških razlika, razlozi značajne varijacije prevalencije se mogu objasniti i različitim zastupljenošću faktora rizika spoljašnje sredine kao i različitim kvalitetom zdravstvene njege. Međutim, značajne varijacije u prevalenci epilepsije nisu uočene samo među različitim zemljama, već i u okviru iste zemlje, upotrebom identične metodologije i procjene pacijenata, što navodi na zaključak da lokalni činioci, poput socijalnih i faktora okoline, značajno utiču na epidemiologiju epilepsije. Tako je u zemljama u razvoju, uočena znatno veća prevalenca epilepsije u ruralnim u odnosu na gradske sredine, kao i između nižih i viših socioekonomskih slojeva.

Prema istraživanju Fiesta i saradnika, cjeloživotna prevalenca epilepsije iznosi 7.60 na 1000 stanovnika i bila je očekivano veća u zemljama u razvoju (8.75 na 1.000 stanovnika) u odnosu na visokorazvijene zemlje (5.18 na 1.000 stanovnika).⁸ Epilepsija je zastupljenija kod pripadnika određenih nacionalnosti kao i kod socijalno ugroženih lica.^{9,10}

U industrijalizovanim zemljama prevalenca epilepsije prema uzrastu je niža u djetinjstvu sa trendom porasta u kasnijem dobu, tako da najveći broj oboljelih čini starija populacija.¹¹ U zemljama u razvoju prevalenca epilepsije je veća u drugoj (148/1000) i trećoj dekadi života (145/1000).¹² Ovakva razlika se objašnjava različitom distribucijom faktora rizika, ali i kraćim očekivanim trajanjem života.

Kao i u slučaju incidence, prevalenca epilepsije je veća kod muškaraca. Razlog češće zastupljenosti epilepsije kod muškaraca se može objasniti većom učestalošću najčešćih faktora rizika za nastanak epilepsije ali i prikrivanjem epilepsije kod žena iz različitih sociokulturnih razloga u određenim sredinama.¹³

Fokalni napadi predstavljaju predominantni tip napada kako kod djece tako i kod odraslih.^{14,15} Najčešći tip napada čine fokalni napadi sa poremećajem stanja svijesti, koji se javljaju kod nešto više od trećine pacijenata.¹⁴ Međutim, u zemljama u razvoju ipak najčešći tip napada su bilateralni kloničko-tonički napadi.¹⁶ Razlog ove razlike leži najvjerojatnije u nedovoljnom prepoznavanju ostalih tipova napada i nepostojanju odgovarajućih dijagnostičkih alata i/ili algoritama. U populacionoj studiji, koja je rađena prije nešto više od 20 godina u američkoj populaciji, fokalne epilepsije nepoznate etiologije su činile najčešći tip epilepsija među pacijentima sa novodijagnostikovanom epilepsijom, nakon čega su slijedile fokalne epilepsije uzrokovane strukturnim ili metaboličkim uzrocima, epilepsije nepoznate etiologije, idiopatske generalizovane epilepsije i na kraju generalizovane i fokalne epilepsije sa genetskom osnovom.¹ Procentualna zastupljenost epilepsija nepoznate etiologije je ostala uglavnom nepromijenjena i u studijama koje su rađene kasnije, mada riječ je o studijama koje su sprovedene u razvijenim zemljama.¹⁸

Podaci o učestalosti epilepsije kao i podaci o kliničkim karakteristikama oboljelih od ove bolesti u Crnoj Gori za sada ne postoje, te istraživanje prevalence epilepsije predstavlja svojevrsni pionirski rad iz ove oblasti.

U cilju dobijanja podataka na osnovu kojih je moguće odrediti strateške prioritete i redosled aktivnosti u oblasti prevencije, boljeg liječenja, destigmatizacije i socijalne integracije osoba

oboljelih od epilepsije autor je odlučio obraditi relevantne kliničko-epidemiološke aspekte epilepsije, po ugledu na reprezentativne studije koje su se bavile ovom problematikom.

Pregled istraživanja

Procjene o prevalenci epilepsije značajno variraju, što je najvjerojatnije posljedica različitih metodoloških pristupa, ali i različite obrade kliničkih pokazatelja poput etiologije i tipa napada kao i neuniformnog korišćenja definicija tokom epidemioloških istraživanja.

Za potrebe istraživanja pretraživana je Pubmed baza i nađeno je oko 200 reprezentativnih radova koji su se bavili epidemiologijom epilepsije, dominantno prevalencom. Vremenski okvir je obuhvatio period poslednjih 40 godina.

Na osnovu pretraženih studija, može se zaključiti da je zbina prevalenca epilepsije iznosila 6.38 na 1000 osoba, mada većina studija navodi da se prevalenca epilepsije kreće od oko 4-8/1000 stanovnika.⁷ Evropske studije sa najniže utvrđenom prevalencom potiču iz Italije (studija sprovedena u Siciliji - 3.3 na 1000 stanovnika i studija sprovedena na Eolskim ostrvima - 3.0 na 1000 stanovnika)^{19,20} mada autori obje studije navode da ovako niske stope mogu biti posljedica prikrivanja bolesti. Najniža prevalenca u zemljama van Evrope je nađena u Japanu, na osnovu studije koja je radena davne 1964. godine i iznosila je 1.5 na 1000²⁰, međutim novije studije radene nakon više od četiri decenije kasnije su ukazale da je prevalenca ipak bliža onoj koju prijavljuju druge evropske zemlje.²¹ Navedeni rezultati predstavljaju podatke dobijene na osnovu studija koje su sprovedene u razvijenim zemljama.

Međutim studije sprovedene u siromašnim zemljama navode očekivano značajno veću prevalencu koja se kreće od 10.3 na 1000 stanovnika za urbane regione i 15.4 na 1000 stanovnika za ruralne predjele.²² Koliko prevalenca i među siromašnim zemljama može da varira najbolje ilustruju studije iz Afrike i Južne Amerike gdje se prevalenca kretala od 22.62²³ do čak 104.97 na 1000 stanovnika.²⁴ Autori ovih studija u zaključcima svojih istraživanja navode da bi prisustvo infekcija centralnog nervnog sistema (dominantno neurocisticerkoze),

konsangvinitet, perinatalni i prenatalni faktori mogli da objasne veću prevalencu epilepsije u njihovim studijama, što se čini razumnim s obzirom na lošiju zdravstvenu zaštitu i široku rasporstanjenost infektivnih uzročnika u navedenim zemljama. U studijama koje potiču iz dvanaest zemalja Azije cjeloživotna prevalenca epilepsije je se kretala do 1.5 do 14/1000 stanovnika.²⁵ Meta analiza dvadeset studija prevalence u Indiji je procijenila da prevalenca epilepsije iznosi 5.6 na 1000 stanovnika.²⁶ U studiji Wanga i saradnika iz Kine, prevalenca epilepsije je iznosila 4.6 na 1000 stanovnika za aktivnu epilepsiju, dok je stopa cjeloživotne prevalence iznosila 7 na 1000 stanovnika.²⁷ Zhao i saradnici su istraživali prevalencu epilepsije u Tibetu i nađeno je da ona iznosi 2.5 na 1000 stanovnika.²⁸ Ova studija je između ostalog pokazala i značajne geografske varijacije u prevalenci epilepsije u Kini.

Podatak koji je pojedinim istraživačima zapao za oko je da je učestalost aktivne epilepsije bila veća u razvijenim zemljama kao i u urbanim regionima siromašnih zemalja. Razlog navedenom može biti različito definisanje aktivne epilepsije ali i metodološki pristup.²⁹ Dvije trećine sudija o prevalenci epilepsije iz razvijenih zemalja su podatke zasnivale na medicinskoj dokumentaciji koja je bila dostupna u bolnicama, što znači da su obuhvatale samo one pacijente koji su dolazili na preglede specijalista. Drugim riječima pacijenti koji imaju epilepsiju ali se ne javljaju na redovne preglede (koji su izgubljeni iz daljeg praćenja) nisu bili obuhvaćeni, što takode doprinosi nepravilnoj procjeni učestalosti epilepsije. Pojedini autori poput Bell i saradnika navode da jasna diskrepanca u prevalenci sirom svijeta se može objasniti i nedostatkom door-to door skrining metoda u epidemiološkim studijama kao i nekorišćenjem uniformne definicije aktivne epilepsije.³⁰ Rijetke epidemiološke studije, ukupno njih 15, koje su koristile gore navedeni metod su pokazale da se prevalenca epilepsije kretala od 2.7 do 7.1 na 1000 stanovnika u visoko razvijenim zemljama, odnosno od 3.7 do 22.2 na 1000 stanovnika u zemljama u razvoju.³⁰

Rezultati o prevalenci epilepsije prema polu su navedeni u 19 populacionih studija. Sve studije izuzev studija Ndoeye³¹, Brorsona³², Sidenvalla³³ i Luengoa³⁴ su našle veću učestalost obolijevanja kod muškaraca, međutim ta učestalost ni u jednoj studiji nije bila statistički značajna. U studiji Hausera i saradnika¹¹ je navedeno je da je prevalenca epilepsije bila veća kod muškaraca u svakoj uzastopnoj deceniji, osim posljednje. Navedno nam nameće

i zaključak da iako većina studija navodi da je prevalenca češća kod muškaraca, ova zastupljenost se može promijeniti između različitih starosnih grupa.

Kada je riječ o učestalosti epilepsije prema godinama, prevalenca epilepsije je najniža u ranom dječijem periodu, postepeno se povećava i najveća je u periodu adolescencije i ranog odraslog doba, smanjuje se nakon 4 decenije života i održava se na tom nivou u kasnijim dekadama.⁸ Drugim riječima prevalenca epilepsije je veća u studijama koje obuhvataju populaciju do 18 godina u odnosu na populaciju nakon osamnaeste godine.⁷

Većina studija koje potiču iz razvijenih zemalja navode značajno veću učestalost fokalnih u odnosu na generalizovane napade.¹¹ Razlika u zastupljenosti fokalnih spram generalizovanih napada je izraženija u starijoj životnoj dobi, kao što je pokazala Roterdamska studija, gdje čak 2/3 oboljelih nakon 55 godine imaju fokalne napade.³² Međutim, studije koje potiču iz razvijenih zemalja navode značajno veću učestalost generalizovanih napada, do čak 80%, kao što je navedeno u studiji Azisa i saradnika. U studiji Nicolleti i saradnika³³ je naglašen značaj EEG u reklasifikaciji tipova napada. Naime, mnoge zemlje u razvoju nemaju dostupan EEG u svakoj većoj bolnici i dijagnoza epilepsije se postavlja uglavnom ili na opservaciji samog napada ili na osnovu heteroanamnestičkih podataka od strane očevdaca. Upotrebom EEG-a je moguće pokazati da pacijent zapravo nema bilateralno toničko kloničke napade, već fokalne napade koji prelaze u bilateralno toničko kloničke napade. U ovoj studiji, Nicoletti i saradnici su uspjeli da pokažu da je upotrebom EEG-a od inicijalno klinički dijagnostikovanih 30% pacijenata sa fokalnim motornim napadima, uz upotrebu EEG ukupna zastupljenost fokalnih napada kod ispitivane populacije iznosila 53%.

Cilj i hipoteze

Cilj istraživanja:

- a) Utvrđivanje prevalencije epilepsije Crnoj Gori u populaciji od 18 do 80 godina života
- b) Utvrđivanje sociodemografskih (pol, starost, obrazovanje, zaposlenost, bračni status) pokazatelja oboljelih
- c) Utvrđivanje kliničkih pokazatelja (dob na početku bolesti, dužina trajanja bolesti,

učestalost napada, etiologija napada, upotreba antiepileptika, broj antiepileptika, komplijansa, prisustvo psihijatrijskih i nepsihijatrijskih komorbiditeta, tip napada, tip epilepsije, epileptički sindrom, nalaz na EEG-u, nalaz na neuroimidžingu) ispitivane populacije.

Hipoteze istraživanja:

- a) Hipoteza 1: Prevalenca epilepsije u Podgorici se kreće od 4 do 8 na 1000 stanovnika.
- b) Hipoteza 2: Oboljeli od epilepsije se prema sociodemografskim varijablama ne razlikuju bitnije od oboljelih iz drugih evropskih zemalja
- c) Hipoteza 3: Oboljeli od epilepsije se prema kliničkim varijablama ne razlikuju od oboljelih iz drugih evropskih zemalja.
- d) Hipoteza 4: Prema učestalosti, strukturni uzroci epilepsije se ne razlikuju bitnije u odnosu na rezultate drugih evropskih zemalja

Materijali, metode i plan istraživanja

Ispitivanje prevalencije pripada opservacionim studijama. Istraživanje u Podgorici će se obaviti metodom od vrata do vrata, uz upotrebu prethodno validiranog skrining upitnika. Opservacione studije služe za testiranje postojećih i postavljanje novih hipoteza o uzročnim faktorima bolesti, a obavljaju se preko deskriptivnih i analitičkih (kohortnih, anamnestičkih studija i studija presjeka) studija. Studije presjeka su dio analitičkog metoda u čijim istraživanjima se ekspozicija faktoru rizika i postojanje bolesti među ispitanicima mjere istovremeno u jednom trenutku ili u kratkom vremenskom periodu. Dakle, ispitivanjem se istovremeno obuhvataju izloženi, neizloženi, oboljeli i neoboljeli. Ova vrsta studija ima ograničenje, koje se ogleda u tome da se izloženost i ishod ispituju u istom trenutku. Da bi njihova veza bila procijenjena kao uzročno-posledična, izloženost mora da prethodi ishodu, što se ovom studijom ne može utvrditi. Ove studije, sa druge strane, imaju niz prednosti poput relativno brzog izvođenja, malih troškova, brzog utvrđivanja prevalencije bolesti i prevalencije faktora rizika u jednoj populaciji ili grupi.

U ovom istraživanju se pored testiranja postavljenih hipoteza očekuje da će analiza dobijenih podataka dati i nove pretpostavke, koje mogu služiti kao osnov za buduća istraživanja. Dizajn ove studije je takav da se u definisanoj populaciji svaki pojedinac ispituje o izloženosti odnosno neizloženosti faktorima rizika (febrilne konvulzije, CNS infekcije, razvojni poremećaji centralnog nervnog sistema, trauma glave, moždani udar, abusus alkohola i/ili psihoaktivnih supstanci, genetska predispozicija, degenerativne bolesti mozga i drugo). S toga, ispitivana populacija će biti podijeljena u četiri grupe: izloženi oboljeli (pravi oboljeli), neizloženi neoboljeli (pravi neoboljeli), izloženi neoboljeli (lažno oboljeli) i neizloženi oboljeli ispitanici (lažno zdravi).

Istraživanje ovog tipa se po prvi put sprovelo u Podgorici. Upitnikom mješovitog tipa, a metodom slučajnog uzorka (cluster uzorak, višestapni uzorak), anketirano je 4526 ispitanika. U cilju dobijanja što validnijih podataka, ispitanici su analizirani iz različitih gradskih i ruralnih reona grada.

Istraživanje je sprovedeno u tri faze :

U prvoj fazi istraživanja, čije je trajanje iznosilo 6 mjeseci dizajnirani su instrumenti, u prvom redu skrining upitnik, nakon čega je provjeravana njegova senzitivnost i specifičnost, da bi se na kraju ove faze sprovela anketa metodom slučajnog uzorka.

Skrining upitnik je bio dizajniran tako da omogući identifikaciju epileptičkih napada, naročito konvulzivnih. Upitnik se oslanjao na skrining upitnik WHO, koji je korišćen u pilot projektu u Kini ³⁷ i bio je mješovitog tipa. Sastojao se od ukupno 17 pitanja, od kojih su 13 bila zatvorenog a četiri otvorenog tipa. Pitanja otvorenog tipa su bila rezervisana za ispitanike za koje je tokom anketiranja utvrđeno da se već liječe od epilepsije kao i za ispitanike za koje se posumnjalo da mogu imati epilepsiju. U cilju pravilnog utvrđivanja prevalence epilepsije i adekvatnosti tretmana, pacijenti sa definitivnom i oni sa mogućom epilepsijom su odgovarali i na pitanja koliko su imali napada u prošloj godini, prije dvije i prije 5 godina i da li su koristili neku terapiju, ako jesu koju i u kojoj dozi.

Da bi upitnik bio epidemiološki validan, izvršilo se utvrđivanje njegove senzitivnosti i specifičnosti, koje je podrazumijevalo primjenu upitnika na grupi pacijenata za koju se znalo

da imaju epilepsiju i na grupi zdravih pojedinaca, koji su predstavljali kontrolnu grupu. Sve potrebne korekcije upitnika su bile napravljene nakon rezultata validacije upitnika, koja je urađena u saradnji sa profesorom Josemirom W. Sanderom.

Ciljnu grupu je činila populacija starosti od 18 do 80 godina, koja je anketirana u odabranim urbanim i ruralnim reonima grada, a koji su dobrovoljno pristali.

Istraživač (autor rada) je vršio anketiranje u navedenim reonima grada metodom slučajnog uzorka. Izbor jedinica je bio takav da se u gradskim reonima birao svaki drugi soliter odnosno zgrada, u svakoj drugoj ulici, a u ruralnim reonima svaka druga kuća takode u svakoj drugoj ulici. Kako u urbanim tako i u ruralnim cjelinama, prilikom anketiranja domaćinstava u kojima je bilo više ukućana (> 2), ispitivanje je vršeno na sledeći način: u domaćinstvima sa parnim brojem članova domaćinstva ispitivan je svaki parni ukućanin (npr. ukupan broj članova domaćinstva 4, ispitivan je drugi i četvrti ukućanin) dok je u domaćinstvima sa neparnim brojem članova ispitivan svaki neparni ukućanin (npr. ukupan broj članova domaćinstva 5, ispitivan je prvi, treći i peti ukućanin). Ukoliko izabrani ispitanici godinama nisu odgovarali ciljanoj grupi (manje od 18 godina ili više od 80) zamjenjivao bi ih sledeći član koji bi godinama odgovarao ciljanoj istraživačkoj grupi. Ukoliko tokom prve posjete nije bilo odgovora, ispitivač bi ponovio posjetu u još dva navrata, i ukoliko ni tada ne bi bilo odgovora odustajalo bi se od anketiranja izabrane jedinice. Takode, ukoliko prilikom prve posjete ispitanici nisu željeli učestvovati, anketirana jedinica bi se napustila. Ispitivači su u direktnom intervjuu vršili anketiranje i po potrebi pojašnjavali eventualne nedoumice vezane za pitanja, ali bez vršenja uticaja na odgovore ispitanika.

Ispitanici koji nisu ni na jedno pitanje dali potvrđan odgovor su klasifikovani kao pravi neoboljeli, dok su ispitanici koji su dali makar jedan pozitivan odgovor na bilo koje od 13 pitanja iz upitnika klasifikovani kao ispitanici sa mogućom epilepsijom, iz koje su se kasnije regrutovali pravi oboljeli, lažno oboljeli i lažno zdravi ispitanici.

Kako bi se osigurala objektivnost a u isto vrijeme i poštovala privatnost ispitanika, prilikom ispunjavanja upitnika svaki ispitanik je dobijao svoj identifikacioni broj koji se koristio na svim dokumentima tokom trajanja ispitivanja. Takode, svakom ispitaniku koji se liječio od

epilepsije i onom za kog se tokom anketiranja posumnjalo da ima epilepsiju je uziman i broj telefona, kako bi bili kontaktirani za sledeću fazu istraživanja.

Druga faza istraživanja se izvodi kroz dvije etape. U prvoj etapi, nakon anketiranja, svi ispitanici koji su imali definitivnu i oni sa mogućom epilepsijom (pravi oboljeli, lažno zdravi i lažno oboljeli), su bili upućivani svom izabranom ljekaru u Domu zdravlja kom pripadaju, radi fizikalnog pregleda i rutinskih biohemijskih analiza u cilju isključivanja drugih mogućih oboljenja koja mogu imitirati epilepsiju. Prethodno je sa ljekarima iz domova zdravlja, koji su željeli da učestvuju u istraživanju, obavljen detaljan razgovor o samom istraživanju i održana kratkotrajna edukacija o krizama svijesti i koja je njihova uloga u daljoj obradi upućenih pacijenata. Pregled se sastojao od utvrđivanja somatskog statusa ispitanika, sa obaveznim izvođenjem EKG-a i rutinskih biohemijskih analiza (koje su obuhvatale određivanje kompletne krvne slike, sedimentacije, CRP-a, glikemije, uree, kreatinina, hepatograma i elektrolitnog statusa, ali i hormonskog statusa i porfobilinogena kod izvjesnih pacijenata). U drugoj etapi, nakon pregleda izabranog ljekara, ispitanici su upućivani neurologu, supspecijalisti epileptologu, u Dispanzer za epilepsije Kliničkog centra Crne Gore, kako bi se sa sigurnošću potvrdila ili odbacila preliminarna dijagnoza. Klasifikacija i dijagnostikovanje epileptičkih napada se vršilo na osnovu ILAE klasifikacije i preporuka za dijagnostikovanje epilepsija.⁵ Svakom upućenom ispitaniku je osim uzimanja detaljne anamneze (koja je pored opisa napada od strane pacijenta i/ili očevidaca, podarazumijevala i uzimanje podataka o učestalosti napada, količini korišćenih antiepileptika i u kojoj dozi, komplijansi, prisutnih psihijatrijski i nepsihijatrijskih komorbiditeta) i neurološkog pregleda, radena i dopunska dijagnostika: elektroencefalografija (EEG), CT i/ili MR endokranijuma, kako bi se isključila druga stanja koja se klinički mogu manifestovati epileptičkim napadima. EEG snimanje se sastojalo od standardnog 30-o minutnog snimanja, a kod nedovoljno jasnih pacijenata se radilo prolongirano EEG snimanje kao i EEG nakon deprivacije spavanja.

Ispitanici za koje se tokom detaljnog ispitivanja utvrdilo da su imali napade samo tokom trudnoće, usled abuzusa ili nakon prestanka korišćenja alkohola i/ili narkotika i oni koji su imaju akutna psihijatrijska oboljenja su bili isključeni iz istraživanja. Navedena stanja i supstance su poznati kao faktori koji mogu da isprovociraju epileptički napad, koji ne predstavlja epilepsiju i s toga nisu bili predmet našeg istraživanja.

Instrumenti koji će se koristiti tokom druge faze istraživanja su:

1. Nicolet One® EEG
2. CT (Siemens)
3. MR 3 T (Siemens)

Po završetku obrade svih ispitanika u ovoj fazi će se, izvršiti i unošenje socio-demografskih i svih relevantnih kliničkih varijabli za svakog pojedinačnog pacijenta u Excel tabelu. Socio-demografske karakteristike su obuhvatile pol, starost, obrazovanje, zaposlenost i bračni status, dok su kliničke varijable podrazumijevale pored onih dobijenih tokom inicijalnog intervjua sa epileptologom i podatke o tipu napada, tipu epilepsije, postojanje eventualnog epileptičkog sindroma, etiologiji, nalazu na EEGu, CT-u ili MR endokranijuma.

U *trećoj fazi istraživanja*, prikupljeni podaci su unijeti u posebno kreirane baze podataka na personalnom računaru. Dobijeni podaci će se statistički obraditi upotrebom softverskog paketa SPSS 25 (engl. Statistical Package for the Social Sciences for Windows), korišćenjem relevantnih testova i modela uni i multivarijantne regresije. Obrada podataka je podrazumijevala i korišćenje metoda deskriptivne statistike. Rezultati će biti interpretirani na 5%-tnom nivou značajnosti ($p=0.05$) i biće prikazani tablično i grafički. Tabelarno i grafičko predstavljanje rezultata biće urađeno u Excel programu.

Prevalenca je definisana kao ukupan broj oboljelih (pacijenti sa aktivnom i neaktivnom epilepsijom) na 1000 stanovnika. Prevalenca će se dobiti na taj način što će se ukupan broj oboljelih podijeliti sa ukupnim brojem ispitivane populacije, i izraziće se kao $n/1000$ (sa 95%-nim intervalom pouzdanosti- (95% CI) upotrebom Wilsonovog metoda). Takođe, odrediće se i prevalenca prema polu i starosti.

Rezultati dobijeni na uzorku iz Podgorice će se ekstrapolisati na populaciju cijele države, čime će se dobiti podaci o prevalenci epilepsije u Crnoj Gori kako prema sociodemografskim tako i prema kliničkim pokazateljima.

Očekivani naučni doprinos

1. S obzirom na to da se studija po prvi put sprovodi u Crnoj Gori očekujem da će rezultati

ove studije pružiti prve podatke o učestalosti ovog oboljenja i njegovim najznačajnim kliničkim karakteristikama te da će omogućiti da se nadalje prati trend obolijevanja i iznjedre buduća istraživanja.

2. Očekujem da će rezultati doprinijeti boljem prepoznavanju uzroka epilepsije koji se mogu spriječiti, adekvatnije liječiti ali i bržoj identifikaciji uzroka čije prepoznavanje znači i njihovo hirurško liječenje.
3. Očekujem da će rezultati istraživanja dati procentualnu zastupljenost komorbiditeta kod oboljelih od epilepsije, dominantno psihijatrijskih, i da ćemo, ojačani podacima, moći da razvijemo skrining upitnike kojima ćemo lakše prepoznavati izvjesne komorbiditete i pacijente pod rizikom brže upućivati na konsultativne preglede odgovarajućih specijalista.
4. Vjerujem da će ovo istraživanje omogućiti da se Crna Gora sa svojim epidemiološkim podacima nade na mapi zemalja koje su sprovele neuroepidemiološko istraživanje iz oblasti epilepsije, naročito kada se ima na umu da epidemiološki podaci sa Balkana nedostaju.

Spisak objavljenih radova kandidata

1. Fountoulakis K, Dragioti E, Theofilidis A, Wiklund T, Atmatzidis X, et al. (2020). Modeling psychological function in patients with schizophrenia with the PANSS: an international multi-center study. *CNS Spectrums*. 1-9. doi.org/10.1017/S1092852920001091.
2. Fountoulakis K, Dragioti E, Theofilidis A, Wiklund T, Atmatzidis X, et al. (2019). Staging of Schizophrenia with the Use of PANSS: An International Multi-Center Study. *The international journal of neuropsychopharmacology*. 22. doi.org /10.1093/ijnp/pyz053.
3. Radovanovic S, Vodopić S, Stankovic I, Dragasevic-Miškovic N, Kostic V. (2019). Spatiotemporal Gait Characteristics of Huntington's Disease during Dual-task Walking. *International Journal of Neuroscience*. 130. 1-11. doi.org/10.1080/00207454.2019.1667781.
4. Nelica Ivanović Radović, Ksenija Božić, Aleksandra Plećaš Đurić, Sanja Vodopić, Ljiljana Radulović, Slavica Vujisić Health-related quality of life in adolescents with epilepsy in Montenegro. doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.07.009.

5. **Vodopić S, Vujisić S.** Public Awareness, Understanding and Attitudes Towards Epilepsy in Montenegro. *Acta clin Croat.* 2017; 56(3). doi:10.20471/acc.2017.56.03.06.
6. **Stevović LI, Vodopić S.** Attempted suicide in Podgorica, Montenegro: higher rates in females and unemployed males. *Ann Gen Psychiatry.* 2017;16:27. doi:10.1186/s12991-017-0151-5.
7. **Vujisić S, Vodopić S.** Epilepsy awareness, knowledge and attitudes among secondary school teachers in Montenegro. *Srp Arh Celok Lek* 2017. doi: 10.2298/SARH160218026V.
8. **Vodopić S, Vujisić S.** Prevalence of epilepsy in Podgorica. *Coll. Antropol.* 40 (2016) 2: 127–132.
9. **Vujisić S, Vodopić S, Idrizović Z, Radulović LJ.** The correlation between the level of vitamin 25 (OH) D and residency of MS patients in Montenegro - higher levels only in men in the north of the country. *Vojnosanit Pregl.* doi:10.2298/VSP160314204V
10. **Vujisić S, Vodopić S, Radulović LJ, Injac-Stevović L.** Psychiatric comorbidities among patients with epilepsy in Montenegro. *Acta Clin Croat.* 2014; 53:411-16

Popis literature

1. **Beghi E.** The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology* 2020;54:185-91. doi: 10.1159/000503831
2. **Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS et al.** Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology.* 2017; 88 (3) : 296-303. doi: 10.1212/WNL.0000000000003509. Epub 2016
3. **World Health Organisation 2019,** Epilepsy: a public health imperative, accessed 1 August 2022, <<https://www.who.int/publications/i/item/epilepsy-a-public-health-imperative/en/>>.
4. **Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J Jr.** Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia.* 2005; 46(4):470-2. doi: 10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x.
5. **Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L ET AL.** ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification

- and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58 (4) : 512-21. doi: 10.1111/epi.13709. Neligan A, Hauser WA,
6. Sander JW. The epidemiology of the epilepsies. *Handb Clin Neurol*. 2012;107:113-33.
7. Forsgren L et al. The epidemiology of epilepsy in Europe – a systematic review. *European Journal of Neurology*. 2005; (12):245-53.
8. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017; 88(3): 296-303.
9. Kelvin EA, Hesdorffer DC, Bagiella E, Andrews H, Pedley TA, Shih TT, et al. Prevalence of self-reported epilepsy in a multiracial and multiethnic community in New York City. *Epilepsy Res*. 2007; 77 (2-3):141-50.
10. Kaiboriboon K, Bakaki PM, Lhatoo SD, Koroukian S. Incidence and prevalence of treated epilepsy among poor health and low-income Americans. *Neurology*. 2013; 80 (21):1942-9.
11. Hauser WA. Incidence and prevalence. In: Engel J Jr, Pedley TA, eds. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997; 47-57.
12. Bharucha NE, Shorvon SD. Epidemiology in developing countries. In: Engel J Jr, Pedley TA, eds. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia, PA, Lippincott-Raven, 1997; 105-18
13. Bharucha NE, Bharucha EP, Bharucha AE, Bhise AV, Schoenberg BS. Prevalence of epilepsy in the Parsi community of Bombay. *Epilepsia*. 1988; 29 (2): 111-5.
14. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*. 1993; 34 (3): 453-68.
15. Wirrell EC, Grossardt BR, Wong-Kissel LC, Nickels KC. Incidence and classification of new-onset epilepsy and epilepsy syndromes in children in Olmsted County, Minnesota from 1980 to 2004: a population-based study. *Epilepsy Res*. 2011; 95(1-2): 110-8.
16. Senanayake N, Román GC. Epidemiology of epilepsy in developing countries. *Bull World Health Organ*. 1993; 71(2): 247-58.

17. Zarrelli MM, Beghi E, Rocca WA, Hauser WA. Incidence of epileptic syndromes in Rochester, Minnesota: 1980-1984. *Epilepsia*. 1999; 40(12):1708-14.
18. Giussani G, Franchi C, Messina P, Nobili A, Beghi E; EPIRES Group. Prevalence and incidence of epilepsy in a well-defined population of Northern Italy. *Epilepsia*. 2014; 55(10): 1526-33.
19. Rocca WA, Savettieri G, Anderson DW et al. (2001). Door-to-door prevalence survey of epilepsy in three Sicilian municipalities. *Neuroepidemiology* 20: 237-41.
20. Gallitto G, Serra S, La SP et al. Prevalence and characteristics of epilepsy in the Aeolian islands. *Epilepsia*. 2005; 46: 1828-35.
21. The epidemiological and clinico-statistical study of epilepsy in Nigata City. *Clin Neurol (Tokio)*. 1964; 4: 413-24.
22. Oka E, Ohtsuka Y, Yoshinaga H et al. Prevalence of childhood epilepsy and distribution of epileptic syndromes: a population-based survey in Okayama, Japan. *Epilepsia*. 2006; 47: 626-30.
23. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, et al. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia*. 2010; 51:883-90.
24. Basch EM, Cruz ME, Tapia D, Cruz A. Prevalence of epilepsy in a migrant population near Quito, Ecuador. *Neuroepidemiology*. 1997; 16: 94-98.
25. Mac TL, Tran DS, Quet F et al. . Epidemiology, aetiology, and clinical management of epilepsy in Asia: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2007; 6: 533-43.
26. Sridharan R, Murthy BN. Prevalence and pattern of epilepsy in India. *Epilepsia*. 1999; 40: 631-636.
27. Wang WZ, Wu JZ, Wang DS et al. The prevalence and treatment gap in epilepsy in China: an ILAE/IBE/WHO study. *Neurology*. 2003; 60: 1544-45.

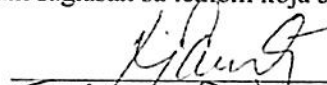
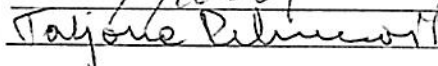
28. Zhao Y, Zhang Q, Tsering T et al. Prevalence of convulsive epilepsy and health-related quality of life of the population with convulsive epilepsy in rural areas of Tibet Autonomous Region in China: an initial survey. *Epilepsy Behav.* 2008; 12: 373–81.
29. Prischich F, De Rinaldis M, Bruno F, et al. High prevalence of epilepsy in a village in the Littoral Province of Cameroon. *Epilepsy Res.* 2008; 82:200–10.
30. Bell GS, Neligan A, Sander JW. An unknown quantity--the worldwide prevalence of epilepsy. *Epilepsia.* 2014 Jul; 55(7):958-62. doi: 10.1111/epi.12605.
31. Ndoye NF, Sow AD, Diop AG et al. Prevalence of epilepsy its treatment gap and knowledge, attitude and practice of its population in sub-urban Senegal an ILAE/IBE/WHO study. *Seizure.* 2005; 14: 106–11.
32. Brorson LO. Epilepsy among children and adolescents. A clinical, psychometric and social study in the province of Uppsala. Socialstyrelsen forevisar: Epileptikerv " arden, Stockholm. 1970; 1–84.
33. Sindevall R, Forsgren L, Heijbel J. Prevalence and characteristics of epilepsy in children in Sweden. *Seizure.* 1996; (5):139-46.
34. Luengo A, Parra J, Colas J, Ramos F, Carreras T, et al. Prevalence of epilepsy in northeast Madrid. *J Neurol.* 2001; 248(9):762–67.
35. De La Court A, Breteler MM, Meinardi H et al. Prevalence of epilepsy in the elderly: the Rotterdam Study. *Epilepsia.* 1996; 37: 141–47.
36. Aziz H, Guvener A, Akhtar SW et al. Comparative epidemiology of epilepsy in Pakistan and Turkey: population-based studies using identical protocols. *Epilepsia.* 1997; 38: 716–22.
37. Epilepsy management at primary health level. In: Protocol for a demonstration project in the People's Republic of China. Geneva: WHO Report MSD/MBD/00.11, 2000.

SAGLASNOST PREDLOŽENOG/IH MENTORA I DOKTORANDA SA PRIJAVOM

Odgovorno potvrđujem da sam saglasan sa temom koja se prijavljuje.

doc.dr Aleksandar J. Ristić

prof.dr Tatjana Pekmezović

Prvi mentor	doc.dr Aleksandar J. Ristić	<i>A. Ristić</i>
Drugi mentor	Prof.dr Tatjana Pekmezović	<i>Tatjana Pekmezović</i>
Doktorand	dr Sanja Gluščević	<i>Sanja Gluščević</i>
IZJAVA		
Odgovorno izjavljujem da doktorsku disertaciju sa istom temom nisam prijavio/la ni na jednom drugom fakultetu. U Beogradu, 02.12.2022. <i>Sanja Gluščević</i> Sanja Gluščević		