

Povoljni učinak vremenskog usklađivanja elektivnih kirurških zahvata u bolesnika s buloznom epidermolizom

Karaman Ilić, Maja

Doctoral thesis / Disertacija

2011

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:983160>

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

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



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine
Digital Repository](#)





Središnja medicinska knjižnica

Karaman Ilić, Maja (2011) *Povoljni učinak vremenskog usklađivanja elektivnih kirurških zahvata u bolesnika s buloznom epidermolizom.* Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.

<http://medlib.mef.hr/1383>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Maja Karaman Ilić

**Povoljni učinak vremenskog usklađivanja elektivnih
kirurških zahvata u bolesnika s buloznom epidermolizom**

DISERTACIJA

Zagreb, 2011.

Doktorska disertacija izrađena je u suradnji Zavoda za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje djece i Klinike za kirurgiju Klinike za dječje bolesti Zagreb

Voditelj rada: prof. dr. sc. Višnja Majerić Kogler

Lektor teksta na hrvatskom jeziku je: Tomislav Vrančić, prof.

Lektor teksta sažetka na engleskom jeziku je dr. Armando Chapin Rodriguez

Popis literature rađen je u skladu s Vankuverskim pravilima

Doktorska disertacija sadrži:

- 102 stranice,
- 12 poglavlja,
- 21 tablicu,
- 15 slika.

Hvala mojoj mentorici prof. dr. sc. Višnji Majerić Kogler, dr. med, koja mi je posvetila trud i vrijeme kako bi mi pomogla u izradi ovog rada.

Hvala gospođi Vlasti Zmazek, predsjednici DEBRA Hrvatska, koja me je uvijek podržavala i koja mi je pomogla u dovršenju ovog rada.

Hvala svima koji su na bilo koji način, prijateljski, stručno ili materijalno pomogli u izradi ove disertacije.

Veliku zahvalnost dugujem i mojoj obitelji, koja je tijekom izrade ovog rada, kao i uvijek do sada, imala razumijevanja i pružala mi punu podršku.

KRATICE I SIMBOLI

EB	Epidermolysis Bullosa
EBS	Epidermolysis Bullosa Simplex
EBS-WC	EBS, Weber-Cockayne podtip
EBS-K	EBS, Koebner podtip
EBS-DM	EBS, Dowling-Meara podtip
JEB	Junctional EB
JEB-H	JEB, Herlitz podtip
JEB-nH	JEB, non-Herlitz podtip
JEB-PA	JEB Pyloric Atresia
DEB	Dystrophica Epidermolysis Bullosa
DDEB	Dominant DEB
RDEB	Recessive DEB
RDEB-HS	RDEB, Hallopeau-Siemens podtip
RDEB-nHS	RDEB, non-Hallopeau-Simens podtip
NEBR	National Epidermolysis Bullosa Registry
AM	Antigen mapping
TEM	Transmisijski elektronski mikroskop
BGT	Bujno granulacijsko tkivo
SNPs	Polimorfizam pojedinačnog nukleotida
SCC	Karcinom pločastih stanica
ORL	Uho, grlo, nos
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
POSSUM	Physiological and Opeartive Severity Score for enUmeration of Mortality and Morbidity
ASA	American Society of Anesthesiologists
SpO2	Saturacija krvi kisikom mjerena pulsним oksimetrom
PONV	Poslijeoperacijska mučnina i povraćanje
iv	Intravenska primjena
OA	Opća anestezija
RA	Regionalna anestezija
EKG	Elektrokardiogram

NIBP	Neinvazivno mjerenje arterijskog tlaka
etCO ₂	Parcijalni tlak ugljičnog dioksida u izdahnujoj smjesi
VAS	Vizualno-analogna skala
CRIES	Crying requires increased oxygen administration, increased vital signs, expression, sleeplessness
PEG	Perkutana endoskopska gastrostoma
PRST	Plastična rekonstruktivna kirurgija
CKS	Crvena krvna slika
NSAID	Nesteroidni protuupalni lijekovi
SD	Standardna devijacija

SADRŽAJ

1.	UVOD	1
1.1.	DEFINICIJA.....	1
1.2.	KLASIFIKACIJA	1
1.2.1.	Epidermolysis bullosa simplex (EBS).....	2
1.2.2.	Junctional EB (JEB)	2
1.2.3.	Dystrophic EB (DEB).....	3
1.3.	EPIDEMIOLOGIJA	8
1.3.1.	Prevalencija	8
1.3.2.	Incidencija	8
1.4.	DIJAGNOZA	9
1.4.1.	Nemolekularne tehnike.....	9
1.4.2.	Molekularne tehnike	11
1.5.	KLINIČKE MANIFESTACIJE.....	12
1.5.1.	Kutane/kožne promjene u EB-u	12
1.5.2.	Bulozna epidermoliza i karcinom.....	13
1.5.3.	Ekstrakutane manifestacije.....	15
1.6.	LIJEČENJE	19
1.6.1.	Općenito.....	19
1.6.2.	Kirurško liječenje	19
1.6.3.	Anesteziološko liječenje.....	21
2.	PROBLEMATIKA I CILJ ISTRAŽIVANJA	25
2.1.	HIPOTEZA	25
2.2.	CILJ PREDLOŽENOG ISTRAŽIVANJA I OČEKIVANI ZNANSTVENI DOPRINOS	26
2.2.1.	Opći cilj	26
2.2.2.	Specifični ciljevi	26
3.	MATERIJALI I METODE	28
3.1.	ISPITANICI.....	28
3.2.	KIRURŠKO LIJEČENJE	29
3.3.	ANESTEZIOLOŠKO LIJEČENJE.....	31

3.4.	KOMPLIKACIJE	33
3.5.	STATISTIČKA OBRADA.....	35
4.	REZULTATI.....	36
5.	RASPRAVA	69
6.	ZAKLJUČAK.....	79
7.	SAŽETAK	81
8.	SUMMARY	83
9.	LITERATURA.....	85
10.	POPIS TABLICA	97
11.	POPIS SLIKA	99
12.	ŽIVOTOPIS	100

1. UVOD

1.1. DEFINICIJA

Izrazom *epidermolysis bullosa* (EB) obuhvaćena je grupa genetički i klinički heterogenih bolesti koje su karakterizirane stvaranjem mjehura i erozija na koži i mukoznoj membrani nakon manjeg pritiska ili traume (1). Naziv *epidermolysis bullosa* prvi je opisao Koebner 1886. godine (2). Postojeća nomenklatura odraz je napora brojnih kliničara i znanstvenika, koji je omogućio fenotipsku, ultrastrukturalnu, antigenu i u novije vrijeme molekularnu distinkciju EB bolesnika (1).

1.2. KLASIFIKACIJA

Opisano je preko 30 različitih EB podtipova. Aktualna klasifikacija za najčešće tipove i podtipove nasljedne EB temelji se na klasifikaciji objavljenoj 2000. godine (3) i nalazi se u tablici 1.

Tablica 1 **Klasifikacija nasljedne EB (glavni tipovi i podtipovi bolesti)**

Glavni tipovi EB-a	Glavni EB podtipovi	Ciljne bjelančevine za mutaciju
EB simplex	EBS, Weber-Cockayne (EBS-WC) EBS, Koebner (EBS-K) EBS, Dowling-Meara (EBS-DM) EBS, s mišićnom distrofijom/with muscular dystrophy (EBS-MD)	K5, K14 K5, K14 K5, K14 plektin
Junctional EB (JEB)	JEB, Herlitz (JEB-H) JEB, non-Herlitz (JEB-nH) JEB s piloroatrezijom (JEB-PA)	laminin-332 laminin-332, kolagen XVII $\alpha6\beta4$ integrin
Dystrophic EB (DEB)	Dominantno-nasljedna/Dominant inherited DEB (DDEB) Recesivno-nasljedna/Recessively inherited DEB, (RDEB) Hallopeau-Siemens (RDEB-HS) Recessive dystrophic EB, non-Hallopeau-Siemens (RDEB-nHS)	kolagen VII kolagen VII kolagen VII

Potrebno je razlikovati stečene od nasljednih oblika mehanobulozne bolesti (4).

Stečena autoimuna bulozna bolest uzrokovana je ozljedom induciranom autoantitijelima usmjerenim protiv tip VII kolagena, koji je sastavni dio dermalnih sidrenih niti (5), dok je nasljedna distrofična EB (DEB) karakterizirana mutacijom gena odgovornih za šifriranje tip VII kolagena (6).

Brojne ekstrakutane manifestacije poput erozija i mjehura rožnice i mukoznih površina, striktura i stenoza respiratornog, gastrointestinalnog i urogenitalnog trakta, atrezije pilorusa, mišićne distrofije i karcinomi mogu komplicirati različite entitete EB-a (1).

1.2.1. *Epidermolysis bullosa simplex (EBS)*

Većina EBS podtipova uzrokovanih mutacijama gena koji šifriraju keratin K5 i K14 nasljeđuje se na autosomno-dominantan način.

Najčešći EBS podtip, lokalizirani oblik poznat kao Weber-Cockayne (EBS-WC), karakteriziran je mjehurima koji su većinom ograničeni na rukama, iako se mjehuri mogu pojaviti na bilo kojoj površini ukoliko je jače traumatizirana (7).

Generalizirani oblici su EBS Koebner (EBS-K) i EBS Dowling-Meara (EBS-DM). EBS-K mjehuri većinom su prisutni već kod rođenja. Najteži oblik autonomno-dominantnog generaliziranog oblika EBS-a je EBS-DM (8). EBS-DM može biti povezana sa zaostajanjem u rastu, laringealnom stenozom (9) i prijevremenom smrti (10). Nastala oštećenja inhibiraju formiranje keratinskih filamenata (tonofilamenata) što vodi pojačanoj krhkosti citoskeleta, rezultirajući citolizom bazalnih keratinocita. Među svim tipovima EB-a najbolja fenotip-genotip korelacija vidi se kod EBS-a (11). Rijetki oblik EBS-a nazvan je EBS s mišićnom distrofijom (EBS-MD) (12, 13). Mjehuri su prisutni od rođenja, dok se mišićna distrofija manifestira kasnije, od 2. do 35. godine života (14).

1.2.2. *Junctional EB (JEB)*

Dva su glavna podtipa junctional EB-a. Oba se prenose autosomno-recesivno. Teži, generalizirani oblik zove se Herlitz JEB (JEB-H) (15). U starijoj literaturi korišten je naziv smrtonosna EB zbog visokog rizika prijevremene smrti.

Herlitz varijanta uzrokovana je homozigotnim mutacijama gena LAMA3, LAMB3 i LAMC2 od kojih svaki šifrira jedan od tri lanca heterotrimer laminin-322. Promjena prenesena mRNA

o raspadu jednog od tri lanca uzrokuje potpuni gubitak strukturalnih proteina bazalne membrane (16).

Većina bolesnika s generaliziranom JEB predstavljaju non-Herlitz oblik (JEB-nH) (17).

JEB-nH oblik EB-a uzrokovan je ili kombiniranom heterozigotnom mutacijom gena u laminin-332, ili homozigotnom besmislenom mutacijom (18). Vrlo rijetka varijanta junctional EB-a je JEB s atrezijom pilorusa (JEB-PA). Pogođene jedinice imaju genetski manjak funkcionalnog $\alpha 6\beta 4$ integrina u hemidemosomima epitelnih stanica (19).

1.2.3. *Dystrophic EB (DEB)*

Distrofični oblik EB-a (DEB) uzrokovan je mutacijama u genima COL7A, koji šifriraju tip VII kolagena, glavnu sastavnicu sidrenih fibrila bazalne membrane (20).

Prema načelu nasljeđivanja DEB se dijeli na dva glavna podtipa. Ukoliko se prenosi autosomno-dominantno govorimo o dominantnom distrofičnom obliku EB-a (DDEB), ili autosomno recesivno, tada se radi o recesivnom distrofičnom obliku EB-a (RDEB) (3).

RDEB se dalje dijeli na podgrupe: Hallopeau-Siemens RDEB (RDEB-HS) i non-Hallopeau-Siemens (RDEB-nHS). Genetski defekti poput besmislenih mutacija, koji su podložni non-HS obliku RDEB-a, ometaju udruživanje i agregaciju tip VII kolagen polipeptida u sidreće fibrile. U slučaju Hallopeau-Siemens RDEB-a, prijevremeni završetak na oba alela rezultira potpunim gubitkom tip VII kolagena i sidrenih fibrila (1). Na međunarodnom skupu EB stručnjaka održanom u svibnju 2007. u Beču revidirana je aktualna klasifikacija (3, 21). U tablicama 2, 3, 4 i 5 prikazan je novi klasifikacijski sustav.

Tablica 2 Nova klasifikacija glavnih EB podtipova*

Glavni EB tip	Glavni EB podtip	Ciljna bjelančevina/e
EB simplex (EBS)	Suprabasal EBS	plakofilin-1; desmoplakin; ostali keratini 5 i 14; plektin;
	Basal EBS	$\alpha 6\beta 4$ integrin
Junctional EB (JEB)	JEB, Herlitz (JEB-H) JEB, ostali	laminin-332 (laminin-5) laminin-332, kolagen XVII; $\alpha 6\beta 4$ integrin
Dystrophic EB (DEB)	Dominantno-nasljedna/Dominant inherited DEB (DDEB)	tip VII kolagen
	Recesivno-nasljedna/Recessively inherited DEB (RDEB)	tip VII kolagen
Kindlerov sindrom/Kindler syndrom	-	Kindlin-1

* temeljeno na JD Fine i autorima (22)

Tablica 3 Nova klasifikacija glavnih EB simplex podtipova*

Glavni tip	EBS podtip	Ciljne bjelančevine
EBS suprabasal	Smrtna/lethal acantholytic EB Manjak plakofilina/Plakophilin deficiency EBS superficialis (EBSS)	Desmoplakin Plakophilin-1 -
EBS basal	EBS, lokalizirana/localized (EBS-loc) ^a EBS, Dowling-Meara (EBS-DM) Proširena/other generalized EBS, (EBS, genon DM) ^b EBS s mrljastim pigmentacijama/with mottled pigmentation (EBS-MP) EBS s mišićnom distrofijom/with muscular dystrophy (EBSMD) EBS s atrezijom pilorus/with pyloric atresia (EBS-PA) EBS, autonomno-recesivna/autosomal recessive (EBS-AR) EBS, Ogra (EBS-Og) EBS, migratory circinate (EBS-migr)	K5, K14 K5, K14 K5, K14 K5 Plektin Plektin; $\alpha\beta4$ integrin K14 Plektin K5

* temeljeno na JD Fine i autorima (22)

^a prijašnji naziv EBS, Weber-Cockayne

^b obuhvaća pacijente koji su nekoć klasificirani kao EBS-Koebner

Tablica 4 Nova klasifikacija EB junctional tipova*

Glavni EB tip	Glavni EB podtip	Podtip	Ciljna bjelančevina/e
JEB	JEB, Herlitz (JEB-H)	-	laminin-332
	JEB, other (JEB-O)	JEB, non-Herlitz, proširena/generalized (JEB-nH gen) ^a JEB, non-Herlitz, ograničena (lokalizirana)/localized (JEB-nH loc) JEB s piloroatrezijom/with pyloric atresia (JEB-PA) JEB, inversa (JEB-I) JEB s kasnim početkom/late onset (JEB-lo) ^b LOC sindrom (larinks-nokti-koža sindrom)/syndrome (laryngo-onycho-cutaneous sy)	laminin-332; kolagen XVII kolagen XVII α6β4 integrin laminin-332 - laminin-332 α3 chain

* temeljeno na JD Fine i autorima (22)

^a prijašnji naziv generalizirana atrofična benigna EB (GABEB)

^b prijašnji naziv EB progressiva

Tablica 5 Nova klasifikacija za distrofični oblik EB-a*

Glavni tip EB-a	Podtip	Podtip	Ciljna bjelančevina/e
DEB	DDEB	DDEB, proširena/generalized (DDEB-gen) DDEB, acral (DDEB-ac) DDEB, <i>pretibijalna</i> /pretibial (DDEB-Pr) DDEB, pruriginosa (DDEB-Pr) DDEB, <i>samo nokti</i> /nails only (DDEB-no) DDEB, bulozna dermoliza novorođenčeta/bullous dermolysis of the newborn (DDEB-BDN)	kolagen VII
	RDEB	RDEB, teška proširena/sever generalized (RDEB-sev gen) ^a RDEB, ostale proširene/generalized other (RDEB-O) RDEB, inverzna/inversa (RDEB-I) RDEB, <i>pretibijalna</i> /pretibial (RDEB-Pt) RDEB, pruriginosa (RDEB-Pr) RDEB, centripetalna/centripetalis (RDEB-Ce) RDEB, bulozna dermoliza novorođenčeta/bullous dermolysis of the newborn (RDEB-BDN)	kolagen VII

* temeljeno na JD Fine i autorima (22)

^a prijašnji naziv RDEB, Hallopeau-Siemens

1.3. EPIDEMIOLOGIJA

Još uvijek je malo toga poznato o epidemiologiji većine kožnih bolesti. Jedan od mogućih razloga krije se u činjenici da ne postoji precizan naputak na nacionalnoj osnovi o prijavljivanju neinfektivnih kožnih promjena.

Precizni podaci o prevalenciji i incidenciji nasljedne EB postaju dostupni nakon formiranja nacionalnih EB registara (NEBR) 1986., (22, 23).

1.3.1. Prevalencija

Prvi objavljeni podaci iz Skandinavije, Sjeverne Irske, Hrvatske, Japana i Britanske Kolumbije temeljili su se na ograničenom broju EB bolesnika. Prevalencija procijenjena u Norveškoj 1995. za sve tipove EB-a bila je 23-42/milijun odnosno 2 bolesnika/milijun za JEB, 10 bolesnika/milijun za DEB, 2.3 bolesnika/milijun za RDEB i 0.7 bolesnika/milijun za RDEB-HS (24).

Temeljeno na nepotpunim podacima vjeruje se da je u razdoblju od 1962. do 1984. prevalencija EBS podtipa u Sjevernoj Irskoj bila 28/milijun (24).

Vjeruje se da je 1990. u Hrvatskoj prevalencija RDEB-HS-a bila 9.6/milijun (25).

Najtočnije procjene iz vremena prije NEBR-a dobivene su iz Britanske Kolumbije iz vladinih zdravstvenih registara za razdoblje od 1951. do 1989., gdje se procjenjuje da je sveukupna prevalencija za EB 9.9/milijun (23).

1.3.2. Incidencija

U Norveškoj je 1983. prijavljena incidencija za Koebner EBS 2/milijun živorođene djece, Dowling-Meara 1.7/milijun živorođene djece i Weber - Cockayne podtipova EBS 6/milijun živorođene djece (24).

U izvještaju iz Hrvatske iz 1990., incidencija RDEB-HS-a procijenjena je na 19.2/milijun živorođene djece (1/52000) (25).

U Britanskoj Kolumbiji incidencija svih tipova EB-a za razdoblje od 1952. do 1989. procijenjena je na 17.9/milijun živorođene djece (23).

Prevalencija i incidencija za glavne EB tipove i podtipove, prema NEBR-u Sjedinjenih Američkih Država, vidljiva je u tablici 6. Podaci predstavljaju analizu oko 1700 bolesnika

koji su bili uključeni u NEBR tijekom prvih deset godina njegovog postojanja. Prevalencija je procijenjena na broju živih bolesnika 1990., kako bi se mogli koristiti podaci United States Censusa iz 1990. Incidencija je procijenjena na petogodišnjem razdoblju od 1986. do 1990. (23). NEBR za Hrvatsku je u izradi.

Tablica 6 Prevalencija i incidencija EB-a, posložena prema tipovima i podtipovima (temeljeno na NEBR-u)

EB tip ili podtip	Prevalencija ^a	Incidencija ^b
EBS – svi podtipovi	4,60	10,75
EBS-WC	3,14	6,81
EBS, svi ostali	1,46	3,95
JEB – svi podtipovi	0,44	2,04
JEB-H	0,07	< 0,41
JEB, svi ostali	0,37	< 2,04
DDEB	0,99	2,86
RDEB – svi podtipovi	0,92	2,04
RDEB-HS	0,42	0,41
RDEB, svi ostali	0,49	1,63
EB, svi tipovi, podtipovi ^c (uključujući neklasificirane bolesnike)	8,22	19,60

^a EB bolesnika/milijun (1990.)

^b EB rođenja/milijun živorođenih (1986.-1990.)

^c uključujući neklasificirane bolesnike

1.4. DIJAGNOZA

1.4.1. Nemolekularne tehnike

Na osnovu biljega dobivenih elektronskim mikroskopom, učinjenom studijom prije više od 45 godina, mogle su se razlikovati tri glavne grupe EB-a prema razini razdvajanja unutar dermo-epidermalnog spoja (26).

U tradicionalnoj EB simplex (EBS) formi, mjehuri nastaju unutar epidermisa zbog citolize bazalnih keratinocita, kao posljedica mutacije gena za kodiranje glavnih strukturalnih

staničnih proteina keratina 5 i 14 te hemidesmosomalnog proteina plektina (21). Junctional EB (JEB) karakterizirana je stvaranjem mjehura unutar lamine lucide bazalne membrane i odraz je molekularnih nedostataka unutar gena koji kodiraju nekolicinu strukturalnih bjelančevina odgovornih za cjelovitost unutar bazalnih keratinocita i dermisa (laminin 332, tip XVII kolagen i integrin $\alpha 6\beta 4$).

Obilježje treće glavne grupe nasljednih mehanobuloznih bolesti, distrofične EB (DEB) je nastajanje mjehura ispod lamine dense bazalne membrane. Uzrokovana je promjenama u količini ili strukturi sidrenih fibrila kao posljedica mutacija na genima za šifriranje tipa VII kolagena, osnovne bjelančevine sidrenih fibrila (27).

Rutinska uporaba svjetlosnog mikroskopa od male je vrijednosti u dijagnozi nasljedne EB. U svrhu točnog određivanja anatomske razine formiranja mjehura neophodno je napraviti pregled elektronskim mikroskopom ili imunofluorescentnu antigenu mapu.

1.4.1.1 Antigenski *mapping*

Izrada antigenskih mapa (antigenski *mapping* – AM) je imunohistokemijska i glavna metoda u evaluaciji ekspresije antigena (uglavnom strukturalnih bjelančevina) u tkivnom odsječku. Uglavnom se izvodi pomoću imunofluorescentnog mikroskopa. U koži bolesnika s nasljednom EB, prisutnost, nedostatak ili redukcija ekspresije strukturalnih bjelančevina keratinocita ili dermo-epidermalnog spoja jednako je određena kao i njihova distribucija (28, 29).

AM služi kao primarna nemolekularna dijagnostička metoda za EB, a budući da su rezultati dostupni unutar pola dana, može nam osigurati brzu informaciju o klasifikaciji unutar glavnih tipova, a time i prognozu o tijeku i ishodu bolesti (30).

1.4.1.2 Elektronski mikroskop

Transmisijski elektronski mikroskop (TEM) igrao je glavnu ulogu u razvoju moderne klasifikacije EB-a, i već je godinama zlatni standard laboratorijskih testiranja u dijagnostici EB-a (21). Za izvođenje TEM pregleda potrebno je nekoliko dana, pa se za brzu dijagnostiku koriste druge metode, naročito kada se radi o prenatalnoj dijagnostici fetalnih uzoraka kože (31).

1.4.2. Molekularne tehnike

1.4.2.1 Analiza mutacija

Definicija: Analiza mutacija odnosi se na testiranje bilo kojeg gena za obitelji s prethodno identificiranom mutacijom koja je povezana s uobičajenim ili rijetkim genetičkim promjenama, npr. EB ili testiranje ciljanoga gena za bolesnike s neidentificiranom mutacijom povezanom s *distinct* fenotipom. Otkrićem glavnih gena odgovornih za različite oblike EB-a, molekularno testiranje postalo je moguće. Unatoč činjenici da je EB uglavnom klinička dijagnoza, u određenim situacijama potrebna je molekularna analiza EB-a, bilo za dijagnostičke i terapijske potrebe ili u svrhu genskog savjetovanja.

1.4.2.2 Tipovi mutacija u EB-u

Zamjena jedne baze (*single-base substitutions*) je ona u kojoj je pojedina baza zamijenjena drugom. Zamjena jedne baze naziva se i točkasta mutacija (*point mutation*).

Promašene mutacije (*missense mutation*) su one u kojima novi nukleotid mijenja kodon. Ova vrsta mutacija je obično povezana s blažim oblicima bulozne epidermolize.

Besmislene mutacije (*nonsense mutation*) su one u kojima novi nukleotid mijenja kodon u STOP kodon, zbog čega će translacija messenger RNA transkribirane ovim mutiranim genom prerano završiti. Besmislene mutacije povezane su uglavnom s teškim oblicima bulozne epidermolize.

Tihe mutacije (*silent mutation*). Većinu aminokiselina šifrira nekoliko različitih kodona. Ovakve mutacije zovu se tihe, a nazivaju se i polimorfizam pojedinačnog nukleotida–*single nucleotide polymorphisms* (SNPs), jer ne izazivaju promjene u njihovim bjelančevinama. Ipak je važno napomenuti da je molekularna analiza u sadašnje vrijeme troma i skupa analiza koja se ne radi rutinski (32).

1.5. KLINIČKE MANIFESTACIJE

Kliničke manifestacije EB-a mogu biti kutane i ekstrakutane.

1.5.1. *Kutane/kožne promjene u EB-u*

1.5.1.1. Primarne lezije

Oznaka nasljednih EB-a je osjetljivost na mehanički pritisak što je povezano s razvojem erozija. U većini EB formi erozijama su prethodili napeti mjehuri, većinom ispunjeni bistrim, bezbojnim eksudatom. Povremeno plikovi mogu biti hemoragični (Ogana podtip EBS-a npr.). Kod novije opisanih rijetkih EB podtipova koji su karakterizirani cijepanjem u gornjem dijelu epidermisa (suprabasal EBS), koji uključuje EBS superficialis (33) letalnu akantolitičku EBS (34) i plakophilin-1 deficijenciju (35), mjehuri obično nisu klinički uočljivi što otežava postavljanje dijagnoze temeljene samo na kožnim promjenama.

Ostale primarne kutane promjene koje se mogu vidjeti u nasljednim EB-ovima uključuju milije, distrofiju ili nedostatak noktiju, alopeciju, bujanje granulacija, kongenitalni nedostatak kože, palmoplantarnu keratodermu, išarane pigmentacije i EB madeže.

Milije su sitne bijele papule i mogu se pojaviti na naizgled normalnoj koži, u područjima kojima su prethodili plikovi i erozije, ili već razvijenim kožnim ožiljcima. Najčešće se viđaju kod DEB-a, a rjeđe kod JEB-a. Viđaju se i kod težih oblika EBS-a (36).

Nokti mogu postati stanjeni i žuti s uzdužnim nepravilnostima, ili mogu u cijelosti nedostajati. Bujno granulacijsko tkivo (BGT) koje se definira kao vlažno, crveno i osjetljivo područje sklono krvarenju gotovo je patognomonično za Herltz podtip JEB-a. Uobičajeno se stvaraju bilateralno-simetrično u područjima *periorefical array*, i vremenom vode u potpunu okluziju nosnica. Ostala karakteristična zahvaćena područja uključuju bazu vrata, pazušnu jamu, proksimalne nabore nokta i lumbosakralno područje.

Alopecija, lokalizirana ili difuzna, može se vidjeti u većini generaliziranih podtipova JEB-nHS-a te RDES-HS-a.

Prirođeni nedostatak kože može se vidjeti kod nasljednih EB-a i zove se Bart's sindrom (37). Karakteriziran je crvenim, poput plamena dobro ograničenim područjem prekrivenim površinskim erozijama. Išarane ili mrežaste hiperpigmentacije su patognomonične za rijetki EBS podtip EBS-MP. Obično unilateralne mogu se razviti na dlanovima i stopalima EBS

bolesnika. EB madeži su velike mrlje s nepravilnim granicama i promjenjivim stupnjem smeđe hiperpigmentacije.

1.5.1.2. Sekundarne lezije

Sekundarne kožne promjene koje se vide u EB bolesnika su atrofija, ožiljci, pigmentacijske nepravilnosti, *webbing* i kontrakture.

Atrofija se gotovo ekskluzivno viđa kod JEB-a i DEB-a. Zarastanje s ožiljkom je karakteristično za JEB i DEB, iako se može vidjeti i u težim oblicima EBS-a.

Dispigmentacije se mogu pojaviti sekundarno nakon plikova i s vremenom mogu ožiljno zarasti (većina EB podtipova). Pogođena područja mogu biti hiperpigmentirana, hipopigmentirana ili depigmentirana.

Vjeruje se da zadebljali kožni nabori i kontrakture proizlaze sekundarno uslijed kroničnih mjehura i plikova između prstiju te posljedičnog stvaranja intradermalnih ožiljaka. Zadebljali kožni nabori na okrajinama najčešće se viđaju kod DEB-a. Kontrakture postavljene više centralno, u pazušnoj jami npr., uobičajeno se viđaju kod JEB-H te RDEB-HS-a i posljedica su ponavljanih plikova, erozija i ožiljaka.

1.5.2. **Bulozna epidermoliza i karcinom**

Karcinom je najozbiljnija komplikacija koja se pojavljuje u odrasloj dobi kod bolesnika s nasljednom EB.

Karcinom skvamoznih (pločastih) stanica (Squamous cell carcinoma – SCC)

Prvi izvještaj o povezanosti SCC-a i EB-a, koji datira iz 1913. (38), objedinili su Reed i suradnici 1974., zajedno s još 20 dodatnih slučajeva tijekom 60-ih godina 20. st., i prvi puta jasno pokazali da RDEB bolesnici imaju povećani rizik razvoja SCC-a. Osim toga dobiveni podaci upućivali su da ovi tumori često završavaju smrću zbog metastaza. SCC se pojavljuje kod DDEB-a (39, 40, 41, 42, 43).

Najtočnija procjena frekvencije i rizika SCC-a kod EB-a formirana je na osnovu analize NEBR-a koja se temeljila na 3280 pacijenata u SAD-u koji su praćeni od 1986. do 2006. Cjelokupna frekvencija SCC-a bila je 2.6% s najniže zabilježenom frekvencijom od 0.1-1.0% kod EBS-a i 0.7% kod DDEB-a te 4.5% kod JEB-H, 23% RDEB-HS-a, 9.9% RDEB-nHS-a i 17.7% RDEB-I-ja.

Ista analiza dala je procjenu i kumulativnog i kondicionalnog rizika razvoja SCC-a unutar glavnih EB podtipova. SCC ne nastaje kod niti jednog EBS podtipa. Kumulativni rizik nastanka SCC-a kod DDEB-a je nizak (1.5% u dobi od 45 godina, 4.8% u dobi od 65 godina). Najviši kumulativni rizik SCC-a među EB bolesnicima je za RDEB. SCC nije viđen kod RDEB-HS-a prije 15 godine života. U dobi od 20 god. kumulativni rizik prvog SCC-a kod RDEB-HS-a iznosi 7.5%. Rizik ubrzano raste i iznosi 67.8% u dobi od 35 godina, 73.4% u dobi od 40 godina, 80.2% u dobi od 45 godina odnosno 90.1% u dobi od 55 godina. Uobičajeno mjesto nastanka SCC-a kod RDEB-a je kronična kožna rana (86.7-100%), ovisno o podtipu RDEB-a. Sljedeća razlikovna pojava SCC-a koji se javljaju kod RDEB bolesnika je broj primarnih lezija koje nastaju tijekom vremena, kojih je kod većine tri, dok ih kod rijetkih bolesnika može biti i 40 (44).

Nadzor i prevencija započinju u ranoj adolescentskoj dobi, iznimno ranije. U dobi od 10 do 11 godina cijela koža RDEB ili JEB djeteta treba biti pregledana. Procjena je često vrlo teška budući da je izgled tumora u ranoj fazi istovjetan kroničnoj ulceraciji, ožiljcima i krustama koje se viđaju kod EB-a. Rano otkrivanje značajno utječe na prognozu. Nema pravila o opsegu i granicama ekscizije (45). Većina kirurških intervencija ima za cilj makroskopski slobodne granice (uz naknadnu histološku potvrdu). Nažalost, unatoč radikalnoj kirurškoj eksciziji, recidiv i posljedične metastaze su uobičajene i objašnjavaju visok mortalitet (44). SCC-ovi imaju iznenađujuće agresivan tijek kada se jave kod EB bolesnika (46). Metastatski SCC je najčešći uzrok smrti u odrasloj dobi RDEB bolesnika. Najranije umiru bolesnici RDEB-HS, slijedi ga RDEB-nHS a potom RDEB-I. Kod onih RDEB-HS bolesnika koji su razvili najmanje jedan SCC, kumulativni rizik smrti bio je 12.7% u dobi od 20 godina, 19.2% u dobi od 25 godina, 57.2% u dobi od 35 godina i 87.3% u dobi od 45 godina (44). SCC povezan s RDEB-om iznimno je agresivnog ponašanja, sklon je metastaziranju limfom (47, 48, 49, 50, 51), histološki je dobro diferenciran i identičan onom koji se javlja na koži imunološki suficijentnih odraslih osoba (52). Budući da se većina SCC-a javlja na ekstremitetima, široka ekscizija nerijetko podrazumijeva amputaciju prsta/prstiju ili cijelog ekstremiteta (53, 54, 55, 56).

Radioterapija i kemoterapija

Unatoč naznakama da radioterapija može biti od koristi u liječenju pridružene limfadenopatije (52) te dijela primarnih SCC lezija kod EB bolesnika (57), svjesni smo da je učinak djelomičan i vremenski ograničen. Obzirom na njihovu toksičnost, sistemska kemoterapija se općenito ne primjenjuje te cjeloviti dokumentirani ishod postoji za samo tri DEB bolesnika sa SCC-om (58, 59).

Maligni melanom

Prema NEBR podacima, troje djece s RDEB-HS-om u dobi od 2.8, 6.5 i 12 godina razvilo je maligni melanom (44).

1.5.3. Ekstrakutane manifestacije

1.5.3.1 Oftalmološki aspekti EB-a

Bulozna epidemoliza može zahvaćati kapke i rožnicu (60). Neke od najčešćih oftalmoloških manifestacija EB-a su kornealni mjehuri i erozije, kornealni ožiljci, panus, konjunktivalni mjehuri i erozije, simblefaron, ektropion, opstrukcija lakrimalnog duktusa. Promjene na površini oka i kopcima registrirane su kod svih tipova EB-a. Incidencija uključenosti oka općenito i učestalosti pojedinih kliničkih slika razlikuju se među EB tipovima (61).

EB simplex

Očni problemi najrjeđe se viđaju u simplex tipu EB-a, i ukoliko se pojave obično su blagi. Uključenost rožnice podrazumijeva mjehure, erozije i ožiljke (61, 62, 63).

EB Junctional

Oko 40% svih JEB bolesnika ima očne simptome. Mjehuri i ožiljci kapaka s posljedičnim ektropionom te kornealne erozije i mjehuri naročito su česti kod ovih EB bolesnika (64). Među 230 JEB bolesnika prema NEBR-u, mjehuri i erozije se pojavljuju kod 48% Herlitz podtipa i kod 25% non-Herlitz JEB-a (61).

EB Dystrophic

Mali broj bolesnika s DDEB-om razvije očne lezije. Očne promjene na oku, koje su naročito teške, prevladavaju kod RDEB-a. Oko je uključeno u 50% bolesnika s povećanom frekvencijom kod Hallopeau-Siemens podtipa. Rekurentne kornealne erozije vide se kod 74%, kornealni ožiljci kod 50% i ektropion kod 7% RDEB bolesnika. Slabovidno je 38% RDEB bolesnika (61).

1.5.3.2 Uho, grlo, nos

Uho, grlo, nos (ORL) komplikacije, uključujući gornji dišni put s mogućim po život opasnim ishodom, opetovano se dokumentiraju u literaturi za većinu EB podtipova (65, 66).

Na uključenost gornjeg dišnog puta upućuju sljedeći simptomi:

- promukli plač,
- dispneja,
- inspiratorni stridor,
- otok mekog tkiva,
- stvaranje vezikula i mjehura uključujući i traheolaringealne strikture,
- ulceracije,
- zadebljanja,
- ožiljne promjene glasnica.

Prema navedenim studijama Finea i Horea, laringealne komplikacije su različito zastupljene kod različitih tipova EB-a. EBSimplex Weber-Cockayne (EBS-WC) i EBS-Köbner (EBs-K) ne zahvaćaju larinks i farinks. Kod EBS-Dowling-Meara (EBS-DM) zahvaćenost gornjeg dišnog puta se javlja kod 7% bolesnika. Kod EBS tipa s muskularnom distrofijom često je potrebna i traheotomija. EBD rijetko zahvaća larinks – DDEB 1.6%, RDEB-HS 5.8% i RDEB-nHS 3.8%. Za razliku od navedenog zahvaćenost gornjeg respiratornog trakta se relativno često vidi kod JEB-a, a JEB-Herlitz (JEB-H) podtipa čak u 50% slučajeva. Kumulativni rizik laringealne stenoze, temeljen na Fineovom radu za JEB-H je oko 40% u dobi od 6 godina, za RDEB-HS 0.81% u dobi od 8 godina i 0.89% za DDEB u dobi od 40 godina.

Blažu kliničku sliku moguće je liječiti primjenom dexametasona, raspršivačima adrenalina i ovlaživačima kisika. U slučaju teže kliničke slike i pogoršanja simptoma traheostomija je indicirana.

Iako je otitis media česta pojava kod svih EB podtipova (od 9.33% do 23.53%), gubitak sluha je zabilježen kod vrlo malog broja bolesnika (67).

Kruste nosa i intrinzični rinitis česta su pojava kod bolesnika, a većinom zahtijevaju samo lokalni tretman.

1.5.3.3 Promjene u usnoj šupljini

Ovisno o podtipu EB-a raznolika je uključenost tvrdog i mekog tkiva usne šupljine. Neke promjene u usnoj šupljini svojstvene su za određene podtipove kao što su teške ožiljne promjene mekog nepca, koje su tipične za RDEB-HS i RDEB inversa, dok je hipoplazija zubne cakline karakteristična za JEB podtipove. Prema frekvenciji i zahvaćenosti promjena u usnoj šupljini možemo reći da je kod EBS podtipova u usnoj šupljini najčešće viđeno stvaranje mjehura i erozija gingive 14.6% te izraženi karijes kod 12.2%. Kod JEB-a stvaranje mjehura i erozija gingive zastupljeno je kod 58.3%, a karijes kod 28.3%. Kod DDEB-a stvaranje mjehura i erozija gingive viđa se kod 37.3% bolesnika. Kod RDEB-a mikrostomija je zastupljena kod 44.6%, ankiloglosija 51.1%, mjehuri i erozije gingive 77.5%, izraženi karijes 37.3% i prerani gubitak zuba 34.2% bolesnika (68).

1.5.3.4 Gastrointestinalne komplikacije

Najčešća ekstrakutana ozljeda kod bolesnika s EB-om je ozljeda gastrointestinalnog trakta. Ozljeda sluznice rezultira stvaranjem mjehura i erozije, koji kod teških podtipova EB-a zarastaju ožiljno, a posljedica toga je razvoj stenoza i striktura (69). Opetovane ozljede jednjaka uzrokovane gutanjem čvrste hrane često vode ponovnom stvaranju mjehura, ulceracijama i u konačnici strikturama i stenozama jednjaka. Stenoze jednjaka za posljedicu imaju otežano i bolno gutanje i hranjenje. Uključenost crijeva rezultira malapsorpcijom, hipoproteinozom, općom pothranjenošću.

Otežano i bolno gutanje kod EB bolesnika uglavnom se javlja u dobi između 11.25 i 17 godina (70, 71, 72). Na studiji provedenoj na 22 RDEB bolesnika prosječna dob javljanja disfagije je 48 (SD = 34) mjeseci s najranijom pojavom u dobi od 10 mjeseci (73).

Ostali ezofagealni problemi viđeni kod EB bolesnika su prestenotično proširenje (dilatacija), ezofagitis, Barrettov ezofagitis, poremećena peristaltika, atonija ili spazam ezofagusa.

1.5.3.5 Deformiteti kostiju i mišića

Najuočljivija komplikacija nasljedne EB je pseudosindaktilija, koja se često naziva kukuljicom ili rukavica samo s palcem. Primarno je viđena kod RDEB podtipa bolesnika i posljedica je opetovanog stvaranja mjehura na rukama i stopalima. Počinje kao djelomična fuzija ili sinehija između proksimalnog dijela unutarnje strane jednog ili više prstiju.

Naknadnim oblaganjem ekstremiteta keratinskom strukturom, sličnom kukuljici, koja sadrži stratum korneum, pet puta deblji od preostalog epidermisa koji se nalazi ispod, formira se rukavica (74, 75). Ove progresivne promjene posljedično čine ruke i stopala funkcionalno invalidnima.

Prema NEBR-u pseudosindaktilija je oznaka RDEB-a, a prisutna je kod gotovo 100% RDEB-HS bolesnika u dobi od 20 godina. Premda kirurško *oslobađanje* promjena na rukama kratkotrajno poboljšava funkcionalnost, ponovni nastanak kukuljice je siguran što stvara potrebu ponovnih *popravaka* ukoliko se želi održati funkcija prstiju. Kirurška intervencija treba biti poduzeta dovoljno rano, prije razvoja sekundarne mišićne atrofije i koštane resorpcije prstiju (76).

Mišićno-skeletne kontrakture viđaju se na svim zglobovima, ne samo na udovima.

1.5.3.6 Kardiomiopatija

Kardiomiopatija je moguća u sva tri svoja glavna oblika: dilatativnom, hipertrofičnom i restriktivnom (77). Karakteristično svojstvo dilatativne kardiomiopatije je kongestivna srčana greška. Dilatativna kardiomiopatija može biti uzrokovana brojnim procesima koji uključuju manjak elemenata u tragovima, karnitina (78, 79) selena (80, 81), kroničnu anemiju (82) ili opterećenja željezom, zbog kronične terapije transfuzijom (83).

O kongestivnoj srčanoj grešci ili dilatativnoj kardiomiopatiji najprije je izviješteno kod JEB-nH u dobi od 3 godine zatim kod RDEB-HS-a u dobi od 2 godine te RDEB-nHS-a u dobi od godinu dana. Među JEB-nH bolesnicima, kumulativni rizik bio je 1.14% u dobi od 3 godine, koji raste na 4.94% u ili nakon dobi od 40 godina. Kod RDEB-HS-a kumulativni rizik iznosio je 0.72% u dobi od 2 godine, 1.45% u dobi od 3 godine, 2.28% u dobi od 9 godina i 5.52% u dobi od 20 godina. Kod RDEB-nHS-a kumulativni rizik iznosio je 0.40% u dobi od 1 godine i 1.81% u dobi od 30 godina (84).

1.5.3.7 Bubrežne komplikacije

Poznato je da je bubrežna funkcija često oštećena kod bolesnika koji boluju od bulozne epidermolize. Najuočljivija je kod RDEB-HS-a. Brojni su mehanizmi koji mogu uzrokovati oštećenje bubrega: stvaranje mjehura i striktura uretera mogu voditi hidronefrozi (85), glomerulonefritis kao posljedica kožom uzrokovane streptokone infekcije (86) i sekundarna amiloidoza (87).

1.6. LIJEČENJE

1.6.1. *Općenito*

Kao što su sve forme bulozne epidermolize (EB) karakterizirane kožnom krhkošću i kožnim ozljedama, tako je cijeljenje rana dominantan problem svih tipova EB-a. Zbog učestalog stvaranja mjehura, trajne upalne aktivnosti, polimikrobne kolonizacije s čestom infekcijom, lošeg prehrambenog statusa i loše oksigenacije, EB ozljede postaju kronične ozljede koje ne zacjeljuju (88). Osim boli koja je značajna, trajna je opasnost septikemije. Njega rana, prevencija novih lezija, sprečavanje infekcije te nadomjesna terapija primarne su aktivnosti u brizi za EB bolesnika.

Eksperimentalni pristup u njezi rana u posljednje vrijeme sve više se primjenjuje s oprečnim uspjehom. Jedna od strategija u liječenju rana veće površine, koja se testira na mišjem modelu, jest intravenska injekcija molekularnim inženjeringom stvorenog fibroblasta. Injicirani fibroblasti se pripoje u bazalnu membranu kože tvoreći sidreće fibrile, čineći kožu otpornijom na lezije i ubrzavajući cijeljenje (89).

1.6.2. *Kirurško liječenje*

Kirurško liječenje uglavnom je simptomatsko. Zbog naročite osjetljivosti EB bolesnika te specifičnih kirurških i anestezioloških zahtjeva, godinama primjenjivana praksa, prema kojoj su tijekom jedne anestezije izvođene maksimalno dvije kirurške intervencije (90, 91, 92), od siječnja 2005. zamijenjena je metodom vremenskog usklađivanja elektivnih kirurških zahvata kod epidermolysis bullosa bolesnika, koji podrazumijeva izvođenje većeg broja kirurških zahvata i intervencija tijekom jedne anestezije. Metodu smo kratko nazvali Koncept, a većinom uključuje izvedbu jednoga glavnog kirurškog zahvata visokog rizika, razvoja perioperacijskih komplikacija i nekolicinu zahvata umjerenog i/ili niskog rizika razvoja perioperacijskih komplikacija.

Bolesnici s buloznom epidermolizom, naročito RDEB tip, često trebaju kirurške intervencije u usnoj šupljini, gastrointestinalnom traktu i na šakama. Bule ili nastali mjehuri, koji su vodeći simptom ove grupe bolesti, cijele ostavljajući atrofične ožiljke. Široke ranjive površine na ekstenzornim stranama šaka i stopa slijedi fuzija prstiju. Nokti su atrofični ili nedostaju. Zubi su displastični. Iako EB uglavnom zahvaća višeslojni pločasti epitel kože, mjehuri mogu nastati praktično na bilo kojoj mukoznoj površini (93).

Bule, erozije i ulceracije mogu komplicirati hranjenje koje potom vodi obliteraciji gingivolabialnog sulkusa i ograničenoj pokretljivosti jezika (94).

Lezije unutar mukozne membrane usta, ždrijela i jednjaka mogu dovesti do fiksacije jezika u dnu usne šupljine i ezofagealnih striktura (95), koje klinički postaju manifestne u ranoj odrasloj dobi. Učestale ozljede koje zarastaju stvaranjem ožiljka mogu biti praćene leukoplakijom i u konačnici karcinomom (96). Uključenost mukoze može rezultirati ne samo strikturama jednjaka već i suženjima uretre, stenozom anusa, fimozom i ožiljcima korneje. Gastroezofagealni refluks je uobičajen kod ovih bolesnika.

Anemija, gastroezofagealni refluks i infekcije uz već navedenu malnutriciju najčešće koegzistiraju (97).

Među izvođenim zahvatima ovdje izdvajamo operacije sindaktilije kako bismo ruke osposobili za normalnu funkciju (uspjeh operacije je individualan i u rasponu je od potpunog oporavka do oslobađanja jednog prsta iz kontrakturama promijenjene šake), stomatološke intervencije (u rasponu od popravaka do ekstrakcije zuba) te dilatacije stenoza i striktura ezofagusa kako bismo uspostavili normalan režim prehrane koji je preduvjet funkcioniranja ostalih organskih sustava. Ekscidiraju se promjene na koži za koje se postavi sumnja na potencijalni ili postojeći malignitet. Opuštaju se kontrakture, rekonstruiraju se uške. Pristup bolesnicima postaje multidisciplinarni, a priprema bolesnika individualizirana i obavlja se ambulantno. Djeca s buloznom epidermolizom hospitaliziraju se na dan zahvata.

Kirurške zahvate smo podijelili na zahvate visokog, umjerenog i niskog rizika razvoja perioperacijskih komplikacija. Podjela nam služi prije svega u operacijskoj pripremi (u koju je uključen multidisciplinarni tim) sa svrhom odabira kompatibilnih zahvata, zatim u anticipiranju mogućih perioperacijskih potreba (za zahvate u području glave i vrata predvidjeti i pokušati izbjeći ili minimalizirati razvoj novih bula, za zahvate povećanog rizika krvarenja osigurati dovoljnu količinu krvnih pripravaka, prevenirati hipotenziju) kao i u mogućem odustajanju od zahvata.

Kirurškim liječenjem, kako je već navedeno, uklanjamo postojeće simptome (disfagiju i nemogućnost gutanja), poboljšavamo kvalitetu života (vraćanje izgubljene funkcije šakama), ali bez utjecaja na osnovnu bolest što za posljedicu ima ponovnu pojavu navedenih simptoma. Ovo je i razlog zašto bolesnici budu više puta u relativno kratkom razdoblju podvrgnuti sličnim kirurškim intervencijama (dilatacija ezofagusa, operacije sindaktilije, ekscizije tumora, popravci zuba...).

1.6.3. *Anesteziološko liječenje*

Rizik je sveprisutan u medicini; anestezija je neobična specijalnost budući da rutinski uključuje namjerno stavljanje pacijenta u situaciju koja je istinski puna opasnosti (98). Procjena perioperacijskog anesteziološkog rizika danas je neizostavni dio pripreme bolesnika za planirani operacijski program. Anamnestičkim podacima, procijenjenim fizikalnim statusom bolesnika uz minimalan broj laboratorijskih pretraga, prema već postojećim skalama i tablicama, pretpostavljamo veličinu pacijentova rizika. U nizu mogućih i najčešće korištenih sustava za procjenu težine bolesti koristi se APACHE (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*), kojeg su Knaus i suradnici 1981. (99) uveli u kliničku praksu. Prvotni sustav je doživio brojne izmjene i reducirao broj bilježenih parametara s 34 na 12—APACHE II—s naglaskom na bolesnikovu dob, komorbiditet i prirodu zahvata (planirani nasuprot hitnom) (100). Svoju primjenu ima u jedinicama intenzivnog liječenja širom svijeta. POSSUM (*Physiological and Operative Severity Score for Enumeration of Mortality and Morbidity*) je smislio Copeland i suradnici (101) s ciljem predviđanja mortaliteta i morbiditeta kirurških bolesnika, ali ne za odlučivanje glede operativnog zahvata, naročito kod bolesnika sa značajnim komorbiditetom (102, 103, 104).

ASA (*American Society of Anesthesiologists*) (105) procjena fizikalnog statusa je univerzalno prihvaćena. Od Saklanda iz 1941. (105) te naknadnih izmjena (106) ASA klasificiranje je godinama najvažniji instrument procjene pacijentovog bazičnog zdravstvenog statusa (tablica 7). Procjena je deskriptivna i jednim dijelom ovisna o liječnikovom doživljaju pacijentove spremnosti za zahvat.

Rizik koji je procijenjen na temelju bolesnikova fizikalnog statusa dodatno povećavaju komplikacije koje su posljedica anesteziološkog djelovanja, vrste i ekstenzivnosti operativnih zahvata, znanja i iskustva liječnika koji su uključeni u liječenje te hitnost zahvata.

Tablica 7 **ASA klasifikacija**

ASA I	Zdravi bolesnik
ASA II	Bolesnik s blagom sistemnom bolesti bez funkcionalnih ograničenja
ASA III	Bolesnik s ozbiljnom sistemnom bolesti koja ograničava funkciju, ali bolesnika ne onesposobljava
ASA IV	Bolesnik s onesposobljavajućom bolesti koja je trajna opasnost za njegov život
ASA V	Moribundni bolesnik s malim izgledima za preživljavanjem sa ili bez kirurškog zahvata
ASA VI	Moždano mrtvi bolesnik – donor organa

Dodatak slova E označava hitni kirurški zahvat.

Kada se radi o bolesnicima s rijetkom kroničnom bolešću, koje priroda i dugotrajnost bolesti ograničava u normalnom funkcioniranju te metabolički dovodi u kroničnu i na terapiju rezistentnu neravnotežu, perioperacijski anesteziološki rizik postaje još značajniji. EB bolesnici su klasificirani većinom kao ASA III.

Kronični gubitak krvi preko kože, sluznice usne šupljine, jednjaka i analnog kanala kao i oskudan unos i utilizacija željeza rezultiraju hipokromnom anemijom. Kombinacija smanjenog unosa hrane i povećanih potreba (gubitak krvi i plazme preko ogoljenog epitela, infekcije kože i kontinuirano cijeljenje rana i operacije) može snažno utjecati na elektrolitski balans, otpornost na infekciju i mortalitet. Infekcije, posebice stafilokokima i β -hemolitičkim streptokokom nastaju zbog često poremećenog staničnog i humoralnog imuniteta (90).

Niti jedna od navedenih klasifikacija u potpunosti ne opisuje rizik kojem se izlaže EB bolesnik tijekom zahvata.

Komplikacije koje su dijelom nespecifične, a dijelom karakteristične za bolest (povećana sklonost stvaranju bula kože i sluznicā, otežana intubacija zbog mikrostromije), i koje su gotovo neizbježne, dodatno povećavaju bolesnikovu ugroženost te su uvijek posljedica djelovanja kirurga i anesteziologa. Veliki broj ih ipak nastaje za vrijeme indukcije u anesteziju i intubacije, a većinom ih liječi anesteziolog te su uglavnom i promatrane kao anesteziološke.

Prema razini ugroženosti bolesnika razvijene komplikacije smo podijelili na komplikacije visoke (nove bule u usnoj šupljini koje opstruiraju dišni put, pad saturacije kisikom (\downarrow SpO₂), laringospazam, aritmija, alergijske reakcije...), umjerene (krvarenje, hipotenzija, poslijeoperacijska nauzea i vomitus–PONV, odgođeno buđenje...) i niske razine (nove bule kože lica ili tijela, oticanje mjesta intravenske punkcije) ugroženosti bolesnika (107).

Premedikacija, koja je sastavni dio svakog anesteziološkog liječenja, kod EB bolesnika se koristi s dodatnim oprezom. Razlozi su višestruki: peroralna primjena lijeka (benzodiazepina, antacida) kod EB bolesnika koji otežano gutaju odgađa vrijeme indukcije zbog povećane opasnosti aspiracije, intravenska primjena (iv) često je nemoguća zbog straha bolesnika od dodatnog ozljeđivanja i boli, dok se transrektalni ili nazalni put ne koriste (dodatne ozljede sluznice i mogućnost ožiljnog zarastanja); osim toga učinak premedikacije često smanjuje bolesnikovu sposobnost samostalnog *premještanja* tijekom prijeoperacijskog razdoblja što dodatno povećava mogućnost stvaranja novih lezija.

Bolest, sama po sebi, nije limitirajući čimbenik u odabiru anesteziološke tehnike.

Iako se u literaturi opisuje ili primjena opće anestezije (OA) ili regionalne (RA) (94, 97, 108), većinom se radi o općim anestezijama. Opća anestezija može biti inhalacijaksa, intravenska ili kombinirana. Opća anestezija u cijelosti može biti vođena primjenom maske za lice *na masku*, ili bolesnik može biti intubiran. Odabir ovisi o nekoliko čimbenika: duljini trajanja planiranog zahvata, riziku razvoja perioperacijskih komplikacija (aspiracije, nemogućnost ventilacije, hipotenzija...), spretnosti i familijarnosti anesteziologa s protektivnim, manje traumatizirajućim intubacijskim tehnikama (intubacija preko fiberbronhoskopa – FOB intubacija).

Tijekom zahvata koristi se standardni monitoring: SpO₂ neinvazivno mjerenje krvnog tlaka (NBP), elektrokardiogram (EKG), parcijalni tlak ugljičnog dioksida u izdahnujoj smjesi (etCO₂), temperatura tijela i unos tekućine. Za perioperacijsku prevenciju ozljeda kože koriste se silikonski jastuci, mjesto insercije iv puta se osigurava mepitelom (Mölnlycke Healthcare AB)–poroznim, poluprozirnim slaboprianjajućim kontaktnim slojem koji se koristi i u njezi rana, položaj EKG elektroda osigurava se pamučnim zavojem, koža prstiju na mjestu postavljanja pulsog oksimetra i koža nadlaktice na mjestu manžete tlakomjera štiti se vazelinskim gazama. Lice se štiti vazelinskom kremom i/ili vazelinskom gazom kojom se oblaže i anesteziološka maska. Tijekom svih aktivnosti potrebna je dodatna pažnja i nježnost.

Poslijeoperacijski nadzor i liječenje

Tijekom 24-satnog poslijeoperacijskog razdoblja bolesnici imaju pojačani nadzor vitalnih funkcija (SpO₂, NBP, temperatura), monitoring boli–vizualno-analoga skala VAS i CRIES (*crying requires increased oxygen administration, increased vital signs, expression, sleeplessness*) (109) za manju djecu–odnosno majčina VAS procjena boli djeteta.

Bol se kontrolira kontinuiranom infuzijom analgetika tramadola 0.1-0.15 mg/kg/h ili kombinacijom tramadola 0.1-0.15 mg/kg/h i metamizola 1 mg/kg/h. Za poslijeoperacijsku kontrolu mučnine i povraćanja (PONV) koriste se intravenski metoklopramid i deksametazon. Deksametazon ima nešto bolje karakteristike zbog njegovog protuupalnog i antiedematoznog učinka.

Nadoknada volumena, transfuzija krvnih derivata (koncentrata eritrocita, trombocita) i korekcija elektrolita procjenjuje se i primjenjuje prema laboratorijskim nalazima. U poslijeoperacijskom razdoblju kontroliraju se crvena krvna slika (CKS – leukociti, eritrociti, hemoglobin, hematokrit i trombociti), elektroliti (kalij–K, natrij–Na, kloridi–Cl i kalcij–Ca), laktat, ureja i kreatinin.

2. PROBLEMATIKA I CILJ ISTRAŽIVANJA

Dosadašnji literaturni podaci pokazuju da viši ASA status (109) kao mjera anesteziološke procjene pacijentovog rizika upućuje na povećani rizik perioperacijskih komplikacija. Prema ASA skali EB bolesnici spadaju u grupu bolesnika visokog rizika–ASA III i više.

Ponavljane anestezije kod istog bolesnika u rasponu od nekoliko mjeseci do nekoliko godina, koje su posljedica progresije osnovne i/ili pridružene bolesti (poznavanjem prirode i tijeka bolesti), donekle mogu biti predvidljive što je preduvjet primjene Koncepta vremenskog usklađivanja.

2.1. HIPOTEZA

Hipoteza doktorske disertacije

Smanjenje ukupnog broja anestezija primjenom vremenski, po tipu i opsegu, dobro usklađenih kirurških zahvata unutar jedne anestezije kod kroničnih bolesnika s povećanim perioperacijskim anesteziološkim rizikom povećava sigurnost bolesnika.

Pristup bolesniku u kojem se pojedini simptom izdvojeno promatra i liječi zamijenjen je sveobuhvatnim pristupom. Multidisciplinarni timski rad i kontinuirano praćenje fizikalnog statusa bolesnika osnova je u realizaciji ove doktorske disertacije. Uvođenjem multidisciplinarnog tima u kliničku praksu, prije operacije svi bolesnici budu pregledani, sve primarne i sekundarne kutane i ekstrakutane ozljede, kao i njihove komplikacije, budu evidentirane. Zajednički se kreira plan liječenja obzirom na opće stanje bolesnika, vrstu i broj potrebnih intervencija i njihovu ekstenzivnost. Time kirurške intervencije postaju dio jedinstvenog stava, a ne inicijativa pojedinca. Šire se indikacije kirurškog liječenja te se osim vodećeg simptoma tijekom iste anestezije rješava većina aktualnih komplikacija bolesti koje zahtijevaju kirurško liječenje.

Krajnje povećanje sigurnosti bolesnika najveći je očekivani doprinos.

2.2. CILJ PREDLOŽENOG ISTRAŽIVANJA I OČEKIVANI ZNANSTVENI DOPRINOS

Rizik je sveprisutan u medicini; anestezija je neobična specijalnost budući da rutinski uključuje namjerno stavljanje pacijenta u situaciju koja je istinski puna opasnosti (111). Kada se radi o bolesnicima s rijetkom kroničnom bolešću, koje priroda i dugotrajnost bolesti ograničava u normalnom funkcioniranju te metabolički dovodi u kroničnu i na terapiju rezistentnu neravnotežu, perioperacijski anesteziološki rizik postaje još značajniji.

2.2.1. Opći cilj

Opći cilj disertacije je dosadašnja iskustva ponavljanih općih anestezija (OA) u svrhu jednog kirurškog zahvata (90, 91, 92) zamijeniti nizom planiranih i dobro usklađenih kirurških zahvata tijekom jedne OA. Posebna važnost primjene ponuđenog vremenskog koncepta i smanjenja ukupnog broja anestezija kod kronično bolesne djece, kao čimbenika perioperacijskog rizika, je u veličini populacije koja mu je izložena (onkološki bolesnici, različite mišićne bolesti, genetske, neurodegenerativne...). U 2001. procijenjeno je da 12.8% ili 9.3 milijuna djece u SAD-u mlađe od 18 godina ima potrebe za posebno zdravstvenom brigom (112). Učinak kroničnih bolesti u dječjoj dobi je ogroman, bilo da se mjeri ekonomski ili kroz mortalitet i morbiditet (113). Za djecu sa specijalnim zdravstvenim potrebama u SAD-u je izdvojeno 42.1% ukupnih zdravstvenih troškova predviđenih za djecu u 2004. (114). Dobiveni rezultati mogli bi promijeniti dosadašnji pristup svim kroničnim bolesnicima s povećanim perioperacijskim anesteziološkim rizikom, što smatramo da bi bio veliki ne samo klinički, nego i znanstveni doprinos.

2.2.2. Specifični ciljevi

Specifični ciljevi rada su analizirati utjecaj uvođenja Koncepta vremenskog usklađivanja elektivnih kirurških zahvata u kirurško liječenje EB bolesnika odnosno na njihov morbiditet u svrhu potvrde hipoteze ove doktorske disertacije.

Procijenili bismo:

1. povezanost primijenjene anesteziološke tehnike s incidencijom i vrstom perioperacijskih komplikacija kod EB bolesnika,

2. povezanost vrste i broja izvedenih kirurških intervencija s incidencijom i vrstom perioperacijskih komplikacija kod EB bolesnika,

3. učinak Koncepta vremenskog usklađivanja, tj. povećanja broja zahvata po jednoj općoj anesteziji na ukupan perioperacijski morbiditet EB bolesnika prikazan brojem komplikacija, brojem dana hospitalizacije i ukupnim brojem hospitalizacija.

Brojna klinička istraživanja (110, 115, 116, 117, 118), koja se provode s ciljem da se što točnije predvidi perioperacijski rizik i sigurnost bolesnika, upućuju na važnost navedenog područja. Literatura koja obrađuje ponovljene anestezije kod istog bolesnika (119, 120, 121, 122, 123, 124) ne obrađuje visokorizične kronične bolesnike koji u relativno kratkom vremenskom razdoblju, od nekoliko mjeseci do nekoliko godina, budu i 14 puta uvedeni u opću anesteziju.

Oboljeli od rijetkih bolesti su ugrožena manjina u odnosu na zdravstveni sustav u Republici Hrvatskoj – često bez prave dijagnoze, terapije i znanstvenih istraživanja i bez razloga za nadu. Radi takve situacije vrlo je bitno donijeti specifičnu javnu politiku na nacionalnoj razini u odnosu na rijetke bolesti. Također je potrebno poticati znanstvena istraživanja da bi se povećalo postojeće znanje, koje je trenutačno daleko od toga da bi moglo zadovoljiti potrebe osoba s rijetkim bolestima.

3. MATERIJALI I METODE

Prijedlog ove doktorske disertacije temelji se na retrospektivnoj studiji medicinske dokumentacije EB bolesnika koji su kirurški liječeni u Klinici za dječje bolesti Zagreb od travnja 1999. do prosinca 2007. Studiju je odobrilo etičko povjerenstvo ustanove. Zadovoljeni su pri tom zahtjevi za pisanim i potpisanim informacijskim obrascem uključujući suglasnost bolesnika za predstojeću anesteziju kao i suglasnost za planirane kirurške zahvate.

3.1. ISPITANICI

Tijekom razdoblja obuhvaćenog ovom studijom, 53 bolesnika s EB-om iz sedam različitih zemalja (Hrvatska, Slovenija, Bosna i Hercegovina, Srbija, Crna Gora, Makedonija i Poljska) kirurški su liječeni u našoj Klinici.

Od ukupnog broja bolesnika s buloznom epidermolizom, liječenih u Klinici za dječje bolesti, 11 bolesnika (21%) ima neki od EBS oblika:

- EB simplex W-C 7 bolesnika,
- EB simplex AR 1 bolesnik,
- EB simplex D-M 2 bolesnika,
- EB simplex s deficitom plektina 1 bolesnik;

3 bolesnika (6%) imaju jedan od EBJ oblika:

- EB junctional Herlitz 2 bolesnika,
- EB junctional non-Herlitz gen. 1 bolesnik;

39 bolesnika (73%) ima EBD:

- EB dystrophica pruriginosa 2 bolesnika,
- EB dystrophica pretibialis 1 bolesnik,
- EB dystrophica non-H-S 4 bolesnika,
- EB dystrophica H-S 32 bolesnika.

U 17 bolesnika učinjen je antigenski *mapping*, a u 8 genska analiza.

Prosječna dob bolesnika tijekom svih zahvata bila je 12.25 godina (SD = 4.1, u rasponu od 1-23). Od ukupnog broja EB bolesnika 31/53 (59%) je muškog spola.

3.2. KIRURŠKO LIJEČENJE

U promatranom razdoblju, tijekom 220 anestezija, 15 različitih kirurških zahvata izvedeno je ukupno 743 puta (tablica 8).

Tablica 8 Vrsta izvedenih kirurških zahvata

Vrsta izvedenih kirurških zahvata	Broj zahvata
Operacija sindaktilije	39
Dilatacija striktura i stenozna ezofagusa/jednjaka	42
Popravlak zuba	20
Ekscizija tumora	10
Obrezivanje	11
Implantacija PEG-a	4
Plastična rekonstruktivna kirurgija (PRST)	112
<i>Body mapping</i>	133
Izrada kalupa za šake	23
Promjena zavoja	149
Njega rana	147
Biopsija suspektnih/sumnjivih promjena	10
Opuštanje kontraktura	24
Rekonstruktivna kirurgija uha i vrata	16
Ostale kirurške intervencije	3

U razdoblju prije uvođenja Koncepta, tijekom 83 opće anestezije izvedeno je 150 kirurških zahvata. Nakon uvođenja Koncepta, 593 kirurške intervencije izvedene su tijekom 137 općih anestezija.

Zahvate smo prema rizičnosti podijelili u tri grupe. Zahvate visokog, srednjeg i niskog rizika razvoja perioperacijskih komplikacija:

- zahvate visokog rizika razvoja perioperacijskih komplikacija (operacija sindaktilije, dilatacija striktura i stenozna ezofagusa, popravlak zuba i ostali kirurški zahvati–tonzilektomija, oftalmološke operacije),

- zahvate umjerenog rizika razvoja perioperacijskih komplikacija (ekscizija/izrezivanje tumora, implantacija PEG-a, opuštanje kontraktura te rekonstruktivna kirurgija uha i vrata),
- zahvate niskog rizika razvoja perioperacijskih komplikacija (biopsija tumorskih promjena, *body mapping*, njega rana, plastična rekonstruktivna kirurgija–PRST, izrada rukavica, obrezivanje i previjanje), slika 1.

Slika 1 Povezanost vrste operacijskih zahvata prema riziku razvoja perioperacijskih komplikacija i razine ugroženosti bolesnika

Rizik razvoja perioperacijskih komplikacija Razina ugroženosti bolesnika	NISKI	SREDNJI	VISOKI
NISKA	PRST Izrada rukavica Njega rana <i>Body mapping</i> Biopsija tumora Previjanje Cirkumcizija		
UMJERENA		PEG Kirurgija tumora Opuštanje kontraktura Rekonstrukcija uški i vrata	
VISOKA			Dilatacija ezofagusa Op. sindaktilije Popravak zuba Ostale kirurške intervencije (tonzilektomija, oftalmološke operacije)

Sve bolesnike koji su bili predviđeni za operaciju pregledao je EB tim, koji se sastoji od pedijatra, dermatologa, anesteziologa i dva kirurga.

3.3. ANESTEZIOLOŠKO LIJEČENJE

Anesteziolog je dio multidisciplinarnog tima i aktivno sudjeluje u donošenju odluka o kirurškom liječenju bolesnika. Pedijatar i dermatolog prema zahtjevima tima vrše prijeoperativnu pripremu bolesnika. Bolesnici su hospitalizirani na dan zahvata.

Perioperacijska anesteziološka skrb

Svi bolesnici, prije svakog uvoda u anesteziju, prošli su prijeoperacijski anesteziološki pregled tijekom kojeg su obaviješteni o predstojećoj anesteziji, postupcima koji će se provoditi tijekom anestezije i rizicima povezanim za anesteziju. Nakon provedenog razgovora bolesnik osobno, ukoliko se radilo o osobi starijoj od 18 godina, roditelji ili skrbnici za djecu, svojim potpisom na informacijskom anesteziološkom listiću potvrdili su da su potrebnu informaciju primili, da su razumjeli sadržaj te da su suglasni s navedenim postupcima i svjesni potencijalnih rizika.

Premedikacija peroralnim putem korištena je u 41 (19%) od 220 općih anestezija sat vremena prije opće anestezije. Midasolam je ordiniran u formi sirupa. Postavljane intravenskog puta prije uvoda u anesteziju postignuto je u 36 (16%) od 220 uvoda u anesteziju. U 21/36 slučaju dijete je dobilo premedikaciju. Ukupan broj od 220 anestezija bio je podijeljen u dvije grupe. Anestezije koje su urađene prije uvođenja Koncepta vremenskog usklađivanja elektivnih kirurških zahvata (n = 83 OA, 39 bolesnika) te na anestezije nakon uvođenja Koncepta (n = 137 OA, 48 bolesnika). Pedeset i jedan bolesnik od pedeset i tri uveden je u anesteziju prema oba obrasca, dakle prije i nakon uvođenja Koncepta, dok je dvoje bolesnika uvedeno u opću anesteziju u samo jednom razdoblju.

U svim slučajevima uvod u anesteziju bio je inhalacijski, spontano dišući bolesnik. Od 2004. inhalacijski anestetik Halotan zamijenjen je Sevofluranom. Od ukupnog broja (220) izvedenih općih anestezija, 127 (58%) je urađeno u cijelosti na masku, dok je u preostale 93 (42%) nakon indukcije u anesteziju, koja je urađena na masku, pacijent intubiran endotrahealnim tubusom (ETT). Većina intubacija 62/93 (67%) urađena je nakon uvođenja Koncepta. Svi bolesnici su intubirani preko fleksibilnog fiberbronhoskopa. Fiber optic bronchoscope *Olympus* BF-3C-20 korišten je za intubaciju male djece, dok je za veću djecu i odrasle korišten *Olympus* BF-P-20-D.

Za neuromuskularnu relaksaciju korišteni su nedepolarizirajući mišićni relaksansi vekuronijum ili rokuronijum. Tijekom godina rokuronijum je u potpunosti zamijenio ostale i postao jedini korišteni relaksans. Koristili smo opioidni analgetik fentanyl. U svrhu

izbjegavanja pretjerane salivacije, antagoniziranje/konverzija neuromuskularnog bloka korištena je iznimno. Pojava ritmične spontane ventilacije i dišnog volumena većeg ili jednakog 5 ml/kg bila je dostatna za ekstubaciju. Saturacija krvi kisikom mjerena preko pulsog oksimetra (SpO₂), elektrokardiogram (EKG), neinvazivno mjerenje arterijskog tlaka (NIBP) i temperatura tijela monitorirani su tijekom opće anestezije. Maska za lice kao i koža izložena pritisku zaštićene su slojem vazelina, EKG elektrode su fiksirane zavojima, dok su Mepitelom (Mölnlycke Healthcare AB) i mekanim zavojima zaštićene rane i osigurano mjesto postavljanja iv linije.

Poslijeoperacijski nadzor i liječenje

Tijekom poslijeoperacijskog razdoblja za evaluaciju intenziteta bolnog podražaja i učinkovitosti primijenjene analgezije korištene su vizualno analogne skale (VAS), oksigenacija putem SpO₂ te arterijski tlak.

Terapiju boli smo započinjali kod VAS rezultata ≥ 3 . U svrhu kontrole bolnog impulsa tijekom ranog poslijeoperacijskog razdoblja korišten je multimodalni pristup. Nesteroidni antireumatici (NSAID) kombinirani su s tramadolom u obliku kontinuirane intravenske infuzije. Čepići (supozitoriji) nisu korišteni. Ukoliko je postojala potreba za sedacijom korišten je midazolam iv kao bolus ili kontinuirana iv infuzija. Za prevenciju poslijeoperacijske mučnine i povraćanja (PONV) korišteni su metoklopramid (Reglan) ili deksametazon.

3.4. KOMPLIKACIJE

Pojava 19 različitih komplikacija zabilježena je 608 puta (tablica 9).

Tablica 9 Zabilježene komplikacije

Vrsta komplikacija	Ukupan broj komplikacija
Pad u <i>crvenoj krvnoj slici</i> (CKS)	63
Nove bule galve i vrata	50
Orofaringealne bule	59
Nove ozljede kože	14
PONV	58
Bol	104
Ozljeda zuba	12
Erozija korneje	4
SpO ₂ ≤ 90%	43
Višestruki pokušaji intubacije	20
Laringospazam	6
Aspiracija	3
Aritmija	32
Hipotenzija	54
Odgodeno buđenje	6
Mehanička ventilacija	3
Alergijska reakcija	3
Hipotermija	26
Oticanje mjesta postavljanja iv puta	48

Sve perioperacijske komplikacije su zabilježene i definirane kao kratkotrajne, čija pojava nije utjecala na dužinu boravka u bolnici.

Komplikacije su prema razini ugroženosti bolesnika podijeljene na:

- komplikacije visoke razine ugroženosti bolesnika (bule u usnoj šupljini, pad SpO₂, višekratni pokušaji intubacije, laringospazam, aspiracija, aritmija, alergijska reakcija, oštećenje zuba),

- komplikacije umjerene razine ugroženosti bolesnika (pad CKS-a, hipotermija, PONV, bol, hipotenzija, odgođeno buđenje, ovisnost o mehaničkoj ventilaciji),
- komplikacije niske razine ugroženosti bolesnika (nove lezije kože, bule na koži lica, erozija korneje, oticanje mjesta iv punkcije), slika 2.

Slika 2 Povezanost vrste razvijenih komplikacija i razine ugroženosti bolesnika

Kirurški rizik razvoja perioperacijskih komplikacija Razina ugroženosti bolesnika	NISKI	SREDNJI	VISOKI
NISKA	Oticanje mjesta iv punkcije	Erozija korneje	Nove lezije kože Bule lica
UMJERENA	Odgođeno buđenje Ovisnost o mehaničkoj ventilaciji	Pad CKS-a Hipotermija PONV Hipotenzija	Bol
VISOKA	Oštećenje zuba	Bule u usnoj šupljini Pad SpO2 Višekratni pokušaji intubacije Laringospazam Aspiracija Aritmija Alergijska reakcija	

3.5. STATISTIČKA OBRADA

U cilju prikazivanja osnovnih podataka varijabli kirurških zahvata i komplikacija korištena je deskriptivna analiza.

Prikazani su slijedeći parametri:

- aritmetička sredina (AS),
- standardna devijacija (SD),
- raspon rezultata (MIN i MAX).

Frekvencija zahvata i komplikacija izražene su kao apsolutne vrijednosti, postoci i omjeri.

Značajnost razlika između razdoblja prije i nakon uvođenja Koncepta vremenskog usklađivanja elektivnih kirurških zahvata testirana je primjenom Kruskal-Wallisova testa.

Prikazan je slijedeći parametar:

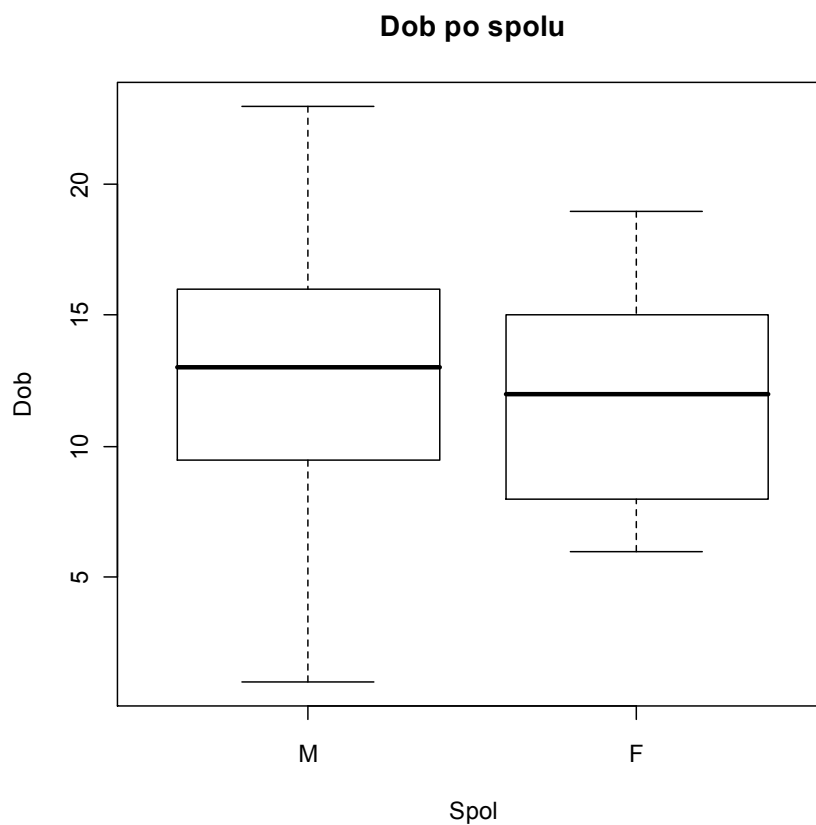
- razina značajnosti od 5% ($p < 0.05$).

4. REZULTATI

Na temelju postavljenih ciljeva istraživanja, utvrđene rezultate, dobivene usporedbom promatranih veličina prije i nakon uvođenja Koncepta vremenskog usklađivanja elektivnih kirurških zahvata u bolesnika s buloznom epidermolizom, testirali smo u svrhu potvrđivanja premise ove doktorske disertacije. Dobiveni rezultati izraženi su brojčano i prikazani tabelarno i slikovno.

Uzorak sačinjavaju 53 EB bolesnika (31 muškog i 22 ženskog spola), koji su od travnja 1999. do prosinca 2007. ukupno 220 puta uvedeni u opću anesteziju. Prosječna starost u prvom uvodu u anesteziju bila je 10.3 godine (SD = 3.6, u rasponu od 1 do 19). Prosječna starost bolesnika, uključujući sve anestezije, bila je 12.3 godine (SD = 4.1, u rasponu od 1 do 23). U prosjeku je svaki EB bolesnik u promatranom razdoblju 4.2 (SD = 2.9, u rasponu od 1 do 14) puta bio uveden u opću anesteziju.

Slika 3 Distribucija dobi po bolesniku i po spolu



M – muški spol

F – ženski spol

U promatranom razdoblju 15 vrsta kirurških zahvata izvedeno je ukupno 743 puta (tablica 10).

Tablica 10 Vrsta izvedenih kirurških zahvata

Vrsta izvedenih kirurških zahvata	Prije Koncepta	Nakon Koncepta	Broj zahvata
Operacija sindaktilije	14 (36%)	25 (64%)	39
Dilatacija striktura i stenozna ezofagusa/jednjaka	11 (26%)	31 (74%)	42
Popravlak zuba	4 (20%)	16 (80%)	20
Ekscizija tumora	1 (10%)	9 (90%)	10
Obrezivanje	2 (18%)	9 (82%)	11
Implantacija PEG-a	1 (25%)	3 (75%)	4
Plastična rekonstruktivna kirurgija (PRST)	25 (22%)	87 (78%)	112
<i>Body mapping</i>	19 (14%)	114 (86%)	133
Izrada kalupa za šake	9 (39%)	14 (61%)	23
Promjena zavoja	27 (18%)	122 (82%)	149
Njega rana	30 (20%)	117 (80%)	147
Biopsija suspektne/sumnjive promjene	1 (10%)	9 (90%)	10
Opuštanje kontraktura	4 (17%)	20 (83%)	24
Rekonstruktivna kirurgija uha i vrata	2 (13%)	14 (87%)	16
Ostale kirurške intervencije	0 (0)	3 (100%)	3

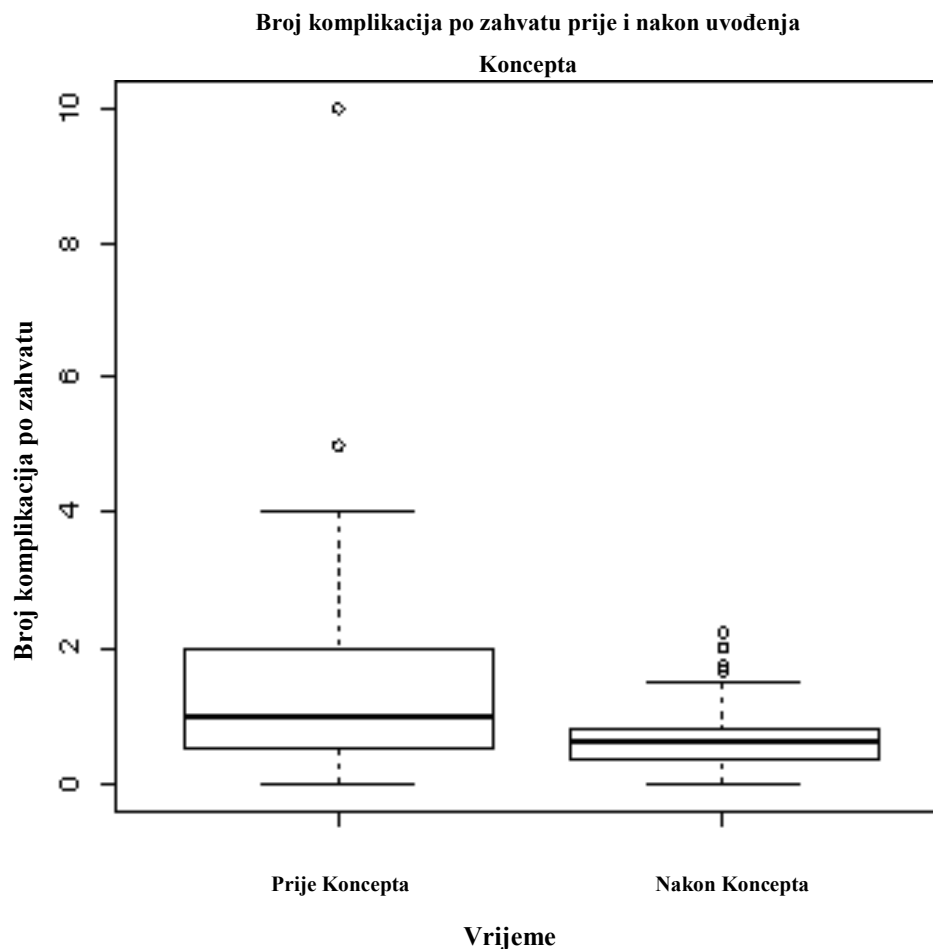
Prije uvođenja Koncepta, od travnja 1999. do prosinca 2004., 39 (od ukupno 53) bolesnika ukupno je 83 puta uvedeno u opću anesteziju tijekom kojih je izvedeno 150 kirurških zahvata. Nakon uvođenja Koncepta vremenskog usklađivanja elektivnih kirurških zahvata, od siječnja 2005. do prosinca 2007., na 47 bolesnika tijekom 137 općih anestezija izvedena su 593 kirurška zahvata.

Zabilježen je razvoj i učestalost 19 različitih komplikacija (tablica 11, slika 4). Komplikacije su zabilježene kod svih operiranih EB bolesnika.

Tablica 11 Vrsta komplikacija

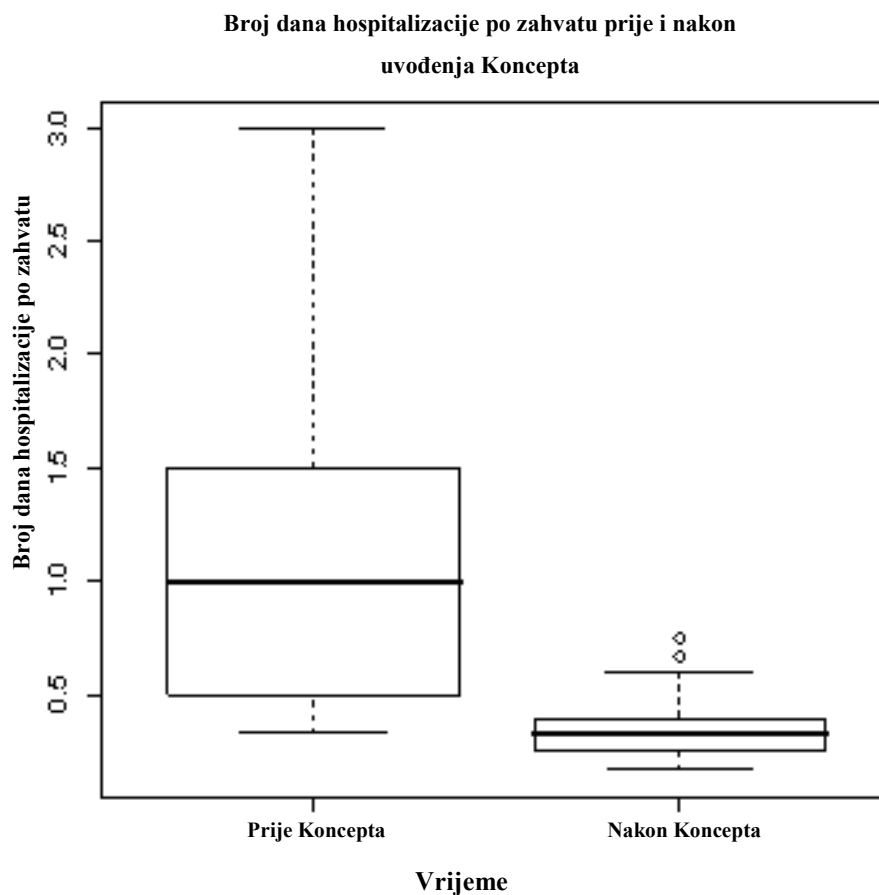
Komplikacije	Br. komplikacija prije uvođenja Koncepta	Br. komplikacija nakon uvođenja Koncepta	Ukupan broj komplikacija
Pad u <i>crvenoj krvnoj slici</i> (CKS)	21	42	63
Nove bule glave i vrata	16	34	50
Orofaringealne bule	17	42	59
Nove ozljede kože	7	7	14
PONV	23	35	58
Bol	31	73	104
Ozljeda zuba	4	8	12
Erozija korneje	1	3	4
SpO ₂ ≤ 90%	13	30	43
Višestruki pokušaji intubacije	7	13	20
Laringospazam	1	5	6
Aspiracija	0	3	3
Aritmija	11	21	32
Hipotenzija	21	33	54
Odgodeno buđenje	2	4	6
Mehanička ventilacija	1	2	3
Alergijska reakcija	1	2	3
Hipotermija	9	17	26
Oticanje mjesta postavljanja iv puta	19	29	48

Slika 4 Distribucija broja komplikacija po kirurškom zahvatu učinjenom tijekom jedne opće anestezije, prije i nakon uvođenja Koncepta



Broj dana hospitalizacije po kirurškom zahvatu prije uvođenja Koncepta iznosio je 1.1 (SD = 0.7). Nakon uvođenja Koncepta vremenskog usklađivanja elektivnih kirurških zahvata broj dana hospitalizacije po zahvatu iznosio je 0.3 (SD = 0.1), slika 5.

Slika 5 Distribucija broja dana hospitalizacije po kirurškom zahvatu prije i nakon uvođenja Koncepta



Testiranje povezanosti općih anestezija, primijenjenih anestezioloških tehnika i izvedenih kirurških zahvata te razvijenih perioperacijskih komplikacija s dužinom hospitalizacije i brojem hospitalizacija EB bolesnika.

Tablica 12 Statistički pokazatelji za broj izvedenih anestezija prije i nakon uvođenja vremenskog usklađivanja elektivnih kirurških zahvata – Koncepta

Koncept	n	Promatrana veličina	Statistički pokazatelji			
			Minimum	Maksimum	Aritmetička sredina	Standardna devijacija
ne	83	n zahvata	1.0	5.0	1.8	0.7
		n kompl	0.0	10.0	2.5	2.1
		n zahvata-10	0.0	0.6	0.3	0.1
		n kompl-10	0.0	1.3	0.3	0.3
		t anestezije-min	35.0	665.0	99.2	98.8
da	137	n zahvata	3.0	7.0	4.3	1.0
		n kompl	0.0	10.0	2.9	2.1
		n zahvata-10	0.1	0.9	0.4	0.2
		n kompl-10	0.0	0.9	0.3	0.2
		t anestezije-min	50.0	405.0	117.3	68.5

Koncept – vremensko usklađivanje elektivnih kirurških zahvata, n – broj promatranih anestezija, n zahvata – broj izvedenih kirurških zahvata, n kompl – broj zabilježenih komplikacija, n zahvata-10 – broj izvedenih kirurških zahvata na 10 min trajanja anestezije, n kompl-10 – broj zabilježenih komplikacija na 10 min trajanja anestezije, t anestezije-min – trajanje anestezije izraženo u minutama.

Prosječni broj kirurških zahvata tijekom jedne opće anestezije za cijelo promatrano razdoblje iznosio je 3.4 (SD = 1.5, u rasponu od 1 do 7).

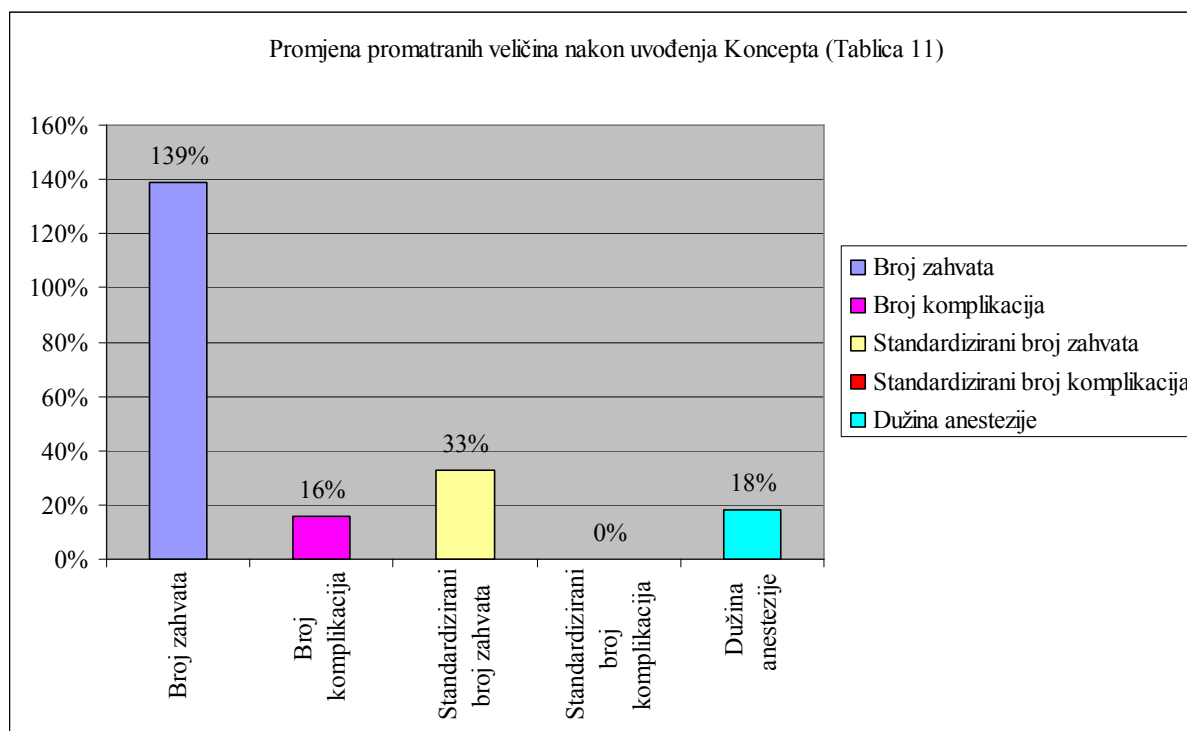
Prosječni broj komplikacija po općoj anesteziji za cijelo promatrano razdoblje iznosio je 2.8 (SD = 2.1, u rasponu od 0 do 10).

Prosječni broj zahvata po općoj anesteziji prije uvođenja Koncepta iznosio je 1.8 (SD = 0.7, u rasponu od 1 do 5), naprema 4.3 (SD = 0.9, u rasponu od 3 do 7) nakon uvođenja Koncepta ($p < 0.001$, Kruskal-Wallisov test).

Prosječni broj komplikacija po općoj anesteziji, nakon uvođenja Koncepta usklađivanja elektivnih kirurških zahvata, povećao se s 2.5 (SD = 2.1, u rasponu od 0 do 10) prije uvođenja Koncepta na 2.9 (SD = 2.1, u rasponu od 0 do 10), ($p = 0.027$, Kruskal-Wallisov test), tablica 12. Standardizirani broj kirurških zahvata (broj kirurških zahvata na 10 min trajanja opće anestezije) porastao je s 0.3 (SD = 0.1) na 0.4 (SD = 0.2), ($p < 0.0001$, Kruskal-Wallisov test), bez značajnog utjecaja na standardizirani broj komplikacija (broj komplikacija na 10 min trajanja opće anestezije) 0.3 (SD = 0.2) naprema 0.3 (SD = 0.3), ($p = 0.56$, Kruskal-Wallisov test).

Nakon uvođenja Koncepta vremenskog usklađivanja elektivnih kirurških zahvata opće anestezije postaju duže. Prosječna dužina trajanja opće anestezije prije uvođenja Koncepta iznosila je 99.2 min (SD = 98.8) u odnosu na 117.3 min (SD = 68.5) nakon uvođenja Koncepta ($p < 0.001$, Kruskal-Wallisov test).

Slika 6 Promjena promatranih veličina nakon uvođenja Koncepta (tablica 12)



Tablica 13 Statistički pokazatelji za broj izvedenih kirurških zahvata i broj zamijećenih komplikacija tijekom ukupnog broja anestezija prije i nakon uvođenja Koncepta

Koncept	n	Promatrana veličina	Statistički pokazatelji			
			Minimum	Maksimum	Aritmetička sredina	Standardna devijacija
ne	83	n zahvata-v	0.0	2.0	0.3	0.5
		n zahvata-u	0.0	1.0	0.1	0.3
		n zahvata-n	0.0	4.0	1.4	0.9
		n kompl-v	0.0	3.0	0.6	0.9
		n kompl-u	0.0	6.0	1.3	1.5
		n kompl-n	0.0	2.0	0.5	0.6
da	137	n zahvata-v	0.0	2.0	0.5	0.7
		n zahvata-u	0.0	1.0	0.3	0.5
		n zahvata-n	2.0	5.0	3.4	0.7
		n kompl-v	0.0	6.0	0.8	1.2
		n kompl-u	0.0	6.0	1.6	1.4
		n kompl-n	0.0	2.0	0.5	0.6

Koncept – vremensko usklađivanje elektivnih kirurških zahvata, n – broj promatranih anestezija, n zahvata-v – broj izvedenih kirurških zahvata visokog rizika razvoja perioperacijskih komplikacija, n zahvata-u – broj kirurških zahvata umjerenog rizika razvoja perioperacijskih komplikacija, n zahvata-n – broj kirurških zahvata niskog rizika razvoja perioperacijskih komplikacija, n kompl-v – broj komplikacija visokog rizika ugroženosti bolesnika, n kompl-u – broj komplikacija umjerenog rizika ugroženosti bolesnika, n kompl-n – broj komplikacija niskog rizika ugroženosti bolesnika.

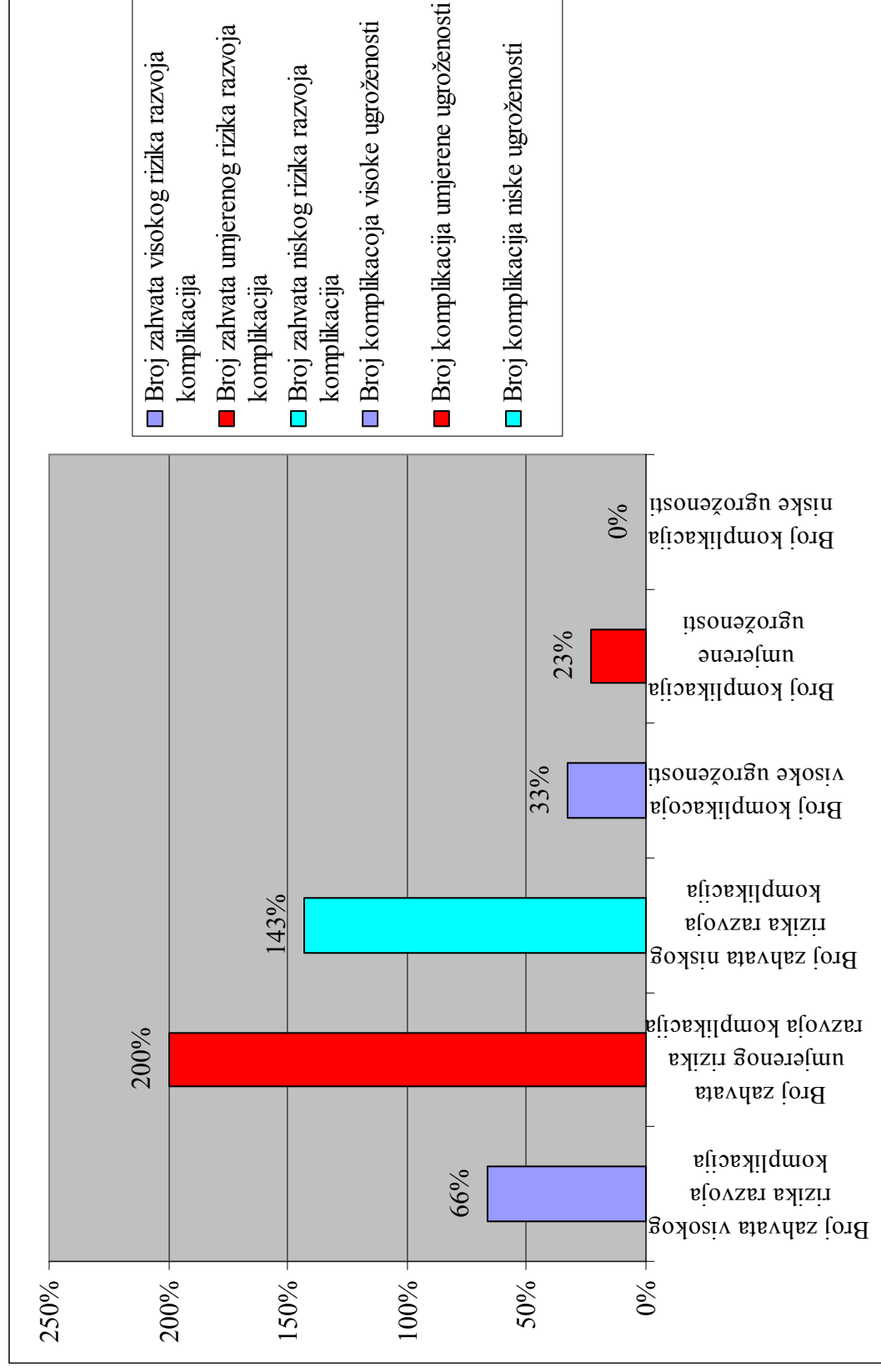
Nakon uvođenja Koncepta povećao se broj zahvata svih razina rizičnosti razvoja perioperacijskih komplikacija promatrano po broju općih anestezija s 1.8 (SD = 0.7) na 4.3 (SD = 1.0), tablica 12.

- Ukupni broj zahvata visokog rizika razvoja perioperacijskih komplikacija porastao je s 0.3 (SD = 0.5) na 0.5 (SD = 0.7).
- Ukupni broj zahvata umjerenog rizika razvoja perioperacijskih komplikacija porastao je s 0.1 (SD = 0.3) na 0.3 (SD = 0.5).
- Ukupni broj zahvata niskog rizika razvoja perioperacijskih komplikacija porastao je s 1.4 (SD = 0.9) na 3.4 (SD = 0.7).

Nakon uvođenja Koncepta povećao se ukupni broj zabilježenih komplikacija svih razina rizika za bolesnika, promatrano po broju općih anestezija s 2.5 (SD = 2.1) na 2.9 (SD = 2.1), tablica 12.

- Ukupni broj komplikacija visokog rizika ugroženosti bolesnika porastao je s 0.6 (SD = 0.9) na 0.8 (SD = 1.2).
- Ukupni broj komplikacija umjerene razine rizika ugroženosti bolesnika porastao je s 1.3 (SD = 1.5) na 1.6 (SD = 1.4).
- Ukupni broj komplikacija niske razine ugroženosti bolesnika nije se mijenjao – 0.5 (SD = 0.6) naprema 0.5 (SD = 0.6), tablica 13, slika 7.

Slika 7 Promjena promatranih veličina nakon uvođenja Koncepta (tablica 13)



Tablica 14 Statistički pokazatelji za standardizirani broj zahvata i standardizirani broj komplikacija prije i nakon uvođenja Koncepta promatrano po općoj anesteziji

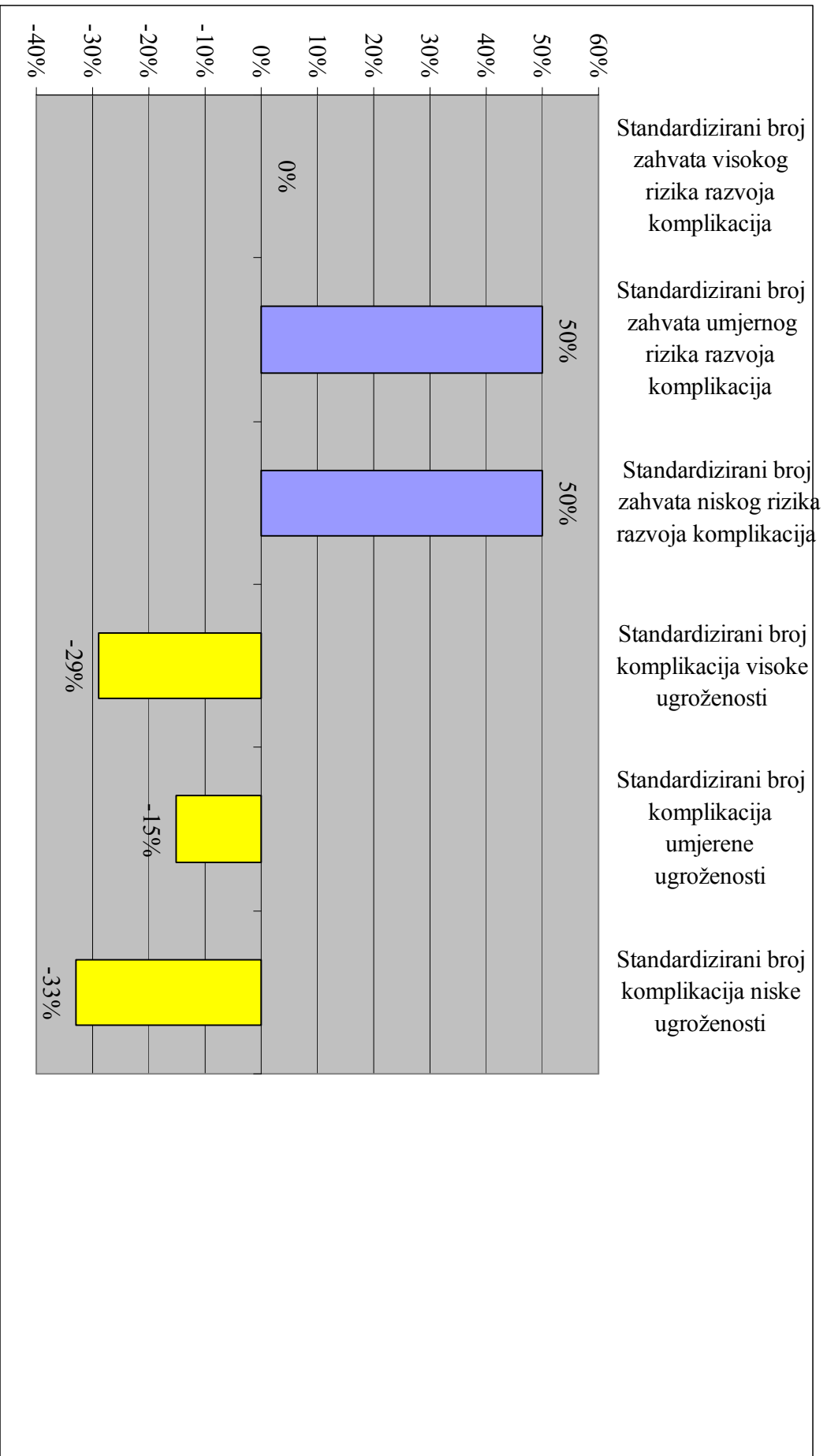
Koncept	n	Promatrana veličina	Statistički pokazatelji			
			Minimum	Maksimum	Aritmetička sredina	Standardna devijacija
ne	83	n zahvata-v-10	0.0	0.3	0.04	0.07
		n zahvata-u-10	0.0	0.3	0.02	0.05
		n zahvata-n-10	0.0	0.6	0.30	0.13
		n kompl-v-10	0.0	0.9	0.09	0.17
		n kompl-u-10	0.0	0.7	0.15	0.15
		n kompl-n-10	0.0	0.3	0.08	0.10
da	137	n zahvata-v-10	0.0	0.3	0.04	0.06
		n zahvata-u-10	0.0	0.2	0.03	0.05
		n zahvata-n-10	0.1	0.9	0.45	0.17
		n kompl-v-10	0.0	0.5	0.07	0.10
		n kompl-u-10	0.0	0.4	0.13	0.10
		n kompl-n-10	0.0	0.3	0.06	0.08

Koncept – vremensko usklađivanje elektivnih kirurških zahvata, n – broj promatranih anestezija, n zahvata-v-10 – broj izvedenih kirurških zahvata visokog rizika razvoja perioperacijskih komplikacija izraženih na 10 min trajanja anestezije, n zahvata-u-10 – broj kirurških zahvata umjerenog rizika razvoja perioperacijskih komplikacija izraženih na 10 min trajanja anestezije, n zahvata-n-10 – broj kirurških zahvata niskog rizika razvoja perioperacijskih komplikacija izraženih na 10 min trajanja anestezije, n kompl-v-10 – broj komplikacija visokog rizika ugroženosti bolesnika izraženih na 10 min trajanja anestezije, n kompl-u-10 – broj komplikacija umjerenog rizika ugroženosti bolesnika izraženih na 10 min trajanja anestezije, n kompl-n-10 – broj komplikacija niskog rizika ugroženosti bolesnika izraženih na 10 min trajanja anestezije.

Nakon uvođenja Koncepta u kliničku praksu:

- standardizirani broj zahvata visoke razine rizika razvoja perioperacijskih komplikacija po općoj anesteziji ne razlikuje se u razdoblju prije i nakon uvođenja Koncepta -0.04 (SD = 0.07) naprema 0.04 (SD = 0.07), ($p = 0.1634$, Kruskal-Wallisov test),
- standardizirani broj zahvata umjerene razine rizika razvoja perioperacijskih komplikacija povećao se s 0.02 (SD = 0.05) na 0.03 (0.05), ($p = 0.0002$, Kruskal-Wallisov test),
- standardizirani broj zahvata niske razine rizika razvoja perioperacijskih komplikacija povećao se s 0.30 (SD = 0.13) na 0.45 (SD = 0.17), ($p < 0.0001$, Kruskal-Wallisov test),
- standardizirani broj komplikacija visokog rizika za bolesnika nakon uvođenja Koncepta smanjio se s 0.09 (SD = 0.17) na 0.07 (SD = 0.10), ($p = 0.3411$, Kruskal-Wallisov test),
- standardizirani broj komplikacija umjerene razine rizika nakon uvođenja Koncepta smanjio se s 0.15 (SD = 0.15) na 0.13 (SD = 0.10), ($p = 0.6584$, Kruskal-Wallisov test),
- standardizirani broj komplikacija niske razine rizika za bolesnika nakon uvođenja Koncepta smanjio se s 0.08 (SD = 0.10) na 0.06 (SD = 0.08), ($p = 0.5919$, Kruskal-Wallisov test), tablica 13, slika 7.

Slika 8 Promjena promatranih veličina nakon uvođenja Koncepta (tablica 14)



Tablica 15 Statistički pokazatelji za vrstu primijenjene anesteziološke tehnike za opće anestezije prije i nakon uvođenja Koncepta

Koncept	Intubacija	n	Promatrana veličina	Statistički pokazatelji			
				Minimum	Maksimum	Aritmetička sredina	Standardna devijacija
ne	ne	52	n zahvata-v-10	0.00	0.00	0.00	0.00
			n zahvata-u-10	0.00	0.2	0.01	0.04
			n zahvata-n-10	0.03	0.60	0.31	0.10
			n kompl-v-10	0.00	0.60	0.04	0.10
			n kompl-u-10	0.00	0.40	0.10	0.12
			n kompl-n-10	0.00	0.31	0.10	0.10
da	da	31	n zahvata-v-10	0.00	0.25	0.10	0.10
			n zahvata-u-10	0.00	0.29	0.02	0.07
			n zahvata-n-10	0.03	0.53	0.18	0.12
			n kompl-v-10	0.00	0.86	0.19	0.23
			n kompl-u-10	0.00	0.67	0.24	0.16
			n kompl-n-10	0.00	0.29	0.05	0.08
da	ne	75	n zahvata-v-10	0.00	0.00	0.00	0.00
			n zahvata-u-10	0.00	0.18	0.04	0.06
			n zahvata-n-10	0.24	0.91	0.51	0.14
			n kompl-v-10	0.00	0.25	0.03	0.07
			n kompl-u-10	0.00	0.40	0.11	0.11
			n kompl-n-10	0.00	0.31	0.09	0.08
da	da	62	n zahvata-v-10	0.00	0.27	0.10	0.07
			n zahvata-u-10	0.00	0.12	0.02	0.04
			n zahvata-n-10	0.12	0.80	0.37	0.17
			n kompl-v-10	0.00	0.48	0.12	0.11
			n kompl-u-10	0.00	0.43	0.16	0.08
			n kompl-n-10	0.00	0.27	0.03	0.05

Koncept – vremensko usklađivanje elektivnih kirurških zahvata, intubacija – anestezija tijekom koje su bolesnici intubirani, n – broj promatranih anestezija, n zahvata-v-10 – broj izvedenih kirurških zahvata visokog rizika razvoja perioperacijskih komplikacija izraženih na 10 min trajanja anestezije, n zahvata-u-10 – broj kirurških zahvata umjerenog rizika razvoja perioperacijskih komplikacija izraženih na 10 min trajanja anestezije, n zahvata-n-10 – broj kirurških zahvata niskog rizika razvoja perioperacijskih komplikacija izraženih na 10 min trajanja anestezije, n kompl-v-10 – broj komplikacija visokog rizika ugroženosti bolesnika izraženih na 10 min trajanja anestezije, n kompl-u-10 – broj komplikacija umjerenog rizika ugroženosti bolesnika izraženih na 10 min trajanja anestezije, n kompl-n-10 – broj komplikacija niskog rizika ugroženosti bolesnika izraženih na 10 min trajanja anestezije.

U razdoblju prije uvođenja Koncepta udio anestezija koje su u cijelosti izvedene na masku iznosio je 63% (52/83), dok su tijekom 37% (31/83) anestezioloških epizoda bolesnici bili intubirani. Nakon uvođenja Koncepta, u ukupnom broju općih anestezija, smanjio se udio inhalacijskih anestezija koje su u cijelosti izvedene na masku 55% (75/137), a porastao je udio anestezija s intubacijom 45% (62/137), slika 8, 9, 10, 11.

Usporedbom standardiziranog broja zahvata, prije i nakon uvođenja Koncepta, tijekom anestezija na masku uočavamo da zahvati visokog rizika nastanka perioperacijskih komplikacija nisu izvođeni.

Usporedba promatranih veličina za opće anestezije na masku prije i nakon uvođenja Koncepta:

- standardizirani broj zahvata visokog rizika razvoja perioperacijskih komplikacija nije izvođen tijekom anestezija na masku,
- standardizirani broj zahvata umjerenog rizika razvoja perioperacijskih komplikacija nakon uvođenja Koncepta povećao se s 0.01 (SD = 0.04) na 0.04 (SD = 0.06),
- standardizirani broj zahvata niskog rizika razvoja nastanka perioperacijskih komplikacija nakon uvođenja Koncepta povećao se s 0.31 (SD = 0.10) na 0.51 (SD = 0.14),
- standardizirani broj komplikacija visoke razine rizika za bolesnika nakon uvođenja Koncepta smanjio se s 0.04 (SD = 0.10) na 0.03 (SD = 0.07),
- standardizirani broj komplikacija umjerene razine rizika za bolesnika nakon uvođenja Koncepta povećao se s 0.10 (SD = 0.12) na 0.11 (SD = 0.11),
- standardizirani broj komplikacija niske razine rizika za bolesnika nakon uvođenja Koncepta smanjio se s 0.10 (SD = 0.10) na 0.09 (SD = 0.08).

Usporedba promatranih veličina za opće anestezije s intubacijom u razdoblju prije i nakon uvođenja Koncepta:

- standardizirani broj zahvata visokog rizika nastanka perioperacijskih komplikacija nakon uvođenja Koncepta nije se mijenjao -0.10 (0.1) naprema 0.10 (0.07),
- standardizirani broj zahvata umjerenog rizika razvoja perioperacijskih komplikacija nakon uvođenja Koncepta nije se mijenjao -0.02 (0.07) naprema 0.02 (0.04),
- standardizirani broj zahvata niskog rizika razvoja perioperacijskih komplikacija nakon uvođenja Koncepta povećao se s 0.18 (SD = 0.12) na 0.37 (SD = 0.17),

- standardizirani broj komplikacija visoke razine rizika za bolesnika nakon uvođenja Koncepta smanjio se s 0.19 (SD = 0.23) na 0.12 (SD = 0.11),
- standardizirani broj komplikacija umjerene razine rizika za bolesnika nakon uvođenja Koncepta smanjio se s 0.24 (SD = 0.16) na 0.16 (SD = 0.08),
- standardizirani broj komplikacija niskog rizika za bolesnika nakon uvođenja Koncepta smanjio se s 0.05 (SD = 0.08) na 0.03 (SD = 0.05).

Testiranje značajnosti razlika za dvije vrste anestezije (maska – intubacija) unutar jednog razdoblja:

- *razdoblje prije uvođenja Koncepta:*

- veći standardizirani broj zahvata svih razina rizika razvoja perioperacijskih komplikacija izveden je tijekom anestezija na masku ($p < 0.001$, Kruskal-Wallisov test),
- zabilježen je razvoj većeg standardiziranog broja komplikacija svih razina rizika za bolesnika tijekom anestezija kada su bolesnici bili intubirani ($p < 0.001$, Kruskal-Wallisov test);

- *razdoblje nakon uvođenja Koncepta:*

- veći standardizirani broj zahvata svih razina rizika razvoja perioperacijskih komplikacija izveden je tijekom anestezija na masku ($p < 0.001$, Kruskal-Wallisov test),
- razvoj većeg standardiziranog broja komplikacija svih razina rizika za bolesnika zabilježen je tijekom anestezija kada su bolesnici bili intubirani ($p = 0.0097$, Kruskal-Wallisov test),

Ttestiranje značajnosti razlika za vrstu anestezije (maska–intubacija) između razdoblja prije i nakon uvođenja Koncepta vremenskog usklađivanja elektivnih kirurških zahvata:

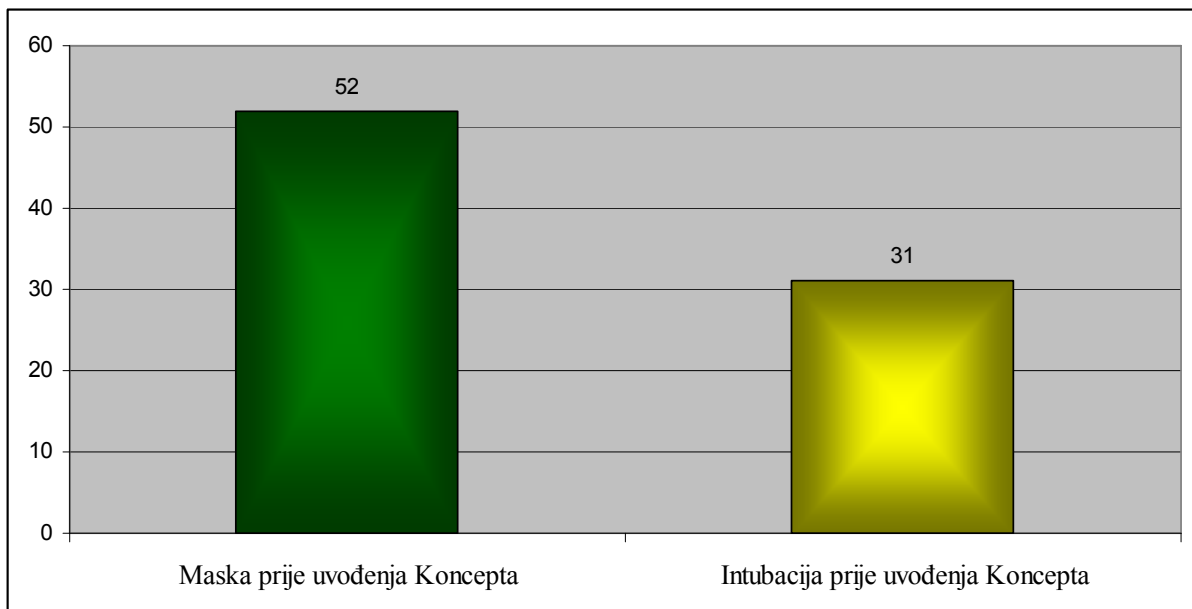
- *maska:*

- veći standardizirani broj zahvata svih razina rizika razvoja perioperacijskih komplikacija urađen je na masku nakon uvođenja Koncepta ($p < 0.001$, Kruskal-Wallisov test),
- standardizirani broj komplikacija svih razina rizika za bolesnika za anestezije izvedene na masku ne razlikuje se u razdoblju prije i nakon uvođenja Koncepta ($p = 0.9394$, Kruskal-Wallisov test);

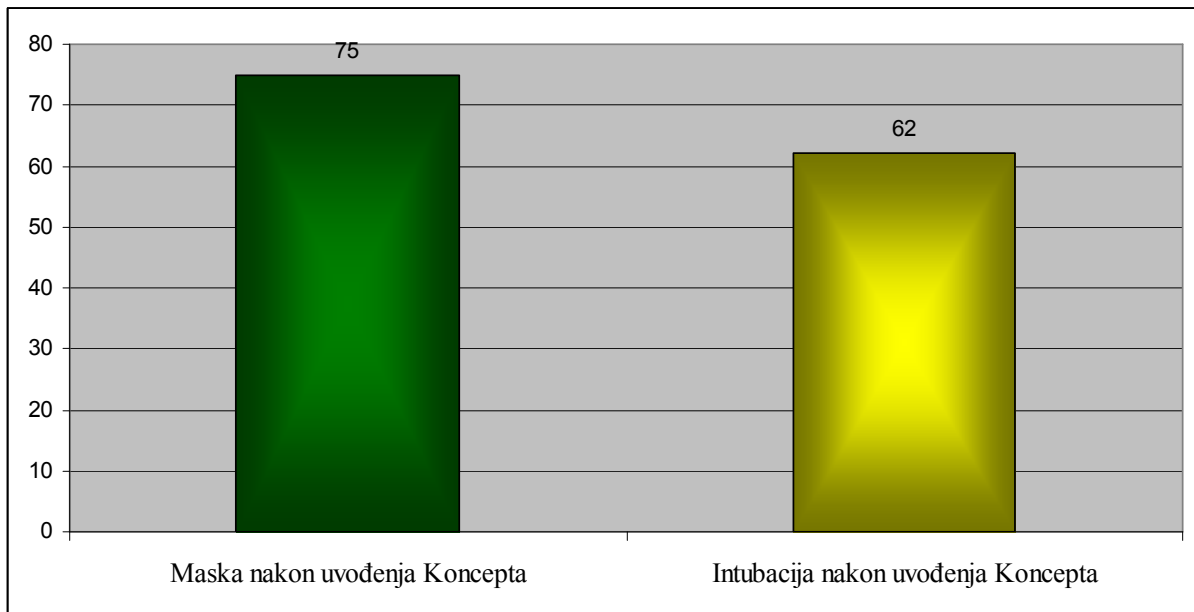
- *intubacija:*

- tijekom anestezija kada su bolesnici bili intubirani, nakon uvođenja Koncepta urađen je značajno veći standardizirani broj zahvata svih razina rizika razvoja perioperacijskih komplikacija u odnosu na standardizirani broj zahvata na intubiranim bolesnicima prije uvođenja Koncepta ($p < 0.001$, Kruskal-Wallisov test),
- nema razlike u standardiziranom broju komplikacija svih razina rizika za intubirane bolesnike prije i nakon uvođenja Koncepta ($p = 0.0504$, Kruskal-Wallisov test).

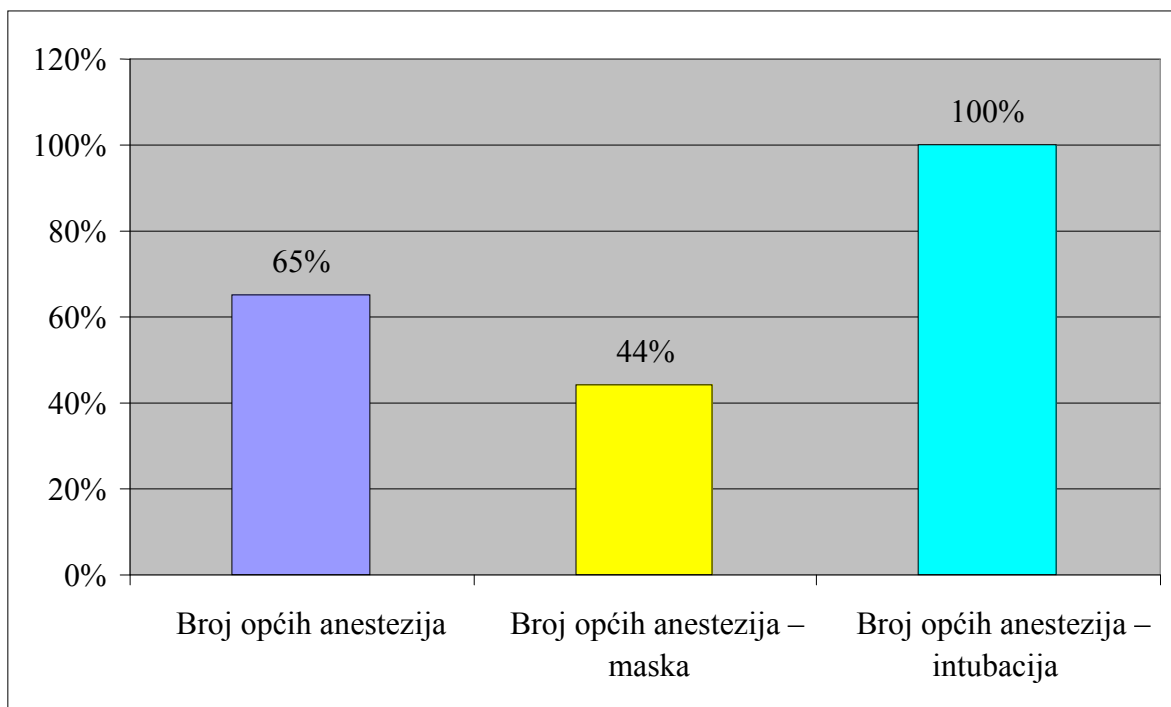
Slika 9 Ukupan broj anestezija prije uvođenja Koncepta



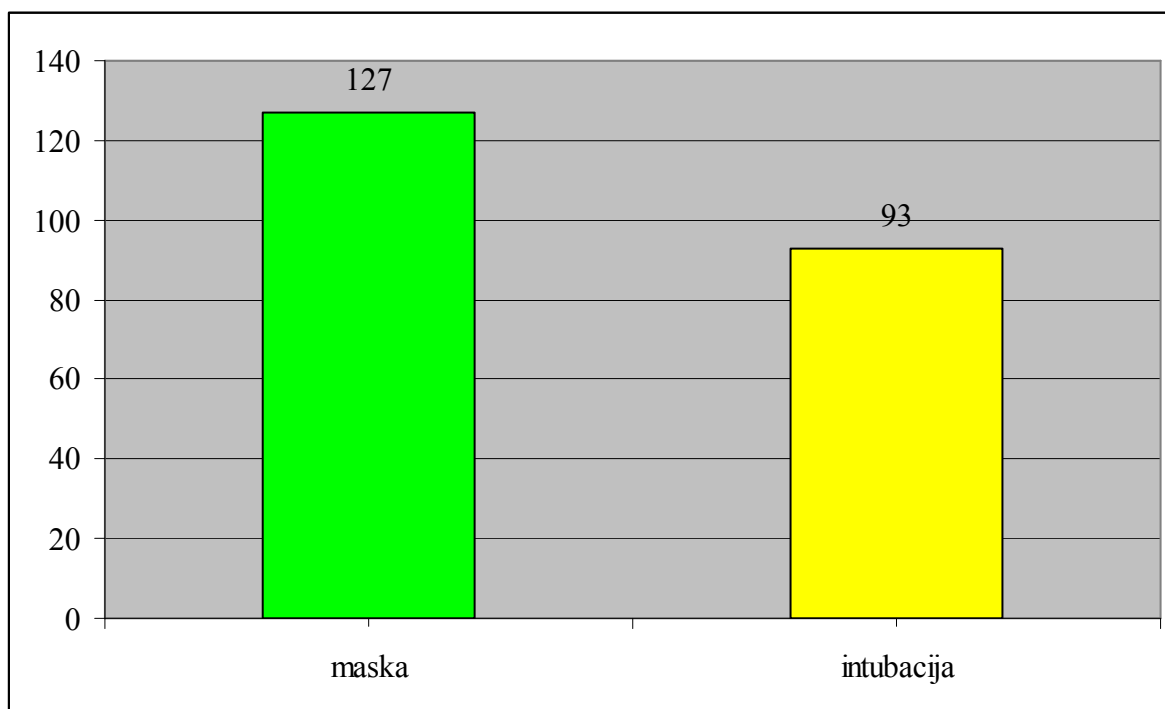
Slika 10 Ukupan broj anestezija nakon uvođenja Koncepta



Slika 11 Promjena promatranih veličina nakon uvođenja Koncepta (tablica 15)



Slika 12 Ukupan broj anestezija



Tablica 16 Statistički pokazatelji za broj dana hospitalizacija za ukupan broj općih anestezija prije i nakon uvođenja Koncepta

Koncept	n	Promatrana veličina	Statistički pokazatelji			
			Minimum	Maksimum	Aritmetička sredina	Standardna devijacija
ne	83	n dana H	1.0	4.0	1.6	0.8
da	137	n dana H	1.0	3.0	1.5	0.6

Koncept – vremensko usklađivanje elektivnih kirurških zahvata, n – broj promatranih anestezija, n dana H – broj dana hospitalizacije.

Tijekom cijelog razdoblja prosječni broj dana provedenih u bolnici po općoj anesteziji iznosio je 1.5 (SD = 0.8, u rasponu od 1 do 4).

Srednji broj dana hospitalizacije u razdoblju prije uvođenja Koncepta iznosio je 1.6 (SD = 0.8, u rasponu od 1 do 4), dok je broj dana hospitalizacije nakon uvođenja Koncepta iznosio 1.5 (SD = 0.6, u rasponu od 1 do 3), ($p = 0.169$, Kruskal-Wallisov test), tablica 16, slika 13.

Tablica 17 Statistički pokazatelji za broj dana hospitalizacije prema vrsti primijenjene anesteziološke tehnike za opće anestezije prije i nakon uvođenja Koncepta

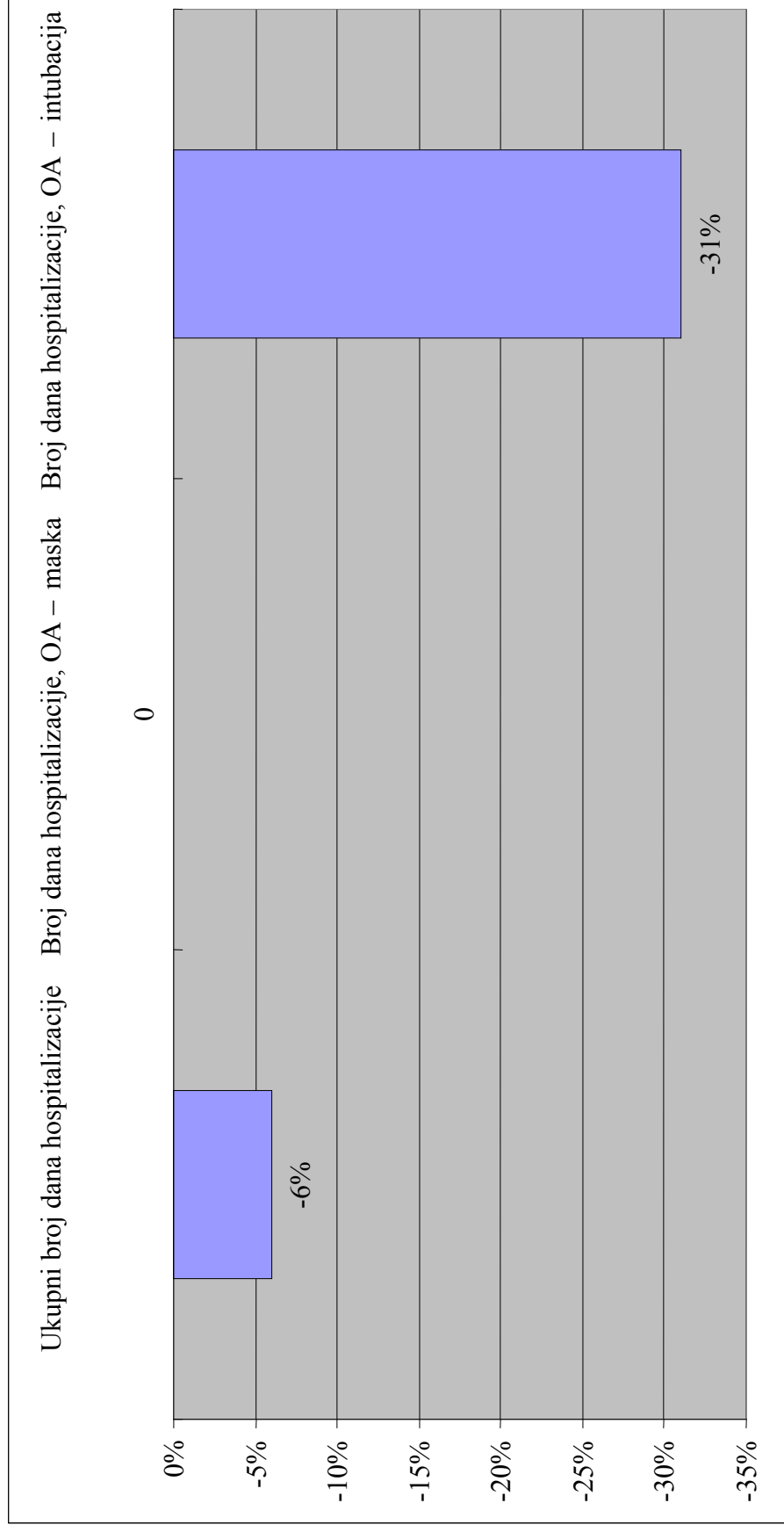
Koncept	Intubacija	Promatrana veličina	Statistički pokazatelji			
			Minimum	Maksimum	Aritmetička sredina	Standardna devijacija
ne	0	52	1.0	2.0	1.1	0.3
	1	31	2.0	4.0	2.5	0.6
da	0	75	1.0	2.0	1.1	0.3
	1	62	1.0	3.0	1.9	0.5

Koncept – vremensko usklađivanje elektivnih kirurških zahvata, intubacija 0 – anestezija koja je u cijelosti izvedena na masku, intubacija 1 – anestezija tijekom koje su bolesnici intubirani.

Testiranje broja dana hospitalizacije na ukupan broj anestezija te prema vrsti anestezije prije i nakon uvođenja Koncepta:

- broj dana hospitalizacije po općoj anesteziji za anestezije na masku značajno se ne razlikuje za razdoblje prije 1.1 (SD = 0.3) i nakon 1.1 (SD = 0.3) uvođenja Koncepta ($p = 0.467$, Kruskal-Wallisov test),
- broj dana hospitalizacije po općoj anesteziji za anestezije s intubacijom nakon uvođenja Koncepta značajno se smanjio s 2.5 (SD = 0.6) na 1.9 (SD = 0.5), ($p < 0.001$, Kruskal-Wallisov test), tablica 17, slika 13.

Slika 13 Promjena promatranih veličina nakon uvođenja Koncepta (tablica 16, 17)



Tablica 18 Statistički pokazatelji za ukupan broj izvedenih zahvata, razvijenih komplikacija, broja dana hospitalizacije i broja hospitalizacija po bolesniku prije uvođenja Koncepta

Promatrana veličina	Statistički pokazatelji			
	Minimum	Maksimum	Aritmetička sredina	Standardna devijacija
n-tot zahvata-v	0.0	3.0	0.7	0.8
n-tot zahvata-u	0.0	1.0	0.2	0.4
n-tot zahvata-n	0.0	13.0	2.9	3.2
n-tot kompl-v	0.0	7.0	1.3	1.6
n-tot kompl-u	0.0	11.0	2.9	2.6
n-tot kompl-n	0.0	4.0	1.1	1.3
n-tot dulj op-min	35.0	960.0	211.1	227.9
tot n dana H	1.0	13.0	3.5	3.0
n H	1.0	8.0	2.1	1.8

N-tot zahvata-v – ukupni broj kirurških zahvata visokog rizika razvoja perioperacijskih komplikacija, n-tot zahvata-u – broj kirurških zahvata umjerenog rizika razvoja perioperacijskih komplikacija, n-tot zahvata-n – broj kirurških zahvata niskog rizika razvoja perioperacijskih komplikacija, n-tot kompl-v – ukupni broj zabilježenih komplikacija visokog rizika ugroženosti bolesnika, n-tot kompl-u – ukupni broj zabilježenih komplikacija umjerenog rizika ugroženosti bolesnika, n-tot kompl-n – ukupni broj zabilježenih komplikacija niskog rizika ugroženosti bolesnika, n-tot dulj op-min – ukupna duljina trajanja anestezije izražena u minutama, tot n dana H – ukupni broj dana hospitalizacije, n H – broj hospitalizacija.

Tablica 19 Statistički pokazatelji za izvedene zahvate, razvijene komplikacije, broj dana hospitalizacije i broj hospitalizacija po bolesniku nakon uvođenja Koncepta

Promatrana veličina	Statistički pokazatelji			
	Minimum	Maksimum	Aritmetička sredina	Standardna devijacija
n-tot zahvata-v	0.0	4.0	1.6	0.9
n-tot zahvata-u	0.0	5.0	1.0	1.1
n-tot zahvata-n	2.0	45.0	9.8	8.0
n-tot kompl-v	0.0	10.0	2.4	2.1
n-tot kompl-u	0.0	16.0	4.5	3.3
n-tot kompl-n	0.0	6.0	1.5	1.4
tot dulj op-min	70.0	1520.0	334.9	275.4
tot n dana H	1.0	15.0	4.1	2.8
n H	1.0	12.0	2.8	2.1

N-tot zahvata-v – ukupni broj kirurških zahvata visokog rizika razvoja perioperacijskih komplikacija, n-tot zahvata-u – broj kirurških zahvata umjerenog rizika razvoja perioperacijskih komplikacija, n-tot zahvata-n – broj kirurških zahvata niskog rizika razvoja perioperacijskih komplikacija, n-tot kompl-v – ukupni broj zabilježenih komplikacija visokog rizika ugroženosti bolesnika, n-tot kompl-u – ukupni broj zabilježenih komplikacija umjerenog rizika ugroženosti bolesnika, n-tot kompl-n – ukupni broj zabilježenih komplikacija niskog rizika ugroženosti bolesnika, n-tot dulj op-min – ukupna duljina trajanja anestezije izražena u minutama, tot n dana H – ukupni broj dana hospitalizacije, n H – broj hospitalizacija X_{\min} i X_{\max} (najniža i najviša izmjerena vrijednost), Med – srednja vrijednost, SD – standardna devijacija.

*n – broj boravaka u bolnici.

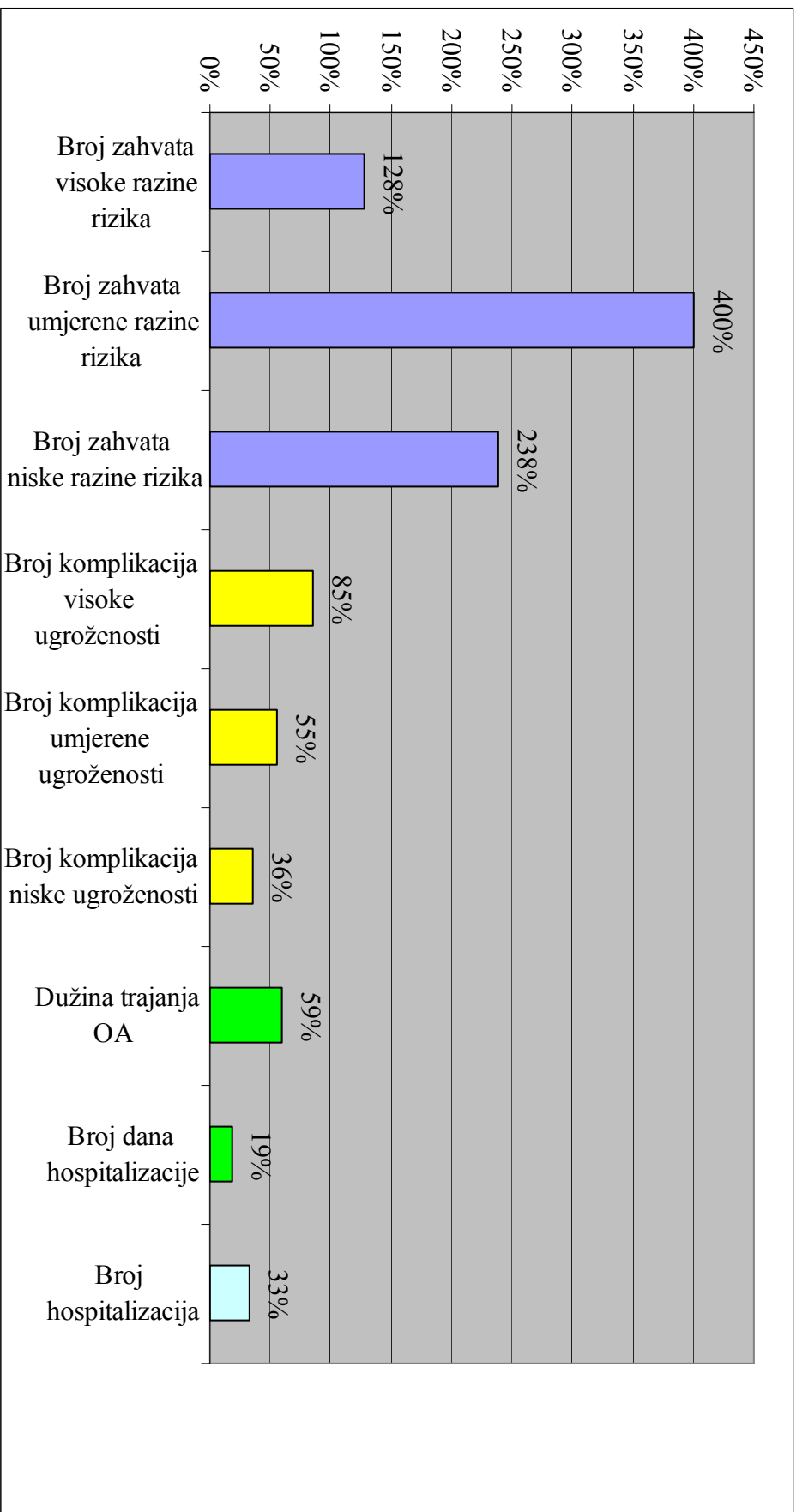
Dobiveni podaci za izvedene zahvate prikazani po bolesniku pokazuju:

- nakon uvođenja Koncepta ukupni broj zahvata visokog rizika razvoja perioperacijskih komplikacija porastao je s 0.7 (SD = 0.8) na 1.6 (SD = 0.9), ($p < 0.001$, Kruskal-Wallisov test),
- ukupni broj zahvata srednjeg rizika razvoja perioperacijskih komplikacija nakon uvođenja Koncepta porastao je s 0.2 (SD = 0.4) na 1.0 (SD = 1.1), ($p < 0.001$, Kruskal-Wallisov test),
- ukupni broj zahvata niskog rizika razvoja komplikacija nakon uvođenja Koncepta porastao je s 2.9 (SD = 3.2) na 9.8 (SD = 8.0), ($p < 0.001$, Kruskal Wallisov test).

Dobiveni podaci za komplikacije prikazane po bolesniku pokazuju:

- broj komplikacija visoke razine rizika za bolesnika nakon uvođenja Koncepta porastao je s 1.3 (SD = 1.6) na 2.4 (SD = 2.1), ($p < 0.0026$, Kruskal-Wallisov test),
- broj komplikacija umjerene razine rizika za bolesnika nakon uvođenja Koncepta povećao se s 2.9 (SD = 2.6) na 4.5 (SD = 3.3), ($p < 0.0163$, Kruskal-Wallisov test),
- broj komplikacija niske razine rizika za bolesnika nakon uvođenja Koncepta povećao se s 1.1 (SD = 1.3) na 1.5 (SD = 1.4), ($p = 0.1126$, Kruskal-Wallisov test).
- ukupno trajanje anestezije u minutama po bolesniku nakon uvođenja Koncepta produljilo se s 211.1 (SD = 227.9) na 334.9 (SD = 275.4), ($p < 0.0007$, Kruskal-Wallisov test),
- broj dana hospitalizacije po bolesniku nakon uvođenja Koncepta povećao se s 3.5 (SD = 3.0) na 4.1 (SD = 2.8), ($p < 0.083$, Kruskal-Wallisov test),
- broj hospitalizacija po bolesniku nakon uvođenja Koncepta povećao se s 2.1 (SD = 1.8) na 2.8 (SD = 2.1), ($p < 0.017$, Kruskal-Wallisov test), tablica 18, 19, slika 14.

Slika 14 Promjena promatranih veličina nakon uvođenja Koncepta (tablica 18, 19)



Tablica 20 Statistički pokazatelji za standardizirani broj zahvata i standardizirani broj komplikacija te za standardizirani broj komplikacija po zahvatu u razdoblju prije uvođenja Koncepta

Promatrana veličina	Statistički pokazatelji			
	Minimum	Maksimum	Aritmetička sredina	Standardna devijacija
n-tot zahvata-10	0.0	0.6	0.3	0.1
n-tot zahvata-v-10	0.0	0.3	0.04	0.07
n-tot zahvata-u-10	0.0	0.3	0.02	0.05
n-tot zahvata-n-10	0.0	0.6	0.30	0.13
n-tot kompl-10	0.0	1.3	0.3	0.3
n-tot kompl-v-10	0.0	0.9	0.09	0.17
n-tot kompl-u-10	0.0	0.7	0.15	0.15
n-tot kompl-n-10	0.0	0.3	0.08	0.10
n-tot kompl-10-z	0.5	5.0	1.7	1.2
n-tot kompl-v-10-z	0.0	3.0	0.6	0.9
n-tot kompl-u-10-z	0.0	2.0	0.9	0.6
n-tot kompl-n-10-z	0.0	1.0	0.3	0.3

N-tot zahvata-10 – ukupni broj svih izvedenih kirurških zahvata izraženih na 10 min trajanja anestezije, n-tot zahvata-v-10 – ukupni broj izvedenih kirurških zahvata visokog rizika razvoja perioperacijskih komplikacija izraženih na 10 min trajanja anestezije, n-tot zahvata-u-10 – ukupni broj kirurških zahvata umjerenog rizika razvoja perioperacijskih komplikacija izraženih na 10 min trajanja anestezije, n-tot zahvata-n-10 – ukupni broj kirurških zahvata niskog rizika razvoja perioperacijskih komplikacija izraženih na 10 min trajanja anestezije, n-tot kompl-v-10 – ukupni broj komplikacija visokog rizika ugroženosti bolesnika izraženih na 10 min trajanja anestezije, n-tot kompl-u-10 – ukupni broj komplikacija umjerenog rizika ugroženosti bolesnika izraženih na 10 min trajanja anestezije, n-tot kompl-n-10 – ukupni broj komplikacija niskog rizika ugroženosti bolesnika izraženih na 10 min trajanja anestezije, n-tot kompl-v-10-z – ukupni broj komplikacija visokog rizika ugroženosti bolesnika izraženih na 10 min trajanja anestezije i na broj zahvata, n-tot kompl-u-10-z – ukupni broj komplikacija umjerenog rizika ugroženosti bolesnika izraženih na 10 min trajanja anestezije i na broj zahvata, n-tot kompl-n-10-z – ukupni broj komplikacija niskog rizika ugroženosti bolesnika izraženih na 10 min trajanja anestezije i na broj zahvata.

Tablica 21 Statistički pokazatelji za standardizirani broj zahvata i standardizirani broj komplikacija te za standardizirani broj komplikacija po zahvatu u razdoblju nakon uvođenja Koncepta

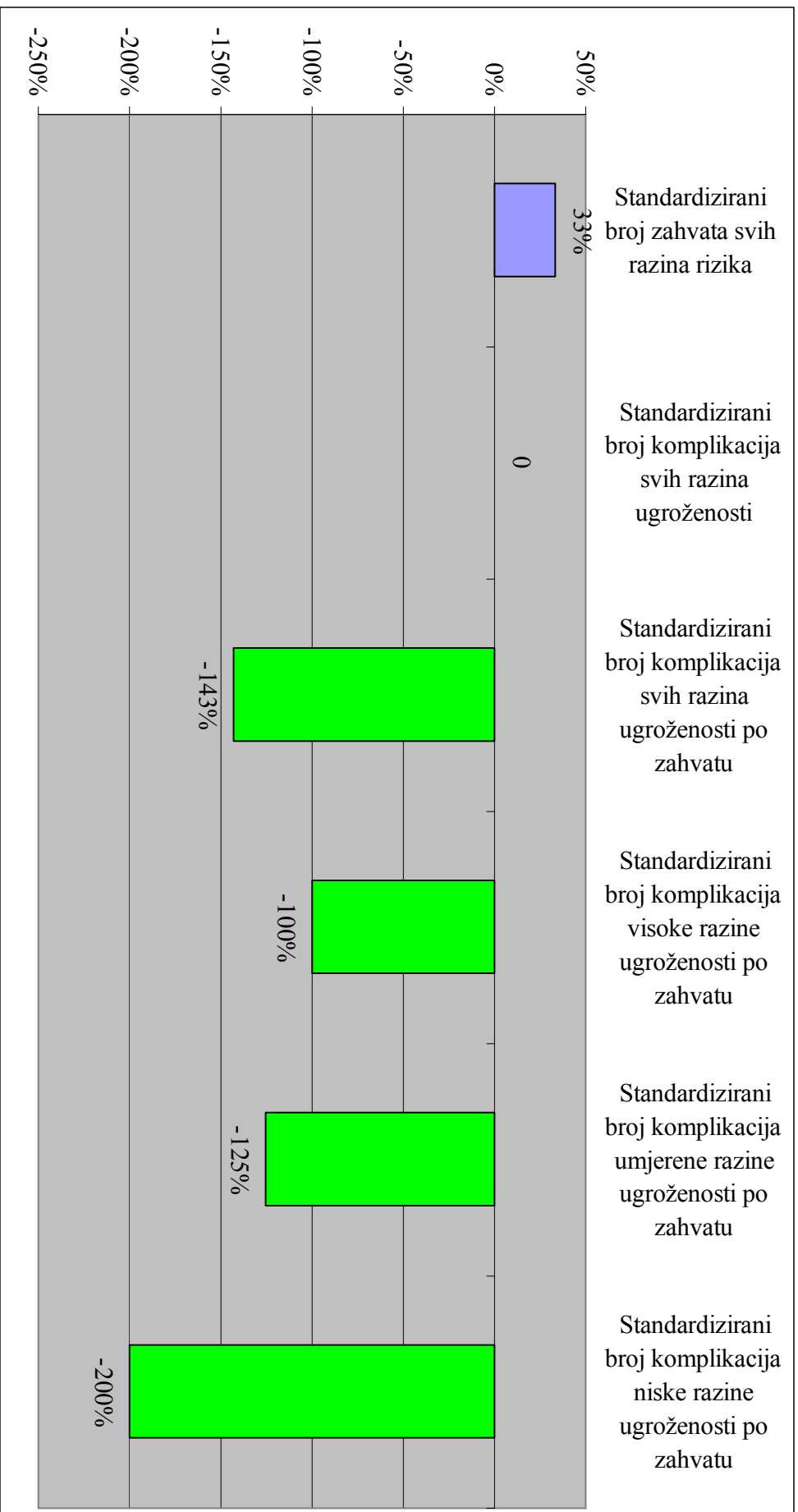
Promatrana veličina	Statistički pokazatelji			
	Minimum	Maksimum	Aritmetička sredina	Standardna devijacija
n-tot zahvata-10	0.1	0.9	0.4	0.2
n-tot zahvata-v-10	0.0	0.3	0.04	0.06
n-tot zahvata-u-10	0.0	0.2	0.03	0.05
n-tot zahvata-n-10	0.1	0.9	0.45	0.17
n-tot kompl-10	0.0	0.9	0.3	0.2
n-tot kompl-v-10	0.0	0.5	0.07	0.10
n-tot kompl-u-10	0.0	0.4	0.13	0.10
n-tot kompl-n-10	0.0	0.3	0.06	0.08
n-tot kompl-10-z	0.2	2.0	0.7	0.3
n-tot kompl-v-10-z	0.0	1.3	0.3	0.3
n-tot kompl-u-10-z	0.0	0.8	0.4	0.2
n-tot kompl-n-10-z	0.0	0.3	0.1	0.1

N-tot zahvata-10 – ukupni broj svih izvedenih kirurških zahvata izraženih na 10 min trajanja anestezije, n-tot zahvata-v-10 – ukupni broj izvedenih kirurških zahvata visokog rizika razvoja perioperacijskih komplikacija izraženih na 10 min trajanja anestezije, n-tot zahvata-u-10 – ukupni broj kirurških zahvata umjerenog rizika razvoja perioperacijskih komplikacija izraženih na 10 min trajanja anestezije, n-tot zahvat-n-10 – ukupni broj kirurških zahvata niskog rizika razvoja perioperacijskih komplikacija izraženih na 10 min trajanja anestezije, n-tot kompl-v-10 – ukupni broj komplikacija visokog rizika ugroženosti bolesnika izraženih na 10 min trajanja anestezije, n-tot kompl-u-10 – ukupni broj komplikacija umjerenog rizika ugroženosti bolesnika izraženih na 10 min trajanja anestezije, n-tot kompl-n-10 – ukupni broj komplikacija niskog rizika ugroženosti bolesnika izraženih na 10 min trajanja anestezije, n-tot kompl-v-10-z – ukupni broj komplikacija visokog rizika ugroženosti bolesnika izraženih na 10 min trajanja anestezije i na broj zahvata, n-tot kompl-u-10-z – ukupni broj komplikacija umjerenog rizika ugroženosti bolesnika izraženih na 10 min trajanja anestezije i na broj zahvata, n-tot kompl-n-10-z – ukupni broj komplikacija niskog rizika ugroženosti bolesnika izraženih na 10 min trajanja anestezije i na broj zahvata.

Dobiveni rezultati za standardizirani broj zahvata, standardizirani broj komplikacija te standardizirani broj komplikacija po zahvatu pokazuju:

- standardizirani broj svih zahvata prije uvođenja Koncepta iznosio je 0.3 (SD = 0.1) naprema 0.4 (SD = 0.2) nakon uvođenja Koncepta ($p < 0.001$, Kruskal-Wallisov test), tablica 12,
- standardizirani broj komplikacija svih razina rizika za bolesnika prije uvođenja Koncepta iznosio je 0.3 (SD = 0.3) naprema 0.3 (SD = 0.2) nakon uvođenja Koncepta ($p = 0.5609$, Kruskal-Wallisov test), tablica 15,
- standardizirani broj zahvata i komplikacija po općoj anesteziji (tablica 14),
- standardizirani broj komplikacija svih razina rizika po zahvatu prije uvođenja Koncepta iznosio je 1.7 (SD = 1.2) naprema 0.7 (SD = 0.3) nakon uvođenja Koncepta ($p < 0.001$, Kruskal-Wallisov test),
- standardizirani broj komplikacija visoke razine rizika za bolesnika po zahvatu prije uvođenja Koncepta iznosio je 0.6 (SD = 0.9) naprema 0.3 (SD = 0.3) nakon uvođenja Koncepta ($p < 0.01$, Kruskal-Wallisov test),
- standardizirani broj komplikacija umjerene razine rizika za bolesnika po zahvatu prije uvođenja Koncepta iznosio je 0.9 (SD = 0.6) naprema 0.4 (SD = 0.2) nakon uvođenja Koncepta ($p < 0.001$, Kruskal-Wallisov test),
- standardizirani broj komplikacija niske razine rizika za bolesnika po zahvatu prije uvođenja Koncepta iznosio je 0.3 (SD = 0.3) naprema 0.1 (SD = 0.1) nakon uvođenja Koncepta ($p = 0.0122$, Kruskal-Wallisov test), tablica 20, 21, slika 15.

Slika 15 Promjena promatranih veličina nakon uvođenja Koncepta (tablica 20, 21)



5. RASPRAVA

Ova doktorska disertacija predstavlja analizu i obrazloženje pretpostavke o povoljnom učinku vremenskog usklađivanja elektivnih kirurških zahvata u epidermolysis bullosa dječbolesnika.

U svrhu obrane hipoteze usporedili smo broj i vrstu općih anestezija i broj i vrstu izvedenih kirurških zahvata prema broju i težini razvijenih komplikacija, broju dana hospitalizacije te ukupnom broju hospitalizacija za razdoblje prije i nakon uvođenja koncepta vremenskog usklađivanja. Uvođenje Koncepta—većeg broja kirurških zahvata tijekom jedne opće anestezije—očekivano je rezultiralo dužim općim anestezijama i većim brojem komplikacija po općoj anesteziji. Porast broja komplikacija značajno je manji u odnosu na porast broja zahvata po općoj anesteziji. Standardizirani broj komplikacija (broj komplikacija na 10 minuta trajanja opće anestezije) uvođenjem Koncepta nije se promijenio. Nema promjene niti u apsolutnom broju komplikacija po zahvatu. Duljina boravka u bolnici, promatrano po općoj anesteziji, za cijelo promatrano razdoblje nije se mijenjala, dok se broj hospitalizacija po zahvatu značajno smanjio.

Nježnost i osjetljivost kože i sluznica, koje na mehaničku traumu reagiraju stvaranjem mjehura koji ožiljno zarastaju (97, 36, 93), vidljiva je kod svih naših bolesnika. Bolest je kronična, progresivna i degenerativna. Kliničkom slikom dominira kutana simptomatologija. Bule na koži, koje se javljaju kao komplikacija u obavljanju svakodnevnih aktivnosti, bolesnici većinom samostalno uspješno tretiraju. Sekundarne lezije i njihove komplikacije—ožiljci, kontrakture, strikture i stenozе zahtijevaju kirurško liječenje. Fuzija prstiju je uobičajena sekundarna lezija. Šake se zatvaraju u *kukuljicu* i postaju beskorisne. Dugotrajni izostanak funkcije prstiju (76) kao i osteoporoza (125), koje su značajke ove bolesti, dovode do trajnoga gubitka funkcije šake (93). Operacija sindaktilije ne isključuje ponovnu fuziju prstiju (76), već odgađa trajnu invalidnost. Karcinom koji je najteža komplikacija nasljedne EB (38, 39, 40, 41, 42, 43) liječi se i kirurški. Od ekstrakutanih manifestacija bolesti, kirurški najčešće liječene jesu promjene u usnoj šupljini koje zahvaćaju zubno meso i zube (68) te stenozе/strikture jednjaka (69, 70, 71, 72, 73).

EB je prepoznata kao multisistemna bolest u čijem se liječenju javljaju brojni prijeoperacijski, perioperacijski i poslijeoperacijski izazovi (126). Bolesnici s EB-om, s anesteziološkog gledišta, visoko su rizični bolesnici. Pothranjenost, anemija, hipoproteinemija, dilatativna

kardiomiopatija čine anesteziološki pristup još zahtjevnijim (77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 105, 127). Kirurško liječenje, u nekom svom obliku, neizostavni je dio liječenja EB bolesnika. DEB je vjerojatno najčešće kirurški liječeni tip EB-a.

Epidermolysis bullosa djeca godinama se liječe u Klinici za dječje bolesti Zagreb. Stres kojem su tijekom boravka i liječenja izloženi bolesnici, ali i liječnici uključeni u njihovo liječenje, nalagao je promjene u radu. Formira se i aktivno djeluje multidisciplinarni tim, čiji rad u siječnju 2005. rezultira Konceptom–vremenskim usklađivanjem elektivnih kirurških zahvata kod bolesnika s EB-om. Prije uvođenja multidisciplinarnog tima u kliničku praksu, i kontinuiranog praćenja kliničke slike bolesnika, bolesnik se javljao liječniku u trenutku kada su komplikacije primarnih i sekundarnih lezija postale hitne (nemogućnost hranjenja, bol, kaheksija i karcinom). Bolesnici su sami indicirali kirurško liječenje, komunikacija među liječnicima uključenim u liječenja EB bolesnika nije postojala–bolesnici su u kratkom vremenskom roku nekoliko puta uvođeni u opću anesteziju. Formiranjem multidisciplinarnog tima prijeoperacijska priprema postaje individualizirana, planirana i usklađena (128), što u kirurškom smislu vrlo brzo rezultira povećanjem broja zahvata, ali sada ne samo u svrhu rješavanja aktualnog problema već i za prevenciju i odgađanje ireverzibilnih promjena. Uvođenjem vremenskog usklađivanja elektivnih kirurških zahvata smanjuje se broj općih anestezija tijekom kojih se izvodi značajno veći broj zahvata.

Ideja Koncepta je da se tijekom jedne ili iste opće anestezije izvede jedan veći osnovni zahvat te dva i više manjih. Primjer je operativna korekcija sindaktilije ili dilatacija stenoza i striktura ezofagusa u kombinaciji s manje invazivnim zahvatima kao što su njega rana, previjanje, *body mapping*, obrezivanje...

Uvedeni Koncept trebao je smanjiti rizik izlaganja bolesnika ponovljenim anestezijama, smanjiti broj hospitalizacija, poboljšati kvalitetu zdravstvene usluge i u konačnici kvalitetu života epidermolysis bullosa djece (126).

Epidermolysis bullosa bolesnici, prema perioperacijskom riziku klasificirani su kao ASA III (105, 106). Radi se o bolesnicima s ozbiljnom sistemnom bolesti koja ograničava funkciju, ali bolesnika neće onesposobiti, i kod kojih prema Menkeu (127) poslijeoperacijski morbiditet iznosi 30.4%.

Kirurške intervencije na odraslim bolesnicima, koji boluju od bulozne epidermolize, izvode se u općoj, lokalnoj ili regionalnoj anesteziji (92, 94, 95). Sasvim drugi kriteriji su primjenjivi za djecu oboljelu od bulozne epidermolize (90, 91). Bolest čini djecu osjetljivijom i manje

tolerantnom za svaki oblik potencijalnog bolnog podražaja, pa se i vrlo mali zahvati poput promjene zavoja, *body mappinga* i formiranja rukavica izvode u općoj anesteziji.

U ovoj studiji promatrano je i uspoređivano kirurško liječenje 53 epidermolysis bullosa bolesnika, koji su u navedenom razdoblju uvedeni u opću anesteziju.

Kod bolesnika obuhvaćenih ovom studijom sve anestezije su bile opće, svi uvodi u anesteziju bili su inhalacijski. Premedikacija je korištena suzdržano jer je samostalno prijeoperacijsko premještanje bolesnika s kreveta na transportna kolica, a potom i na operacijski stol, poželjno, budući se na taj način smanjuje rizik dodatnog ozljeđivanja (129).

Dišni put je održavan preko maske ili su bolesnici nakon uvida u anesteziju bili intubirani. Intubacija je kod EB bolesnika otežana zbog mikrostomije kao posljedice kontrakture uglova usana i vrlo loše denticije. Udio intubiranih bolesnika u ukupnom broju izvedenih anestezija u razdoblju prije uvođenja Koncepta iznosio je 37% (slika 9). Podaci iz literature govore o udjelu intubiranih bolesnika 8-59% (91, 97, 130). Nakon uvođenja Koncepta vremenskog usklađivanja u kliničku praksu dolazi do značajnog porasta u broju zahvata visokog rizika razvoja komplikacija koje su uključivale kiruršku manipulaciju u usnoj šupljini (slika 14). Zbog toga je udio intubiranih bolesnika u ukupnom broju izvedenih anestezija u razdoblju nakon uvođenja Koncepta porastao na 45% (slika 10). Ako promatramo ukupan broj anestezija tijekom kojih su bolesnici intubirani, u razdoblju nakon uvođenja Koncepta broj intubacija je porastao za 100% (slika 11). Indikacija za intubaciju – dužina anestezije te potreba da se podijeli prostor s kirurgom tijekom zahvata u usnoj šupljini ili gastrointestinalnom traktu (97) – nije se mijenjala uvođenjem Koncepta.

Razlika između dva promatrana razdoblja je u broju anestezija urađenih prije odnosno nakon uvođenja Koncepta, u broju kirurških zahvata na bolesnicima tijekom ukupnog broja anestezija izvedenih u razdoblju prije i nakon Koncepta, u broju zabilježenih komplikacija te broju i duljini hospitalizacije. Naime, nakon uvođenja Koncepta u kliničku praksu porastao je broj općih anestezija za 65% i broj izvedenih kirurških zahvata za 139% (slika 6). Apsolutni broj zahvata izvedenih tijekom jedne opće anestezije nakon uvođenja Koncepta raste, a opće anestezije postaju dulje. Za više zahvata treba i više vremena, dakle dulje trajanje anestezije. Logično je i za očekivati da su dulje anestezije i veći broj zahvata povezane s većim brojem komplikacija. Zabilježena je pojava 19 vrsta komplikacija (tablica 11). Dva razdoblja se razlikuju brojem razvijenih komplikacija.

Broj i vrsta razvijenih i zabilježenih komplikacija razlikuje se od objavljenih podataka (90, 91, 92, 129). Moguće objašnjenje: osim komplikacija koje su karakteristične za bolesnike s buloznom epidermolizom (nove bule kože lica, vrata i usne šupljine), zabilježili smo i opisali

svako novonastalo neželjeno događanje povezano s anestezijom (alergijska reakcija na lijekove, laringospazam, hemodinamska nestabilnost sa ili bez poremećaja srčanog ritma, bol te mučnina i povraćanje) kao i komplikacije povezane s kirurgijom (pad u crvenoj krvnoj slici, hipotermija).

Novonastale promjene–komplikacije dodatno smo klasificirali prema riziku ugroženosti bolesnika (107).

Nakon uvođenja Koncepta apsolutni broj komplikacija po općoj anesteziji se povećao.

Porast broja komplikacija po općoj anesteziji značajno je niži od porasta izvedenog broja zahvata po općoj anesteziji, kao i broj komplikacija po izvedenom zahvatu (slika 6). Komplikacije su prisutne, neizbježne, ali kontrolirane.

Glavno je pitanje–Je li u cijelosti razdoblje nakon uvođenja vremenskog usklađivanja elektivnih kirurških zahvata doista sigurnije, dakle s manje komplikacija, nego li razdoblje prije?

Da bismo oba razdoblja učinili usporedivima, gledamo što se događa u svakom od tih razdoblja na jedinicu trajanja anestezije. Za jedinicu trajanja anestezije uzeto je 10 minuta (u pravilu se može uzeti bilo koja jedinica). To je postupak standardizacije.

Standardizacijom dakle postizemo usporedivost razdoblja prije i nakon, prvenstveno s obzirom na broj komplikacija (ukupno ili po stupnjevima rizičnosti). Vidi se da anestezija, u razdoblju nakon, traje dugo, zapravo dosta duže nego u razdoblju prije. Broj komplikacija se realno povećava, ali ako broj komplikacija standardiziramo na trajanje anestezije, dobiva se da razlike (prije i nakon) nema, ili se čak broj komplikacija (standardizirani broj komplikacija) smanjuje (tablica 12, 13, 14). Rezultat potvrđuje da uvođenje Koncepta stvarno znači poboljšanje.

U svrhu dokazivanja postavljene hipoteze ove doktorske disertacije (strana 26) –veći broj kirurških zahvata tijekom jedne opće anestezije značajno smanjuje broj izlaganja bolesnika perioperacijskom / anesteziološkom riziku–testirali smo:

1. Povezanost OA i primijenjene anesteziološke tehnike s incidencijom i vrstom perioperacijskih komplikacija kod EB bolesnika (tablica 11, 14).
2. Povezanost vrste i broja izvedenih kirurških intervencija s incidencijom i vrstom perioperacijskih komplikacija kod EB bolesnika.
3. Učinak koncepta *vremenskog usklađivanja*, tj. povećanja broja zahvata po jednoj općoj anesteziji na ukupan perioperacijski morbiditet EB bolesnika prikazan brojem komplikacija, brojem dana hospitalizacije i ukupnim brojem hospitalizacija.

1. *Povezanost OA i primijenjene anesteziološke tehnike s incidencijom i vrstom perioperacijskih komplikacija kod EB bolesnika*

Indukcija u opću anesteziju predstavlja vremenski okvir u kojem vidimo najveći broj razvijenih komplikacija bez obzira jesu li opće anestezije vođene na masku ili su bolesnici intubirani.

Komplikacije su posljedica sinergijskog djelovanja anesteziologa i kirurga. Teško je razlikovati etiologiju njihovog nastanka. Budući da ih anesteziolog zbrinjava, nastale komplikacije smo pripisali anesteziološkom djelovanju i podijelili smo ih, prema razini kojom ugrožavaju život bolesnika, na komplikacije visoke, umjerene i niske razine ugroženosti bolesnika (tablica 11).

Broj općih anestezija značajno je veći u razdoblju nakon uvođenja Koncepta. Opće anestezije su se produžile, što je razumljivo, budući da je broj zahvata koji se ostvaruje tijekom jedne anestezije porastao za više od dva puta, ali porastao je i apsolutni broj zabilježenih komplikacija po jednoj općoj anesteziji. Porast broja zahvata zabilježen je na svakoj razini razvoja perioperacijskih komplikacija (slika 7) i značajno je veći od porasta broja komplikacija svih razina ugroženosti bolesnika (tablica 13, slika 7).

Standardizirani broja komplikacija svih razina rizika za bolesnika je ostao isti ili se smanjio (tablica 14, slika 8). Razlog većeg broja komplikacija po općoj anesteziji djelomično objašnjava i podatak da je nakon uvođenja Koncepta urađen značajno veći udio od ukupno izvedenih kirurških zahvata visokog rizika razvoja perioperacijskih komplikacija.

Opće anestezije bile su inhalacijske na masku ili su bolesnici tijekom anestezije bili intubirani.

Mogućnosti kao laringealna maska (LM) za održavanje dišnog puta nisu razmatrane zbog nekoliko razloga: LM dodatno reducira već mali radni prostor, a to je nepoželjno, naročito za operacije dilatacije ezofagusa ili popravak zuba; većina općih anestezija za operacije sindaktilije su dugotrajne (duže od 2 sata) što je kontraindikacija za primjenu LM-a; osim navedenog naši anesteziolozi su educirani za intubaciju preko fiber- bronhoskopa–tehnik intubacije kojom se minimalno traumatizira nježno tkivo usne šupljine.

Zbog toga smo usporedili povezanost zabilježenih komplikacija s primijenjenim vrstama anestezioloških tehnika održavanja dišnog puta–maska nasuprot endotrahealna intubacija.

Intubacija za epidermolysis bullosa djecu je, kao što je već navedeno, stresna i potencijalno rizična. Laceracija kutova usana–mikrostomija, ozljeda zuba, nove bule usne šupljine, ždrijela i grkljana su komplikacije koje su obilježile prve, direktnom laringoskopijom izvedene intubacije za EB djecu. Bol, odgođeni početak hranjenja, respiratorna insuficijencija neke su od komplikacija koje su povezane s navedenom tehnikom. Počeci intubacije bolesnika preko fiberoptičkog bronhoskopa povezani su s potrebnom prevencije razvoja *intubacijskih* komplikacija. Intubacije obuhvaćene ovom studijom odnose se samo na fiberbronhoskopske intubacije. U razdoblju prije i nakon uvođenja Koncepta intubacije su izvođene za istu vrstu operacija–operacija sindaktilije, dilatacije ezofagusa, popravci zuba, biopsija i ekscizija tumorskih promjena te rekonstruktivna kirurgija uha i vrata. Indikacije za intubaciju s uvođenjem Koncepta nisu se mijenjale–dužina operativnog zahvata, povećana opasnost regurgitacije želučanog sadržaja i aspiracije, kirurški zahvati na glavi i vratu te zahvati koji su uključivali usnu šupljinu.

U razdoblju prije uvođenja Koncepta gotovo dvije trećine (2/3) općih anestezija u cijelosti je urađeno na masku. Nakon uvođenja Koncepta raste broj intubiranih bolesnika što je i očekivano s obzirom da anestezije postaju duže a zahvati složeniji; u velikom broju to su zahvati u usnoj šupljini i gastrointestinalnom traktu tijekom kojih anesteziolog i kirurg dijele *radni prostor* čime se povećava vjerojatnost nastanka komplikacija.

Broj intubacija raste za dva puta u odnosu na razdoblje prije uvođenja Koncepta (slika 11, tablica14).

U oba promatrana razdoblja tijekom anestezija na masku izveden je veći apsolutni broj svih zahvata.

Kada se analizira vrsta kirurških zahvata u odnosu na korištenu anesteziološku tehniku u određenom razdoblju (maska nasuprot intubacija prije odnosno maska nasuprot intubacija nakon uvođenja Koncepta), uočava se isti obrazac aktivnosti. Naime i u razdoblju prije i nakon uvođenja Koncepta zahvati visokog rizika razvoja perioperacijskih komplikacija izvođeni su samo tijekom anestezija na intubiranim bolesnicima, dok je u oba promatrana razdoblja veći broj zahvata niskog rizika razvoja perioperacijskih komplikacija izveden tijekom anestezija na masku.

Veći standardizirani broj komplikacija visoke i umjerene razine ugroženosti bolesnika za oba promatrana razdoblja zabilježen je za vrijeme anestezija na intubiranim bolesnicima. Važno je napomenuti da su, nakon uvođenja Koncepta, promjene u standardiziranom broju zahvata i standardiziranom broju komplikacija neovisno o primijenjenoj anesteziološkoj tehnici obrnuto proporcionalne. Naime, nakon uvođenja Koncepta zabilježeni porast standardiziranog broja zahvata prati značajno smanjenje standardiziranog broja komplikacija. Kada uspoređujemo određenu anesteziološku tehniku (maska nasuprot maska odnosno intubacija nasuprot intubacija) u razdoblju prije i nakon uvođenja Koncepta vidimo da je u razdoblju nakon uvođenja Koncepta, bez obzira uspoređujemo li anestezije na masku ili anestezije na intubiranim bolesnicima, tijekom jedne opće anestezije izvođen veći standardizirani broj zahvata, a to je ideja vremenskog usklađivanja. Nema statistički značajne razlike u standardiziranom broju komplikacija svih razina ugroženosti bolesnika, za istu primijenjenu tehniku, za razdoblje prije i nakon uvođenja Koncepta.

Sveobuhvatni pristup, usklađenost različitih specijalnosti uključenih u liječenje na početku svakog rada rezultira naglim povećanjem broja kirurških zahvata i općih anestezija potrebnih za njihovo izvođenje. Uvođenje vremenskog usklađivanja elektivnih kirurških zahvata rezultira smanjenjem standardiziranog broja komplikacija po općoj anesteziji bez značajnog utjecaja na ukupan broj dana hospitalizacije. Kada se promatraju anesteziološke tehnike, zamjećuje se veći broj dana hospitalizacije za intubirane bolesnike. Vrijeme intubacije je osjetljivo razdoblje tijekom kojeg se događa većina komplikacija, što čini zabilježeni porast očekivanim i prihvatljivim, uzimajući u obzir vrstu i broj zahvata koji se sada izvode na intubiranim bolesnicima.

2. *Povezanost vrste i broja izvedenih kirurških intervencija s incidencijom i vrstom perioperacijskih komplikacija kod EB bolesnika*

U razdoblju prije uvođenja vremenskog usklađivanja elektivnih kirurških zahvata sveobuhvatna skrb nad bolesnicima nije postojala. Bolesnik se javljao liječniku zbog određene komplikacije bolesti (invalidnost šaka, nemogućnost gutanja, kožne lezije koje ne cijele...). Liječili smo vodeći simptom, ne šireći indikacije kirurškog liječenja. Uvođenjem multidisciplinarnog tima u kliničku praksu svi su bolesnici prijeoperacijski pregledani, sve primarne i sekundarne kutane i ekstrakutane ozljede i njihove komplikacije su evidentirane, zajednički se kreira plan liječenja. Na taj način i kirurške intervencije postaju dio jedinstvenog stava, a ne inicijativa pojedinca.

Kao što je već rečeno, za razvoj perioperacijskih komplikacija zaslužna je komplementarna aktivnost kirurga i anesteziologa.

Nakon analize povezanosti općih anestezija i anestezioloških tehnika s nastankom perioperacijskih komplikacija i dužinom boravka u bolnici, testirali smo povezanost vrste i broja izvedenih kirurških intervencija s pojavom i vrstom perioperacijskih komplikacija kod EB bolesnika. Tijekom promatranog razdoblja izvedeno je petnaest vrsta kirurških zahvata (tablica 10).

U razdoblju prije uvođenja Koncepta, u Klinici za dječje bolesti, broj zahvata izvedenih tijekom jedne opće anestezije po broju i prema vrsti zahvata odgovara radovima Boughtona, Amesa i Griffina (90, 91, 92). Nakon uvođenja Koncepta mijenja se broj izvedenih zahvata po općoj anesteziji. Sukladno s ciljem Koncepta dolazi do porasta broja zahvata svih razina rizika razvoja perioperacijskih komplikacija za gotovo dva i pola puta (slika 6, tablica 12, 13). Analiza standardiziranog broja zahvata i standardiziranog broja komplikacija (tablica 13, 19, 20) otkriva u prvi mah skrivene prednosti uvedenog Koncepta. Naime, kao što je već rečeno, nakon uvođenja vremenskog usklađivanja elektivnih kirurških zahvata u bolesnika s buloznom epidermolizom, standardizirani broj svih zahvata po OA-u značajno se povećao bez značajnog utjecaja na standardizirani broj komplikacija (tablica 11, 19, 20, slika 14). Raščlambom izvedenih zahvata i zabilježenih komplikacija po općoj anesteziji vidimo porast standardiziranog broja izvedenih zahvata umjerene i niske razine rizika, dok se standardizirani broj komplikacija svih razina ugroženosti bolesnika, bez obzira na sada značajno veći broj izvedenih kirurških intervencija, nakon uvođenja Koncepta nije značajno promijenio (tablica 13, slika 7). Bolesnicima je tijekom jedne opće anestezije omogućeno rješavanje većeg broja kirurških intervencija bez značajnijeg utjecaja na perioperacijski morbiditet.

Dakle, zabilježili smo veći broj općih anestezija, veći broj zahvata veći broj komplikacija i duže zahvate. U apsolutnim brojkama svi su parametri porasli.

Promatrane standardizirane vrijednosti, koje nam omogućavaju usporedbu nejednakih veličina, ipak potvrđuju prednosti novog Koncepta—veći standardizirani broj zahvata bez značajnog utjecaja na standardizirani broj komplikacija.

Indikacija za kirurško liječenje za zahvate visokog rizika razvoja perioperacijskih komplikacija je ista neovisno o razdoblju u kojem promatramo bolesnika. Mijenja se broj izvedenih kirurških intervencija umjerenog i malog rizika razvoja perioperacijskih komplikacija. Brojni mali zahvati kao i zahvati umjerene razine rizika koje u razdoblju prije uvođenja Koncepta ili nismo liječili, ili smo samo zbog njih bolesnika uvodili u opću anesteziju, sada se pridružuju većem zahvatu. Koncept rezultira povećanjem ukupnog broja realiziranih zahvata, većim brojem kirurških intervencija po općoj anesteziji, smanjenjem broja općih anestezija. Uvođenje Koncepta u kliničku praksu značajno je smanjilo broj dana hospitalizacije promatrano prema zahvatu.

3. *Učinak koncepta vremenskog usklađivanja, tj. povećanja broja zahvata po jednoj općoj anesteziji na ukupan perioperacijski morbiditet EB bolesnika prikazan brojem komplikacija, brojem dana hospitalizacije i ukupnim brojem hospitalizacija*

Ukoliko promatramo izvedene zahvate, razvijene komplikacije, broj dana hospitalizacije i broj hospitalizacija po bolesniku, uočava se da je nakon uvođenja Koncepta značajno porastao broj zahvata svih razina rizika razvoja perioperacijskih komplikacija – visokog (bolja i sveobuhvatna medicinska skrb osigurava pravovremene kirurške intervencije čime se preveniraju i/ili odgađaju ireverzibilne promjene: resorpcija kosti prstiju šake, nemogućnost gutanja zbog zanemarene stenoze jednjaka te ugradnja gastrostome ili ekstrakcija zuba), koji se kombiniraju sa zahvatima umjerenog i niskog rizika (tablica 17, 18). Broj komplikacija svih razina ugroženosti po bolesniku je porastao (tablica 17, 18). Prosječni broj komplikacija po bolesniku je značajno veći nakon uvođenja Koncepta. Broj hospitalizacija po epidermolysis bullosa bolesniku raste. Broj dana hospitalizacije po bolesniku se povećao zbog povećanja broja općih anestezija. Opća anestezija tijekom cijelog promatranog razdoblja znači hospitalizaciju. Nakon uvođenja Koncepta rad kirurškog tima, što podrazumijeva i aktivnosti anesteziologa, intenzivira se u smislu evaluacije kliničkog statusa svih naših evidentiranih EB bolesnika i pokušaja sanacije zaostalih komplikacija primarnih i sekundarnih lezija, i u kraćem vremenskom razdoblju rezultira većim brojem općih anestezija i većim brojem

hospitalizacija po bolesniku. Ovakav tijek događaja posljedica je promjene u strategiji liječenja bolesnika i rješavanju uvjetno rečeno rezidua prethodnog razdoblja. Naglašavam da je novouvedeni način rada – sustav vremenskog usklađivanja–značajno smanjio broj hospitalizacija po bolesniku i po zahvatu komparirajući ga s dugogodišnjom praksom prije njegovog uvođenja. Dužina boravka u bolnici po općoj anesteziji nije se mijenjala uvođenjem Koncepta.

Za broj kirurških zahvata koji su urađeni u razdoblju nakon uvođenja Koncepta, prema modelu prije uvođenja Koncepta, bio bi potreban 2.4 puta veći broj hospitalizacija sa svim rizicima i cijenom boravka u bolnici. Redukciju broja hospitalizacija bez redukcije zdravstvene usluge povezujemo s poboljšanom kvalitetom zdravstvene skrbi, boljom kvalitetom života djece koja boluju od bulozne epidermolize, budući da se manje remeti uobičajeni dnevni ritam, smanjuje se broj stresnih epizoda uzrokovan odvajanjem od obitelji, strahom od predstojećeg zahvata i strahom od potencijalne boli.

Unatoč velikog uzorka koji je uključen u ovu studiju navodimo neke od važnijih ograničenja. Glavni nedostatak studije je njen retrospektivni dizajn, zatim nedostadni podaci o utjecaju pacijentove dobi i komorbiditeta na pojavu komplikacija te nedostadni podaci o težini komplikacija za cijelo razdoblje, tako da smo komplikacije mogli izraziti samo binarno. Komplikacije su, kao što je već rečeno, definirane kao kratkoročne. Naime, u poslijeoperacijskom razdoblju bolesnici su opservirani i otpušteni iz bolnice u trenutku kada perioperacijske razvijene komplikacije više ni na koji način nisu životno ugrožavale bolesnika. Tijekom boravka i otpusta iz bolnice zadržali smo tolerantan odnos za uobičajene laboratorijske nalaze kod EB bolesnika (anemija, pozitivna mikrobiološka kultura brisa rana...), uz preporuku da se nakon otpusta bolesnici jave svom pedijatru i dermatologu za nastavak liječenja. Nakon otpusta bolesnici nisu prijavili komplikacije povezane za izvedenu anesteziju i kirurške intervencije, niti su zbog njih bili ponovno hospitalizirani.

Naši rezultati upućuju da je vremensko usklađivanje elektivnih kirurških zahvata učinkovito u smanjenju broja izlaganja EB bolesnika riziku opće anestezije. Pristup zahtjeva uključenost multidisciplinarnog tima koji planira, priprema i usklađuje kirurško liječenje svakog bolesnika. Naime, kontinuirano praćenje bolesnika omogućilo je pravovremene kirurške intervencije i na taj način prevenciju i/ili odgađanje ireverzibilnih promjena. Nažalost ovom doktorskom disertacijom nije bilo moguće analizirati i uspješnost izvedenih kirurških zahvata, koja je u slučaju zanemarivanja kliničke slike od strane bolesnika u početnoj fazi razvoja simptoma u konačnici rezultirala samo palijativnim zahvatima, koji nisu u cijelosti vraćali funkciju kako šaka tako i jednjaka.

6. ZAKLJUČAK

Osnovni cilj ovog istraživanja bio je potkrijepiti hipotezu povoljnog učinka uvođenja vremenskog usklađivanja elektivnih kirurških zahvata u djece/bolesnika s buloznom epidermolizom.

Uzevši u obzir sve izneseno, a imajući u vidu specifične ciljeve i dobivene rezultate, može se reći sljedeće:

1. Vremensko usklađivanje elektivnih kirurških zahvata u bolesnika s buloznom epidermolizom rezultiralo je značajno većim brojem zahvata po općoj anesteziji, općim anestezijama koje očekivano postaju duže, prihvatljivim porastom broja komplikacija po općoj anesteziji, značajnim smanjenjem broja komplikacija po zahvatu, značajnim smanjenjem standardiziranog broja komplikacija po općoj anesteziji i po zahvatu, bez promjene u dužini hospitalizacije.
2. Epidermolysis bullosa je nasljedna, kronična degenerativna i progresivna bolest. Djeca/bolesnici s buloznom epidermolizom relativno često trebaju neki oblik kirurškog liječenja.
3. Za epidermolysis bullosa djecu kirurški zahvat znači opću anesteziju. Opća anestezija znači hospitalizaciju. Izvođenjem većeg broja kirurških zahvata tijekom jedne opće anestezije smanjuje se broj potrebnih općih anestezija, a time i broj hospitalizacija.
4. Bolesnici s buloznom epidermolizom su bolesnici visokog rizika razvoja perioperacijskih komplikacija. Razvoj perioperacijskih komplikacija rezultat je sinergijskog djelovanja kirurga i anesteziologa. U većini slučajeva komplikacije su neizbježne.
5. Multidisciplinarni tim, sastavljen od dermatologa, pedijatra, nutricionista, kirurga i anesteziologa, radom kojeg se koordiniraju sve potrebe aktivnosti u liječenju djece/bolesnika s buloznom epidermolizom, mandatoran je.

Imajući u vidu opće ciljeve ove doktorske disertacije, možemo reći da primijenjeni koncept vremenskog usklađivanja elektivnih kirurških zahvata nije ekskluzivan za bolesnike s buloznom epidermolizom.

Vremensko usklađivanje elektivnih kirurških zahvata primjenjivo je na svu djecu odnosno na one bolesnike koji boluju od kroničnih, progresivnih bolesti, a koji trebaju i kirurško liječenje. Narav i tijek bolesti u određenoj mjeri su predvidljivi kao i većina potencijalnih kirurških intervencija, što vremensko usklađivanje kirurških zahvata čini mogućim.

Većinom se radi o bolesnicima visokog ASA statusa s visokim rizikom razvoja perioperacijskih komplikacija. Vremenskim objedinjavanjem i usklađivanjem više vrsta kirurških intervencija tijekom jedne anestezije, za pojedinog visokorizičnog bolesnika, smanjio bi se broj općih anestezija i rizik povezan s općom anestezijom bez značajnog utjecaja na dužinu hospitalizacije, ali sa značajnim smanjenjem broja hospitalizacija.

Rad multidisciplinarnog tima treba biti standard u liječenju bolesnika s multisistemnim nasljednim, kroničnim degenerativnim i progresivnim bolestima.

7. SAŽETAK

Bulozna epidermoliza (EB) spada u grupu rijetkih genetskih bolesti koju karakterizira kutana i ekstrakutana krhkost, stvaranje mjehura i nakon blage mehaničke traume. Ozljede većinom zarastaju stvaranjem ožiljka.

Vodeće obilježje nasljedne bulozne epidermolize je osjetljivost na mehanički pritisak.

Bolest je kronična degenerativna, progresivna i smrtonosna. Bule koje najčešće vidamo na koži bolesnika mogu nastati i na bilo kojoj mukoznoj površini. Nakon pucanja mjehura zaostaje ranjiva površina koja zarasta stvarajući atrofične ožiljke.

Tradicionalno buloznu epidermolizu prema fenotipu, načinu nasljeđivanja i genotipu dijelimo na tri glavna oblika: EB Simplex, Junctional EB i Dystrophic EB. U novije vrijeme ovoj podjeli dodan je još jedan, glavni oblik – Hemidemosomal EB. Svi glavni oblici bulozne epidermolize imaju svoje podtipove. Dva glavna podtipa distrofičnog oblika bulozne epidermolize su Dominant Dystrophic EB i Recessive Dystrophic EB.

Bolesnici koji boluju od distrofičnog oblika najčešće su kirurški liječeni oblik bulozne epidermolize.

Bulozna epidermoliza je multisistemna bolest s brojnim prijeoperacijskim, perioperacijskim i poslijeoperacijskim izazovima. Ožiljci, strikture i stenoze kože i sluznica samo su neki od problema koji zahtijevaju kirurško liječenje.

Bolesnici s buloznom epidermolizom, s anesteziološkog stajališta, predstavljaju grupu visoko rizičnih bolesnika zbog postojeće malnutricije, anemije, hipoproteinemije, relativno česte kardiomiopatije i gotovo uvijek prisutnog ograničenog otvaranja usta.

Multisistemne bolesti treba liječiti multidisciplinarni tim liječnika. Prijeoperacijska priprema treba biti individualizirana, a anesteziološki problemi objektivizirani. Da bi se izbjegle ponavljane anestezije, u planiranju kirurških aktivnosti tijekom jedne anestezije treba razmatrati rješavanje što većeg broja potrebnih kirurških intervencija.

Djeca s buloznom epidermolizom, koja se liječe u Klinici za dječje bolesti Zagreb, godinama su se javljala liječniku u trenutku kada su komplikacije primarnih i sekundarnih lezija postale hitne (nemogućnost hranjenja, bol, kaheksija, karcinom). Bolesnici su sami indicirali kirurško liječenje.

U siječnju 2005., formiranjem multidisciplinarnog tima, stvoreni su uvjeti za implementaciju vremenskog usklađivanja elektivnih kirurških zahvata. Praksa od maksimalno dva kirurška zahvata zamijenjena je Konceptom koji podrazumijeva veći broj kirurških intervencija

tijekom jedne opće anestezije. Uvođenjem vremenskog usklađivanja elektivnih kirurških zahvata smanjuje se broj općih anestezija tijekom kojih se izvodi značajno veći broj zahvata.

U ovoj doktorskoj disertaciji ponudili smo hipotezu povoljnog učinka vremenskog usklađivanja elektivnih kirurških zahvata u djece/bolesnika s buloznom epidermolizom na smanjenje broja općih anestezija bez značajnog utjecaja na broj komplikacija ili duljinu hospitalizacije. Analizirali smo dokumentaciju pedeset i troje djece/bolesnika s buloznom epidermolizom koji su se od travnja 1999. do prosinca 2007. kirurški liječili u Klinici za dječje bolesti Zagreb.

Deskriptivna statistika, uključujući srednju vrijednost i standardnu devijaciju, korištena je za kirurške zahvate i komplikacije. Frekvencije zahvata i komplikacija izražene su kao apsolutne vrijednosti, postoci i omjeri.

Značajna razlika između razdoblja prije i nakon uvođenja Koncepta vremenskog usklađivanja elektivnih kirurških zahvata testirana je primjenom Kruskal-Wallisova testa.

Dobiveni rezultati potkrijepili su pretpostavku da uvođenje vremenskog usklađivanja elektivnih kirurških zahvata u djece s buloznom epidermolizom ima pozitivni učinak u smanjenju broja općih anestezija bez utjecaja na vrstu razvijenih komplikacija. Zabilježeni porast broja komplikacija po općoj anesteziji nije utjecao na dužinu boravka u bolnici.

Mislim da se Koncept vremenskog usklađivanja elektivnih kirurških zahvata treba razmatrati kao mogućnost u liječenju djece s buloznom epidermolizom.

8. SUMMARY

Epidermolysis bullosa (EB) refers to a group of rare genetic disorders characterized by cutaneous and extracutaneous fragility, blistering and subsequent scarring even after a mild mechanical stress. The hallmark feature of inherited EB is mechanical fragility. The illness is chronic, degenerative, difficult to treat and lethal. Although the most common symptom of EB is bullae of skin epithelium, blisters may arise on virtually any mucosal surface. Bullae usually heal, leaving atrophic scars. Digital fusion following scar formation is common, rendering the hands useless.

Traditionally, EB is divided into three major types based on phenotype, mode of inheritance and genotype: EB-Simplex, Junctional-EB and Dystrophic-EB. More recently, a fourth form, Hemidesmosomal-EB, was introduced to describe EB in which blisters emerge in the dermal-epidermal circuit. Each major EB type has subtypes. Two major subtypes of Dystrophic EB are Dominant Dystrophic EB and Recessive Dystrophic EB. Dystrophic EB is probably the most common form of surgically treated EB.

EB has become recognized as a multisystem disorder that poses a number of pre-, peri-, and postoperative challenges. Scars, strictures and stenoses are some of the problems that require surgical treatment. In addition, EB affects the oral-gastrointestinal system, creating the need for operative treatment and significantly affecting perioperative care. Patients with EB are a high-risk group for anesthesiology because of malnutrition, anemia, hypoproteinemia, dilated cardiomyopathy, and limited mouth opening.

A multidisciplinary team approach to EB treatment is recommended. Preoperative preparation must be individualized, with special attention given to the potential anesthetic problems of patients with EB. When procedures under anesthesia are planned, it is best to coordinate as many surgical procedures as possible to avoid repeated anesthesia.

Surgical care for EB patients at the Children's Hospital of Zagreb was for many years quite basic and was not codified into a uniform and standard procedure. In January 2005, the hospital adopted a team approach to treating EB, which led to implementation of a procedural consolidation concept (PCC). The standard approach of repeated sessions of anesthesia with no more than two surgical procedures performed each time was replaced by PCC, which involved scheduling multiple surgical approaches and procedures during the same session of

anesthesia. PCC is based on multidisciplinary team-based treatment planning aimed at reducing the number of times that patients with EB are subjected to general anesthesia.

In this study we analyzed whether PCC has been successful at reducing the number of anesthesia sessions without increasing complications or length of hospitalization. Records of 53 children with EB surgically treated at Children's Hospital of Zagreb between April 1999 and December 2007 were examined.

Descriptive statistics, including average \pm SD and range for number of surgical procedures, were used. Frequencies of complications were presented as absolute values and percentages. For not normal distributions of variables under considerations the Kruskal-Wallis test was used to test the significance of pre- and post-intervention outcomes.

Results show that **introduction** of PCC reduced the number of general anesthesia sessions and the number of hospitalizations. It did not affect the range of complications and although it did increase the mean number of complications per anesthesia session, it did not affect the total hospitalization time. PCC should be considered an option in the treatment of children with EB.

9. LITERATURA

1. Lanschuetzer CM. Definition. In: Fine JD, Hintner H, editors. Life with Epidermolysis Bullosa (EB): Etiology, Diagnosis, Multidisciplinary Care and Therapy. Wien: Springer-Verlag. 2009. p. 3-5.
2. Koebner H. Hereditare Anlage zur Blasenbildung. Dtsch Med Wochenschr. 1886; 12:21-22.
3. Fine JD, Eady RAJ, Bauer EA, Brigaman RA, Bruckner-Tuderman L, Christiano A, Heagerty A, Hintner H, Jonkman M, McGrath J, McGuire J, Moshell A, Shimizu H, Tadini G, Uitto J: Revised classification system for inherited epidermolysis bullosa: Report of the second international consensus meeting on diagnosis and classification of epidermolysis bullosa. J Am Acad Dermatol. 2000; 42:1051-1066.
4. Gammon WR. Epidermolysis Bullosa acquisita: a disease of autoimmunity to type VII collagen. J Autoimmun. 1991; 4:59-71.
5. Sakai LY, Keene DR, Morris NP, Burgeson RE. Type VII collagen is a major structural component of anchoring fibrils. J Cell Biol. 1986; 103:1577-1586.
6. Varki R, Sadowski S, Uitto J, Pfenner E. Epidermolysis Bullosa. II. Type VII collagen mutations and phenotype/genotype correlations in the dystrophic subtypes. J Med Genet. 2007; 44:181-192.
7. Lanschuetzer CM, Fine JD. Classification and molecular basis of hereditary epidermolysis bullosa. In: Fine JD, Hintner H, editors. Life with Epidermolysis Bullosa (EB): Etiology, Diagnosis, Multidisciplinary Care and Therapy. Wien:Springer-Verlag. 2009. p. 6-23.
8. Dowling GB, Meara RH. Epidermolysis bullosa resembling juvenile dermatitis herpetiformis. Br J Dermatol. 1954; 66:139-143.
9. Shemanko CS, Horn HM, Keohane SG, Hepburn N, Kerr AI, Arherton DJ, Tidman MJ, Lane EB. Laryngeal involvement in Dowling-Meara variant of epidermolysis bullosa simplex with keratin mutations of severely disruptive potential. Br J Dermatol. 2000; 142:315-320.
10. Buchbinder LH, Lucky AW, Ballard E, [Stanley JR](#), [Stolar E](#), [Tabas M](#), [Bauer EA](#), [Paller AS](#). Sever infantile epidermolysis bullosa simplex: Dowling-Meara type. Arch Dermatol. 1986; 122:190-198.

11. Smith FJD, Morley SM, Rugg EL. Clustering of epidermolysis bullosa simplex mutations in relation to disease phenotype: data from Weber-Cockayne EBS. *J Invest Dermatol.* 1993; 101:481.
12. Gache Y, Chavanas S, Lacour JP, Wiche G, Owaribe K, Meneguzzi G, Ortonne JP. Defective expression of plectin/HD1 in epidermolysis bullosa simplex with muscular dystrophy. *J Clin Invest.* 1996; 97:2289-2298.
13. [McLean WH](#), [Pulkkinen L](#), [Smith FJ](#), [Rugg EL](#), [Lane EB](#), [Bullrich F](#), [Burgeson RE](#), [Amano S](#), [Hudson DL](#), [Owaribe K](#), [McGrath JA](#), [McMillan JR](#), [Eady RA](#), [Leigh IM](#), [Christiano AM](#), [Uitto J](#). Loss of plectin (HD-1) causes epidermolysis bullosa with muscular dystrophy: cDNA cloning and genomic organisation. *Genes Develop.* 1996; 10:1724-1735.
14. Jonkman MF. Hereditary skin diseases of hemidesmosomes. *J Derm Science.* 1999; 20:103-121.
15. Herlitz O. Kongenitalernicht syphilitischer Pemphigus: eine Übersicht nebst Beschreibung einer neuen Krankheitsform. *Acta Pediatr.* 1935; 17:315-371.
16. Uitto J, Pulkkinen L, Christiano AM. Molecular basis of the dystrophic and junctional forma of epidermolysis bullosa: mutations in the type VII collagen and kalinin (laminin-5) genes. *J Invest Dermatol.* 1994; 103(suppl):39S-46S.
17. Darling TN, Bauer JW, Hinter H, Yancey KB. Generalized atrophic benign epidermolysis bullosa. *Adv Dermatol.* 1997; 13:87-119.
18. [Darling TN](#), [McGrath JA](#), [Yee C](#), [Gatalica B](#), [Hametner R](#), [Bauer JW](#), [Pohla-Gubo G](#), [Christiano AM](#), [Uitto J](#), [Hintner H](#), [Yancey KB](#). Premature termination codons are present on both alleles of the bullous pemphigoid antigen 2/type XVII collagen gene in five Austrian families with generalized atrophic benign epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol.* 1997; 108:463-468.
19. Mellerio JE, Pulkkinen L, McMillan JR, Lake BD, Horn HM, Tidman MJ, Harper JI, Mcgrath JA, Uitto J, Eady RAJ. Pyloric atresia-junctional epidermolysis bullosa syndrome: mutations in the integrin beta 4 gene (ITGB4) in two unrelated patients with mild disease. *Br j Dermatol.* 1995; 139:862-871.
20. Uitto J, Pulkkinen L. The genodermatoses: candidate diseases for gene therapy. *Hum gene Ther.* 2000; 11:2267-2275.
21. Fine JD, Eady RAJ, Bauer JA, [Bauer JW](#), Tuderman LB, [Heagerty A](#), Hintner H, Hovnanian A, Jonkman MF, Leigh I, McGrath JA, Mellerio JE, Murrell DF, Shimizu H, Uitto J, Vahlquist A, Woodley D, Zambruno G. The classification

- of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the third International Consensus Meeting on Diagnosis and classification of EB. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58:931-950.
22. Fine JD, Johnson LB, Suchindran CM. The National Epidermolysis Bullosa Registry. *J Invest Dermatol.* 1994; 102:54S-56S.
 23. Fine JD. Rare disease registries-lessons learned from the National Epidermolysis Bullosa Registry. *J Rare Diseases.* 1996; 2:5-14.
 24. Gedde-Dahl TJ, Dupuy BM, Jonassen R, Winberg JO, IA Lamprecht, Olansen B. Junctional epidermolysis bullosa inversa (locus EBR2A) assigned to 1q31 by linkage and association to LAMC1. *Hum. Mol. Genet.* 1994; 3(8): 1387-1391.
 25. Pavicic Z, Kmet-Vizintin P, Kansky A, Dobric I. Occurrence of hereditary bullosa epidermolyses in Croatia. *Pediatr Dermatol.* 1990; 7:108-110.
 26. Pearson RW. Studies on the pathogenesis of epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol.* 1962; 39:551-575.
 27. Laimer M. Routine histopathology in epidermolysis bullosa. In: Fine JD, Hintner H, editors. *Life with Epidermolysis Bullosa (EB): Etiology, Diagnosis, Multidisciplinary Care and Therapy.* Wien:Springer-Verlag. 2009. p. 30-34.
 28. Bruckner-Tuderman L, Niemi KM, Kero M, Schnyder UW, Reunala T. Type-VII collagen is expressed but anchoring fibrils are defective in dystrophic epidermolysis bullosa inversa. *Br J Dermatol.* 1990; 122:383-390.
 29. Eady RAJ. Diagnosis of epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol.* 1983; 108:621-627.
 30. Hintner H, Stingl G, Schuler G, Fritsch P, Stanley J, Katz S, Wolf K. Immunofluorescence mapping of antigenic determinations within the dermal-epidermal junction in mechanobullous diseases. *J Invest Dermatol.* 1981; 76:113-118.
 31. Eady RA, Gunner DB, Tidman MJ, Nicolaides KH, Rodeck CH. Rapid processing of fetal skin for prenatal diagnosis by light and electron microscopy. *J Clin Pathol.* 1984; 37:633-638.
 32. Klausegger A, Bauer J. Mutation analysis. In Fine JD, Hintner H, editors. *Life with Epidermolysis Bullosa (EB): Etiology, Diagnosis, Multidisciplinary Care and Therapy.* Wien:Springer-Verlag. 2009. p. 54-64.

33. Fine JD, Johnson L, Wright T. Epidermolysis Bullosa simplex superficialis: a new variant of epidermolysis bullosa characterized by subcorneal skin cleavage mimicking peeling skin syndrome. *Arch Dermatol.* 1989; 125:633-638.
34. Jonkman MF, Pasmooij AM, Pasmans SG, [van den Berg MP](#), [Ter Horst HJ](#), [Timmer A](#), [Pas HH](#). Loss of desmoplakin tail causes lethal acantholytic epidermolysis bullosa. *Am J Hum Genet.* 2005; 77(4):653-660.
35. [McGrath JA](#), [McMillan JR](#), [Shemanko CS](#), [Runswick SK](#), [Leigh IM](#), [Lane EB](#), [Garrod DR](#), [Eady RA](#). Mutations in the plakophilin 1 gene result in ectodermal dysplasia/skin fragility syndrome. *Nat Genet.* 1997; 17(2):240-244.
36. Fine JD. General cutaneous manifestations. In: Fine JD, Hintner H, editors. *Life with Epidermolysis Bullosa (EB): Etiology, Diagnosis, Multidisciplinary Care and Therapy.* Wien:Springer-Verlag. 2009. p. 99-106.
37. Bart BJ, Gorlin RJ, Anderson VE, Lynch FW: Congenital localized absence of skin and associated abnormalities resembling epidermolysis bullosa: a new syndrome. *Arch Dermatol.* 1966; 93:296-304.
38. Reed WB, Colledge J, Francis MJO, Zachariae H, Mohs F, Sher MA, Sneddon IB. Epidermolysis bullosa dystrophica with epidermal neoplasms. *Arch Dermatol.* 1974; 110:894-902.
39. Christiano AM, Crollick J, Pincus S, Uitto J. Squamous cell carcinoma in family with dominant dystrophic epidermolysis bullosa: a molecular genetic study. *Exp Dermatol.* 1999; 8:146-152.
40. Schwartz RA, Birnkrant AP, Rubenstein DJ, Kim U, Burgess GH, Stoll HL, Chai SW, Southwick GJ, Milgrom H. Squamous cell carcinoma in dominant type epidermolysis bullosa dystrophica. *Cancer.* 1981; 47:615-620.
41. Monk BE, Pembroke AC. Epidermolysis bullosa with squamous cell carcinoma. *Clin Exp Dermatol.* 1987; 12:373-374.
42. Swensson O, Christophers E. Generalized atrophic benign epidermolysis bullosa in 2 siblings complicated by multiple squamous cell carcinomas. *Arch Dermatol.* 1998; 134:199-203.
43. Weber F, Bauer JW, Sepp N, Sepp N, Högl W, Salmhofer W, Hintner H, Fritsch P. Squamous cell carcinoma in junctional an dystrophic epidermolysis bullosa. *Acta Derm Venereol.* 2001; 81:189-192.

44. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Li KP, Suchindran C. Inherited epidermolysis bullosa (EB) and the risk of life-threatening skin-derived cancers: experience of the National EB Registry 1986-2006. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 60:203-211.
45. Georgeu GA, Ramsey KW, El-Muttardi N, Mayou BJ. Groin dissections in epidermolysis bullosa: a report of groin dissection for the control of metastatic squamous cell carcinoma in patient with epidermolysis bullosa. *Br J Plast Surg.* 2002; 55:678-682.
46. Reed WB, Colledge J, Francis MJ, [Zachariae H](#), [Mohs F](#), [Sher MA](#), [Sneddon IB](#). et al. Epidermolysis bullosa dystrophica with epidermal neoplasms. *Arch Dermatol.* 1974; 110:894-902.
47. Bosch RJ, Gallardo MA, Ruiz del Portal G, [Snchez P](#), [Arce MF](#), [Herrera E](#). Squamous cell carcinoma secondary to recessive dystrophic epidermolysis bullosa: report of eight tumours in four patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1999; 13:198-204.
48. Hosokawa K, Yoshitatsu S, Kakibuchi M, [Nishimoto S](#), [Higashiyama M](#), [Yoshikawa K](#). Simultaneous manifestation of squamous cell carcinoma in identical twins with epidermolysis bullosa. *Plast Reconstr Surg.* 1998; 102:448-449.
49. Keefe M, Wakeel RA, Dick DC. Death from metastatic, cutaneous, squamous cell carcinoma in autosomal recessive dystrophic epidermolysis bullosa despite permanent inpatient care. *Dermatologica.* 1998; 177:180-184.
50. Mallipeddi R. Epidermolysis bullosa and cancer. *Clin Exp Dermatol.* 2002; 27:616-623.
51. [Weber F](#), [Bauer JW](#), [Sepp N](#), [Högler W](#), [Salmhofer W](#), [Hintner H](#), [Fritsch P](#). Squamous cell carcinoma in junctional and dystrophic epidermolysis bullosa. *Acta Derm Venereol.* 2001; 81:189-192.
52. McGrath JA, Schofield OMV, Mayou BJ, McKee PH, Eady RAJ. Epidermolysis bullosa complicated by squamous cell carcinoma: report of 10 cases. *J Cutan Pathol.* 1992; 19:116-123.
53. Bastin KT, Steeves RA, Richards MJS. Radiation therapy for squamous cell carcinoma in dystrophic epidermolysis bullosa: case reports and literature review. *Am J Clin Oncol.* 1997; 123:788-790.
54. Bosch RJ, Gallardo MA, Ruiz del Portal G, [Snchez P](#), [Arce MF](#), [Herrera E](#). Squamous cell carcinoma secondary to recessive dystrophic epidermolysis

- bullosa: report of eight tumours in four patients. *J Eur Acad Dermatol Venerolo.* 1999; 13:198-204.
55. Terrill PI, Mayou BJ, McKee PH, Eady RAJ. The surgical management of dystrophic epidermolysis bullosa (excluding the hand). *Br J Plast Surg.* 1992; 45:426-434.
 56. Yoshioka K, Kono T, Kitajima J, [Nakagawa K](#), [Yashiro N](#), [Taniguchi S](#), [Furukawa M](#), [Hamada T](#). Squamous cell carcinoma developing in epidermolysis bullosa dystrophica. *Int J dermatol.*1991; 30:718-721.
 57. Reed WB, Colledge J, Francis MJ, [Zachariae H](#), [Mohs F](#), [Sher MA](#), [Sneddon IB](#). Epidermolysis bullosa dystrophica with epidermal neoplasms. *Arch Dermatol.* 1974; 110:894-902.
 58. Lentz SR, Raish RJ, Orlowski EP, Marion JM. Squamous cell carcinoma in epidermolysis bullosa. Treatment with systemic chemotherapy. *Cancer.* 1990; 66:415-429.
 59. Wechsler HL, Kruglo FJ, Domonkos AN, Scheen SR, Davidson CL. Polydysplastic epidermplysis bullosa and development of epidermal neoplasms. *Arch Dermatol.* 1970; 102:374-380.
 60. Gans LA. Eye lesions of epidermolysis bullosa clinical features, management, and prognosis. *Arch Dermatol.* 1988; 124:762-764.
 61. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, [Stein A](#), [Cash S](#), [Deleoz J](#), [Devries DT](#), [Suchindran C](#). Eye involvement in inherited epidermolysis bullosa (EB): experience of the National EB Registry. *Am J Ophtalmol.* 2004; 138:254-262.
 62. Adamis AP, Schein OD, Kenyon KR. Anterior corneal disease of epidermolysis bullosa simplex. *Arch Ophtalmol.* 1993; 111: 499-502.
 63. Granek H, Baden HP. Corneal involvement in epidermolysis bullosa simplex. *Arch Dermatol.* 1980; 98:469-472.
 64. Mc Donnell PJ, Schofield OMV, Spalton DJ, Eady RAJ. Eye involvement in junctional epidermolysis bullosa. *Arch Ophtalmol.* 1989; 107:1635-1637.
 65. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C. Tracheolaryngeal complications of inherited epidemolysis bullosa. *Laryngoscope.* 2007; 117:1652-1660.
 66. [Hore I](#), [Bajaj Y](#), [Denyer J](#), [Martinez AE](#), [Mellerio JE](#), [Bibas T](#), [Albert D](#). The management of general and disease specific ENT problems in children with

- Epidermolysis Bullosa: a retrospective case note review. *J Ped Otorhinolaryngology*. 2007; 71:385-391.
67. Fine JD, Johnson LB, Moshell A, Suchindran C. The risk selected major extracutaneous outcomes in inherited epidermolysis bullosa: lifetable analyses of the National Epidermolysis Bullosa Registry study population. In: Fine JD, Bauer EA, Mc Guire J, Moshell A. *Epidermolysis bullosa: clinical, epidemiological, and laboratory advances, and findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry*. Baltimore: Johns Hopkins University Press. 1999. p.193-205.
 68. Wright JT. Oral manifestation of epidermolysis bullosa. In: Fine JD, Bauer EA, McGuire J, Moshell A. *Epidermolysis bullosa: clinical, epidemiological, and laboratory advances, and findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry*. Baltimore: Johns Hopkins University Press. 1999. p. 236-256.
 69. Nischler E. Gastrointestinal complications. In: Fine JD, Hinter H. *Life with Epidermolysis Bullosa (EB). Etiology, Diagnosis, Multidisciplinary Care and Therapy*. Wien:Springer-Verlag. 2009. p.167-176.
 70. Mauro MA, Parker CA, Hartley WS, Renner JB, Mauro PM. Epidermolysis bullosa: radiographic findings in 16 cases. [Am J Roentgenol](#). 1987; 149:925-927.
 71. Orlando RC, Bozymski EM, Briggaman RA, Bream CA. Epidermolysis bullosa: gastrointestinal manifestations. *Ann Int Med*. 1974; 81:203-206.
 72. [Travis SP](#), [McGrath JA](#), [Turnbull AJ](#), [Schofield OM](#), [Chan O](#), [O'Connor AF](#), [Mayou B](#), [Eady RA](#), [Thompson RP](#). Oral and gastrointestinal manifestations of epidermolysis bullosa. *Lancet*. 1992; 340:1505-1506.
 73. Castillo RO, Davies YK, Lin Y-C, Garcia M, Young H. Management of oesophageal strictures in children with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002; 34:535-541.
 74. Becker MH, Swinyard CA. Epidermolysis bullosa dystrophica in children: radiologic manifestations. *Radiology*. 1968; 90:124-128.
 75. McGrath JA, O'Grady A, Mayou BJ, Eady RAJ. Mitten deformity of the hands in severe generalized recessive dystrophic epidermolysis bullosa: an histological, immunocytochemical and ultrastructural study. *J Cut Pathol*. 1992; 19:385-389.

76. Fine JD. Muskuloskeletal deformities. In: Fine JD, Hintner H, editors. Life with Epidermolysis Bullosa (EB): Etiology, Diagnosis, Multidisciplinary Care and Therapy. Wien: Springer-Verlag. 2009. p. 177-184.
77. Twobin JA. Pediatric myocardial disease. *Pediatr Clin North America*. 1999; 46:289-312.
78. Paulson DJ. Carnitine deficiency-induced cardiomyopathy. *Mol Cell Biochem*. 1998; 180:33-41.
79. Waber LJ, Valle D, Neill C, DiMauro S, Shug A. Carnitine deficiency presenting as familial cardiomyopathy: a treatable defect in carnitine transport. *J Pediatr*. 1982; 101:700-705.
80. Johnson RA, Baker SS, Fallon JT, [Maynard EP 3rd](#), [Ruskin JN](#), [Wen Z](#), [Ge K](#), [Cohen HJ](#). An Occidental case of cardiomyopathy and selenium deficiency. *N Eng J Med*. 1981; 304:1210-1212.
81. Kenakura T, Yotsumoto S, Maeno N, [Kamenosono A](#), [Saruwatari H](#), [Uchino Y](#), [Mera Y](#), [Kanzaki T](#). Selenium deficiency: report of a case. *Clin Exp Dermatol*. 2005; 30:346-348.
82. Lewis BS, Rechmilewitz EA, Amitai N, Halon DA, Gotsman MS. Left ventricular function in thalassemia and effect of multiple transfusions. *Am Heart J*. 1978; 96:636-645.
83. Rahko PS, Salerni R, Uretsky BF. Successful reversal by chelation therapy of congestive cardiomyopathy due iron overload. *J Am Coll Cardiol*. 1986; 8:436-440.
84. Fine JD, Hall M, Weiner M, Li KP, Suchindran C. The risk of cardiomyopathy in inherited epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol*. 2008; 159(3):677-682.
85. Kretkowski RC. Urinary tract involvement in epidermolysis bullosa. *Pediatr*. 1973; 51:938-941.

86. [Mann JF](#), [Zeier M](#), [Zilow E](#), [Schärer K](#), [Anton-Lamprecht I](#), [Waldherr R](#), [Andrassy K](#), [Ritz E](#). The spectrum of renal involvement in epidermolysis bullosa dystrophica hereditaria: report of two cases. *Am J Kidney Dis*. 1988; 11:437-441.
87. [Kaneko K](#), [Kakuta M](#), [Ohtomo Y](#), [Shimizu T](#), [Yamashiro Y](#), [Ogawa H](#), [Manabe M](#). Renal amyloidosis in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Dermatology*. 2000; 200:209-212
88. [Mellerio JE](#), [Weiner M](#), [Denyer JE](#), [Pillay EI](#), [Lucky AW](#), [Bruckner A](#), [Palisson F](#). Medical management of epidermolysis bullosa: Proceedings of the 2nd international symposium on epidermolysis bullosa, Santiago, Chile. *Int J Dermatol*. 2007; 46:795-800.
89. [Woodley DT](#), [Remington J](#), [Huang Y](#), [Hou Y](#), [Li W](#), [Keene DR](#), [Chen M](#). Intravenously injected human fibroblasts home to skin wounds, deliver type VII collagen, and promote wound healing. *Mol Ther*. 2007; 15:628-635
90. Ames WA, Mayou BJ. The anaesthetic management of epidermolysis bullosa. *Br J Anaest*. 1999; 82:746-751.
91. Griffin RP, Mayou BJ. The anaesthetic management of patients with dystrophic epidermolysis bullosa. *Anaesthesia*. 1993; 48:810-815.
92. Boughton R, Crawford MR, Vonwiller JB: Epidermolysis Bullosa - a review of 15 years' experience, including experience with combined general and regional anaesthetic techniques. *Anaesth Intensive Care*. 1988; 16:260-264.
93. Holbrook KA. Extracutaneous epithelial involvement in inherited epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol*. 1988; 124:726-731.
94. Tomlinson AA. Recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Anaesthesia*. 1983; 38: 485-491.
95. Smith GB, Shribman AJ. Anaesthesia and sever skin disease. *Anaesthesia*. 1984; 39:443-455.
96. Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG. *Textbook of dermatology*, 3rd ed. Oxford: Blackwell Sientific Publications,1979.
97. Iohom G, Lyons B. Anesthesia for children with epidermolysis bullosa: a review of 20 years' experience. *EJA*. 2001; 18:745-754.
98. Bould MD, Hunter D, Haxby EJ. Clinical risk management in anaesthesia. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. 2006; 6:240-243.

99. Knaus WA, Zimmerman JC, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE -acute physiology and chronic health evaluation a physiologically based classification system. Crit Care Med. 1981; 9:591-597.
100. Knaus WA, Draper EA and Zimmerman JE. APACHE II - a severity of disease classification system. Crit Care Med. 1985; 13:818-829.
101. Copeland GP, Jones D, Walters M. POSSUM a scoring system for surgical audit. Br J Surg. 1991; 78:355-360.
102. Jones HJS, Cossart L. Risk scoring in surgical patients. Br J Surg. 1996; 86:149-157.
103. [Klotz HP](#), [Candinas D](#), [Platz A](#), [Horvath A](#), [Dindo D](#), [Schlumpf R](#), [Largiadèr F](#). Preoperative risk assessment in elective general surgery. Br J Surg. 1996; 83: 1788-1791.
104. Kroenke K, Lawrence VA, Theroux J, Tuley MR, Hilsenbeck S. Postoperative complication after thoracic and major abdominal surgery in patients with and without obstructive lung disease. Chest. 1993; 104:1445-1451.
105. Sakland M. Grading of patients for surgical procedures. Anesthesiology. 1941; 2:281-284.
106. Vacanti CJ, Van Houten RJ, Hil RC. A statistical analysis of the relationship of physical status to postoperative mortality in 68388 cases. Aneth Analg. 1970; 49:564-566.
107. Jukić, M. Rizici anestezije. U: Jukić, M., Majerić Kogler, V., Huesdžinović I., Sekulić, A., Žunić, J. Klinička anesteziologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2005. str.18-22
108. Kelly RE, Koff HD, Rothaus KO, Carter DM, Artusio JF Jr. Brachial plexus anesthesia in eight patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Anesth Analg. 1987; 66:1318-1320.
109. [Spence K](#), [Gillies D](#), [Harrison D](#), [Johnston L](#), [Nagy S](#). A reliable pain assessment tool for clinical assessment in the neonatal intensive care unit. [J Obstet Gynecol Neonatal Nurs](#). 2005; 34:80-86.
110. Wolters U, Wolf T, Stutzer H, Schroder T. ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome. British Journal of Anaesthesia. 1996; 77: 217-222.

111. Bould MD, Hunter D, Haxby EJ. Clinical risk management in anaesthesia. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. 2006; 6:240-243.
112. Van Dyck PC, Kogan MD, McPherson MG, Weissman GR, Newacheck PW, Prevalence and characteristics of children with special health care needs. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004; 158:884-890.
113. Catherine D. DeAngelis, Jody W. Zylke. Theme Issue on Chronic Diseases in Infants, Children, and Young Adults: Call for Papers. *JAMA*. 2006; 296:1780.
114. Newacheck PW, Kim SE. A national profile of health care utilization and expenditures for children with special health care needs. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005; 159:10-17.
115. Alaszewski A, Horlick-Jones T. How can doctors communicate information about risk more effectively? *Br Med J*. 2003; 327:728-731.
116. Jones HJ, de Cossart L. Risk scoring in surgical patients. *Br J Surg*. 1999; 86:149-157.
117. Gilbert K, Larocque BJ, Patrick LT. Prospective evaluation of cardiac risk indices for patients undergoing noncardiac surgery. *Ann Intern Med*. 2000; 133:356-359.
118. Owen Boyd, Neil Jackson. How is risk defined in high-risk surgical patient management? *Critical Care*. 2005; 9:390-396.
119. Hanning CD, Blokland A, Johnson M, Perry EK. Effects of repeated anaesthesia on central cholinergic function in the rat cerebral cortex. *European Journal of Anaesthesiology*. 2003; 20:93-97.
120. Trowell J, Peto R, Smith AC. Controlled trial of repeated halothane anaesthetics in patients with carcinoma of the uterine cervix treated with radium. *Lancet*. 1975; 1:821-824.
121. Wright R, Eade OE, Chisholm M, Hawksley M, Lloyd B, Moles TM, Edwards JC, Gardner MJ. Controlled prospective study of the effect on liver function of multiple exposures to halothane. *Lancet*. 1975; 1:817-820.
122. Blokland A, Honig W and Jolles J. Long-term consequences of repeated pentobarbital anaesthesia on choice reaction time performance in ageing rats. *British Journal of Anaesthesia*. 2001; 87:781-783.
123. De Beer C, Sear J. Repeat anaesthesia: hepatic injury. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2007; 8 (2):41-43.

124. Hedenqvist P, Roughan JV, Flecknell PA. Effects of repeated anaesthesia with ketamin/medetomidine and pre-anaesthetic administration of buprenorphine in rats. *Laboratory Animals*. 2000; 34:207-211.
125. Fewtrell MS, Allgrove J, Gordon I, [Brain C](#), [Atherton D](#), [Harper J](#), [Mellerio JE](#), [Martinez AE](#). Bone mineralization in children with epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol*. 2006; 154:959-962.
126. Goldschneider K, Lucky AW, Mellerio JE, Palisson F, Carmen Vinuela Miranda M, Azizkhan RG. Perioperative care of patients with epidermolysis bullosa: proceedings of the 5th international symposium on epidermolysis bullosa. Santiago Chile, December 4-6, 2008. *Pediatric Anesthesia*. 2010; 20:797-804.
127. Menke H, John KD, Klein A, Lorenz W, Junginger Th: Präoperative Risikoeinschätzung mit der ASA-Klassifikation. *Chirurg*. 1992; 63:1029-1034.
128. Ludowikowski B. Surgical interventions. In Fine JD, Hintner H. *Life with Epidermolysis Bullosa (EB): Etiology, Diagnosis, Multidisciplinary Care and Therapy*. Wien:Springer-Verlag. 2009. p. 246-257.
129. Hagen R, Langenberg C. Anaesthetic management in patients with epidermolysis bullosa dystrophica. *Anaesthesia*. 1988; 43:482-485.
130. [Lin AN](#), [Lateef F](#), [Kelly R](#), [Rothaus KO](#), [Carter DM](#). Anesthetic management in epidermolysis bullosa: review of 129 anesthetic episodes in 32 patients. [J Am Acad Dermatol](#). 1994; 30(3): 412-416.

10. POPIS TABLICA

Tablica 1	Klasifikacija nasljedne EB (glavni tipovi i podtipovi bolesti)	1
Tablica 2	Nova klasifikacija glavnih EB podtipova*	4
Tablica 3	Nova klasifikacija glavnih EB simplex podtipova*	5
Tablica 4	Nova klasifikacija EB junctional tipova*	6
Tablica 5	Nova klasifikacija za distrofični oblik EB-a*	7
Tablica 6	Prevalencija i incidencija EB-a, posložena prema tipovima i podtipovima (temeljeno na NEBR-u)	9
Tablica 7	ASA klasifikacija	22
Tablica 8	Vrsta izvedenih kirurških zahvata	29
Tablica 9	Zabilježene komplikacije	33
Tablica 10	Vrsta izvedenih kirurških zahvata	38
Tablica 11	Vrsta komplikacija	39
Tablica 12	Statistički pokazatelji za broj izvedenih anestezija prije i nakon uvođenja vremenskog usklađivanja elektivnih kirurških zahvata – Koncepta	42
Tablica 13	Statistički pokazatelji za broj izvedenih kirurških zahvata i broj zamijećenih komplikacija tijekom ukupnog broja anestezija prije i nakon uvođenja Koncepta	45
Tablica 14	Statistički pokazatelji za standardizirani broj zahvata i standardizirani broj komplikacija prije i nakon uvođenja Koncepta promatrano po općoj	48
Tablica 15	Statistički pokazatelji za vrstu primijenjene anesteziološke tehnike za opće anestezije prije i nakon uvođenja Koncepta	51
Tablica 16	Statistički pokazatelji za broj dana hospitalizacija za ukupan broj općih anestezija prije i nakon uvođenja Koncepta	57
Tablica 17	Statistički pokazatelji za broj dana hospitalizacije prema vrsti primijenjene anesteziološke tehnike za opće anestezije prije i nakon uvođenja Koncepta ...	58
Tablica 18	Statistički pokazatelji za ukupan broj izvedenih zahvata, razvijениh komplikacija, broja dana hospitalizacije i broja hospitalizacija po bolesniku prije uvođenja Koncepta	61
Tablica 19	Statistički pokazatelji za izvedene zahvate, razvijene komplikacije, broj dana hospitalizacije i broj hospitalizacija po bolesniku nakon uvođenja Koncepta .	62

Tablica 20	Statistički pokazatelji za standardizirani broj zahvata i standardizirani broj komplikacija te za standardizirani broj komplikacija po zahvatu u razdoblju prije uvođenja Koncepta.....	65
Tablica 21	Statistički pokazatelji za standardizirani broj zahvata i standardizirani broj komplikacija te za standardizirani broj komplikacija po zahvatu u razdoblju nakon uvođenja Koncepta	66

11. POPIS SLIKA

Slika 1	Povezanost vrste operacijskih zahvata prema riziku razvoja perioperacijskih komplikacija i razine ugroženosti bolesnika	30
Slika 2	Povezanost vrste razvijenih komplikacija i razine ugroženosti bolesnika	34
Slika 3	Distribucija dobi po bolesniku i po spolu.....	37
Slika 4	Distribucija broja komplikacija po kirurškom zahvatu učinjenom tijekom jedne opće anestezije, prije i nakon uvođenja Koncepta	40
Slika 5	Distribucija broja dana hospitalizacije po kirurškom zahvatu prije i nakon uvođenja Koncepta.....	41
Slika 6	Promjena promatranih veličina nakon uvođenja Koncepta (tablica 12).....	44
Slika 7	Promjena promatranih veličina nakon uvođenja Koncepta (tablica 13).....	47
Slika 8	Promjena promatranih veličina nakon uvođenja Koncepta (tablica 14).....	50
Slika 9	Ukupan broj anestezija prije uvođenja Koncepta	54
Slika 10	Ukupan broj anestezija nakon uvođenja Koncepta.....	55
Slika 11	Promjena promatranih veličina nakon uvođenja Koncepta (tablica 15).....	55
Slika 12	Ukupan broj anestezija	57
Slika 13	Promjena promatranih veličina nakon uvođenja Koncepta (tablica 16, 17).....	59
Slika 14	Promjena promatranih veličina nakon uvođenja Koncepta (tablica 18, 19).....	64
Slika 15	Promjena promatranih veličina nakon uvođenja Koncepta (tablica 20, 21).....	68

12. ŽIVOTOPIS

Maja Karaman Ilić, dr. med

Adresa:

Siget 18 b
10020 Zagreb
Hrvatska

Telefon:

0038516528107
0038598474785

e-mail:

mkilic@inet.hr

Datum i mjesto rođenja:

23. svibnja 1966. Split, Hrvatska

Zaposlenje:

Odjel za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klinika za torakalnu kirurgiju–Jordanovac, Klinički bolnički centar Zagreb, Jordanovac 104

Jezici:

hrvatski, materinji
aktivno znanje engleskog jezika
aktivno znanje francuskog jezika

Obrazovanje:

Osnovna škola (1972-1980)

Kemijski školski centar Split (1980-1984)

Veterinarski fakultet (1984-1985)

Medicinski fakultet (1985-1992)

Stručni ispit (1993)

Specijalizacija iz anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja–Klinika za dječje bolesti Zagreb

Specijalistički staž (1997-2002)

Specijalistički ispit (2002)

Stručni poslijediplomski studij iz anesteziologije (2001)

Doktorski studij biomedicina i zdravstvo (2005-2006)

Klinika za dječje bolesti Zagreb (1997-2009)

KBC Zagreb, Klinika za torakalnu kirurgiju Jordanovac (2009-

Akademski naslovi:

Doktor medicine, Medicinski fakultet u Zagrebu (1992)

Članstva:

Hrvatski liječnički zbor

Hrvatska liječnička komora

Hrvatsko društvo za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje

Popis radova

Znanstveni i stručni radovi

Časopisi koji su indeksirani u Current Contentsu

1. Karaman Ilić M, Kern J, Babić I, Šimić D, Kljenak A, Majerić Kogler V. Application of the procedural consolidation concept to surgical treatment of children with epidermolysis bullosa: a retrospective analysis. *CMJ*. 2011. (accepted will be published in the August issue)
2. Babić I, Karaman Ilić M, Pustišek N, Sušić S, Škarić I, Kljenak A, Cikojević D. Respiratory tract involvement in a child with epidermolysis bullosa simplex with plectin deficiency: A case report. *International Journal of pediatric Otorhinolaryngology*. 2010; 74:302-305.
3. Žganjer M, Čizić A, Butković D, Matolić M, Karaman Ilić M, Stepan J. Central Venous Catheters for Chemotherapy of Solid Tumors - Our Results in the Last 5 Years. *Coll. Antropol*. 2008; 32:315-318.
4. Maldini B, Antolić S, Šakić-Zdravčević K, Karaman Ilić M, Janković S. Evaluation of Bacteremia in a Pediatric Intensive Care Unit: Epidemiology, Microbiology, Sources Sites and Risk Factors. *Coll. Antropol*. 2007; 31:1083-1088.

Časopisi koji su indeksirani u drugim međunarodnim publikacijama

1. Pustišek N, Kljenak A, Karaman Ilić M, Višnjić S, Striber N, Cvitković B, Ivanovski A, Vukman D. Novosti u klasifikaciji, dijagnostici i terapiji nasljednih buloznih epidermoliza. *Pediatr Croat*. 2005; 49:113-117.
2. Škarić I, Jakobović J, Karaman Ilić M, Kondža K, Babić I. Variation of vascular ring as a cause of extubation failure. *Signa Vitae*. 2008; 3(2):29-31.

Poglavlja u knjizi

1. Karaman Ilić, M., Škarić, I. Poslijeoperacijsko zbrinjavanje djece i liječenje politraumatiziranog djeteta. U: Jukić, M., Gašparović, V., Husedžinović, I., Majerić Kogler, V., Perić, M., Žunić, J. Intenzivna medicina. Zagreb: Medicinska naklada, 2008., str. 1248-1259
2. Karaman Ilić, M., Škarić, I. Principi respiracijske podrške i strojne ventilacije u djece. U: Jukić, M., Gašparović, V., Husedžinović, I., Majerić Kogler, V., Perić, M., Žunić, J. Intenzivna medicina. Zagreb: Medicinska naklada, 2008., str. 260-271

Pozvana predavanja

1. Bol, poslijeoperacijska analgezija i sedacija – Stručni/znanstveni skup: Liječenje boli u djece, 2006., 2007.
2. Anesthesiological aspects of EB patients. The First Symposium of Hereditary Epidermolysis Bullosa (Mediterranean - Central and Eastern Europe) Zagreb, 3-4 April 2009
3. Time sharing concept in treatment of EB patients - holistic way of thinking. The First Symposium of Hereditary Epidermolysis Bullosa (Mediterranean - Central and Eastern Europe) Zagreb, 3-4 April 2009
4. Primjena surfaktanta u djece u jedinici intenzivnog liječenja – Sastanak sekcije za pedijatrijsku i neonatalnu intenzivnu i urgentnu medicinu Hrvatskog pedijatrijskog društva, Split, 7. svibnja 2010.

Sažeci s međunarodnih skupova

1. Karaman Ilić M, Škarić I, Kerovec I. Mini-bronchoalveolar lavage with and without surfactant in the treatment of recurrent atelectasis in pediatric intensive care. From 27th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine, March 27-30 2007 Brussels, Belgium.
Critical Care 2007, 11(Suppl 2):P184

2. Karaman Maja. Airway management of Epidermolysis Bullosa II World Congress WOFAPS. VII Congress CIPESUR. September 9-12, 2007. Buenos Aires, Argentina
3. Karaman Ilić M, Matolić M, Butković D, Vidović A. Laryngoscopic versus bronchoscopic intubation in EB patients. 14. World Congress of Anesthesiology. March 1-8 2008 - Cape Town, JAR

Stručna usavršavanja

1. Kronična maligna bol – dijagnostika i liječenje II. Poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja I. kategorije, Zagreb, 13.-15. veljače 2003.
2. Postupci i podrška donoru organa. Poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja I. kategorije, Zagreb, 23.-24. svibnja 2003.
3. Oživljavanje novorođenčeta – tečaj u sklopu Trećeg europsko-američkog kongresa anesteziologa, Split, 8.-13. rujna 2003.
4. FEEA-completed series of Continuing Education in Anesthesia Courses 1-6, 2004.
5. Universitätsklinik für Kinder-und Jugendheilkunde-Division of Neonatology and Pediatric Intensiv Care, Medical University of Vienna, 20 June 2005-22 July 2005
6. Broncho-alveolar Lavage with Surfactant-hands-on workshop, Vienna, 16 February 2005
7. Klinični oddelek za plućne bolesti in alergijo, Golnik – svibanj-lipanj 2004 – Diploma za samostojno opravljanje bronhoskopije z upogljivim inštrumentom
8. Introductory Training Course on Transplant Coordination_Transplant Procurement Management (TPM) Zagreb, 5-7 April 2006

Bračno stanje:

udana: suprug Nenad Ilić

djeca: Martin (11)