

UPUTE ZA ANESTEZIOLOGE ZA ANESTEZIOLOŠKO LIJEČENJE OBOLJELIH OD BULOZNE EPIDERMOLIZE

IMPRESSUM

NAKLADNIK: DEBRA, društvo oboljelih od bulozne epidermolize, Zagreb

AUTOR:

Maja Karaman, dr.med, anesteziolog,
KB Sveti Duh

VODITELJ PROJEKTA:

Mateja Pavković, bacc.med.techn, DEBRA društvo oboljelih od bulozne epidermolize

PRIPREMA I GRAFIČKI DIZAJN:

Lara Gredičak, Matija Zmazek,
DEBRA društvo oboljelih od bulozne epidermolize,

LEKTURA: Itana Salopek

TISAK: DEBRA – djeca leptiri j.d.o.o

NAKLADA: 100 primjeraka

„Ovaj je dokument izrađen uz financijsku podršku Grada Zagreba. Sadržaj ovoga dokumenta u isključivoj je odgovornosti DEBRA, društva oboljelih od bulozne epidermolize i ni pod kojim se uvjetima ne može smatrati kao odraz stajališta Grada Zagreba.“

ZA DODATNE INFORMACIJE:

DEBRA, društvo oboljelih od
bulozne epidermolize,
Prilaz Gjure Deželića 30, Zagreb
mateja@debra-croatia.com
01/4555 200

UPUTE ZA ANESTEZIOLOGE ZA ANESTEZIOLOŠKO LIJEČENJE OBOLJELIH OD BULOZNE EPIDERMOLIZE

UVOD

Izrazom epidermolysis bullosa 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 (u nastavku EB) prvi je opisao Koebner 1886. godine (2). U podlozi je bolesti funkcionalni manjak strukturnih proteina dermo-epidermalne veze.

EPIDEMIOLOGIJA

EB pripada skupini nasljednih buloznih dermatosa (genodermatoza).

KLINIČKE MANIFESTACIJE

Kliničke manifestacije EB-a mogu biti kutane i ekstrakutane. Razlikujemo primarne i sekundarne kožne promjene. Primarne lezije uključuju erozije kojima su prethodili napeti mjehuri, većinom ispunjeni bistrim, bezbojnim eksudatom. Povremeno, plikovi mogu biti i hemoragični (npr. Ogana podtip EBS-a). 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, šarene pigmentacije i EB madeže. Sekundarne kožne promjene koje se vide u EB bolesnika su atrofija, ožiljci, pigmentacijske nepravilnosti, webbing i kontrakture. Karcinom je najozbiljnija komplikacija koja se pojavljuje u odrasloj dobi kod bolesnika s nasljednim EB-om.

EKSTRAKUTANE MANIFESTACIJE

Ekstrakutane promjene mogu biti:

1. **oftalmološke** (kornealni mjehuri i erozije, kornealni ožiljci, panus, konjunktivalni mjehuri i erozije, simblefaron, ektropion, opstrukcija lakrimalnog duktusa)

2. **otorinolarinološke** – uho, grlo, nos (ORL), uključuju gornji dišni put s mogućim, po život opasnim, ishodom (otok mekog tkiva, stvaranje vezikula i mjehura, traheolarinžalne strikture, ulceracije, zadebljanja i ožiljne promjene glasnica te promjene u usnoj šupljini). Na uključenost gornjeg dišnog puta upućuju sljedeći simptomi: promukli plač, dispneja, inspiratorni stridor.

3. **gastrointestinalne**, koje su najčešće ekstrakutane manifestacije EB bolesnika. Na sluznici se formiraju mjehuri i erozije, koji kod teških podtipova EB-a zarastaju ožiljno, s čestim razvojem stenoza i striktura. (8).

Opetovane ozljede uzrokovane gutanjem krute hrane često vode ponovnom stvaranju mjehura, ulceracija i u konačnici striktura i stenoza jednjaka. Stenoze jednjaka za posljedicu imaju otežano i bolno gutanje i hranjenje. Uključenost crijeva rezultira malapsorpcijom, hipoproteinozom, općom pothranjenošću.

4. **deformiteti kostiju i mišića (najuočljivija** promjena je pseudosindaktilija, koja se često naziva kukuljicom ili “rukavica samo s palcem”, zatim, osteopenija, osteoporoza). Mišićno-skeletne kontraktуре vidaju se na svim zglobovima, ne samo na udovima.

5. **kardiomiopatija (9)**. Karakteristično za dilatativnu kardiomiopatiju je kongestivna srčana greška.

6. **genitourinarne**. Poremećaj rada bubrega postepeno rezultira kroničnom renalnom insuficijencijom i potrebom za bubrežnom nadomjesnom terapijom.

LIJEČENJE

Cijeljenje rana je prevladavajući 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. Osim boli koja je značajna, trajna je opasnost septikemije. Njega rana, prevencija novih lezija, sprečavanje infekcije te nadomjesna i suportivna terapija, primarne su aktivnosti u brizi za EB bolesnika. Kompleksnost terapije ovisiti će o težini lezija. Optimalno zbrinjavanje EB bolesnika postiže se osnivanjem multidisciplinarnih timova, koji bi trebali uključivati sljedeće specijalnosti: dermatologe, pedijatre/interniste, kirurge, anesteziologe, genetičare, stomatologe, nutricioniste, psihologe, fizioterapeute, medicinske sestre.

Kirurško liječenje je simptomatsko.

Bule ili nastali mjehuri, koji su vodeći simptom ove grupe bolesti, cijele ostavljajući atrofične ožiljke. Široke ranjive površine na ekstenzornim stranama šaka i stopala 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 (10).

Bule, erozije i ulceracije mogu komplicirati hranjenje koje potom vodi obliteraciji ***gingivolabialnog sulkusa (11)***.

Lezije unutar mukozne membrane usta, ždrijela i jednjaka dovode do fiksacije jezika u dnu usne šupljine i ezofagealnih striktura i stenoz (12), koje klinički postaju manifestne u ranoj odrasloj dobi. Učestale ozljede koje zarastaju stvaranjem ožiljka mogu biti praćene leukoplakijom i u konačnici karcinomom (13). 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 (14).

Kirurškim liječenjem, kako je već navedeno, uklanjaju se postojeći simptomi (pseudosindaktilija, disfagija i nemogućnost gutanja) i poboljšava se kvaliteta života (funkcija šake), ali bez utjecaja na osnovnu bolest, što za posljedicu ima recidiv navedenih simptoma. Zbog svega navedenoga bolesnici periodično, više puta, budu podvrgnuti sličnoj ili istoj kirurškoj intervenciji (dilatacija ezofagusa, operacije sindaktilije, ekscizije tumora). Zbog malnutricija (nedovoljni kalorijski unos) i trajnog hipermetaboličkog stanja (kronično ozljeđivanje i cijeljenje), a s ciljem zadovoljavanja energetske potrebe, indicirano je postavljanje gastrostome (PEG ili kirurška gastrostoma). Opsežno propadanje zuba zahtijeva česte intervencije dentalne medicine.

ANESTEZIJA

Rizik je sveprisutan u medicini (15). 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 bolesnikova perioperacijskog rizika. U nizu mogućih i najčešće korištenih sustava za procjenu težine bolesti koristi se POSSUM (Physiological and Operative Severity Score for enUmeration of Mortality and Morbidity) koji su promovirao Copeland i suradnici (16, 17, 18, 19) te ASA (American Society of Anesthesiologists) (20) procjena fizikalnog statusa. Od Saklanda iz 1941. (20) te naknadnih izmjena (21) ASA klasifikacija godinama je najvažniji instrument procjene bolesnikova bazičnog zdravstvenog statusa. Procjena je deskriptivna i jednim dijelom ovisna o liječnikovu subjektivnom doživljaju bolesnikove spremnosti za zahvat.

Rizik koji je procijenjen na temelju bolesnikova fizikalnog statusa, dodatno povećava vrsta i ekstenzivnost operacijskog zahvata, znanje i iskustvo liječnika koji su uključeni u liječenje te hitnost zahvata.

EB bolesnici su klasificirani većinom kao ASA III. Prema Menkeu (22) poslijeoperacijski morbiditet za bolesnike ASA III statusa iznosi i do 30.4 %.

Kronični gubitak krvi preko lezija na koži, lezija sluznice usne šupljine, jednjaka i analnog kanala, kao i oskudan unos i slaba utilizacija unijetog željeza, imaju za posljedicu hipokromnu anemiju.

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 □-hemolitičkim streptokokom, nastaju zbog često poremećenog staničnog i humoralnog imuniteta (23).

Komplikacije koje su dijelom nespecifične, dijelom karakteristične za bolest i posljedica su djelovanja kirurga i anesteziologa (novonastale bule na koži i sluznicama, ozljede usana, zuba i usne šupljine, krvarenje), a koje su gotovo neizbježne, dodatno povećavaju bolesnikovu perioperacijsku ug roženost.

Prijeoperacijski pregled uključuje pregled postojeće dokumentacije, kao i informacije o postojanju gastroezofagealnog refluksa, mišićne distrofije, otežanog dišnog puta, renalne disfunkcije te kronične primjene kortikosteroida. Za elektivne kirurške zahvate potrebni laboratorijski

nalazi su: kompletna krvna slika (KKS), razina šećera u krvi (GUK), ureja, kreatinin, elektroliti K, Na, Cl, Ca, P, Mg, C reaktivni protein (CRP), a poželjno je da se odrede i totalni proteini (TP), albumini, protrombinsko vrijeme (PV), aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV). Za ekstenzivnije kirurške zahvate kod kojih postoji povećan rizik krvarenja, potrebno je odrediti krvnu grupu (KG) i Rh-faktor. Osim navedenih laboratorijskih pretraga zbog često pridruženih bolesti srca, uputno je uraditi EKG i UZV srca.

Multidisciplinarni pristup liječenju podrazumijeva i prijeoperacijske konzultacije s drugim specijalnostima uključenim u liječenje bolesnika.

Za hitne kirurške zahvate neophodan je samo minimum laboratorijskih krvnih pretraga.

Premedikacija, koja je sastavni dio svakog anesteziološkog postupka, kod EB bolesnika zahtijeva dodatni oprez. Razlozi su višestruki: peroralna primjena lijeka (benzodiazepina, antacida) kod EB bolesnika zbog otežanog gutanja odgađa vrijeme uvida u anesteziju zbog povećane opasnosti aspiracije. Intravenska primjena (iv) često nije moguća zbog straha bolesnika (većinom su to djeca) od dodatnog ozljeđivanja i boli prilikom postavljanja intravenske linije, transrektalni put se ne koristi (dodatne ozljede sluznice i mogućnost ožiljnog zarastanja). Transnazalnim pristupom moguća je primjena opioida, no zbog teško predvidljive resorpcije i koncentracije lijeka u plazmi rijetko se koristi.

Podržava se samostalno premještanje bolesnika s bolesničkog kreveta na operacijski stol. Lijekovi primijenjeni u premedikaciji utječu na mobilnost bolesnika čime se povećava vjerojatnost razvoja novih lezija. Povlačenje bolesnika po podlozi je kontraindicirano.

UVOD I ODRŽAVANJE ANESTEZIJE

Bolest, sama po sebi, nije limitirajući čimbenik u odabiru lijekova i anesteziološke tehnike (24). Izbor anesteziološke tehnike, koja može biti opća anestezija, analgosedacija, spinalna anestezija, epiduralna anestezija ili blokovi perifernih živaca (25), ovisi o vrsti kirurških zahvata koji se planiraju te o znanju i uvježbanosti anesteziologa. Iv pristup je otežan. Ultrazvučno postavljanje iv linije je metoda izbora. Kod postavljanja intravenske linije indicirana je površinska, ograničena anestezija kože eutetičkom mješavinom lokanih anestetika ili lidokainskim gelom. Mjesto

insercije treba osigurati neadhezivnim trakama na bazi silikona.

Opća anestezija može biti inhalacijska, iv ili kombinirana. Opća anestezija u cijelosti može biti vođena primjenom maske za lice ("na masku"), laringealne maske (LMA) ili i-gel maske ili bolesnik može biti intubiran. Odabir ovisi o nekoliko čimbenika: duljini trajanja planiranog zahvata, riziku razvoja perioperacijskih komplikacija (aspiracije, krvarenja, nemogućnost ventilacije, hipotenzija...) te znanju i uvježbanosti anesteziologa u primjeni tehnika za zbrinjavanje otežanog dišnog puta (videolaringoskopija, fiberoptička bronhoskopa intubacija – FOB intubacija). Zbog ograničenog otvaranja usta, ankiloglosije (ograničene pokretljivosti jezika), ograničene reklinacije i moguće stenoze traheje potrebno je predvidjeti i osigurati dodatnu opremu za zbrinjavanje otežanog dišnog puta. Lice se štiti vazelinskom kremom i/ili vazelinskom gazom kojom se oblaže i anesteziološka maska. Kod intubiranih bolesnika, položaj ETT treba osigurati neadhezivnom tehnikom. Bolest zahvaća većinom pločasti i prijelazni epitel, rijetko kubični epitel. Distalni dišni put (ispod glasnica) većinom nije zahvaćen te su intubacija i napuhnuti balon ETT sigurni i dodatno ne oštećuju dušnik. Kada je potrebna, endotrahealna intubacija (ET), FOB-tehnika intubacije kroz usta je izabrana metoda. Postavlja se pola broja do cijeli broj manja veličina ETT od pretpostavljene veličine za dob. Transnazalna intubacija izbjegava se zbog dodatnog ozljeđivanja sluznice nosa te posljedičnog stvaranja bula, erozija i ožiljaka. Supraglotično osiguranje dišnog puta (LMA, i-gel) je moguća, ali opsolentna metoda iz nekoliko razloga:

- a) otežano postavljanje zbog ograničenog otvaranja usta*
- b) dodatna redukcija već suženog radnog prostora što predstavlja problem kod operacije dilatacije ezofagusa ili popravaka zuba*
- c) većina općih anestezija su dugotrajne (dulje od 2 sata) što je relativna kontraindikacija za primjenu LMA i/ili i-gel maske.*

Ukoliko se ipak koristi, utoliko je preporuka postaviti za broj manju od veličine koju predviđamo korištenjem standardnih formula. Nedepolarizirajući mišićni relaksansi imaju ponekad produljeno djelovanje zbog hipoalbuminemije i oskudne mišićne mase.

Pažljiva aspiracija usta i orofarinksa prije ekstubacije prevenira stvaranje novih lezija i bula.

Iako se većina zahvata kod EB bolesnika izvodi u općoj anesteziji, moguće je prakticirati regionalnu anesteziju. Aksilarni blok je najčešće korištena

tehnika regionalne anestezije i koristi se za operacije u području lakta, podlaktice i šake. Lezije na koži na mjestu punkcije apsolutna su kontraindikacija za primjenu regionalne anestezije.

MONITORING

Tijekom zahvata koristi se standardni monitoring: SpO₂ (tkivna saturacija O₂ mjerena pulsним oksimetrom), neinvazivno mjerenje krvnog tlaka (NBP), elektrokardiogram (EKG), temperatura tijela i unos tekućine te parcijalni tlak ugljičnog dioksida u izdahnutoj smjesi (etCO₂) kod intubiranih bolesnika.

Dio tijela (prst, uho) preko kojeg se monitorira SpO₂ potrebno je zaštititi vazelinskom gazom.

Na ruku, ispod manžete tlakomjera, postavlja se vazelinska gaza. EKG elektrodama uklanjaju se ljepljivi dijelovi. Položaj elektroda osigurava se pamučnim zavojem, elastičnom mrežicom ili slaboprianjajućim sredstvima na bazi silikona (Mepilex, Mepitac).

Perioperacijski, oči se prekriju vlažnim gazama te se na taj način štite od isušivanja konjunktive i dodatne mehaničke traume.

Temperatura se mjeri lubrikantom obloženim termometrom u aksili. Izbjegava se transrektalno mjerenje zbog opasnosti ozljeđivanja i potencijalnog zarastanja ožiljkom.

Invazivno-arterijsko mjerenje tlaka (ABP) kao i centralni venski kateter i tlak (CVP) nisu kontraindicirani, ali su rijetko potrebni.

Za perioperacijsku prevenciju ozljeđa kože koriste se silikonski jastuci, a mjesto insercije iv puta treba osigurati poluprozirnim slaboprianjajućim kontaktnim slojem koji se koristi i u njezi rana.

Komplikacije

Nastanak novih mjehura, unatoč provedenim mjerama, gotovo je nemoguće izbjeći. Osim zbog bula, koje mogu životno ugroziti bolesnika (orofaringealne bule, bule epiglotisa), postavljanje i osiguranje iv linije otežano je i zbog brojnih lezija i ožiljaka na koži. Aspiracija želučanog sadržaja i krvarenje rijetko se vidaju.

POSILIJEOPERACIJSKI NADZOR I LIJEČENJE

Tijekom 24-satnog poslijeoperacijskog razdoblja potreban je pojačani nadzor vitalnih funkcija (SpO₂, NBP, temperatura), monitoring boli, vizualno-analogni skala VAS i CRIES (crying requires increased oxygen administration, increased vital signs, expression, sleeplessness) (24) za manju djecu, odnosno majčina VAS procjena boli djece i odraslih.

Primjerena analgezija osigurava mirno i bezbolno buđenje iz anestezije i smanjuje učestalost nastanka novih lezija. Koristi se multimodalni pristup uliječenju boli. (26) Bolesnici će trebati povećanu dozu opioda za adekvatnu analgeziju zbog razvijene tolerancije. U ranom poslijeoperacijskom periodu uobičajenu dnevnu dozu treba uzeti kao bazu na koju je potrebno dodati planiranu poslijeoperacijsku analgeziju. (27)

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.

Korištena 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. Schuilenga-Hut PH, Vlies P, Jonkman MF, Waanders E, Buys CH, Scheffer H. Mutation analysis of the entire keratin5 and 14 genes in patients with epidermolysis bullosa simplex and identification of novel mutations. *Hum Mutat*. 2003; 21:447.
4. 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.
5. Pavicic Ž, Kmet-Vizintin P, Kansky A, Dobric I. Occurrence of hereditary bullosa epidermolyses in Croatia. *Pediatr Dermatol.* 1990; 7:108-110.
 6. Fine JD, Johnson LB, Suchindran CM. The National Epidermolysis Bullosa Registry. *J Invest Dermatol.* 1994; 102:54S-56S.
 7. Fine JD. Rare disease registries—lessons learned from the National Epidermolysis Bullosa Registry. *J Rare Diseases.* 1996; 2:5-14.
 8. 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.
 9. Twobin JA. Pediatric myocardial disease. *Pediatr Clin North America.* 1999; 46:289-312.
 10. Holbrook KA. Extracutaneous epithelial involvement in inherited epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol.* 1988; 124:726-731.
 11. Tomlinson AA. Recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Anaesthesia.* 1983; 38: 485-491.
 12. Smith GB, Shribman AJ. Anaesthesia and sever skin disease. *Anaesthesia.* 1984; 39:443-455.
 13. Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG. *Textbook of dermatology*, 3rd ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1979.
 14. Iohom G, Lyons B. Anesthesia for children with epidermolysis bullosa: a review of 20 years' experience. *EJA.* 2001; 18:745-754.
 15. Bould MD, Hunter D, Haxby EJ. Clinical risk management in anaesthesia. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain.* 2006; 6:240-243.
 16. Copeland GP, Jones D, Walters M. POSSUM a scoring system for surgical audit. *Br J Surg.* 1991; 78:355-360.
 17. Jones HJS, Cossart L. Risk scoring in surgical patients. *Br J Surg.* 1996; 86:149-157.
 18. Klotz HP, Candinas D, Platz A, Horvath A, Dindo D, Schlumpf R, Largiadè F. Preoperative risk assessment in elective general surgery. *Br J Surg.* 1996; 83: 1788-1791.
 19. 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.
 20. Sakland M. Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology.* 1941; 2:281-284.
 21. Vacanti CJ, Van Houten RJ, Hil RC. A statistical analysis of the relationship of physical status to postoperative mortality in 68388 cases. *Anesth Analg.* 1970; 49:564-566.
 22. Menke H, John KD, Klein A, Lorenz W, Junginger Th. Präoperative Risikoeinschätzung mit der ASA-Klassifikation. *Chirurg.* 1992; 63:1029-1034.
 23. Ames WA, Mayou BJ. The anaesthetic management of epidermolysis bullosa. *Br J Anaest.* 1999; 82:746-751.
 24. Dicean R, Vas L, Shah T, Raghavendran S, Ponde V. Continuous axillary block for upper limb surgery in a patient with epidermolysis bullosa simplex. *Paediatr Anaesth* 2001; 11:603-606.)
 25. 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.
 26. Kehlet H, Dahl JB: The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in post-operative pain treatment. *Anesth Analg* 1993;77:1048-56.
 27. 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.



debra
HRVATSKA