



GODINA PRVA, BROJ 1, OKTOBAR 2021.

UDK 61

ISSN 2787-3323 (Štampano izd.)

ISSN 2787-3331 (Online)

<http://www.sldprokuplje.rs/amh>

Naučni časopis Regionalne Podružnice
Srpskog lekarskog društva u Prokuplju

АСТА MEDICA HAMMEUMI



Naučni časopis Regionalne Podružnice
Srpskog lekarskog društva u Prokuplju
Journal Of Medical Sciences Of Regional Section
Serbian Medical Association In Prokuplje



**Naučni časopis Regionalne Podružnice
Srpskog lekarskog društva u Prokuplju**

**Journal Of Medical Sciences Of Regional Section
Serbian Medical Association In Prokuplje**

GODINA PRVA, BROJ 1, OKTOBAR 2021.

ISSN 2787-3323 (Štampano izd.)

ISSN 2787-3331 (Online)

<http://www.sldprokuplje.rs/amh>



GODINA PRVA  **BROJ 1**  **OKTOBAR 2021. GODINE**



Naučni časopis Regionalne Podružnice
Srpskog lekarskog društva u Prokuplju
Journal Of Medical Sciences Of Regional Section
Serbian Medical Association In Prokuplje

Оснивач и издавач часописа **Подружница Српског лекарског друштва Прокупље**

Главни уредник

Проф. др Борис Ђинђић

Заменик главног уредника

Спец. др мед Срђан Мијатовић

ИЗДАВАЧКИ САВЕТ

Проф. др Ласло Пушкаш
Проф. др Милан Милосављевић
Проф. др Драган Милић
Проф. др Ненад Арсовић
Проф. др Слободан Антић
Проф. др Иван Игњатовић

Проф. др Иван Мицић
Проф. др Зоран Радојичић
Проф. др Игор Пантић
Проф. др Владмила Бојанић
Асс др сци мед. Томислав Пејчић
Прим Асс. др сци мед. Дарко Лакетић

УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР

Спец. др мед. Бојан Вучковић
Спец. др мед. Миловановић Јасна
Спец. др мед. Јулија Јовановић
Спец. др мед. Братислав Васиљевић
Спец. др мед. Иван Ђорђевић
Спец. др мед. Ивана Радовановић
Др мед. Јована Костадиновић
Спец. др мед. Небојша Чоловић
Спец. др мед. Даниела Ђорђевић Веселиновић

Спец. др мед. Марија Булатовић
Др мед. Петар Весовић
Спец. др мед. Андијана Ђоровић
Др мед. Јелена Марковић
Спец. др мед. Сузана Будић
Спец. др мед. Анита Вучковић
Спец. мр сци мед. Слађан Петровић
Спец. др мед. Весна Златковић
Др мед. Стеван Перовић

Лектор за енглески језик: Јасмина Милошевић

Лектор за српски језик: Ана Вишњић

Часопис излази два пута годишње, слободног је приступа и без наплаћивања

Категоризација часописа: **M53**

Контакт адреса: Часопис **Acta Medica Hammeumi**,

Подружница Српског лекарског друштва Прокупље,

ул. Ђирила и Методија 4, 18400 Прокупље

E-mail: office@sldprokuplje.rs

Интернет адреса: www.sldprokuplje.rs/amh

Телефон: 060 376 4528

Тираж: 500 примерака

Штампа: "Сору original", Блаце

УВОДНА РЕЧ

Пред нама је први број часописа Acta Medica Hammeumi.

И објава првог броја овог часописа долази у тренуцима када се гради нови, савремени објекат Здравственог Центра у Прокупљу, симболично, када ће здравство у Прокупљу доживети дуго очекивани напредак.

Овај часопис представља резултат дуге тежње лекара Топлице да своје огромно знање, искуство и вишедеценијски рад преточе у стручне и научне радове који ће се објављивати у часопису чије ће седиште бити управо у најзначајнијој установи на овом простору - новоформираном Здравственом Центру „Топлица“ у Прокупљу.

Идеја часописа је од оснивања била промоција научно-истраживачког рада лекара Топличког Округа и Јужне Србије. Надамо се да ће овај и наредни бројеви послужити да се створи континуитет и да овај часопис постане један препознатљиви симбол Здравственог Центра „Топлица“ у Прокупљу.

Даљи наши циљеви су побољшање квалитета радова који ће бити објављивани, подстицање доктора медицине који се до сада нису бавили научно истраживачким радом да се опробају у томе, али и повезивање и сарадња са другим часописима и улазак у референтне базе података.

Дугујемо велику захвалност свим колегама који су пријавом својих радова допринели стварању овог часописа, затим професорима Медицинског Факултета у Нишу и Београду који су издвојили времена за овај часопис, као и декану и управи Медицинског Факултета у Нишу на подршци овом часопису.

С` поштовањем

Прим. Асс. др сци мед. Дарко Лакетић, спец. урологије
Председник Подружнице Српског лекарског друштва Прокупље
у периоду од 2009. до 2014. године

САДРЖАЈ

- ИСТОРИЈАТ СЛД ПРОКУПЉЕ 1947-2021.** – 5. страна
Прим. спец. мр сци мед. Љиљана Обрадовић
Спец. др мед. Срђан Мијатовић
- ИМУНОХИСТОХЕМИЈСКИ ПРОФИЛ МЕЛАНОМА** – 13. страна
Др мед. Милена Перовић
Спец. др мед. Братислав Васиљевић
- ТЕРАПИЈСКИ ЗНАЧАЈ ДУЖИНЕ ЛЕЧЕЊА НЕКОМПЛИКОВАНИХ ИНФЕКЦИЈА ДОЊЕГ УРОТРАКТА У ОДНОСУ НА СТАРОСНУ СТРУКТУРУ БОЛЕСНИКА** – 18. страна
Спец. др мед. Весна Лакетић
- ПЕРИТОНЗИЛАРНИ АПСЦЕС КОД ДЕЦЕ** – 24. страна
Др мед. Марко Гајић
Проф. др Мила Бојановић
- УТИЦАЈ ХИРУРШКОГ ТРЕТМАНА НА КВАЛИТЕТ ЖИВОТА ПАЦИЈЕНТКИЊА СА РАКОМ ДОЈКЕ** – 31. страна
Др сци мед. Мирјана Маринковић
Др сци мед. Лидија Ђођевић
Спец. др мед. Миодраг Ђорђевић
Доц. др сци мед. Весна Караниколић
Спец. др мед. Топлица Бојић
- НЕОНАТАЛНА ХЕМОЛИЗНА АНЕМИЈА - КАСНА ХЕМОЛИТИЧКА БОЛЕСТ НОВООРОЂЕНЧЕТА ИЛИ АУТОИМУНА ХЕМОЛИЗНА АНЕМИЈА? ПРИКАЗ СЛУЧАЈА И ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ** – 39. страна
Др мед. Марија Стојиљковић
Спец. др мед. Небојша Димитријевић
Доц. др сци мед. Мирјана Миљковић
- ПРОПОЗИЦИЈЕ ЗА ПИСАЊЕ РАДОВА** – 45. страна

Историјат приредили

Прим. спец. мр сци мед. Љиљана Обрадовић

Спец. др мед. Срђан Мијатовић

ИСТОРИЈАТ ПОДРУЖНИЦЕ СРПСКОГ ЛЕКАРСКОГ ДРУШТВА ПРОКУПЉЕ 1947 - 2021

Подружница Српског лекарског друштва у Прокупљу основана је 08. јуна 1947. године, како се и наводи у монографији "Српско лекарско друштво 1872-2017", која је издата поводом 145 година од оснивања Српског лекарског друштва.

Подружница Српског лекарског друштва Прокупље окупља лекаре који су запослени у здравственим установама на територији целог Топличког округа односно у Граду Прокупљу и општинама Житорађи, Блацу и Куршумлији. До 1992. године и лекари Дома здравља из Меровине били део наше Подружнице. Поменуте године општина Меровина излази из Топличког округа и припаја се Граду Нишу.

Кроз преко 7 деценија свог трајања Српског лекарског друштва у Топличком крају је пролазило кроз многе тешкоће и искушења остајући верно својим изворним начелима и задацима и то неговању и унапређењу медицинске струке и науке ради заштите и унапређења народног здравља уз сарадњу са свим друштвеним актерима укљученим у остваривање обједињене здравствене политике.

Одувек је Подружница Српског лекарског друштва Прокупље била подржана великим ентузијазмом лекара, њених чланова и добром вољом руководства здравствених установа, локалне политичке заједнице, донаторима из привреде и фармацеутских сарадника. Сва средства којим располаже Српско лекарско друштво Прокупље су из скромне чланарине али су планирани циљеви увек остваривани на леп и достојанствен начин.

Српско лекарско друштво Прокупље данас баштини велику традицију својих предходника. Наследили смо Јунске сусрете лекаре Топлице и Лекарску славу Свети Врачи као манифестације са веома дугим периодом трајања.

Традиционални Јунски сусрету лекара Топлице у организацији Српског лекарског друштва Прокупље су 2021. године одржани по 59. пут у континуитету и тиме представљају здравствене састанке са најдужом традицијом континуираног одржавања у Србији.

Посебно смо поносни на чињеницу да је Подружница Српског лекарског друштва у Прокупљу била међу првим подружницама у Србији која је почетком 90-их година прошлог века обновила обележавање крсне славе.

Српско лекарско друштво Прокупље је 1994. године организовало прославу обележавања лекарске славе Светих Врача. Др Душанка Миленковић је била први колачар и домаћица славе. У међувремену, Свети Врачи су постали и више од славе, постали су тачка наше саборности и осећај припадности еснафу.

Након Другог светског рата, у току 1946. и 1947. године формирано је преко 30 подружница широм Србије а међу њима и Подружница у Прокупљу.

Руководство Српског лекарског друштва је успело да се после Другог светског рата наметне и да добије поверење од државног руководства да организује здравствени систем у Србији. У постизање тог циља Подружнице су предвиђене да буду носиоци тог посла и већ 1946. године донет је правилник о њиховом раду.

Задачи Подружница били су рад на стручном подизању чланства, истраживачки рад на терену, помоћ народним властима у бољој организацији здравствене службе, рад на здравственом просвећивању широких народних маса и рад на популарисању медицинске науке.

Основни задаци који су стављени пред Подружницу Српског лекарског друштва у Прокупљу су очигледно успешно и реализовани. Нажалост из тог периода немамо много писане документације па не можемо детаљније представити начин рада и функционисања Подружнице Српског лекарског друштва у Прокупљу на самом њеном почетку.

На основу доступних писаних годишњих извештаја који су достављани централни из Подружнице у Прокупљу представимо хронолошки рад Подружнице од оснивања.

Први писани трагови са детаљнијим описом састанака Подружнице Српског лекарског друштва Прокупље су од 17.12.1955. године. Тада је за председника Српског лекарског друштва у Прокупљу изабран Др Д. Николић.

Те године се врло активно ради на организацији и сарадњи са Подружницама у Нишу и Београду, епидемиолошкој ситуацији у срезу (ТБЦ, значај БСГ вакцинације и др) као и унапређењу терапије у гинекологији (хормонска терапија).

1956. године се ради на учлањењу лекара у Српског лекарског друштва, стручном уздизању лекара, сарадњи са друштвеним организацијама, народним властима и здравственом просвећивању народа у срезу Прокупље. Учлањено је 10 лекара од укупно 21 лекара, због презаузетости лекара на терену.

У новембру 1956. године одржан је састанак по типу консултација на припремљеном болничком материјалу са гостима из Београда, Проф. Др В.Стојановићем, Проф. Др Ј. Славковићем, Доц. др Д. Младеновићем и др А. Шевићем уз питања и општу дискусију.

1959. године подружница је имала 21. члана од укупно 33 лекара. Наводи се да су неучлањени лекари били чланови других подружница јер су повремено долазили на стаж.

17.04.1959. године одржан је састанак Српског лекарског друштва Прокупље са темом избор Суда части и дискусија о укидању приватне лекарске делатности. Поменута тема је подразумевала Прораду Закона о регулисању приватне лекарске делатности у заједници са представницима власти и Завода за социјално осигурање. Те године одржано је 11 стручних састанака из разних медицинских области по актуелним темама. Одржана су и предавања у Прокупљу, Куршумлији и Блацу о хигијени насеља, значају БСГ вакцинације. Изведене су добровољне акције бесплатних прегледа у селима Балајинцу и Жучу.

У току наредних година до 1966. године одвијао се активни здравствено просветни рад са приказивањем филмова, у виду курсева за здравствено просвећивање сеоске омладине, деце, курсева прве помоћи у виду разговора о здрављу. теме су биле туберкулоза, Вариола Вера - др Тодора Цветановић. Те године извршена је акција 800 стоматолошких прегледа и 200 екстракција зуба.

У годишњем извештају за ту годину стоји да су све ове акције биле подржане предусретљивом сарадњом друштвено политичке заједнице, Црвеног крста и свих здравствених радника Медицинског Центра из Прокупља.

1961. године Српско лекарско друштво Прокупље по први пут организује састанак лекара Југоисточне Србије на Малом Јастрепцу. Та локација је остала традиционална у организацији Сусрета лекара неких 20-ак година а затим се организација пребацује у Прокупље. Сами Сусрети лекара су мењали места одржавања, садржај, програм и трајање али су руководства Српског лекарског друштва Прокупље успели да одрже континуитет и традицију.

Једина година када Јунски сусрети лекара Топлице нису одржани је 1999. године због ратног стања и злочиначког бомбардовања наше земље. Тада је већина наших лекара била ангажована у одбрани земље и народа.

Назив ових традиционалних сусрета се временом усталио као Јунски сусрети лекара Топлице који су у свом трајању угостили велики број најеминентнијих стручњака из земље и иностранства.

20. јуна 1965. године одржани су Сусрети лекара са предавачима из Београда Проф. др В. Стојановић и др Ј. Мићић коме су присуствовали лекари из Ниша, Лесковца, Врања и Алексинца.

Поред бројних активности 1966. године Подружница Српског лекарског друштва у Прокупљу у сарадњи са широм друштвеном политичком заједницом у Прокупљу извршила је рестаурацију надгробног споменика др Алекса Савића, Откривању је присуствовао председник Српског лекарског друштва Проф. Др Србољуб Стојиљковић и Проф. др Јулка Поповић-Савић братаница Др Алексе

Савића као и сви представницих свих значајних установа и институција из Прокупља и Ниша.

Октобра 1967. године Скупштина општине Прокупље доделила је Подружници Српског лекарског друштва Прокупље Награду ослобођења града Прокупља. У октобру 1968. године награду Ослобођења града Прокупља добио је тадашњи председник Подружнице хирург др Васа Дражић.

У том период шездесетих и седамдесетих година запажа се добра сарадња са здравственим принципима Руске медицине: др О.Симић Организација и рад у Институту за гинекологију и акушерство у Лењинграду и организовано студијско путовање болницама у Бугарској од 25-29.09.1969. године.

1970. године одржан је стручни састанак 150 хирурга Србије са гостима из Хрватске. Састанку су допринела значајна имена као Проф. Др В. Стојановић, Проф. Др Бора Вујадиновић и др.

1971. године састанак стоматолога Југоисточне Србије одржан је у Куршумлијској Бањи.

1970. године први пут су подељене захвалнице за рад у Српског лекарског друштва. За јунски састанак 1974. године Подружница је добила филмове о актуелним темама из здравства од Амбасаде Француске.

1997. године тадашњи председник Др Радиша Перовић и сарадици из Председништва Подружнице Српског лекарског друштва Прокупље купују први компјутер са штампачем у Здравственом центру Прокупље.

1998. године званично је покренута иницијатива за издавање научног часописа чији би издавач била Подружница Српског лекарског друштва у Прокупљу.

2000. године тадашња председница Др Љиљана Обрадовић је организовала промоцију књиге "Хирургија" Проф. др Милана Вишњића и књиге "Дневник ратног хирурга" Прим. др Миодрага Лазића. Промоцију је својим предавањем о ратним повредима увећао и Проф. др Славиша Добричанин.

Руководство Подружнице Српског лекарског друштва у Прокупљу

Година	Председник	Секретар	Председништво Управни одбор	Број чланова
08.06.1947.	ОСНОВАНА ПОДРУЖНИЦА			
1955.	Др Д. Николић		Др М. Максимовић Др Т. Стевановић	10 од 21
1959.				21 од 33
1961.	Др М. Милановић	Др П. Џогановић		
1962.	Др Васа Дражић	Др Д. Дробњак		30
1964.	Др Васа Дражић	Др М. Стошковић	Др Ј. Баловић Др Д. Дробњак Др С. Васов Др М. Весковић	
1965.	Др Васа Дражић	Др М. Стошковић	Др М. Павловић Др Д. Дробњак Др Ј. Баловић Др Д. Мирковић Др В. Рајковић	52
1966.	Др Васа Дражић			59
			Др М. Данић	
1972.	Др Васа Дражић	Др Богосав Ђорђевић	Др Р. Шагрић	94
1981.	Др М. Ћирић	Др Р. Милићевић	Др Тодор Цветановић	112
1982.	Др Тодор Цветановић	Др С. Денић		104
1987.	Др С. Вукићевић	Др Радмила Трифунковић	Др М. Ратковић	
1991.-1994.	Др Драган Јовановић		Др Душанка Миленковић	
1994.-1996.	Др Душанка Миленковић	Др Јелена Баловић		
1996.-2000.	Др Радиша Перовић	Др Љиљана Обрадовић		
2000.-2005.	Др Љиљана Обрадовић	Др Снежана Јовановић	Др Љубисав Ђаловић Др Бојан Данић	
2005.-2009.	Др Радмила Живковић	Др Радмила Трифунковић		
2009.-2014.	Др Дарко Лакетић	Др Јагода Перовић	Др Србољуб Стошић Др Небојша Вукадиновић Др Драгица Марковић	
2014.-2019.	Др Јагода Перовић	Др Братислав Васиљевић		188
2019.-2021. и даље	Др Срђан Мијатовић	потпредседник Др Братислав Васиљевић секретар Др Јулија Јовановић	Др Јована Костадиновић Др Александар Цветановић Др Андријана Ђоровић	220

Задаци Подружнице од самог оснивања далеке 1947. године били су на стручном подизању чланства, истраживачки рад на терену, помоћ око што боље изградње здравственог система и рад на популарисању медицине и од њих се никад до данас није одустало.

Основни циљ на Јунским сусретима лекара Топлице, и свим осталим стручним састанцима у организацији Српског лекарског друштва Прокупље, је да предавачи али и остали учесници изнесу сопствене ставове као и да кроз конструктиван дијалог понуде одређена савремена и могућа решења и дају одређене научне и стручне препоруке за даљи развој наведене области у нашој средини.

Увидом у предавања која су презентована годинама уназад евидентни су актуелност тема и стручност предавача. У оквиру реализације наведених научних скупова, активно учешће су узимали поред лекара из Топлице и чланова СЛД Прокупље и универзитетски професори, еминентни стручњаци из земље и иностранства. Када се погледа списак предавача са стране, али и наших колега из Топлице, и теме које су биле на дневном реду састанака, то је импозантна листа професора, колега експерата у свом домену и пренетих искустава на лекаре у Топлици.

Некада није било конгреса (или не у овом броју, нити могућности да се оде на едукацију) па су стручни састанци Српског лекарског друштва Прокупље били својеврсни центри за едукацију лекара из Топличког краја а и шире околине.

Дискусије колега после презентација радова или предавања биле су и остале веома интересантне и корисне за све присутне. Ту су се укрштала стручна мишљења искусних и старијих колега које су млади лекари упијали и много из њих могли да науче. Кроз те састанке су сви научили да се поштује струка али и године искуства које имају старије колеге. Енергија младих и искуство старијих колега, рецепт је који годинама опстаје и траје и којим се у Српском лекарском друштву Прокупље поносимо.

Еминентним стручњацима који су свој развојни и професионални пут започели у Топлици част и задовољство је било да презентују своје стручне и научне публикације а међу њима су били Проф. др Војин Шуловић, Проф. др Милан Вишњић, Проф. др Славиша Добричанин, Проф. др Владмила Бојанић, Проф. др Томислав Јовановић, Проф. др Радоје Илић.

На Јунским сусретима лекара и осталим стручним састанцима, поштовале су се актуелне теме и чланство је увек било адекватно обавештавано. Након уведене обавезе лекара за прикупљања бодова потребних ради обнављања лиценце, чланство Српског лекарског друштва Прокупље је скоро увек било и испоштовано комплетним бодовима неопходним за обнављање лиценце.

И сада Подружница у Прокупљу прати актуелна збивања и служи за учење и пример одржавши годишње Сусрете лекара традиционално 2021. године 59. пут по реду у доба пандемије Короне у сали Дома Културе, са применом свих

противепидемијских мера, дајући значајан допринос у прикупљању бодова за лиценцу својим члановима.

Идеја о штампању часописа званично датира из 1998. године али до реализације није дошло. Веома смо поносни да је Подружница успела 2020. године да окупи тим и оформи научни часопис. Научни часопис Српског лекарског друштва Прокупље, који је пред вама, издаваће се под именом "ACTA MEDICA HAMMEUMI". У издавања научног часописа ушло се у завршне припреме 2021. године и први штампани примерак управо читате.

Свака епоха у једном народу има своје добротинитеље и патриоте, велике лекаре и хуманисте, драгоцене људе. Све ово заједно носио је у свом лику др Алекса Савић (1878.-1928.), хуманиста и човек топлог срца, који је задужио српску медицину али и оплеменио Топлицу коју је волео и којој је остао занавек веран. Српско лекарско друштво Прокупље покренуло је иницијативу да се уради фототипско издања књиге "Лекар у служби свог народа - Др Алекса Савић" коју је написао Новица Шаулић и која је изашла из штампе 1936. године. Новим штампаним издањем поменуте књиге желимо да упознамо све грађане Прокупља и Топличког краја са др Алексом Савићем који је много задужио у свим аспектима живота, како Прокупље тако и цео Топлички крај. Одрађена је припрема за фототипско издање и очекујемо ускоро промоцију поменуте књиге.

Обновили смо 2021. године доделу награда заслужним члановима Српског лекарског друштва Прокупље. Награде заслужним члановима Српског лекарског друштва Прокупље су додељиване од 70-их година прошлог века али се та пракса у међувремену изгубила. Формирана је 2020. године Комисија за доделу награда и признања у склопу Српског лекарског друштва Прокупље која је у складу са Правилником доносила одлуке о додели награда заслужним члановима. А заслужних чланова који су својим савесним лекарским радом и поштовањем етичких принципа стекли углед у стручној и општој јавности а својим таквим понашањем допринели и очувању угледа Српског лекарског друштва у Прокупљу имамо доста.

У складу са савременим токовима и ради бољег и лакшег информисања чланства покренут је 2021. године сајт Српског лекарског друштва Прокупље. На сајту СЛД Прокупље www.sldprokuplje.rs поред актуелних дешавања и тема, корисних линкова су и информације о историјату СЛД у Прокупљу, историјату здравства у Топлици и све о лику и делу др Алексе Савића. Сајт Српског лекарског друштва даје додатне могућности члановима Српског лекарског друштва Прокупље а савременим изгледом и лакшу доступност акредитованим стручним скуповима и тестовима за континуирану медицинску едукацију коју омогућавамо својим члановима сваке године.

Оно што морамо са поносом истаћи је да је договорено са руководством Опште болнице и Дома Здравља у Прокупљу, а уз велику подршку нашег бившег председника Српског лекарског друштва Прокупље др Дарка Лакетића да у склопу новог савременог Здравственог центра у Прокупљу Српско лекарско

друштво Прокупље добије своју канцеларију и простор за библиотеку коју ћемо опремити најбољом стручном литературом која ће бити доступна свим нашим члановима.

Сви чланови Српског лекарског друштва Прокупље су део поносне традиције дуге преко 7 деценија коју су започеле и стварале наше старије колеге а ми смо ту да то одржимо и наставимо на истом нивоу.

Данас поштујемо традицију, доследни смо начелима Подружнице од њеног оснивања и у сагласју са новим трендовима усавршавамо рад Друштва и наш светионик здравства Топлице - Српско лекарско друштво Прокупље и даље сија још јачим сјајем.

UDK: 616.5-006.8-076.5 616-097:57.083

IMUNOHISTOHEMIJSKI PROFIL MALIGNOG MELANOMA

Dr med. Milena Perović, Spec. dr med. Bratislav Vasiljević

Opšta bolnica "Dr Aleksa Savić", Prokuplje

Melanom poseduje širok spektar histoloških osobina kojima imitira epitelijalne, hematološke, neuralne i mezenhimalne tumore. Imunohistohemija predstavlja ultimativni mehanizam za razlikovanje i jasnu diferencijaciju melanoma od ovih tumora kao i za diferencijaciju malignih od benignih melanocitnih lezija. Nešto teži zadatak predstavlja potraga za markerom koji će, pored jasne dijagnoze dati i prognostičke informacije u pogledu preživljavanja, relapsa i drugih kliničkih entiteta vezanih za rast i razvoj ovih neoplazmi. Markeri diferencijacije melanocita, faktori proliferacije ćelija, imunomodulatorni markeri, signalni molekuli samo su delić istraživanja koji nam omogućuju kvalitetnije imunohistohemijsko ispitivanje. Uprkos težnji da se nađe idealan marker koji bi se koristio u dijagnozi, diferencijaciji i prognozi najčešće je, pak, kombinovanje više njih u upotpunjavanju imunohistohemijskog profila i mozaika ove bolesti. U velikoj grupi istraženih markera, S100 i dalje ostaje najsenzitivniji pokazatelj melanocitnih lezija, dok tirozinaza, HMB45, MART-1, Melan-A, MITF i mnogi drugi pokazuju zadovoljavajući stepen specifičnosti ali uz nedostatak osetljivosti. Ki67 nam omogućava distinkciju benignih i malignih melanocitnih lezija ali ni jedan ispitivani marker ne može se uzeti kao siguran u prognozi toka bolesti.

Ključne reči: Melanom, imunohistohemija, marker

IMMUNOHISTOCHEMICAL PROFILE OF MALIGNANT MELANOMA

Melanoma has a wide range of histological features that mimic epithelial, hematological, neural and mesenchymal tumors. Immunohistochemistry is the ultimate mechanism for distinguishing and clearly differentiating melanoma from these tumors as well as for differentiating malignant from benign melanocyte lesions. A somewhat more difficult task is the search for a marker that will, in addition to a clear diagnosis, also provide prognostic information regarding survival, relapse and other clinical entities related to the growth and development of these neoplasms. Melanocyte differentiation markers, cell proliferation factors, immunomodulatory markers, signaling molecules are just a part of the research that enables us to perform better immunohistochemical examination. Despite the tendency to find an ideal marker that would be used in the diagnosis, differentiation and prognosis, it is most common to combine several of them in completing the immunohistochemical profile and mosaic of this disease. In a large group of studied markers, S100 still remains the most sensitive indicator of melanocyte lesions, while tyrosinase, HMB45, MART-1, Melan-A, MITF and many others show a satisfactory degree of specificity but with a lack of sensitivity. Ki67 allows us to differentiate benign and malignant melanocyte lesions, but none of the examined markers can be taken as certain in the prognosis of the course of the disease.

Key words: Melanoma, immunohistochemistry, marker

Uvod

Melanom poseduje veliku moć mimikrije, velikog broja tumora uključujući pre svega limfome, neuroendokrine tumore, loše diferentovane karcinome, sarkome pa i tumore germinativnih ćelija (1). Ćelije melanoma obuhvataju širok spektar od epitelioidnih do *spindle* ćelija a po pitanju citoplazmatske morfologije mogu biti kao *clear cell*, balonirane, rabdoidne (1). U pogledu organizacije i grupisanja ćelija, takođe postoji veliki diverzitet koji uključuje: nodule, gnezda, vitla, trabekule, rozete, žlezdaste i papilarne formacije. Po tipu dalje diferencijacije od njih nastaju fibroblasne, miofibroblastne, rabdoidne, osteoidne, Švanove, kartilaginorne, ganglijske i glatkomišićne strukture i ćelije. Imunohistohe-mijska bojenja su široko rasprostranjena u što boljem i preciznijem diferentovanju melanoma upravo od tumora koje oni imitiraju (1). Zapravo je imunohistohemija glavno oruđe u razlikovanju mimikrije i pravog tumora pomenutih ćelija.

Markeri melanocitne diferencijacije

S100 predstavlja kiseli kalcijum-vezujući protein težine 21kDa čije je prisustvo prvo pronađeno u glialnim ćelijama. Nomenklatura ovog markera potiče od njegove solubilnosti u 100% rastvoru amonijum sulfata (2). Predstavlja često korišćeni marker melanoma a koristi se i za otkrivanje mioepitelioma (2). Kod melanoma, S100 je prisutan i u citoplazmi i u jedru a njegova senzitivnost varira između 97 i 100% (3). S druge strane, potrebno je naglasiti da je njegova specifičnost za melanocite ograničena jer se može naći u mioepitelnim ćelijama, adipocitima, hondrocitima, Langerhansovim ćelijama kao i u svim tumorskim formacijama koje sadrže i ove ćelije (4). Čak i *spindle* ćelije koje se mogu naći u dermalnim ožiljcima mogu ispoljiti S100 (10). Ovo može predstavljati dijagnostičku zamku u evaluaciji ponovnih ekscizija melanoma sa posebnim oprezom kod dezmodoplastičnih melanoma. Specifičnost ovog markera varira između 75 i 87 procenata (11). Ipak, u kombinaciji sa specifičnijim markerima se može koristiti u uspešnoj diferencijaciji melanoma od drugih lezija koje ispoljavaju S100.

HMB45 je citoplazmatski premelanozomalni glikoprotein (gp100) visoke specifičnosti za melanom (8). Njegova senzitivnost nije na nivou S100 markera ali je potentniji u pogledu specifičnosti (3). U melanocitnim lezijama HMB45 se ispoljava u citoplazmi (6). Senzitivnost je na nivou od 69 do 93% dok je maksimalna ekspresija u primarnim uzorcima melanoma a manja u metastazama gde varira od 58 do 83% (11). Postoji rasprava o tome da li je ovaj marker manje

senzitivan za amelanotične melanome (5). *Wick et al.* su utvrdili njegovu visoku specifičnost za melanom ali i njegovo odsustvo kod nemelanocitnih tumora (11). Ipak utvrđeno je njegova ekspresija kod angiomiolipoma, *clear cell* sarkoma tetiva i aponeuroza, nekih ovarijalnih tumora, karcinoma dojki, kao i kod karcinoma bubrega sa specifičnom genetskom translokacijom (8). S druge strane, ovi tumori su morfološki veoma različiti od melanoma te je i pored ekspresije ovog markera njih lako diferentovati. Kao i kod prethodno opisanog markera S100, tako se i HMB45 veoma često koristi u diferencijaciji zajedno sa ispitivanjem drugih markera.

Melanoma antigen prepoznat od strane T ćelija-1 (**MART-1**) i **Melan A** predstavljaju isti naziv za citoplazmatski protein melanozomalne diferencijacije prepoznat od strane T ćelija (3). Postoje dva klona ovog antitela I to: **M2-7C10** koji se najčešće označava kao MART1 i **A103** koji se označava kao Melan-a. Iako postoji skoro 100% korelacije između ova dva klona u imunohisto-hemijskoj determinaciji melanoma treba napomenuti da A103 takođe markira i adrenalne kortikalne tumore kao i gonadalne steroidne neoplazme, dok se pomenuti M2-7C10 ne može naći u njima (7).

Ovi markeri imaju 75-92% senzitivnosti dok im je specifičnost za melanom 95-100%. Rezultatima se mogu poistovetiti sa prethodno opisanim HMB45 (16). Slično im je bojenje i u primarnim i sekundarnim melanomima u smislu opadanja ekspresije od primarnog tumora ka metastatskim lezijama. S druge strane ova antitela pokazuju jasnije bojenje u dermalnim komponentama melanoma te se njima lakše mogu diferentovati metastatski melanomi (8).

Tirozinaza predstavlja enzim koji hidrolizuje tirozin u prvom koraku sinteze melanina (3). Kod melanoma, tirozinaza se može detektovati kao jasno bojeno fino granulirano područje citoplazme (14). Pozitivno bojenje je jako i difuzno kroz citoplazmu. Senzitivnost tirozinaze je nešto iznad HMB45 i iznosi 84 do 94% (14). Senzitivnost opada napredovanjem kliničkog stadijuma i naravno u metastatskim lezijama. S druge strane, specifičnost tirozinaze je 97-100% (6). Ona se takođe može retko naći u pojedinim angiomiolipomima i *clear cell* sarkomima ometača tetiva (14).

Transkripcioni faktor specifičan za mikroftalmiju (MITF) predstavlja transkripcioni protein potreban za razvoj melanocita za vreme enbriogeneze (3). Boji se u jedru i zato se lakše može interpretirati obzirom da se veliki broj imunohistohemijskih markera boje u citoplazmi i povremeno ih je teško identifikovati obzirom na postojanje pigmenta citoplazme (3). Senzitivnost za melanom je od 81 do 100% a karakteristično

je njegovo prisustvo u S100 negativnim melanomima. S druge strane, specifičnost koja je na početku izveštavana u maksimalnom procentu od 100%, u novijim studijama je pala na 88% pa čak i niže za *spindle cell* neoplazme. Lažno pozitivni rezultati se mogu javiti u raznim neoplazmama uključujući limfoidne tumore, neke tumore dojke i tumore bubrežnih ćelija. Karakteristika mu je da je kao i ostali melanocitni markeri pozitivan u angiomiolipomima. Težinu u interpretaciji uvećava mogućnost da MITF bojenje može biti pronađeno u histiocitima, limfocitima, *Schwannovim* ćelijama i glatko mišićnim ćelijama. Zbog toga, njegovo prisustvo u jedru nam koristi u kombinaciji sa drugim markerima.

NKI C3 predstavlja antitelo na 25-110 kDa glikoprotein lociran na unutrašnjoj membrani citoplazmatskih vezikula u melanocitima. Ovo imuno-histohemijsko bojenje se najviše koristilo 80ih godina prošlog veka, dok je sada manje popularno usled prisustva praktičnijih reagenasa (14). Njegova senzitivnost od 86-100% iako veoma impozantna nije dovoljna da nadomesti slabu specifičnost usled ekspresije u mnogim neoplastičnim procesima: medularnih karcinoma tiroidee, tumora dojke, prostate, *clear cell*, kolo-rektalnih i ovarijalnih karcinoma kao i limfoma (16). Takođe, boji histiocite, dendritične ćelije, mastocite, ćelije pankreasa i prostate. Slaba specifičnost i visoka cena su ga udaljile od kliničke prakse.

Noviji marker

Multipli mijelom-1 (MUM-1) predstavlja protein bitan u regulaciji genske ekspresije citokinskog odgovora (16). Njegova potentnost se posebno ogleda u dijagnozi melanoma kada su kao patologija isključene limfoidne i lezije plazma ćelija. *Sundram* je otkrio pozitivno nuklearno bojenje kod 33 od 36 melanoma a od 944 ispitivanih neoplazmi samo su se melanomi i hematološke lezije pozitivno bojili (16).

Melanokortin-1 je receptor alfa melanocitnog stimulirajućeg hormona prisutnog na melanocitima i pojedinim keratocitima i monocitima. *Salazar* je prikazao 100% specifičnosti na 26 od 26 melanoma u svojoj studiji. Ipak njegova ekspresija, iako slabija pronađena je kod cerebelarnih neurona, hepatocita, renalnih tubula kao i kod ćelija medule nadbubrega, mukoze apendiksa, u miokardu i miometriju (16).

SM5-1 predstavlja mononuklearno antitelo razvijeno od miševa imuniziranih melanomskom ćelijskom linijom SMMU. *Trefzer* je prikazao pozitivnu interakciju sa 98% od ukupno 401 testiranih melanoma i negativnu reakciju na 84 nemelanomske lezije. Ipak, postoji i pozitivno bojenje na dendritične ćelije, miofibroblaste,

ćelije bubrežnih tubula, plazma ćelije, sekretorni epitel tiroidee, larinksa i prostate.¹²

TRP-1 i TRP-2 predstavljaju nešto novija antitela na tirozinazu i njihova ekspresija u melanomima se istražuje.

Markeri tumorske proliferacije

Ispitivanje tumorske proliferacije u genezi melanoma, danas predstavlja pozeban izazov. U kliničkoj praksi su veoma važni: diferencijacija benignih nevusa od malignih melanoma kao i klinička prognoza pacijenata sa malignim melanomom (16).

Najčešće korišćeni marker proliferacije je Ki-67, nuklearni antigen. Njegovo prisustvo kod benignih nevusa je manje od 5%. Pozitivno bojenje kod malignih melanoma prisutno je od 13-30% dok kod nekih individualnih slučajeva čak i do 100%. Kao prognostički marker, dao je mešovita iskustva. Neke studije pokazuju pozitivnu korelaciju sa povećanim metastatskim potencijalom i mortalitetom samo kod "debelih" melanoma (17). Mnoge studije su, pak, pokazale vezu između stepena recidiva i povećane ekspresije Ki-67. S druge strane, postoje studije koje opovrgavaju vezu između Breslow indeksa i intenziteta bojenja Ki-67.

Nuklearni proliferativni ćelijski antigen (PCNA) je kofaktor DNK polimeraze. Postoji povećana ekspresija ovog markera u malignim melanomima u odnosu na benigne nevuse. *Niezabitowski et al.* su pokazali da on predstavlja nezavistan faktor prognoze povećanog mortaliteta i smanjenog preživljavanja bez bolesti (17).

Ciklini

Predstavljaju proteine koji se sastoje od približno 100 aminokiselina. Oni vezuju i aktiviraju ciklin zavisne kinaze prouzrokujući ćelijsku progresiju kroz različite faze njenog ciklusa. Ciklin A je retko ispoljen kod benignih nevusa ali je njegovo prisustvo uočeno u 42-99% melanoma. U pogledu *disease free* preživljavanja postoji reciprocitet u korelaciji ekspresije ciklina A i *disease free* preživljavanja kod superficijalnih ali ne i nodularnih melanoma (18). Ciklin B se takođe veoma retko ispoljava kod benignih nevusa dok se kod melanoma može naći u više od polovine (50%). Prognostički potencijal ciklina B je za sada još uvek u istraživanju. Ciklini D1 i D3 su retki kod benignih nevusa a često ispoljavani kod melanoma. Ciklin D1 nema prognostički značaj dok D3 ekspresija predviđa rani relaps bolesti i skraćeno preživljavanje kod superficijalnih melanoma ali ne i nodularnih melanoma. Ciklin E ima inverznu korelaciju u ekspresiji i preživljavanju (18).

Ki-67 predstavlja najpotentniji (po broju podataka) marker u diferencijaciji benignih ne-

vusa i melanoma. Ono što je bitno napomenuti da ni jedan marker ponaosob nema dovoljno "moći" u samostalnom odlučivanju toka bolesti u smislu prognoze, kliničkog toka i smera kretanja ćelijske proliferacije.

Imunomodulatorni marker

Sve je više interesovanja u imunohisto-
loškim istraživanjima ovih markera. Studije HLA
Class I i Class II markera su pokazale visoku
ekspresiju bojenja u melanomima u odnosu na
nevuse dok je mali broj studija pokazao pove-
zanost smanjene ekspresije ovih markera kod
melanoma sa smanjenim preživljavanjem (19).
Paradoksalno, *Erricsson* erikson prikazuje da
horoidalni melanomi sa smanjenom ekspresijom
HLA klase I i II imaju veće preživljavanje. CD40,
CD26 takođe pokazuju moć diferencijacije
benignih nevusa i melanoma ali bez značaja u

prognozi. FAS I FAS-ligand nisu uspeali da se
nametnu kao pouzdani u prognozi. Čak i Kancer-
testis antigeni imaju svoj stepen specifičnosti
kada se koriste kombinovano međutim bez signi-
fikantne prognostičke moći.

Zaključak

Najčešće korišćeni markeri u današnjij
kliničkoj praksi su diferentujući. Najčešće uspe-
šan u dijagnostici je i najsenzitivniji S100 uz neki
od uskospecifičnih kao što su Melan-a, tirozinaza
ili HMB45. *Spindle cell* melanoma i dezmo-
plastične lezije se boje samo sa S100. Ki-67 se
najčešće koristi u diferencijaciji benignih nevusa i
melanoma. Potrebno je naglasiti i njegovu pomoć
u prognozi.

Imunoregulatorni, proliferativni ili signalni
markeri nisu pokazali svoju dijagnostičku ili pak
prognostičku vrednost.

Literatura

1. Banerjee SS, Harris M. Morphological and immunophenotypic variations in malignant melanoma. *Histopathology* 2000; 36: 387.
2. Schmitt FC, Bacchi CE. S-100 protein: is it useful as a tumour marker in diagnostic immunocytochemistry? *Histopathology* 1989; 15:281.
3. Dabbs DJ. *Diagnostic immunohistochemistry*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2002.
4. Cochran AJ, Wen DR. S-100 protein as a marker for melanocytic and other tumours. *Pathology* 1985;17:340.
5. Sujatha SEF, Johnson S, Bate J. Immunohistochemical analysis of cutaneous malignant melanoma: comparison of S-100 protein, HMB-45 monoclonal antibody and NKI/C3 monoclonal antibody. *Pathology* 1994;26:16.
6. Bishop PW, Menasce LP, Yates AJ, Win NA, Banerjee SS. An immunophenotypic survey of malignant melanomas. *Histopathology* 1993; 23:159.
7. Kaufmann O, Koch S, Burghardt J, Audring H, Dietel M. Tyrosinase, Melan-A, and KBA62 as markers for the immunohistochemical identification of metastatic amelanotic melanomas on paraffin sections. *Mod Pathol* 1998;11:740.
8. McKee PH, Calonje E, Granter SR. *Pathology of the skin with clinical correlations*, 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2005.
9. Frisman DM. *Immunohistochemistry Literature Database Query System*. <http://www.immunoquery.com>, July15,2005.
10. Chorny JA, Barr RJ. S100-positive spindle cells in scars: a diagnostic pitfall in the re-excision of desmoplastic melanoma. *Am J Dermatopathol* 2002;24:309.
11. Ordonez NG, Xiaolong J, Hickey RC. Comparison of HMB-45 monoclonal antibody and S-100 protein in the immunohistochemical diagnosis of melanoma. *Am J Clin Pathol* 1988; 90:385.
12. Trefzer U, Rietz N, Chen Y, et al. SM5-1: a new monoclonal antibody which is highly sensitive and specific for melanocytic lesions. *Arch Dermatol Res* 2000;292:583.
13. Wick MR, Swanson PE, Rocamora A. Recognition of malignant melanoma by monoclonal antibody HMB-45. An immunohistochemical study of 200 paraffin-embedded cutaneous tumors. *J Cutan Pathol* 1988;15:201.
14. Orchard GE. Comparison of immunohistochemical labeling of melanocyte differentiation antibodies melan-A, tyrosinase and HMB45 with NKIC3 and S100 protein in the evaluation of benign naevi and malignant melanoma. *Histochem J* 2000;32:475.
15. Clarkson KS, Sturdge IC, Molyneux AJ. The usefulness of tyrosinase in the immunohistochemical assessment of mela
16. de Wit NJW, van Muijen GNP, Ruiter DJ. Immunohistochemistry in melanocytic proliferative lesions. *Histopathology* 2004;44:517.
17. Kanik AB, Yaar M, Bhawan J. p75 nerve growth factor receptor staining helps identify desmoplastic and neurotropic melanoma. *J Cutan Pathol* 1996;23:205
18. Florenes VA, Maelandsmo GM, Faye R, Nesland JM, Holm R. Cyclin A expression in superficial spreading malignant melanomas correlates with clinical outcome. *J Pathol* 2001; 195:530
19. Kageshita T, Hirai S, Ono T, Hicklin DJ, Ferrone S. Downregulation of HLA class I antigen-processing molecules in malignant melanoma: association with disease progression. *Am J Pathol* 1999;154:745.

UDK: 616.62-002-085

TERAPIJSKI ZNAČAJ DUŽINE LEČENJA NEKOMPLIKOVANIH INFEKCIJA DONJEG UROTRAKTA U ODNOSU NA STAROSNU STRUKTURU BOLESNIKA

Spec. dr med. Vesna Laketić

Zavod za zdravstvenu zaštitu studenata, Beograd

U radu je ispitivan značaj dužine antibiotske terapije u lečenju nekomplikovanih infekcija donjeg urinarnog trakta u odnosu na starosnu strukturu bolesnika. Ispitivano je 80 bolesnika sa infekcijom donjeg urotrakta. Bolesnici su podeljeni na dve grupe u odnosu na dužinu terapije i godine starosti. Njih 40 je bilo prosečne starosti 51 godinu dok je njih 40 bilo prosečne starosti 67 godine. Pre i nakon terapije bolesnici su podvrgnuti sledećim ispitivanjima: klinički pregled, urin (opšti nalaz), krvna slika, sedimentacija, urea, kreatinin, urinokultura, EHO urotrakta. Ne postoji statistički značajna razlika u broju bolesnika sa infekcijom donjeg urotrakta nakon 1, 3 i 7 dana terapije antibiotikom. Najčešći uzročnik infekcije donjeg urotrakta je bila Escherichia coli. Ne postoji statistički značajna razlika u broju bolesnika sa infekcijom donjeg urotrakta nakon terapije u odnosu na godine. Efekat antibiotika bio je identičan bez obzira na dužinu lečenja antibiotikom. Takođe, nema razlike u efektima antibiotika bez obzira na starost bolesnika.

Ključne reči: infekcija, donji urotrakt, antibiotik

THERAPEUTIC SIGNIFICANCE OF THE LENGTH OF TREATMENT OF UNCOMPLICATED LOWER UROTRACT INFECTIONS IN RELATION TO THE AGE STRUCTURE OF THE PATIENT

Melanoma has a wide range of histological features that mimic epithelial, hematological, neural and mesenchymal tumors. Immunohistochemistry is the ultimate mechanism for distinguishing and clearly differentiating melanoma from these tumors as well as for differentiating malignant from benign melanocyte lesions. A somewhat more difficult task is the search for a marker that will, in addition to a clear diagnosis, also provide prognostic information regarding survival, relapse and other clinical entities related to the growth and development of these neoplasms. Melanocyte differentiation markers, cell proliferation factors, immunomodulatory markers, signaling molecules are just a part of the research that enables us to perform better immunohistochemical examination. Despite the tendency to find an ideal marker that would be used in the diagnosis, differentiation and prognosis, it is most common to combine several of them in completing the immunohistochemical profile and mosaic of this disease. In a large group of studied markers, S100 still remains the most sensitive indicator of melanocyte lesions, while tyrosinase, HMB45, MART-1, Melan-A, MITF and many others show a satisfactory degree of specificity but with a lack of sensitivity. Ki67 allows us to differentiate benign and malignant melanocyte lesions, but none of the examined markers can be taken as certain in the prognosis of the course of the disease.

Key words: Melanoma, immunohistochemistry, marker

Uvod

Najčešći uzročnik infekcija urinarnog trakta je *Escherichia coli*. U debelom crevu čoveka izolovano je preko 700 sojeva *Escherichia coli* od kojih je svega 10-ak u stanju da izazove upalu mokraćnih puteva. Kod svake osobe normalno se na 3 meseca menja dominantan soj *E. coli* u crevima, pri čemu je dokazano da se sa promenom soja u crevima menja i dominantan soj bakterije na koži perineuma. Do upale bešike može doći samo kada se na perineumu nalazi uropatogena *E. coli*, odakle vrši invaziju urotakta (1).

Escherichia coli ima posebnu vrstu pila (p-fimbrije) kojima se vezuje za sluznicu mokraćnih puteva. U eksperimentima *in vitro* veoma često kod pacijentkinja sa recidivnim UTI postoji značajno povećano vezivanje *E.coli* pilima za urotel (2). Takođe, dokazano je da se *E.coli* razmnožava isključivo na sluznici (debelog creva ili mokraćnih puteva). Pretpostavlja se da kod pacijentkinja sa recidivnim UTI postoji pojačano vezivanje *Escherichie coli* kako za urotel, tako i za sluznicu debelog creva, te se na taj način forsirano održava uropatogena *Escherichia coli* kao dominantan soj tokom više meseci ili godina (3).

U savremenoj kliničkoj praksi postoje mnogobrojne dileme oko dužine antibiotske terapije kod infekcija donjeg urotakta (4). U ranijem periodu je standardan način lečenja bio 7 do 10 dana antibiotske terapije, dok se danas jednodnevna i terapija u trajanju od tri dana kod većine autora smatra ravnopravnim načinom lečenja u odnosu sa sedmodnevnom terapijom (5). Osim toga postoje mnogobrojne dileme vezane za efikasnost antibiotika u starosti kao i permanentni problem rezistencije bakterija na antibiotike (6).

Cilj studije

Cilj je bio da se ispita značaj dužine antibiotske terapije u lečenju nekomplikovanih infekcija donjeg urinarnog trakta. Takođe cilj je bio da se ispita efikasnost antibiotika u lečenju nekomplikovanih infekcija donjeg urinarnog trakta u odnosu na starosnu strukturu bolesnika.

Materijal i metode

Ispitivana je efikasnost antibiotika kod 81 bolesnika obolelih od infekcije donjeg urotakta u Službi Opšte medicine Doma Zdravlja i na Urološkom odeljenju u Prokuplju. Ovim istraživanjem je obuhvaćen period od početka bolesti do 15. dana od početka bolesti. Prosečna starost bolesnika bila je 61 godinu. Bolesnici su podeljeni u tri grupe od po 27 bolesnika u odnosu na dužinu terapije (prva grupa 3 dana i druga grupa 7 dana

terapije). Takođe, bolesnici su podeljeni u dve grupe bolesnika u odnosu na starost. Prosečna starost bila je 51 godina u prvoj grupi koja je brojala 40 ispitanika i 67 godine u drugoj grupi koja je brojala 41 ispitanika.

Dat je savet za adekvatni higijensko-dijetski režim ishrane, jer resorpcija leka zavisi i od tog parametra.

Za statističku procenu ciljeva istraživanja korišćen je Willcoxon-ov test. Bolesnici su obrađivani na sledeći način: kliničkim pregledom, opštim nalazom urina, analizom krvne slike, sedimentacije, uree, kreatinina, urinokulture srednjeg mlaza urina, EHO-om urotakta. U cilju isključenja komplikovanih infekcija urotakta kod 9 (devet) bolesnika urađen je Rtg urotakta a kod 3 (tri) je urađena intravenska urografija. Nalaz pozitivne urinokulture i klinički i laboratorijski znakovi infekcije donjeg urotakta bili su signifikantni. Ispitivanje je obavljano na početku bolesti i 3-5 dana nakon prestanka terapije.

Korišćeni su različiti antibiotici u zavisnosti od nalaza urinokulture. Terapija je trajala 1-7 dana.

Rezultati

Na Grafikonu 1. su prikazani uzročnici infekcije donjeg urotakta pre terapije antibiotikom u odnosu na godine bolesnika. U grupi od 40 bolesnika sa prosečnom 51-om godinom kod 22 bolesnika infekcija donjeg urotakta uzrokovana je *Escherichiom coli*, kod 5(pet) *Pseudomonas-om*, kod 5 (pet) *Proteus-om*, kod 2 (dva) *Enterobacter-om* i kod 6 (šest) bolesnika ostalim uzročnicima. Kod grupe od 41 bolesnika sa prosekom 67 godina, kod 32 (trideset i dva) bolesnika infekciju donjeg urotakta uzrokovala je *Escherichia coli*, kod 5 (pet) bolesnika *Pseudomonas*, *Enterobacter* kod 2 (dva), kod jednog *Proteus* i drugi uzročnik.

Na Grafikonu 2. su prikazani uzročnici infekcije donjeg urotakta nakon terapije antibiotikom u odnosu na starosnu strukturu bolesnika. Kod grupe prosečne starosti 41 godinu, od 3 (tri) bolesnika koji su nakon terapije imali infekciju donjeg urotakta, kod jednog je uzročnik infekcije bila *Escherichia coli* dok je u jednom slučaju je to bio *Pseudomonas* i ostali uzročnik.

Kod grupe prosečne starosti 69 godina, od 5 (pet) bolesnika koji su nakon terapije imali infekciju donjeg urotakta, kod tri je uzročnik infekcije bila *Escherichia coli*, kod jednog *Pseudomonas*, dok je kod jednog bolesnika uzročnik *Enterobacter*.

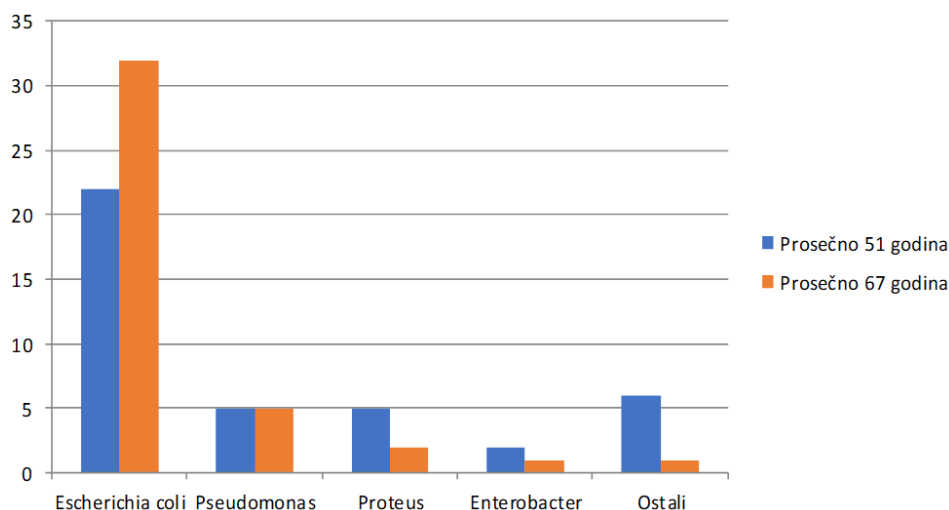
Kliničke simptome infekcije urotakta nakon terapije antibiotikom imali su svi bolesnici sa nalazom u urinu. Na osnovu statističke analize utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u broju bolesnika sa infekcijom donjeg

urotrakta kod grupe sa prosekom godina 51 nakon terapije antibiotikom u odnosu na grupu sa prosečnih 67 godina ($p < 0,001$).

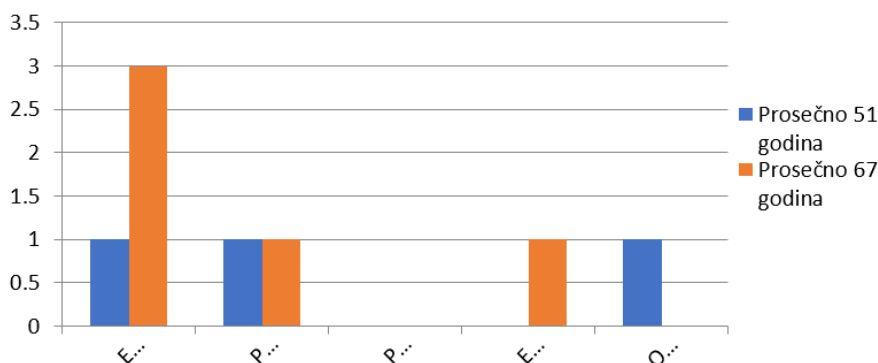
Na Grafikonu 3. prikazani su bolesnici sa infekcijom urina nakon jednog, tri i sedam dana terapije. Nakon jednodnevne terapije antibiotikom broj bolesnika sa urinarnom infekcijom bio je 5 (12,5%). I od tog broja, kod jednog bolesnika broj izolovanih klica se kretao u rasponu do 1000/ml urina, kod dva u rasponu od 1000 do 100000/ml urina, dok je kod dva bolesnika broj izolovanih klica bio preko 100000/ml urina. Nakon terapije antibiotikom, koja je trajala tri dana, broj bolesnika sa infekcijom bio je 5 (12,5%). Od tog broja, kod dva bolesnika broj

izolovanih klica se kretao u rasponu do 1 000/ml urina, kod jednog u rasponu 1000-100000/ml urina, dok je kod dva bolesnika broj izolovanih klica bio preko 100000/ml urina. Nakon sedmodnevne terapije antibiotikom broj bolesnika sa infekcijom je bio 4 (10%). Od tog broja, kod jednog bolesnika broj izolovanih klica kretao se u rasponu do 1000/ml urina i u rasponu od 1000 do 100000/ml urina, dok je kod dva broj izolovanih klica bio preko 100000/ml urina.

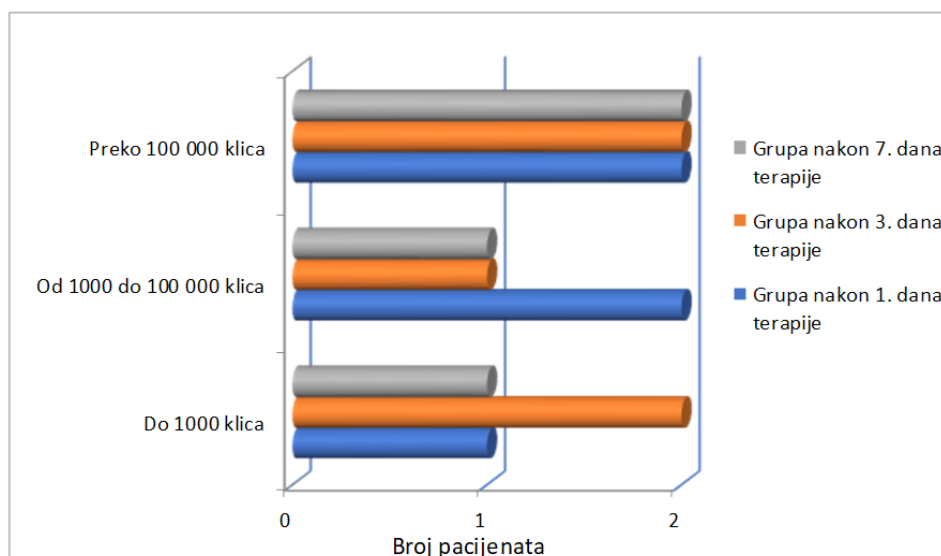
Na osnovu statističke analize utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika u broju bolesnika sa infekcijom donjeg urotrakta nakon 1, 3 i 7 dana terapije antibiotikom ($p < 0,001$).



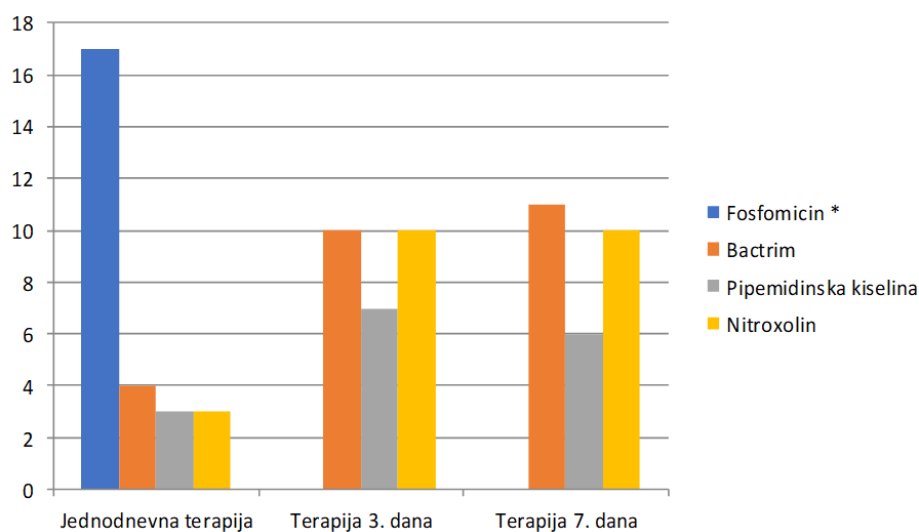
Grafikon 1. Uzročnici urinarne infekcije kod bolesnika pre antibiotske terapije



Grafikon 2. Uzročnici urinarne infekcije kod bolesnika nakon antibiotske terapije



Grafikon 3. Bolesnici sa infekcijom urina nakon jednog, tri i sedam dana terapije antibiotikom



*Dozira se jednokratno

Grafikon 4. Antibiotici koji su se najčešće koristili u jednodnevnoj, trodnevnoj i sedmodnevnoj terapiji

Na Grafikonu 4. su prikazani antibiotici koji su se najčešće koristili u terapiji nekomplikovanih infekcija donjeg urotrakta u odnosu na dužinu trajanja terapije.

Diskusija

Razlika u efikasnosti između jednodnevne, trodnevne i sedmodnevne terapije nije statistički značajna. Razlog u gotovo identičnim rezultatima

je u tome što se sterilizacija urina postiže već nakon prvog dana terapije te nema bitne razlike u dužini terapije od jednog, tri i sedam dana (7). Međutim, neki autori smatraju da je kod osoba ženskog pola potrebna nešto duža antibiotska profilaksa nakon terapije (8).

Najčešći uzročnik bila je *Escherichia coli* (9). Analizom rezistencije bakterija na antibiotik dolazi se do rezultata da se samo kod 8/80 (10%) izolata javlja rezistencija. Relativno nizak stepen

rezistencije se tumači time što smo dozirali antibiotike u skladu sa nalazom urinokulture a upravo visoka rezistencija nastaje uglavnom kao rezultat nekritične primene antibiotika (10,11).

Analizom strukture najčešćih uzročnika infekcije vidi se da je *Escherichia coli* najčešći uzročnik infekcije u obe grupe ali dominantno u starijoj grupi, što je u skladu sa nalazima drugih autora (12). To se objašnjava činjenicom da upravo sa rastom godina bolesnika raste i učešće ove bakterije kao izazivača infekcije urotrakta, verovatno kao posledica smanjenja lokalne otpornosti uroepitela na pomenuti mikroorganizam (13). Takođe, razlog leži u tome što sam proces starenja utiče na donji urinarni trakt tako što izaziva fibrozu zida bešike i ultrastrukturne promene na detrusoru (14). Naučno je dokazano da je smanjenje kontrakcione sposobnosti detrusora povezano sa starenjem (15). Takođe, nešto veći broj bolesnika sa infekcijom urotrakta nakon terapije antibiotikom pripadao je starijoj grupi, verovatno

iz razloga što je uroepitel kod starijih ljudi prijemčljiviji za infekciju zbog oslabljene kontraktilnosti detrusora i smanjene lokalne ćelijske otpornosti na adheziju mikroorganizama (16,17).

Zaključak

Nema razlike u efektima lečenja kod bolesnika kod kojih je terapija antibiotikom trajala jedan, tri ili sedam dana. Takođe, nema razlike u efektima leka bez obzira na starost bolesnika. Jednodnevna terapija ima svoje prednosti zbog značajne uštede, manje neželjenih efekata i identičnih postterapijskih efekata kao terapija koja traje tri ili sedam dana. S druge strane jednokratno doziranje je naročito poželjno kod starijih bolesnika gde treba imati na umu usporen metabolizam lekova u senijumu i korekcije doze antibiotika u takvim slučajevima..

Literatura

1. Banerjee SS, Stapleton AD, Dziura J, Hooton TM, Cox TE, Yarova-Yarovaya Y, Chen S, Gupta K. Recurrent Urinary Tract Infection and Urinary *Escherichia coli* in Women Ingesting Cranberry Juice Daily: A Randomized Controlled Trial. *Mayo Clinic Proceedings* 2012; 87:143-50.
2. Chen SL, Wu M, Henderson J, Hooton TM, Hibbing ME, Hultgren SJ, Gordon JI. Genomic Diversity and Fitness of *Escherichia coli* Strains Recovered from the Intestinal and Urinary Tracts of Women with Recurrent Urinary Tract Infection. *Science Translational Medicine* 2013; 5:184-6.
3. Ulett GC, Totsika M, Schaale K, Carey AJ, Sweet MJ, Schembri MA. Uropathogenic *Escherichia coli* virulence and innate immune responses during urinary tract infection. *Current Opinion in Microbiology* 2013;16:100-7.
4. Vogel T, Verreault R, Gourdeau M, Morin M, Grenier-Gosselin L, Rochette L. Optimal duration of antibiotic therapy for uncomplicated urinary tract infection in older women; a double-blind randomized controlled trial. *J Canad Medical Associat* 2004;4:469-73.
5. Barber AE, Norton JP, Spivak AM, Mulvey MA. Urinary Tract Infections: Current and Emerging Management Strategies. *Clinical Infectious Diseases* 2013;57:719-24.
6. Linhares I, Raposo T, Rodrigues A, Almeida A. Frequency and antimicrobial resistance patterns of bacteria implicated in community urinary tract infections: a ten-year surveillance study (2000-2009). *BioMed Central* 2013; 147:13-9.
7. Bartoletti R, Cai T, Wagenlehner FM, Naber K, Bjerklund Johansen TE. Treatment of Urinary Tract Infections and Antibiotic Stewardship. *European Urology* 2016;15:81-7.
8. Jancel T, Dudas V. Management of uncomplicated urinary tract infections. *West J Med* 2002;176(1): 51-5.
9. Foxman B. Urinary Tract Infection Syndromes: Occurrence, Recurrence, Bacteriology, Risk Factors, and Disease Burden. *Infectious Disease Clinics of North America* 2014;28:1-13.
10. Sanchez GV, Master RN, Karlowsky JA, Bordon JM. In vitro antimicrobial resistance of urinary *E. coli* among U.S. outpatients from 2000 to 2010. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:2181-3.
11. Gobernado M, Valdes L, Alos JI, Garcia-Rey C, Dal-Re R, Garcia-de-Lomas J. Quinolone resistance in female outpatient urinary tract isolates of *Escherichia coli*: Age-related differences. *Rev Esp Quimioterap* 2007;20:206-10.
12. Schaeffer AJ, Nicolle LE. Urinary Tract Infections in Older Men. *N Engl J Med* 2016; 374:562-71.
13. Drekonja DM, Johnson JR. Urinary Tract Infections. Primary Care. *Clinics in Office Practice* 2008;35(2):345-67.
14. Marković V. Uticaj starenja na detrusor i funkciju bešike u "Bolesti prostate" Savremena administracija 2000. str 47-8.
15. Chuang YC, Plata M, Lamb LE, Chancellor MB. Underactive Bladder in Older Adults. *Clinics in Geriatric Medicine* 2015;31:523-3.
16. Beyer I, Mergam A, Benoit F, Theunissen C, Pepersack T. Management of urinary tract infections in the elderly. *Z Gerontol Geriat* 2001;34(2):153-7.
17. Chu CM, Lowder JM. Diagnosis and treatment of urinary tract infections across age groups. *Am J Obstet Gynecol* 2018;219(1):40-51.

UDK: 616.322-002.3(497.11)"2016/2019"

PERITONZILARNI APSCES KOD DECE I ODRASLIH

Dr med. Marko Gajić¹, Prof. dr Mila Bojanović²

¹Opšta bolnica "Dr Aleksa Savić", Prokuplje

²Klinika za otorinolaringologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

Peritonzilarni apsces predstavlja gnojnu kolekciju lokalizovanu između tonzilarnе kapsule i gornjeg konstriktora ždrelа. Najčešća je komplikacija akutnog tonzilitisa. Retrospektivna studija je napravljena na bazi medicinskih dokumentacija 149 bolesnika, koji su zbog peritonzilarnog apscesa hospitalizovani na otorinolaringološkoj klinici u Nišu u periodu od 2016. do 2019. godine. Medicinska dokumentacija svih bolesnika obolelih od peritonzilarnog apscesa upotrebljena je radi dobijanja sledećih podataka: starost, pol, prethodne epizode apscesa, sezonalnost, strane apscesa, lečenje antibioticima u bolnici, dužina hospitalizacije i rezultati mikrobiološkog ispitivanja sadržaja apscesa. Stopa incidencije peritonzilarnog apscesa zavisi od starosti. Najčešće su pogođeni adolescenti i mladi odrasli ljudi. Pol, lateralnost i sezone varijacije za incidenciju peritonzilarnog apscesa bili su statistički beznačajni. Mikrobiološka analiza pokazuje predominaciju streptokoka. Empirijski su u najvećem broju slučajeva korišćene kombinacije cefalosporina I i/ili III generacije sa klindamicinom koje su se pokazale kao dobar izbor.

Ključne reči: peritonzilarni apsces; epidemiologija; deca; odrasli

PERITONSILLAR ABSCESS IN CHILDREN AND ADULTS

Peritonsillar abscess is defined as a collection of pus located between the tonsillar capsule and the pharyngeal constrictor muscle. It is considered to be a purulent complication of acute tonsillitis. A retrospective study was made based on medical records of 149 patients who were hospitalized at the Clinic of Otorhinolaryngology in Niš for the period 2016-2019 due to PTA. The medical records of all PTA patients were reviewed to obtain the following data: age, sex, previous episodes of abscess, seasonality, laterality, antibiotic treatment to the hospital, length of hospitalisation and results of microbiological examination of PTA purulent contents.

The incidence rate of PTA is highly age dependent. Adolescents and young adults are the most commonly affected. The sex, laterality and seasonal variation for PTA incidence were statistically insignificant. Streptococcus proved to be the most frequent pathogen. Cephalosporin I or/and III generation and Clindamycin were administered as empiric antimicrobial therapy in most cases.

Key words: peritonsillar abscess; epidemiology; children; adults

Uvod

Spektar komplikacija kod akutnog tonzilitisa varira od lakših pa do po život opasnih kao što su *abscessus peritonsillaris*, *gangrena pharyngis*, *abscessus retropharyngicus*, *sepsis tonsillogenes*. Peritonzilarni apsces (PTA) predstavlja lokalizovanu i jasno ograničenu šupljinu ispunjenu gnojem i najčešću komplikacija akutnog tonzilitisa. Nastaje prodiranjem piogenih uzročnika u vezivno tkivo između tonzila i *m. constrictor pharyngis superior-a*. Kao uzrok prodiranja piogenih uzročnika navodi se njihova virulencija, slabljenje imunobiološkog stanja bolesnika i položaj gornjeg pola u recessus (fossi) supratonsillaris. Najčešća klinička stanja koja dovode do peritonzilarnog apscesa su gnojne angine, neadekvatno lečenje akutni tonzilitisi, inflamirani zametak umnjaka donje vilice-periodonit i ostatak tonzile nakon tonzilektomije.

Bakteriološki uzročnici mogu biti: mešovita piogena kultura, aerobni i anaerobni streptokok i stafilocok, *Bacteroides* spp. Najčešći uzročnik je β -hemolitički streptokok grupe "A". Pedijatri i lekari opšte prakse često se sreću sa akutnim tonzilitisom i anginom, a relativno ređe sa komplikacijama kao što je peritonzilarni apsces. U literaturi se navodi da je peritonzilarni apsces ređi u male dece i obično pogađa tinejdžere i mlade odrasle, njegov značaj je veliki zbog komplikacija. Dijagnostiku i terapiju ovih komplikacija moraju poznavati i lekari opšte prakse i otorinolaringolozi, jer ove komplikacije mogu uzrokovati teška oboljenja, pa i letalni ishod.

Kliničkom slikom dominira relativno buran, nagao tok bolesti uz opšte i lokalne simptome. Bolest se nadovezuje na anginu ili počinje 2-4 dana po njenom prestanku, visokom febrilnošću, znojenjem, malaksalošću, glavoboljom, znacima intoksikacije. Lokalno postoji izražen trizmus, bol zahvaćene strane ždrela, koji se pojačava pri gutanju, hipersalivacija, fetor ex ore. Usled edema i slabije pokretljivosti mekog nepca javlja se rinolalia i vraćanje hrane i vode na nos. Izraženo bolno i otežano gutanje, onemogućavaju bolesniku da nadoknadi tečnost koju gubi usled visoke febrilnosti, znojenjem i perspiracijom, što pogoršava opšte stanje.

Kliničkim otorinolaringološkim pregledom (ORL pregled) postoji cervikalna adenopatija. Orofaringoskopski se vidi edematozna i hiperemična, ali suva sluzokoža mekog nepca, uvule i nepčanih lukova, sa hiperemičnom i otečenom tonzilom, pomerenom medijalno i na dole. Asimetrija tonzile i nepca je izrazita kod jednostranih apseca koji su najčešći. Na tonzili se uočava konfluentna, ponekad sivo prebojena naslaga.

Dijagnoza se postavlja na osnovu anamneze i kliničkog ORL pregleda, laboratorijskih

analiza (broj leukocita, leukocitna formula, CRP i bakteriološki bris ždrela/tonzile).

Primenjuje se hirurška i/ili medikamentna terapija. Hirurška se sastoji u aspiracionoj punkciji i u slučaju pus pozitivnog nalaza radi se, incizija uz dilataciju, radi evakuacije gnojnog sadržaja. Bolesnicima se ordiniraju antibiotici parenteralno i simptomatska terapija (analgetici, antiedematozna terapija, intravenska rehidracija i ostalo), sve dok se lokalni nalaz u ždrelu i subjektivno stanje ne poboljšaju, uz nastavak ambulantnog i kućnog tretmana po otpuštanju.

Cilj rada

Cilj rada je bio ispitati epidemiologiju peritonzilarnog apscesa kod dece i odraslih hospitalizovanih na otorinolaringološkoj (ORL) klinici u Univerzitetском kliničkom centru Niš.

Materijal i metode

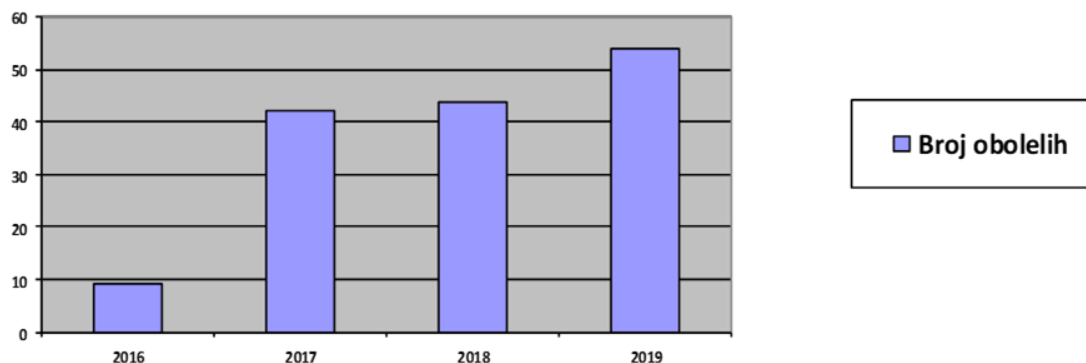
Retrospektivna studija je napravljena na bazi medicinskih dokumentacija 149 bolesnika, starosti od 6 do 82 godina koji su zbog peritonzilarnog apscesa hospitalizovani u ORL klinici u Nišu u periodu od 2016. do 2019. godine. Dijagnoza je postavljena na osnovu simptomatologije, kliničkog ORL pregleda, laboratorijskih analiza krvi i bakterioloških izolata ždrela i tonzila. Svi bolesnici su tretirani po protokolu koji je uobičajen na klinici. Medicinska dokumentacija svih pacijenta obolelih od peritonzilarnog apscesa upotrebljena je radi dobijanja sledećih podataka: starost, pol, prethodne epizode apscesa, sezonalnost, strane apscesa, lečenje antibioticima tokom prijema u bolnicu, dužina hospitalizacije, i rezultati mikrobiološkog ispitivanja sadržaja apscesa. Rezultati su bili izraženi kao procenat ili aritmetička sredina, srednja vrednost (raspon). Od deskriptivnih metoda korišćeni su procenat, srednja vrednost (SV) i standardna devijacija (SD), a od analitičkih statističkih metoda χ^2 -test i Fišerov t-test, Kontinuirane promenljive su upoređene korišćenjem neparametarskog testa (Mann-Whitney U-test).

Rezultati rada

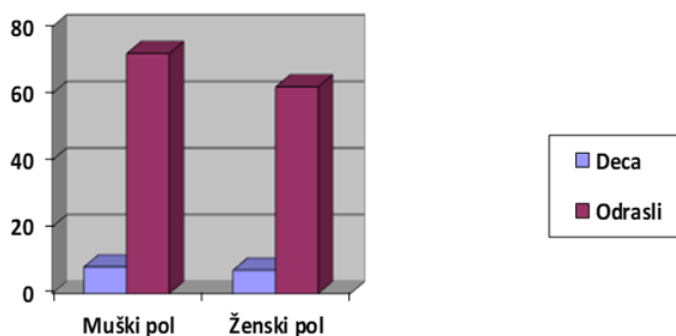
U periodu ispitivanja koje smo sproveli najveća broj obolelih je bilo 2019. godine (Histogram 1). Prosečna starost bolesnika je bila 37 ± 17 godina (rang 6-82 godina). Od ukupnog broja ispitanika, 134 (89,9 %) su bili odrasli a 15 (10,1 %) su deca. Najveći broj obolelih bilo je uzrasta od 18-26 godina (25,5%). Od ukupnog broja ispitanika, bilo je 80 (53,7%) muškog pola i 69 (46,3%) ženskog pola, bez statistički značajne razlike obolih u odnosu na pol ($p = 0,594$), (Histogram 2). Apsces je nađen na desnoj strani

kod 71 (47,7%), a na levoj kod 78 bolesnika (52,3%), a ni jedan od ispitanika nije imao obostrano prisustvo apscesa, bez statističke značajnosti između dece i odraslih ($p = 0,64$). Hospitalno lečenje je trajalo od 3 do 26 dana sa prosekom od 7 ± 3 dana i kod dece i kod odraslih.

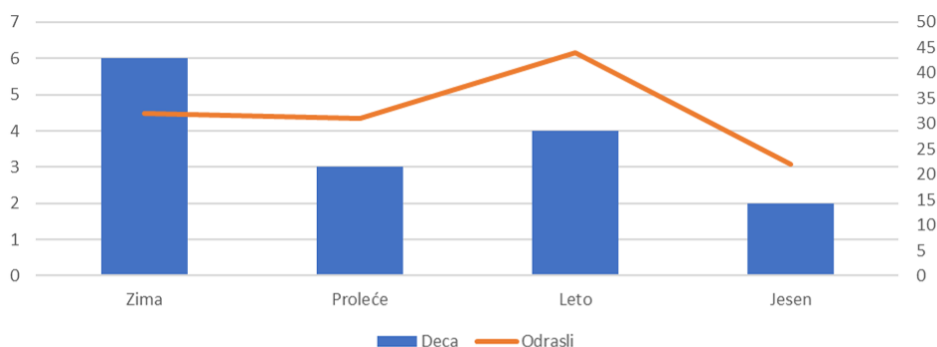
Učestalost u sezonskom javljanju nije bila statistički značajna između dece i odraslih ($p = 0,46$), ali primećena je veća distribucija javljanja peritonzilarnog apscesa u letnjim mesecima 48 (32,2%) (Histogram 3).



Histogram 1. Učestalost peritonzilarnog apscesa po godinama



Histogram 2. Distribucija peritonzilarnog apscesa po polu bolesni



Histogram 3. Distribucija peritonzilarnog apscesa prema godisnjim dobima

Recidiv bolesti se javio kod 6 (4%) ispitanika bez statističke značajnosti u između dece i odraslih ($p = 0,52$). Šesnaest (10,7%) ispitanika je imalo komplikacije, najčešće se javljala infiltracija 11 (7,4%), zatim parafaringealni i/ili retrofaringealni apsces, flegmona, edem uvule bez statističke značajnosti između dece i odraslih ($p = 0,845$). Dvadeset i jedan (17,4%) ispitanik imao je neki komorbiditet, kardiovaskularne bolesti, 15 (10,1%) i šećerna bolest 5 (5,4%) su bili najčešći.

Mikrobiološka analiza je urađena kod 17(11,4%) bolesnika i pokazuje predominaciju streptokoka, *S. piogenes* pokazao se kao najčešće izolovani patogen, a prate ga *S. anginosus*, *S. salivarius* ali i *Staphylococcus aureus*. Empirijski su u najvećem broju slučajeva korišćene kombinacije cefalosporina I i/ili III generacije sa linkozamidima (Tabela 1).

Tabela 1. Kliničke i epidemiološke karakteristike ispitivane populacije

Karakteristike		N = 149		
Starosne grupe	Deca Odrasli	15 (10,1%) 134 (89,1%)		
Godine srednja vrednost, rang		37 ± 17 (6-82 godina)		
Pol	Muški Ženski	80 (53,7%) 69 (46,3%)		
Strana apscesa	Leva Desna Obostrano	78 (52,3%) 71 (47,7%) 0		
Recidiv		6 (4%)		
Godišnja dob	Zima Proleće Leto Jesen	38 (25,5%) 38 (25,5%) 48 (32,2%) 25 (16,8%)		
Dužina hospitalizacije, srednja vrednost, rang		7 (3-26 dana)		
Komorbiditeti		26 (17,4%)		
Komplikacije		16 (10,7%)		
Antibiotici		Prvi izbor	Drugi izbor	Treći izbor
	Cefalosporini 1 generacije	21 (14,1%)	2 (1,3%)	0
	Cefalosporini 2 generacije	4 (2,7%)	0	1 (20%)
	Cefalosporini 3 generacije	94 (63,1%)	0	0
	Klindamicin	2 (1,3%)	107 (71,8%)	0
	Aminoglikozidi	10 (6,7%)	5 (3,3%)	0
	Metronidazol	0	2 (1,3%)	4 (80%)
	Bez antibiotika		2 (1,3%)	

Diskusija

Peritonizilarni apsces je bolest koja obično pogađa tinejdžere i mlade odrasle, incidencija je retka kod novorođenčadi i dece. Većina studija navodi prevagu muškaraca; međutim, opisani su i jednaki odnosi muškaraca i žena (3, 4, 6, 8, 10, 11, 14-17). U našem istraživanju taj procenat je 53,7% za muškarce, ali ne postoji statistička značajnost u odnosu na pol ($p = 0,69$), kao najčešći razlozi se navode veća prevalencijom žena u kontaktima primarne zdravstvene zaštite, razlike u navikama pušenja između muškaraca i žena (faktor rizika) i sastav populacije mogu samo

objasniti manji deo razlike u stopama incidencije PTA između dva pola. Najveći broj oboljevanja dogodila se kod bolesnika u dobi između 18 i 26 godina, 36 (24,2%) a posle postepeno opadala do starosti. Među našim ispitanicima pokazala se češća zahvaćenost levih krajnika. Slična raspodela lateralnosti nađena je u studijama sprovedenim u Španiji i Severnoj Irskoj (9, 20). U drugim radovima zabeležen jednak i jednak odnos pojave PTA (3, 5). Procenjena je prosečna učestalost obostranih PTA na 4,8-4,9% (19). U našem radu obostrani apscesi nisu pronađeni. Stopa obostrane PTA, tačnije 1,0%, otkrivena je u studiji sprovedenoj u Singapuru (3) u drugim radovima ona je niža od 1% (5, 7, 14). Iako su ranije pri-

javljene sezonske razlike u incidenciji PTA, nije bilo konsenzusa među studijama u pogledu sezonalnosti pojave. Primećeni su zimski, prolećni i jesenji vrhovi (4-7). Suprotno tome, u nedavnoj studiji sprovedenoj u Danskoj (4), kao i u našem radu primećena je veća distribucija javljanja peritonziarnog apscesa u letnjim mesecima 48 (32,2%) ali bez statistički značajne razlike između dece i odraslih ($p = 0.46$). Većina prijavljenih PTA su polimikrobne infekcije (1, 2, 5, 7-11). Međutim, u radu koji su sprovedli Snov i saradnici, 72,3% bolesnika imalo je monomikrobnu infekciju (13). Takođe, Megalamani i saradnici (2) identifikovali su monomikrobni rast u 65% njihovih aerobnih kultura. Tri bakterije smatraju se ključnim uzročnicima PTA: *Streptococcus piogenes*, *Fusobacterium necrophorum* i *Streptococcus milleri* grupa, uključujući *S. intermedius*, *S. anginosus* i *S. constellatus* (1, 4, 5, 9-12). Pokazalo se da je *S. piogenes*, jedan od najistaknutijih patogena PTA, izolovan između 20% i 30% ili otprilike 45% PTA (1, 5, 8, 10, 15). Raste češće kao jedini izolat nego u mešovitoj kulturi (12, 13, 15, 17, 20). U našem radu Streptokokna grupa bakterija dominira, a *S. piogenes* pokazao se kao najčešće izolovani patogen, a prate ga *S. anginosus*, *S. salivarius* ali i *Staphylococcus aureus*. Pošto je kompletan mikrobiološki pregled aspirata PTA izvršen samo kod malog broja naših bolesnika 17 (11,7%), ove rezultate treba tumačiti sa oprezom. Neke studije ne pokazuju značajnu razliku u uzgojenim bakterijama između bolesnika sa i bez prethodnog lečenja antibioticima (12, 18, 22). Opisane su stope recidiva (bez bolesnika sa zaostalim bolešću) između 1,8 i 25,3% (24-27). Prosečna stopa oboljenja sa recidivom PTA na osnovu 14 objavljenih studija do danas je 12,2%. Pravi broj može biti i veći jer se recidivi mogu razviti godinama nakon početnog PTA, a srednji period praćenja u studijama (kada je definisan) kretao se u rasponu od 18 meseci do 17 godina (21, 23, 24). Gavriel i saradnici su prijavili srednje vreme između dve epizode PTA od 14 meseci (28). Može se zaključiti da je u našem istraživanju broj recidiva manji u odnosu na druga istraživanja i iznosi 4 % ali bez statističke značajnosti između dece i odraslih ($p = 0.40$). Pored hirurške drenaže preporučeno je koristiti i antimikrobnu terapiju

(29). Poželjni režim antibiotika varira između zemalja i centara. Viksten i saradnici su izvestili o rezultatima upitnika koji je upućen 81 glavnom lekaru u četiri nordijske zemlje (30). Penicilin, bilo oralni ili intravenski, bio je prvi izbor za 65% lekara. U Danskoj kombinovano lečenje sa penicilinom i metronidazolom preferiralo je 58% lekara. Ovu kombinaciju su najčešće koristili 302 konsultanta iz Ujedinjenog Kraljevstva 2009. godine (31). Međutim, u poslednje vreme se izveštava o više antibiotskih režima koja uključuje (ali nije isključiva za) intravenski penicilin sam, amoksicilin sa klavulanskom kiselinom sa ili bez metronidazola (32), cefuroksim i metronidazol (33) ili klindamicin (34). U retrospektivnoj studiji od 103 bolesnika, Kieff i saradnici su utvrdila da ordiniran penicilin kao monoterapija nije produžio lečenje ili povećao rizik od komplikacija u poređenju sa antibioticima širokog spektra (34). Različiti režimi antibiotika mogu da ilustruju nedostatak znanja o značajnim patogenima PTA i da većina kliničara smatra da su važne i bakterije osim Streptokoka grupe „A“, i zato se ne oslanjaju samo na penicilin. Empirijski su u najvećem broju slučajeva naši ispitanici lečeni korišćenje kombinacije cefalosporina III i/ili I generacije sa klindamicinom, koje su se pokazale kao dobar izbor, na to nam ukazuju nizak nivo recidiva 4% i dužina hospitalizacije od 7 ± 3 dana.

Zaključak

Peritonziarni apsces je bolest visoko zavisna od starosti, obično pogađa mlade odrasle, ali razlog se ne zna i nije otkriven, ne postoji statistička značajnost u odnosu na pol, strani pojave apscesa, sezonske varijacije u učestalosti u našem istraživanju. Dužina hospitalizacije je 7 ± 3 dana, stopa komplikacija je 10,7% a recidiva 4% i to u najvećem broju slučajeva kod starijih ispitanika. Mikrobiološka analiza pokazuje predomnaciju streptokoka. Empirijski su u najvećem broju slučajeva korišćene kombinacije cefalosporina III i/ili I generacije sa klindamicinom koje su se pokazale kao dobar izbor u prilog tome govore niska stopa recidiva i mala dužina hospitalizacije.

Literatura

- Powell EL, Powell J, Samuel JR, Wilson JA (2013) A review of the pathogenesis of adult peritonsillar abscess: time for a re-evaluation. *J Antimicrob Chemother* 68(9):1941-50
- Ehlers Klug T, Rusan M, Fuursted K, Ovesen T (2009) *Fusobacterium necrophorum*: most prevalent pathogen in peritonsillar abscess in Denmark. *Clin Infect Dis* 49(10):1467-72
- Ong YK, Goh YH, Lee YL (2004) Peritonsillar infections: local experience. *Singapore Med J* 45(3):105-9
- Klug TE, Rusan M, Clemmensen KK, Fuursted K, Ovesen T (2013) Smoking promotes peritonsillar abscess. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 270(12):3163-7
- Marom T, Cinamon U, Itskoviz D, Roth Y (2010) Changing trends of peritonsillar abscess. *Am J Otolaryngol* 31(3):162-7
- Klug TE (2014) Incidence and microbiology of peritonsillar abscess: the influence of season, age, and gender. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 33(7):1163-7
- Segal N, El-Saied S, Puterman M (2009) Peritonsillar abscess in children in the southern district of Israel. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 73(8):1148-50
- Gavriel H, Lazarovitch T, Pomortsev A, Eviatar E (2009) Variations in the microbiology of peritonsillar abscess. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 28(1):27-31
- Klug TE, Henriksen JJ, Fuursted K, Ovesen T (2011) Significant pathogens in peritonsillar abscesses. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 30(5):619-27
- Sunnergren O, Swanberg J, Mölsted S (2008) Incidence, microbiology and clinical history of peritonsillar abscesses. *Scand J Infect Dis* 40(9):752-5
- Hidaka H, Kuriyama S, Yano H, Tsuji I, Kobayashi T (2011) Precipitating factors in the pathogenesis of peritonsillar abscess and bacteriological significance of the *Streptococcus milleri* group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 30(4):527-32
- Megalamani SB, Suria G, Manickam U, Balasubramanian D, Jothimahalingam S (2008) Changing trends in bacteriology of peritonsillar abscess. *J Laryngol Otol* 122(9):928-30
- Snow DG, Campbell JB, Morgan DW (1991) The microbiology of peritonsillar sepsis. *J Laryngol Otol* 105(7):553-5
- Costales-Marcos M, López-Álvarez F, Núñez-Batalla F, Moreno-Galindo C, Alvarez Marcos C, Llorente-Pendás JL (2012) Peritonsillar infections: prospective study of 100 consecutive cases. *Acta Otorrinolaringol Esp* 63(3):212-7
- Sowerby LJ, Hussain Z, Husein M (2013) The epidemiology, antibiotic resistance and post-discharge course of peritonsillar abscesses in London, Ontario. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 42:5
- Matsuda A, Tanaka H, Kanaya T, Kamata K, Hasegawa M (2002) Peritonsillar abscess: a study of 724 cases in Japan. *Ear Nose Throat J* 81(6):384-9
- Hanna BC, McMullan R, Gallagher G, Hedderwick S (2006) The epidemiology of peritonsillar abscess disease in Northern Ireland. *J Infect* 52(4):247-53
- Love RL, Allison R, Chambers ST (2011) Peritonsillar infection in Christchurch 2006–2008: epidemiology and microbiology. *N Z Med J* 124(1337):16-23
- Pham V, Gungor A (2012) Bilateral peritonsillar abscess: case report and literature review. *Am J Otolaryngol* 33(1):163-7
- Dunn N, Lane D, Everitt H, Little P (2007) Use of antibiotics for sore throat and incidence of quinsy. *Br J Gen Pract* 57(534): 45-9
- Lilja M, Räisänen S, Stenfors LE (1998) Immunoglobulin- and complement-coated bacteria in pus from peritonsillar abscesses. *J Laryngol Otol* 112(7):634-8
- Sakae FA, Imamura R, Sennes LU, Araújo Filho BC, Tsuji DH (2006) Microbiology of peritonsillar abscesses. *Braz J Otorhinolaryngol* 72(2):247-51
- Wolf M, Even-Chen I, Kronenberg J. Peritonsillar abscess: repeated needle aspiration versus ID. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994; 103:554-7.
- Ophir D, Bawnik J, Poria Y, Porat M, Marshak G. Peritonsillar abscess. A prospective evaluation of outpatient management by needle aspiration. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 114:661-3.
- Ong YK, Goh YH, Lee YL. Peritonsillar infections: local experience. *Singapore Med J* 2004;45:105-9.
- Khan MI, Khan A, Muhammad. Peritonsillar abscess: clinical presentation and efficacy of incision and drainage under local anaesthesia. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2011;23:346.
- Spires JR, Owens JJ, Woodson GE, Miller RH. Treatment of peritonsillar abscess. A prospective study of aspiration vs ID. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987;113:9846.
- Gavriel H, Vaiman M, Kessler A, Eviatar E. Microbiology of peritonsillar abscess as an

- indication for tonsillectomy. *Medicine (Baltimore)* 2008;87:33-6.
29. Powell J, Wilson JA. An evidence-based review of peritonsillar abscess. *Clin Otolaryngol* 2012;37:136-45.
30. Wikstén J, Blomgren K, Eriksson T, Gultfred L, Bratt M, Pitkäranta A. Variations in treatment of peritonsillar abscess in four Nordic countries. *Acta Otolaryngol* 2014;134:813-7.
31. Visvanathan V, Nix P. National UK survey of antibiotics prescribed for acute tonsillitis and peritonsillar abscess. *J Laryngol Otol* 2010; 124:420-3.[90]
32. Shaul C, Koslowsky B, Rodriguez M, Schwarz Y, Muahnna N, Peleg U, Sichel JY. Is Needle Aspiration for Peritonsillar Abscess Still as Good as We Think? A Long-term Follow-up. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2015;124:299-304.
33. Ryan S, Papanikolaou V, Keogh I. Appraisal of the perihospital management and evolving microbiology of peritonsillar abscess disease. *B-ENT* 2014;10:15-20.
34. Mazur E, Czerwińska E, Korona-Główniak I, Grochowalska A, Koziół-Montewka M. Epidemiology, clinical history and microbiology of peritonsillar abscess. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015;34:549-54.

UDK: 618.19-006.6-089 613-056.24:618.19-006.6**THE INFLUENCE OF SURGICAL TREATMENT ON QUALITY OF LIFE OF IN THE PATIENTS WITH BREAST CANCER**

Dr sci med. Mirjana Marinković^{1,2}, Dr sci med. Lidija Djordjević²,
Spec. dr med. Miodrag Djordjević², Doc. dr sci med. Vesna Karanikolić¹,
Spec. dr med. Toplica Bojić²

¹Faculty of Medicine, University of Niš, Niš, Serbia

²Clinic for Endocrine Surgery and Breast Surgery Clinical Center Niš, Niš, Serbia

Breast cancer is the most common localization of malignant tumors and the most common cause of death from malignant diseases in the female population. It accounts for about 20% of all malignant tumors in women. The primary treatment for breast cancer is surgery. The choice of surgical treatment depends on the histopathological findings and the characteristics of the tumor. Radical mastectomy is a mutilating surgical intervention accompanied by numerous complications and postoperative lifestyle restrictions and numerous activities. Spare surgical interventions are less mutilating procedures with a better cosmetic effect. The aim of this study was to examine the quality of life of patients treated with radical mastectomy and sparing surgery for breast cancer. The study included 60 women three months after surgery for breast cancer. A standardized questionnaire based on questions related to the emotional status of patients, their physical activity, sexual activity and social behavior was used. Numerous advantages have been identified in women with sparing surgery compared to women with radical mastectomy in all spheres of life and work. Better physical activity, more stable emotional status, better sexual functioning and good social communication were found in women who were treated with sparing surgery.

Key words: breast cancer, quality of life, surgery treatment

UTICAJ HIRURŠKOG TRETMANA NA KVALITET ŽIVOTA BOLESNICA SA RAKOM DOJKE

Rak dojke je najčešća lokalizacija malignih tumora i najčešći uzrok smrti od malignih bolesti u ženskoj populaciji. Čini oko 20% svih malignih tumora kod žena. Primarno lečenje raka dojke je hirurško. Izbor metode hirurškog lečenja zavisi od histopatološkog nalaza i karakteristika tumora. Radikalna mastektomija je mutilantna hirurška intervencija praćena brojnim komplikacijama i postoperativnim ograničenjima u načinu života i brojnim aktivnostima. Poštedne hirurške intervencije su manje mutilantne procedure sa boljim kozmetičkim efektom. Cilj ovog rada je bio ispitivanje kvaliteta života bolesnica koje su tretirane radikalnom mastektomijom i poštednom operacijom zbog karcinoma dojke. U studiju je uključeno 60 žena tri meseca nakon hirurške intervencije zbog karcinoma dojke. Korišćen je standardizovan upitnik baziran na pitanjima koje se odnose na emocionalni status bolesnica, njihovu fizičku aktivnost, seksualne aktivnosti i socijalno ponašanje. Utvrđene su brojne prednosti kod žena sa poštednom operacijom u odnosu na žene sa radikalnom mastektomijom u svim sferama života i rada. Utvrđena je bolja fizička aktivnost, stabilniji emocionalni status, bolje seksualno funkcionisanje i dobra socijalna komunikacija kod žena koje su tretirane poštednom hirurškom intervencijom.

Glavne reči: rak dojke, operativno lečenje, kvalitet života

Introduction

Breast cancer is the most common malignant tumor in women around the world and it makes up over 20% of all malignancies in the female population. More than 1.5 million new cases of illness (over 360,000 in Europe) and over 500,000 deaths with this diagnosis (in Europe around 92,000) are registered annually worldwide (1). The cumulative probability of the disease is around 12.5%, that is, it is expected that one in eight women will suffer from this illness (2).

About 4,500 women in Serbia is annually affected and about 1,800 dies from breast cancer. This is the leading cause of women's mortality between 25-44 years of age, and the third leading cause of mortality between 45 and 64 years of age. Breast cancer in Serbia has increased almost four times since 1970, and frequency increases by 4.3% per year (3).

Following primary treatment with curative intent, relapses occur in 10-30% of patients in stage I, during 10 years of follow-up and at 40-50% in stage II, during five-year follow-up (III, A). Up to 85% of the disease relapse occurs within 5 years of setting the diagnosis. Following post-operative radiotherapy, loco regional recurrence occurs in less than 10% of patients (I, A) (4). The 5-year survival rate indicates what percentage of people live at least 5 years following cancer diagnosis. This percent is calculated on 100 patients. The average 5-year survival rate for women with breast cancer is 90%. The average 10-year survival rate is 83% (5).

Following the diagnosis and depending on the histopathological finding, radical mastectomy or sparing breast surgery is performed, with the goal of removing cancer tissue and preventing further spread of the disease.

In 1889, American surgeon William Stuart Halsted began a new era of breast cancer treatment with radical mastectomy as a surgical technique which at the time became synonymous with breast cancer radical surgery. Halsted's radical mastectomy implied broad removal of the breast with a tumor, removal of the pectoral muscle and complete dissection of the armpit (6, 7).

Less mutilatory surgeries to remove whole breasts with tumors are various modifications of Halsted's radical mastectomy. Two surgeries bearing the names of the authors who first performed them can be distinguished.

In 1948, Patey and Dyson from the London-based Midlesex Hospital published a report on "modified radical mastectomy" which implied removing breast tissue with a tumor, en bloc removal of the axillary fat pad, where the large pectoral muscle was preserved (8, 9). This technique involves the dissection of all three

axillary folds by Berg, with the removal of the small chest muscle, that is, its coracoid and rib attachments. Along with the muscle, the medial pectoral nerve is cut, which results in denervation and atrophy of the lower third of the large breast muscle. This operation is still performed when the lymph nodes are affected by a metastatic disease.

Madden's radical mastectomy modification includes the removal of breast tissue after tumor-ectomy, the removal of the pectoral fascia, the dissection of the two lower axillary folds while preserving both the pectoral muscles (10-12) and complete innervation of the pectoral musculature.

The psychophysical effect on women who underwent breast removal for health reasons is clear. Sparing surgery, as a treatment of operable breast cancer, was developed in the 1980s by implementing a "cascading" theory of the cancer spreading by which the scale of operations in the treatment of breast cancer gradually changed (13, 14). Lumpectomy involves removal of the tumor as well as some surrounding tissue. This treatment includes the excision of a malignant tumor with a zone of surrounding healthy tissue and dissection of the armpit. Along with achieving local disease control, the purpose of sparing surgery is to obtain a good cosmetic result and improve the quality of life of a patient with breast cancer.

Material and method

Our prospective study included 60 patients, hospitalized and primarily surgically treated for breast cancer at the Breast and Endocrine Surgery Department of the Clinical Center of Niš (CCN), in the period from November 1st, 2017 until December 31st, 2017.

In 30 patients, surgical treatment was supplemented with the dissection of a ipsilateral (same side) axilla after the primary surgery – tumor-ectomy as a whole. These patients were treated with sparing surgeries and they represented the treatment group. In another 30 patients, definitive surgical therapy after primary tumor-ectomy included radical mastectomy modification by Madden. These patients were the control group. The criteria for inclusion of patients in this study are an excellent surgical procedure, clinically verified tumor process, at least 3 months after the last surgical treatment of the breast, consent for inclusion in the study with prior knowledge of the purpose of the study. The criteria for excluding the patient from the study are metastatic breast disease and the presence of comorbidity (diabetes, hypertension, hypothyroidism, patients previously treated for certain psychiatric diagnosis). In the post-operative three-month period, a modality questionnaire was

used as the instrument for collecting data on the characteristics of respondents. The questionnaire was specially designed for this research and represented the official questionnaire for Department of General Surgery, Clinical Center Niš. After it has been confirmed that the patients meet the criteria for the inclusion in this research, the methodology and the goal of the research was explained to each respondent, clearly indicating that participation in the research was voluntary and that all the information obtained was confidential and would be used only for research purposes. The quality of life in this research is expressed in relation to these 4 domains: emotional status, physical functioning, sexual functioning, and social functioning.

Statistical data processing

Statistical data processing was performed according to the received questionnaire responses. The data is presented in the form of absolute and relative numbers. Frequency comparison of different mental status parameters with respect to the type of surgery was performed by the Chi-square test. The hypothesis was tested with a significance threshold $p < 0.05$. Statistical data processing was done in the EpiInfo software package.

Results

All patients in both the treatment and control groups were represented in Table 1.

Table 1. All patients in both the treatment and control groups

	Sparing surgery (N = 30)		Radical mastectomy (N = 30)		p ¹
	Count	%	Count	%	
Emotional domain					
Anxiety	3	10.0	17	56.7	< 0.001
Discomfort and fear	2	6.7	14	46.7	0.001
Stress	6	20.0	21	70.0	< 0.001
Insomnia	11	36.7	19	63.3	0.071
Feelings of humiliation	0	0.0	15	50.0	< 0.001 [#]
Helplessness	1	3.3	27	90.0	< 0.001 [#]
Depression	2	6.7	19	63.3	< 0.001
Suicidal thoughts	1	3.3	6	20.0	0.108
Dissatisfaction with the relationship with children and the closest family	4	13.3	7	23.3	0.504
Dissatisfaction caused by work-related problems	9	30.0	16	53.3	0.116
Physical domain					
Pain	5	16.7	27	90.0	< 0.001
Tiredness	3	10.0	16	53.3	< 0.001
Early post-operative complications (seroma, hematoma...)	3	10.0	7	23.3	0.298
Lymphoedema	0	0.0	12	40.0	< 0.001 [#]
Body image changes	4	13.3	30	100.0	< 0.001 [#]
Sexual domain					
Changing one's spouse	0	0.0	4	13.3	0.052 [#]
Perception of sexual functioning	17	56.7	5	16.7	0.003
Change in body image	2	6.7	28	93.3	0.001
Changes in sexual desire	1	3.3	9	30.0	0.015
Social domain					
The impact of the disease on an individual	16	53.3	30	100.0	< 0.001
Disturbed marital relations	4	13.3	17	56.7	0.001
Loss partner	1	3.3	10	33.3	0.033
Average number of days on sick leave with present illness	15 ± 6.7	30 ± 9.2	< 0.001 ²		

¹Chi-square test; [#] Fisher's exact test

Respective surgeries were performed in 53.3% of patients over 41 years of age, in 23.3% of patients between 36 and 40 years of age, 13.3% of patients between 31 and 35 years of age and 10.0% of patients younger than 30 years. Radical mastectomy was performed in 63.3% of patients over 41 years of age, 23.3% of patients between 36 and 40 years of age, 10.0% of patients between 31 and 35 years of age and 3.3% of patients under 30 years of age. It was found that there was no statistically significant difference in age of the patient relative to the difficulty of the surgery performed ($p = 0.706$).

Anxiety is statistically significantly more common in radical mastectomy patients (56.7% versus 10.0%, $p < 0.001$). Discomfort and fear are statistically significantly more common in radical mastectomy patients (46.7% versus 6.7%, $p = 0.001$). Stress is statistically significantly more common in radical mastectomy patients (70.0% vs 20.0%, $p < 0.001$). Insomnia is equal to surgical difficulty level ($p = 0.071$). Feelings of humiliation, helplessness and depression are present in most radical mastectomy patients (50.0%, 90.0% and 63.3%) and are statistically significantly more frequent than in sparing surgery patients (for all: $p < 0.001$).

Depression is present in 6.7% of sparing surgery patients and 46.7% of radical mastectomy patients. Depression is statistically significantly more common in radical mastectomy patients ($p = 0.001$). Suicidal thoughts occurred in 3.3% of patients who underwent sparing surgery and in 20.0% of radical mastectomy patients. Suicidal thoughts are not statistically significantly related to the type of surgery ($p = 0.108$). Disturbed marital relationships are statistically significantly more common in radical mastectomy patients (56.7% versus 13.3%, $p = 0.001$). Dissatisfaction with the relationship with children and the closest family members is present in 23.3% of radical surgery patients and 13.3% of sparing surgery patients, but no statistically significant difference was found ($p = 0.504$). Dissatisfaction caused by work-related problems is present in 53.3% of radical mastectomy patients and 30.0% of patients who underwent sparing surgeries and were equal in comparison to the tested groups ($p = 0.116$).

Pain occurs in 90.0% of radical surgery patients and in 16.7% of sparing surgery patients. Tiredness occurs in 53.3% of radical surgery patients and 10.0% of sparing surgery patients. Lymphoedema occurs in 40.0% of radical surgery patients. Body image changes are present in all radical surgery patients and 13.3% of sparing surgery patients. Pain, tiredness, lymphedema, and changes in body image are statistically significantly more common in radical surgery patients (for all: $p < 0.001$). Early post-operative

complications are aligned with surgical difficulty ($p = 0.298$).

The frequency of changing one's spouse is not statistically significant in relation to surgical difficulty ($p = 0.052$). Perception of sexual functioning was statistically significantly better in sparing surgery patients (56.7% versus 16.7%, $p = 0.003$). The change in body image is statistically significantly more common in radical surgery patients (93.3% versus 6.7%, $p < 0.001$). Changes in sexual desire are statistically significantly more common in radical surgery patients (30.0% versus 3.3%, $p = 0.015$).

The impact of the disease on an individual, as well as on their social role, is statistically significantly higher in radical mastectomy patients (for all: $p < 0.001$). Patients treated with radical mastectomy were twice as long and statistically significantly longer in the hospital compared to patients treated with sparing surgery ($p < 0.001$).

Discussion

The results of this study clearly indicate that breast cancer and its treatments include many physical, psychological and social side effects. The findings also suggest that QoL and the body image of women who had mastectomy were negatively affected and there was an important correlation between their body image and QoL in relation to women who underwent sparing surgery ($p > 0.05$).

Women often have to receive various treatments for breast cancer as part of their therapy and as a result, experience sudden and bothersome physical changes to the body.

In modern oncology, the choice of operational technique must be in accordance with the postoperative quality of life, which is of paramount importance to the patient. Patients with breast cancer where the aesthetic appearance and functional state of the breast are preserved also shown good psychophysical stability (15). Bearing in mind that the age limit for the occurrence of breast cancer shifted to the younger age (from 30 to 40 years old), the knowledge that the surgery will permanently change their body image burdens the patients and makes them mentally unstable (16). Diagnosing cancer and its further treatment causes not only physical disturbances, but also emotional trauma (17, 18).

The changes in body image, stressful events, financial and problems with sexual intercourse as well as depression impair the patient's quality of life (19). The following parameters that influence the quality of life are to be taken into account: attractiveness, body image impact, sexuality, the importance of menopausal symptoms such as hot flashes burden and presence of lymphedema (20). Data obtained in this study

indicate that disturbed marital relationships occur statistically significantly more frequently in patients with radical mastectomy (56.7% vs 13.3%, $p = 0.001$). Losing a partner is also present (33.3% vs 3.3%, $p = 0.033$).

Mild to moderate depression with a lower quality of life in all areas (e.g. sexual activity) (21) except family functioning (22) is reported in breast cancer survivors

Depression and depressive disorders, anxiety and anxiety disorders, anger and low self-esteem and low emotional support cause psychological discomfort in breast cancer patients (23). A lot of factors add to psychological distress (24) even years after diagnosis and treatment, and some of them are fears and concerns regarding death and disease recurrence, impairment of body image, alteration of femininity, sexuality and attractiveness. The data obtained in this study show that the presence of pain, tiredness and lymphedema are statistically significantly more common in patients with radical surgery (for all: $p < 0.001$).

Psychological disorders that come with cancer are dramatically reducing the quality of life and affect the outcome of the disease, increase mortality, and according to literature, they occur in 50% of patients with the cancer diagnosis. Early detection of psychiatric disorders, screening, the selection of adequate diagnostic procedures and the selection of adequate therapy are a prerequisite for improving the quality of life of such patients and influence a more favorable prognosis (25, 26). Depressive disorder in patients with breast cancer is considered to be conditioned by the loss of the part of the body invested in feminine representation, along with the fear of the incurable disease, resulting in stigma and suffering (27, 28). Being an extremely difficult time, initial breast cancer recurrence is often associated with psychological distress, such as higher rates of anxiety and depressive disorders ($> 40\%$) (29).

The results obtained in this study coincide with data derived from published literature. Depression is statistically significantly more common in patients with radical mastectomy (46.7%, 6.7%, $p = 0.001$). Also, in a prospective study, Watson et al. (30) found among 578 early breast cancer patients that anxiety, hopelessness and similar depressive symptoms were linked to an increasingly reduced chance of survival at 5 years follow-up.

Different types of depression that subsequently might impair the quality of life can occur after traumatic breast cancer treatment (31). Depression factors that influence the quality of life are fatigue, past history or a recent episode of depression following the onset of breast cancer,

cognitive attitudes of helplessness/hopelessness and resignation (32, 33).

Some studies (34) show that psychological disorders are the rarest in the group with sparing surgery, then in those with reconstruction, while they are the most common in the group with mastectomy. The results of this study showed that QoL of women with radical mastectomy compared to sparing surgery was very low. Anxiety (56.7% versus 10.0%, $p < 0.001$), distress and fear (46.7% versus 6.7%, $p = 0.001$), stress (70.0% vs. 20.0%, $p < 0.001$), a sense of humiliation and helplessness are present in most patients who underwent radical mastectomy (50.0%, 90.0%, < 0.001), and are statistically significantly more frequent than in patients who underwent sparing surgery. Our findings coincide with findings from the published literature. Rabin et al. (35) indicate in their studies that the lowest QoL score in both physical and psychological domain is in fact seen in women who underwent mastectomy.

The complex concept of body image in women who have been treated for breast cancer includes three distinctive areas. The first is affective (feeling feminine and attractive), then behavioral (avoiding people due to changes in appearance), and finally cognitive (satisfaction with the scar or appearance in whole) (36). It is common that poor body image perceptions in breast cancer survivors negatively influence the physical and psychological functioning and also the quality of their relationships (37).

As it can cause more disfigurement than other forms of surgery, including lumpectomy, mastectomy leads to a poorer body image and a deterioration in the patient's QoL (38). Our study showed that changes in body image were statistically significantly more common in patients with radical surgery (30.0% versus 3.3%, $p = 0.015$) compared to sparing surgeries. Bagheri and Mazaheri (39) also implied that there was an important relationship between QoL and body image in patients who underwent a unilateral mastectomy. Gardikiotis et al. (40) also claim that the QoL of mastectomized women was influenced by the level of satisfaction with the body image. Mastectomy patients reported low body image at follow-up and experienced certain problems with sexual functioning. Other studies among women with breast cancer confirmed this finding (41, 42). In this study, the obtained data indicate that perception of sexual functioning (56.7% vs. 16.7%, $p = 0.003$), changes in sexual desires (93.3% versus 6.7%, $p < 0.001$) were statistically significantly worse in patients with radical mastectomy.

When it comes physical functioning, a negative body image can often be the cause of certain sexual difficulties (43). These difficulties

can include decreased libido, vaginal dryness, atrophic vaginitis, and hot flashes due to a premature menopause. These can have negative consequences on the sexuality of the younger woman being treated for breast cancer (44, 45).

Studies and research reported findings in relation to body image and the negative influence it may have on the younger breast cancer survivors and their partnered relationships. (46, 47).

In this study, the obtained data indicate that perception of sexual functioning (56.7% vs. 16.7%, $p = 0.003$), changes in sexual desires (93.3% versus 6.7%, $p < 0.001$) were statistically significantly worse in patients with radical mastectomy. The influence of the disease on the individual as well as on their social role is statistically significantly higher in patients with radical mastectomy (for all: $p < 0.001$). Women treated with radical mastectomy were twice as long and statistically significantly longer in the hospital compared to patients who underwent sparing surgery. ($p < 0.001$).

Patients who return to work may also have to deal with certain problems, not only in the relationship with their colleagues but also in their cognitive functioning (48).

Conclusion

Despite the limitations of this study due to a small number of respondents, it was con-

cluded that the analysis of the predictors of the quality of life also showed the predictive influence of the health characteristics of the respondents describing the functional status, the predictors of the quality of life in the domain of mental health as well as the characteristics of the treatment.

The perception of the quality of life in patients who underwent radical mastectomy and patients treated with a sparing surgery is different, with a poorer perception of the quality of life observed in patients treated with radical mastectomy. Patients undergoing sparing surgeries have a higher level of quality of life in the domain of emotive, physical, sexual and social health than patients who underwent radical mastectomy.

The quality of life, psychosocial condition and body image were most severely disrupted in patients who were subjected to mastectomy, unlike patients who underwent sparing surgery. Mastectomy has more negative effects both on body image and QoL when compared to other treatment types.

According to the results of the study, it can be suggested that during the planning of surgical oncology treatment, special attention should be paid to specific differences in possible changes in the body image and QoL of women who are subjected to mastectomy or sparing surgery, with the exclusion of other variables that may have a confounding effect.

References

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 13/12/2013.
2. Pekmezović T. Epidemiologija raka dojke. U: Milašinović G, urednik. Vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje raka dojke. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2013:5-7.
3. Hospitalni registar za rak Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije, 2012.
4. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). *Annals of Oncology* 16 (Supplement 1): i10-i12, 2005.
5. <https://www.cancer.net/cancer-types/breast-cancer/statistics/2015>
6. Halsted WS (1894) I. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889 to January, 1894. *Ann Surg* 20:497-555.
7. Halsted WS. The results of radical operation for the cure of the carcinoma of the breast. *Ann Surg.* 1907;46:1.
8. Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer* 1948;2:7-13.
9. Djordjevic L. Korelacija lokalnog recidiva i nalaza na ekscizionim površinama kod bolesnica lecenih postednim operacijama zbog karcinoma dojke. *Magistarska teza.* 2000. Nis.
10. Madden JL, Kandalafi S, Bourque R, Modified radical mastectomy. *Ann Surg.* 1972;175:624.
11. Schnitt SJ et al. Can we identify patients with invasive breast cancer adequately treated with breast conserving surgery alone? *Mod Pathol.* 1998;11(2):129-33.
12. Auchincloss H. Significant location and number of axillary metastases in carcinoma of the breast. A justification for conservative operation. *Ann Surg.* 1963;158:37.
13. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347(16):1227-32.
14. Sarrazin D, Le M, Rouesse J et al. Conservative treatment versus mastectomy in breast cancer tumors with microscopic diameter of 20 mm or less. *Cancer*, 1984;53:1209.
15. Avis NE, Crawford S, Manuel J. Psychosocial problems among younger women with breast cancer. *Psychooncology* 2004;13(5):295-308.
16. Wilkins EG, Cederna PS, Lowery JC, Davis JA, Kim HM, Roth RS, Goldfarb S, Izenberg PH, Houin HP, Shaheen KW Prospective analysis of psychosocial outcomes in breast reconstruction: one-year postoperative results from the Michigan breast reconstruction outcome study. *Plast Reconstr Surg*, 2000;106(5):1014-25.
17. Kissane DW, Maj M, Sartorius N. Depression and cancer. Hoboken, NY: John Wiley & Sons Ltd, 2011.
18. Meijer A, Roseman M, Delisle VC i sur. Effects of screening for psychological distress on patient outcomes in cancer: A systematic review. *J Psychosom Res* 2013;75:1-17.
19. Andritsch E, Dietmaier G, Hofmann G, Zloklikovots S, Samonigg H. Global quality of life and its potential predictors in breast cancer patients: an exploratory study. *Support Care Cancer* 2007;15(1):21-30.
20. Grabsch B, Clarke DM, Love A, McKenzie DP, Snyder RD, Bloch S et al. Psychological morbidity and quality of life in women with advanced breast cancer: a cross-sectional survey. *Palliat Support Care.* 2006;4(1):47-56.
21. Andritsch E, Dietmaier G, Hofmann G, Zloklikovots S, Samonigg H. Global quality of life and its potential predictors in breast cancer patients: an exploratory study. *Support Care Cancer.* 2007;15(1):21-30.
22. Mols F, Vingerhoets AJ, Coebergh JW, van de Poll-Franse LV Quality of life among long-term breast cancer survivors: a systematic review. *Eur J Cancer.* 2005;41:2613-19.
23. Casati A, Meyerowitz BE. Psychosocial correlates of breast cancer and its treatments. *Psychol Bull* 1980;87(1):108-31.
24. Baucom DH, Porter LS, Kirby JS et al. Psychosocial issues confronting young women with breast cancer. *Breast Dis.* 2006;23:103-13.
25. Asevedo E, Brietzke E, Chaves AC. First manic episode in a patient with breast cancer. *Gen Hosp Psychiatry* 2013;35:13-14.
26. Harter M, Reuter K, Aschenbrenner A i sur. Psychiatric disorders and associated factors in cancer: results of an interview study with patients in inpatient, rehabilitation and outpatient treatment. *Eur J Cancer* 2001;37:1385-93.
27. Vin-Raviv N, Akinyemiju TF, Galea S i sur. Depression and Anxiety Disorders among Hospitalized Women with Breast Cancer. *PLOS One* 2015;10(6):129-69.
28. Fresche de Souza B, Andrade de Moraes J, Inocenti A i sur. Women with breast cancer

- taking chemotherapy: depression symptoms and treatment adherence. *Rev Lat Am Enfermagem* 2014;22(5):866-73.
29. Okamura H, Watanabe T, Narabayashi M, Katsumata N, Ando M, Adachi I et al (2000) Psychological distress following first recurrence of disease in patients with breast cancer: prevalence and risk factors. *Breast Cancer Res Treat* 61:131-7.
 30. Watson M, Haviland JS, Greer S, Davidson J, Bliss JM. Influence of psychological response on survival in breast cancer: a population-based cohort study. *Lancet*. 1999;354:1331-6.
 31. Deshields T, Tibbs T, Fan MY, Taylor M Differences in patterns of depression after treatment for breast cancer. *Psychooncology*. 2006;15: 398-406.
 32. Kissane DW, Grabsch B, Love A, Clarke DM, Bloch S, Smith GC (2004) Psychiatric disorder in women with early stage and advanced breast cancer: a comparative analysis. *Aust N Z J Psychiatry* 38(5):320-6.
 33. Okamura M, Yamawaki S, Akechi T, Taniguchi K, Uchitomi Y (2005) Psychiatric disorders following first breast cancer recurrence: prevalence, associated factors and relationship to quality of life. *Jpn J Clin Oncol* 35(6):302-9
 34. Nissen MJ, Swenson KK, Ritz LJ, Farrell JB, Sladek ML, Lally RM. Quality of life after breast carcinoma surgery: a comparison of three surgical procedures. *Cancer*. 2001 Apr;1;91(7): 1238-46.
 35. Rabin EG, Heldt E, Hirakata VN, Fleck MP. Quality of life predictors in breast cancer women. *Eur J Oncol Nurs* 2008;12:53-7.
 36. Hopwood P, Fletcher I, Lee A, Al Ghazal S. A body image scale for use with cancer patients. *European journal of cancer*. Jan; 2001;37(2): 189-97.
 37. Fobair P, Stewart SL, Chang S, D'Onofrio C, Banks PJ, Bloom JR. Body image and sexual problems in young women with breast cancer. *Psychooncology*. Jul; 2006;15(7):579-94.
 38. Chow R, Pulezas N, Zhang L, Ecclestone C, Leahey A, Hamer J, DeAngelis C, Bedard G, McDonald R, Bhatia A, Ellis J, Rakovitch E, Vuong S, Chow E, Verma S. Quality of life and symptom burden in patients with breast cancer treated with mastectomy and lumpectomy. *Support Care Cancer* 2016;24:2191-9.
 39. Bagheri M, Mazaheri M. Body image and quality of life in female patients with breast cancer and healthy women. *Journal of Midwifery and Reproductive Health* 2015;3: 285-92
 40. Gardikiotis I, Manole A, Azoicăi D. Quality of life with mastectomy for breast cancer, in terms of patients' responses of SF-36 questionnaire. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2015;119:529-35.
 41. Collins KK, Liu Y, Schootman M, et al. Effects of breast cancer surgery and surgical side effects on body image over time. *Breast Cancer Res Treat*. Feb; 2011;126(1):167-76.
 42. Rasmussen DM, Hansen HP, Elverdam B. How cancer survivors experience their changed body encountering others. *European journal of oncology nursing: the official journal of European Oncology Nursing Society*. Apr; 2010;14(2):154-9.
 43. Panjari M, Bell RJ, Davis SR. Sexual function after breast cancer. *The journal of sexual medicine*. Jan; 2011;8(1):294-302.
 44. Rowland JH, Meyerowitz BE, Crespi CM, et al. Addressing intimacy and partner communication after breast cancer: a randomized controlled group intervention. *Breast Cancer Research and Treatment*. Nov; 2009;118(1):99-111.
 45. Avis NE, Crawford S, Manuel J. Quality of life among younger women with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. May 20;2005 23(15):3322-30.
 46. Zimmermann T, Scott JL, Heinrichs N. Individual and dyadic predictors of body image in women with breast cancer. *Psychooncology*. Oct; 2010;19(10):1061-8.
 47. Elmir R, Jackson D, Beale B, Schmied V. Against all odds: Australian women's experiences of recovery from breast cancer. *J Clin Nurs*. Sep; 2010;19(17-18):2531-8.
 48. Helena Carreira, Rachael Williams, Martin Müller, Rhea Harewood, Krishnan Bhaskaran. Adverse mental health outcomes in breast cancer survivors compared to women who did not have cancer: systematic review protocol. *Syst Rev*. 2017;6:162.

UDK: 616.155.194-053.31

THE NEONATAL HEMOLYTIC ANEMIA - LATE HEMOLYTIC DISEASE OF THE NEWBORN OR PRIMARY AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA? A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Dr med. Marija Stojiljković, Spec. dr med. Nebojša Dimitrijević,
Doc. dr sci med. Mirjana Miljković

Children's Department General Hospital of Leskovac

The Hemolytic Disease of the newborn (HDN) and primary autoimmune hemolytic anemia (AHA) in newborn are developed as consequence of hemolysis newborn erythrocytes. In the HDN cause of hemolysis is anti-erythrocyte antibodies by mother immune system which pass through the placenta and bind to newborn erythrocytes and leading to their hemolysis. In AHA hemolysis of erythrocytes is also caused by antibodies but their etiology is unknown. In neonatal period, both disorders are clinically presented very similar. We described a sudden occurrence of severe anemia with hyperbilirubinemia in 15 days old, second-born newborn with positive direct antibody test (DAT). Blood group was O, RhD positive with DAT negative at the birth. After clinical stabilization by erythrocyte transfusions, intensive phototherapy and adequate hydration, DAT was negative. Mother blood group was O, RhD negative. Mother was irregularly controlled the presence of anti-D antibodies in the blood, in the 12th and 36th week of pregnancy and result was negative. Mother was measles affected during pregnancy in the 7th month of gestation. The first child is RhD positive. Immunohematological tests did not confirm anti erythrocyte antibodies in the serum of the mother and newborn. We focused further examinations on the possible autoimmune hemolytic anemia in the newborn. We found high IgG titers of EBV in neonatal serum but within the reference values. Conclusion: Regular antenatal tests in the 12th week of pregnancy and retesting of the 28th and 34th week are necessary and should be performed with each Rh D negative pregnant woman due to prevention of the HDN antenatal application of Rh gama globulin.

Key words: jaundice, anemia, hemolysis of erythrocytes, Hemolytic Disease of the Newborn, Autoimmune hemolytic anemia

NEONATALNA HEMOLIZNA ANEMIJA – KASNA HEMOLITIČKA BOLEST NOVOOROĐENČETA ILI AUTOIMUNA HEMOLIZNA ANEMIJA? PRIKAZ SLUČAJA I PREGLED LITERATURE

U hemoliznoj bolesti novorođenčeta (HBN), hemoliza eritrocita je posledica nastanka antieritrocitnih antitela, koja stvara imuni sistem majke. Ova antitela prolaze kroz placentu i vezuju se za eritrocite novorođenčeta i dovode njihove hemolize. U autoimunoj hemoliznoj anemiji kod novorođenčeta hemoliza eritrocita je izazvana antitelima nepoznatie etiologije. Oba poremećaja se klinički prezentuju veoma slično u neonatalnom periodu. Opisali smo iznenadnu pojavu ozbiljne anemije i hiperbilirubinemije kod 15 dana starog, drugorođenog, novorođenčeta koje imalo pozitivan DAT na prijemu. Prvo dete je RhD pozitivno. U 7. mesecu trudnoće majka je obolela od teškog oblika malih boginja. Krvna grupa novorođenčeta je O, Rh D pozitivan, sa negativnim DAT–om na rođenju. Majka je O krvna grupa, Rh D negativna. Ona je iregularno kontrolisala prisustvo anti D antitela antenatalno, u 12. i 36. nedelji trudnoće Imunohematološkim testovima nismo uspeli da potvrdimo anti eritrocitna antitela u serumu majke i novorođenčeta. Dalja ispitivanja usmerili smo na ispitivanje moguće autoimune hemolizne anemije kod novorođenčeta. Našli smo visoke titre IgG na EBV u serumu novorođenčeta u poređenju sa istim titrima u serumu majke, ali u okviru referentnih vrednosti. Regularna antenatalna testiranja u 12. nedelji trudnoće i retestiranje u 28. i 34. nedelji su neophodna i trebaju biti sprovedena kod svake Rh D negativne trudnice zbog prevencije HBN antenatalnom primenom RhD gama globulina.

Ključne reči: žutica, anemija, hemoliza eritrocita, hemolizna bolest novorođenčeta, autoimuna hemolizna anemija

Introduction

Neonatal hyperbilirubinemia occurs in 60-80% of neonates as a consequence of decreased bilirubin conjugation (due to immaturity of the enzyme liver system), reduced bilirubin binding to hepatocytes and increased bilirubin production. In a healthy neonate, the highest values of unconjugated bilirubin are between the first 48 and 72 hours of life. In the end of the second week its values are normalized (1). Neonatal hyperbilirubinemia is always pathologic if it occurs during the first 24 hours of life, if serum bilirubin concentration exceed 205 $\mu\text{mol/L}$ and persist for longer than 7 days, if the increase of bilirubin is greater than 85 $\mu\text{mol/L}$ for 24 hours and if the concentration of direct bilirubin over 34 $\mu\text{mol/L}$ (2). In this case, we described a sudden occurrence of severe anemia with severe hyperbilirubinemia in a 15 day old newborn with Rh D incompatibility, but without proven Rh isoimmunization of mother. Rh isoimmunization is maternal immune response to fetal erythrocyte antigens inherited from his father. It occurs when the red cells of the fetus, on whose surface there are foreign antigens for mother's immune system, found in circulation during various fetomaternal bleeding (labor, artificial or spontaneous abortion, placenta previa, placenta abruption, multiple pregnancy, ectopic pregnancy, prenatal diagnosis). The most immunogenic and clinically most important is the antigen D, which is the most common cause of mother's Rh isoimmunization and severe forms of hemolytic disease in the newborn. Rh isoimmunization was a "disease" with a high rate of perinatal morbidity and mortality, but prophylactic administration to Rh D gamma globulin insensitive Rh D-negative women immediately after the birth of an Rh D-positive child is reduced frequency from 14% to 0.1-0.3% (3-5).

Case report

A male newborn of 15 days old was admitted to the Children's Department because suddenly occur intense jaundice, poor feeding and somnolence. Mild jaundice was developed in the second day of life and resolved to the 6th days without treatment. The newborn was completely healthy, breast feeding regularly and adding to the weight gain. At the 15th day of life, skin was suddenly intensely yellowed, newborn refused breast feeding and was somnolent.

The newborn was the second Rh D positive child from a second, monitored pregnancy during which the mother used Progesteron. Mother's blood group was O, Rh D negative, and she was irregularly controlled the presence of anti D antibodies in the blood, in the 12th and 36th week of pregnancy. Result was both times nega-

tive. After both deliveries mother received anti D immunoglobulin. She did not have abortions and did not receive blood transfusions in her life. In the 7th month of pregnancy, the mother was measles affected with severe form of pneumonia. She was treated with Ceftriaxone, Corticosteroids, Aminophylline, oxygen therapy, after there was health improvement and recovery. The pregnancy ended at the 40th week of gestation in vaginal delivery, without complications. At the time of birth, the neonates's weight was 3.100 g, height 51.0 cm, head circumference 33.0 cm. The Apgar score was 10 points at the first and fifth minutes after birth. The newborn's blood type was O, Rh D positive, with a negative direct antiglobulin test (DAT). The complete blood counts showed leukocyte count $24.9 \times 10^9/\text{L}$ with normal lymphocyte (37%) and granulocyte count (59.7%). Red blood cells (RBC) count $5.44 \times 10^{12}/\text{L}$, hemoglobin (Hb) 196 g/l and hematocrit (Hct) 55.7% were normal. The newborn was in good condition with a mild jaundice from the second day of life. In the second and third days of life, was applied 1% eye ointment of Chloramphenicol due neonatal conjunctivitis. Immediately after the birth the newborn received vitamin K (Konaktion 1 mg), and hepatitis B vaccine. In the fourth day of life was vaccinated with BCG vaccine. Family history was without significant hereditary.

In the 15th day of life, afebrile, somnolent, hypotonic newborn in flexion-extension position and reduced spontaneous motor activity with intensive yellow skin and sclera was admitted to our Children's Department. Body weight was 3.230 g. Primitive reflexes were impaired. The complete blood count showed severe anemia, red blood cells (RBC) count was $2.36 \times 10^{12}/\text{L}$, Hb 79 g/L, Hct 22.7%, with normal erythrocytes indices: mean cell volume (MCV) 96.2 fl, mean cell hemoglobin (MCH) 33.5 pg, mean cell hemoglobin concentration (MCHC) 348 g/L. The total number of white blood cells (WBC) was normal $13.8 \times 10^9/\text{L}$, with increased lymphocyte (lymph) count 66.9%, and low granulocyte (gran) count 26.0. The plateles (Plt) count was also increased $607 \times 10^9/\text{L}$. Biochemical blood analysis showed greatly increased total bilirubin 415 $\mu\text{mol/L}$, direct bilirubin 30.3 $\mu\text{mol/L}$ and lactate dehydrogenase (LDH) 581 U/L. C-reactive protein (CRP) was 0.1 mg/L. The rest of biochemical analysis showed normal aspartate aminotransferase (AST) 29 U/L, alanin aminotransferase (ALT) 10 U/L, alkaline phosphatase 291, gamma glutamyltranspherase (gama GT) 76 U/L and cholesterol 1.7 mmol/L. Immunohematological studies showed the newborn's blood group to be O Rh D positive with a positive DAT. Serum levels of bilirubin were very high so phototherapy was necessary. After 18 hours of intense phototherapy and adequately hydration, RBC count continued to decline (2.11..

2.09 x 10¹²/L), as values Hb (67 g/L) and Hct (20.3%). Serum levels of bilirubin were lower (308 285.35 µmol/L) and LDH (523 U/L). Values of glucose, blood urea, creatinine, total proteins, albumin, AST, ALT, CRP, uric acid, acid-base status were in normal range. After 24 hours DAT was negative. Two transfusions of erythrocytes were used due to low hemoglobin levels and continued phototherapy in 42 hours because of hiperbilirubinemia. Repeated blood analysis showed increase in RBC count (3.28 x 10¹²/L), Hb (107 g/L), and decrease in total bilirubin level (197 µmol/L). Repeated DAT was negative. The newborn was discharged from hospital with diagnosis Neonatal hemolytic jaundice and Anemia sideropenica with the recommendation to start the treatment with vitamin D and antianemic therapy with complex vitamin B 5 g daily and folic acid ¼ tablets of 5 mg. Two days after discharged the newborn was again admitted in our department because of the yellow skin and cough. The presence of jaundice required further examination to

detect the cause. Physical examination showed discrete yellow skin color, nasal congestion and laryngitis. Complete blood count was showed normal RBC count (3.24 x 10¹²/L), Hb (104 g/L), Hct (30.7%), WBC (11.8 x 10⁹), increased lymphocyte count (61.5%), decreased granulocyte count (32.2%) and normal Plt (424 x 10⁹). Biochemical blood analysis showed values of total bilirubin 104.7 µmol/L and CRP was 1.6 mg/L. The periphery blood smear showed anulocytosis without other morphological changes. Ultrasound examination of central nervous system and abdomen were normal. During the first hospitalization, due life-threatening hemolysis and rapid disease progression abdominal ultrasound exam and peripheral blood smear not done for technical reasons. Chest X ray was normal. Indirect antiglobulin test (IAT) did not show the presence of anti-erythrocytes antibodies in the serum of the mother and newborn DAT was negative (Table 1).

Table 1. Immunohematological tests

	Blood group	Rh phenotype	DAT	IAT
Newborn	O	CDe/cde	Positive (1+), negative, negative	Negative, negative
Mother	O	Cde/cde	Negative	negative
Father	A	CDe/Cde	/	/
The first child	O	CDe/cde	/	/

DAT- direct antiglobulin test; IAT- indirect antiglobulin test

Viral serology (Epstein-Barr virus- EBV, Cytomegalo-virus- CMV, Herpes simplex virus 1- HSV-1) and serology on Toxoplasmosis showed negative IgM titers to the examined viruses in mother's and newborn's serum. Comparing quantitative titer values, it was founded that IgG for EBV in the newborn (20.83 U/ml) was 10 times higher than the IgG mother titre (1.49 U/ml). Newborn treated with antibiotic therapy and inhalation of cortico-steroid (budesonide of 0.25 mg / ml, 1 ml at 12 h), as recommended by otolaryngologists. In the coming period there was a decreased in RBC (2.62..2.50 x 10¹²/L), Hg (81..85 g/L) and Hct (22.8..25.2%). White blood cells (11.7..14.5 x 10⁹/L), lymphocyte count (63.5..76.9%) and granulocyte count (30.1..14.9%) were same. Se-rum levels of total bilirubin (14.3 µmol/L), and direct (3.6) µmol/ were normal, while serum iron level was slightly decreased 10.8 µmol/L (12.5-32.2 µmol/L). Recommended antianemic therapy is continued (folic acid, vitamin B complex). We continued to

monitor infant during the next 6 months. Early psychomotor development was normal. Body weight (percentiles 53) and body length (percentiles 48) were appropriate for age and gender.

Discussion

Serum bilirubin level more than 340 µmol/L in a newborn represent severe hyperbilirubinemia, while concentration over than 425 µmol/L represent critical hyperbilirubinemia and serious risk of developing kernicterus (6). Hyperbilirubinemia associated with anemia in newborns is commonly caused by hemolytic disease of the newborn (HDN), diseminal intravascular coagulation or the use of some drugs (penicillins) (2). Hemolytic disease of the newborn (HDN) is usually the result of ABO and Rh incompatibility between the newborn and the mother. For the determination of HDN, it is necessary to determine ABO and Rh D blood group, direct and indi-

rect antiglobulin test in newborn, and ABO and Rh blood group and IAT in mother (7). Hemolytic disease of the newborn is consequence formation of antierythrocyte antibodies by mother immune system which pass through the placenta and bind to newborn erythrocytes and leading to their hemolysis. Anemia and jaundice usually manifested at the birth or in the first hours after birth. The most severe form of HDN is the hydrops fetalis that causes the fetal death. Hemolytic disease of the newborn is most commonly caused by anti D antibodies in sensitized Rh D negative mother so that regular antenatal tests in the 12th week of pregnancy and retesting of the 28th and 34th week are necessary and should be performed with each Rh D negative pregnant woman (4). Except anti D, anti c, anti E and anti K antibodies are the most common causes of severe HDN forms (8, 9). A ten year retrospective study in our country confirmed the presence of irregular antibodies in 0.64% of pregnant women. Of this number, 68% were anti-D antibodies in pregnant women as a result of active immunization, and the conclusion of the study was that in Serbia had high percentage of immunized Rh D negative pregnant women (9). In literature was described the case of the Rh D negative pregnant woman who was twice controlled presence of anti D antibodies in the second trimester of pregnancy and the result was negative. But at the birth newborn developed HDN with a positive DAT and anti D antibodies were proven in the blood of the mother after delivery (10). It is very important to regularly and correctly control the presence of anti D antibodies in the 12th, 28th and 34th weeks of pregnancy for the prevention of HDN. In our case, mother did not control regularly presence of anti D antibody. Hemolytic disease of the newborn can be caused by anti-erythrocyte antibodies to antigens with very low incidence, the Kell system antigens have the highest clinical significance (11-14). Although it is typical of HDN in the first hours after birth, occurrence of HDN in mid-neonatal period is described. During early neonatal period neonates were in good condition with mild jaundice, both newborns developed severe anemia, metabolic acidosis and was vital threatening in 12th and 18th day of life. At birth, in both newborns DAT was positive (15). The exact reason for the late hemolysis and anemia is still not evaluated, because the concentration of anti-erythrocyte antibodies in the circulation of the newborn is the highest at the birth. Hurdle AD. and Davis JA., described the case of a newborn with HDN in second week of life with a positive DAT and IAT, anti D antibodies at the birth. It is assumed that the cause of late HDN persistence of anti D antibodies in the blood of the newborn, even after exchange transfusion with Rh D negative blood, that destroy newly formed Rh D posi-

tive red cells (16). Rare HDN cases with negative DAT were described, with subsequently detected anti A and anti B antibodies in the maternal and neonatal serum. Also, in another case which ended with a fatal outcome of newborn, DAT was negative on fetal blood but anti C and anti c antibodies were subsequently confirmed in the mother's blood (17). Hemolytic disease of the newborn can be result from disorders in the structure of the membrane of the erythrocyte which are characterized by rapidly progressive hyperbilirubinaemia after birth, positive family history, negative DAT, and abnormalities in the peripheral blood smear where the most common spherocytes. Defects in the synthesis of erythrocyte enzyme (pyruvate kinase deficiency and glucose-6-phosphate dehydrogenase) cause HDN during the first few hours and days after the birth of a serious jaundice without anemia. Neonatal haemolysis due to hemoglobinopathy, excluding α -thalassemia major, does not manifest clinically in the neonatal period (18).

Hemolysis of red blood cells followed by severe anemia and hyperbilirubinemia is consequence of the presence anti erythrocytes antibodies in the blood which bind to surface membrane of erythrocytes and leads to their destruction. The etiology of the formation of anti-erythrocyte antibodies, which lead to hemolysis may be different. If the etiology is unknown, it is a primary autoimmune hemolytic anemia, while secondary autoimmune hemolytic anemia is caused by drugs, infectious agents, malignant, lymphoproliferative and autoimmune diseases (19).

In literature, the cases of autoimmune hemolytic anemia in 6 months old infant are described due to infection CMV (20), and in seven years old girl due to EBV infection (21). Autoimmune hemolytic anemia in children was also described after vaccination. A 20-year-old girl had two attacks of hemolysis, the first after oral polio vaccine, the other seven months later after the MMR vaccine. A case of hemolysis was reported in a 21-month-old boy a few days after Di-Te-Per, Haemophilus influenza, Hepatitis B, and polio vaccine (22). Tsuchiya et al. described the case of hemolytic anemia in this 9-year-old boy probably caused by vaccine against influenza virus (23). A case of hemolytic anemia occurred in a 5 year old girl who treated with Ceftriaxone due to urinary tract infection. The presence of antibodies to ceftriaxone in the blood was proven (24). In almost all of these cases, DAT was positive. Motta M et al. described a case of autoimmune hemolytic anemia in 12 hours old neonates that developed a serious anemia with hepatomegaly. Peripheral blood smear showed spherocytosis with anisopoikilocytosis while the puncture bone marrow showed blocked erythro-

poiesis on basophilic erythroblasts. The cause of this hemolysis in newly born child remained unknown (25). Viral infection may be associated with different hematological disorders because caused by modulation of the immune response. The viruses have the ability to redirect the host immune response against the antigen's own tissues by molecular mimicry process. The loss of immunological tolerance is result of dysregulated immune response directed against the virus. In autoimmune hemolytic anemia, macrophage phagocytosis of autoantibodies related to the surface of erythrocytes in the spleen and their hemolysis. Viral infections have the ability to change the expression of the cytokine profile and to accelerate the phagocytosis of autoantibodies associated with the erythrocyte surface. In viral infections, high values of IgG against viruses can cause sensitization of erythrocytes. The change in cytokine expression can lead to the reactivation of latent viral infections in the organism and the redirection of the immune response (22). During the first 6 weeks of life, the ability of the newborn to produce antibodies is limited due to the immaturity of the immune and reticuloendothelial system. Early immune stimulation is synthesized very low titer of immunoglobulin M

specific antibodies, with delayed switching from IgM to IgG class. The immature immune response in newborns is variable and the ability to synthesize autoimmune antibodies maybe not be excluded (25).

Conclusion

Data of Rh D incompatibility, the second pregnancy and the birth of both Rh D positive children, typical clinical manifestation, instigated us to think about late HDN. But we did not prove HDN by immunohematological tests. Negative IAT in the mother may be the consequence of the administration of Rh D gamma globulin after delivery. In our case, antenatal testing was started in the 12th week of pregnancy, and was repeated in the 36th week due measles infection of the mother. Further investigations focused on possible autoimmune hemolytic anemia in the newborn. Although we do not have reliable indicators that hemolysis of erythrocytes is caused by EBV, CMV and HSV viruses, changes in the lymphocytes count and laryngitis in newborn may indicate that hemolysis is consequence of some respiratory viral infection.

References

1. Ullah S, Rahman K, Hedayati M. Hyperbilirubinemia in neonates: types, causes, clinical examinations, preventive measures and treatments: a narrative review article. Iranian journal of public health. 2016;45(5):558.
2. Bulatovic-Stajkovic S. Physiological jaundice. In: Ilić S, editor. Protocols in Neonatology. Belgrade: Institute of Neonatology;2003.p.287-99. (Serbian)
3. Starčević M, Mataija M, Sović D, Dodig J, Matijević R, Kukuruzović M. The importance of immunoprophylaxis in prevention Hemolytic Disease of Newborn. Acta medica Croatica. 2011;65(1):49-54.
4. Dajak S, Roje D, Hašpl ŽH, Maglić PE. The importance of antenatal prevention of RhD immunisation in the first pregnancy. Blood Transfusion. 2014;12(3):410.

5. Koelewijn JM, De Haas M, Vrijkotte TG, Van der Schoot CE, Bonsel GJ. Risk factors for RhD immunisation despite antenatal and postnatal anti-D prophylaxis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2009; 116(10):1307-14.
6. Johnson L, Bhutani VK. The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction. In: *Seminars in perinatology* 2011 Jun 1 (Vol. 35, No. 3, pp. 101-113). Elsevier.
7. Bujandrić N, Krga-Milanović M. The importance of immunohematology testing in the neonatal period. *Medicinski pregljed*. 2013;66(7-8):317-21.
8. Gottvall T, Hilden JO, Selbing A. Evaluation of standard parameters to predict exchange transfusions in the erythroblastotic newborn. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1994;73(4):300-6.
9. Šuput-Tomaš L, Paunović M, Janković-Oreščanin B, Burić G. The frequency of the producing of irregular anti-red blood cell antibodies in pregnant women. *Bilten za transfuziologiju*. 2007;53:1-2.
10. Drozdowska-Szymczak A, Czapliwska N, Borek-Dzi?cio? B, Kociszewska-Najman B, Bartkowiak R, Wielgow M. Severe hemolytic disease of the newborn as a result of late and undiagnosed alloimmunization-case report. *Ginekologia polska*. 2014;85(3).
11. Daniels G, Hadley A, Green CA. Causes of fetal anemia in hemolytic disease due to anti-K. *Transfusion*. 2003;43(1):115-6.
12. Leschek E, Pearlman SA, Boudreaux I, Meek R. Severe hemolytic disease of the newborn caused by anti-Gonzales antibody. *American journal of perinatology*. 1993;10(05):362-4.
13. Chung MA, Park EH, Lee CH, Oh CH, Namgung R, Kim HO, Park MS, Park KI, Lee C, Han DG. A case of hemolytic disease in the newborn due to anti-Dia antibody. *Journal of the Korean Society of Neonatology*. 2001;8(1):141-4.
14. Novaretti MC, Jens E, Pagliarini T, Bonifácio SL, Dorlhiac-Llacer PE, Chamone DD. Hemolytic disease of the newborn due to anti-U. *Revista do Hospital das Clínicas*. 2003;58(6): 320-3.
15. Giblett EK. Blood group antibodies causing hemolytic disease of the newborn. *Clinical obstetrics and gynecology*. 1964;7(4):1044-58.
16. Hurdle AD, Davis JA. The 'late' anaemia of haemolytic disease of the newborn. *British journal of haematology*. 1965;11(3):247-57.
17. Heddle NM, Wentworth P, Anderson DR, Emmerson D, Kelton JG, Blajchman MA. Three examples of Rh haemolytic disease of the newborn with a negative direct antiglobulin test. *Transfusion Medicine*. 1995;5(2):113-6.
18. Murray NA, Roberts IA. Haemolytic disease of the newborn. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2007;92(2):F83-8.
19. El Nabouch M, Rakotoharinandrasana I, Ndayikeza A, Picard V, Kayemba? Kay's S. Infantile pyknocytosis, a rare cause of hemolytic anemia in newborns: report of two cases in twin girls and literature overview. *Clinical case reports*. 2015;3(7):535-8.
20. Khalifeh HK, Mourad YM, Chamoun CT. Infantile Cytomegalovirus-Associated Severe Warm Autoimmune Hemolytic Anemia: A Case Report. *Children*. 2017;4(11):94.
21. Palanduz A, Yildirmak Y, Telhan L, Arapoglu M, Urganci N, Tüfekci S, Kayaalp N. Fulminant hepatic failure and autoimmune hemolytic anemia associated with Epstein-Barr virus infection. *Journal of infection*. 2002;45(2):96-8.
22. Shizuma T. Autoimmune hemolytic anemia following influenza virus infection or administration of influenza vaccine. *J Blood Disorders Transf*. 2014;5(3):1000200.
23. Tsuchiya H, Ishii T, Fujiwara H, Matsuda I. A Case of Coombs? Negative Autoimmune Hemolytic Anemia, Possibly Caused by Influenza Vaccination. *Pediatrics International*. 1986;28(1):78-81.
24. Citak A, Garratty G, Ütsel R, Karabocuoglu M, Uzel N. Ceftriaxone? induced haemolytic anaemia in a child with no immune deficiency or haematological disease. *Journal of paediatrics and child health*. 2002;38(2):209-10.
25. Motta M, Cavazza A, Migliori C, Chirico G. Autoimmune haemolytic anaemia in a newborn infant. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2003;88(4):F341-2.

PROPOZICIJE ZA PISANJE RADOVA U ACTA MEDICA HAMMEUMI

Acta Medica Hammeumi (AMH) je tematski časopis iz oblasti medicinskih nauka. Časopis objavljuje originalne radove koji nisu prethodno publikovani. U AMH se objavljuju: uvodnici, naučni i stručni članci, prethodna ili kratka saopštenja, revijski radovi tipa opšteg pregleda, aktuelne teme, meta-analize, prikazi slučajeva, prikazi knjiga i drugi prilozi. Radovi se štampaju na srpskom i engleskom jeziku sa apstraktom na srpskom i engleskom jeziku.

Acta Medica Hammeumi izlazi dva puta godišnje, otvorenog je pristupa i bez naplaćivanja.

Časopis Acta Medica Hammeumi je posvećen održanju najviših standarda etike publikovanja i preduzima sve prihvatljive mere protiv svake zloupotrebe u polju izdavanja radova. Svi autori koji aplikuju radove za objavljivanje u AMH kao originalne članke svedoče da dostavljeni radovi predstavljaju njihov doprinos i da nisu kopirani ili plagirani u celosti ili delimično iz drugih radova. Autori moraju otvoreno potvrditi sve ili pojedinačne potencijalne sukobe interesa ili koristi povezane sa svojim radom. Na isti način, AMH se obavezuje na objektivnu i pravičnu recenziju podnetih radova za publikovanje, kao i sprečavanje svakog stvarnog ili potencijalnog sukoba interesa između uređivačkog odbora, recenzenata i preglednog materijala.

Generalne propozicije

Svi radovi koji se objavljuju u AMH podležu dvostruko-slepom procesu recenzije i revizije od strane Uređivačkog odbora, koji određuje i redosled njihovog štampanja. Primedbe i sugestije urednika i recenzenata dostavljaju se autoru radi konačnog oblikovanja. Radovi se predaju u elektronskom obliku. Rukopisi radova prihvaćenih za štampu ne vraćaju se autoru.

Tekstovi rada se moraju submitovati elektronski, bilo na CD/DVD-u ili putem e-mejla (office@sldprokuplje.rs), sa dvostrukim proredom u A4 formatu i levom marginom od 3 cm.

Prva strana rada treba da sadrži:

- a) naslov rada,
- b) puna imena i prezimena autora,
- c) puni nazivi ustanova i organizacijskih jedinica u kojima je rad realizovan i mesta u kojima se ustanove nalaze,
- d) arapskim brojevima iza imena autora označene njihove institucije,
- e) znakom * označenu osobu zaduženu za korespondenciju u vezi predatog rukopisa i dati punu adresu, broj telefona i e-mail te osobe.

Druga strana treba da sadrži samo naslov rada, nestrukturisani rezime i ključne reči, bez imena autora i institucija. Veličina rezimea za naučne i stručne članke, revijske radove tipa opšteg pregleda i meta-analize može da bude do 250 reči, a za sve ostale tipove publikacija do 150 reči. Ispod rezimea sa podnaslovom "Ključne reči" navesti 3-5 ključnih reči ili izraza. Autori treba da za ključne reči koriste odgovarajuće deskriptore, tj. definisane termine iz *Medical Subject Heading* (MeSH) liste *Index Medicus-a*. Prva i druga strana se predaju na srpskom i engleskom jeziku i ne obeležavaju se brojevima.

Tekst članka: Naučni i stručni članci, kao i opšti pregledi i meta-analize ne smeju prelaziti 16 stranica sa priložima; aktuelne teme - 8 stranica; kazuistika 6 - stranica; prethodna saopštenja - 5 stranica, a izveštaji sa skupova i prikazi knjiga - 2 stranice. Naučni i stručni članci obavezno treba da sadrže poglavlja: uvod, cilj, materijal i metode, rezultati, diskusija i zaključak. Zahvalnost ili komentar povodom sponzorstva rada dati na kraju teksta članka iza poglavlja "zaključak". U tekstu naznačiti mesta priloga i obeležiti ih onako kako su obeleženi u prilogu.

Rad treba biti urađen u programu *Microsoft Word for Windows*. Za verziju na engleskom jeziku koristiti font Verdana, veličine 9pt, kodna stranica (English). Za verziju na srpskom jeziku koristiti font Verdana, veličine 9pt, kodna stranica (Serbian lat ili Croatian).

U radu je obavezno korišćenje međunarodnog sistema mera (SI) i standardnih međunarodno prihvaćenih termina.

Stranice teksta članka i literaturu treba numerisati arapskim brojevima u donjem desnom uglu.

Literatura se daje u posebnom poglavlju, pri čemu se navodi onim redosledom kojim se citati pojavljuju u tekstu. Broj literaturne reference se u tekstu označava arapskim brojem u zagradi. Navode se svi autori, ali ako ih je više od 6 za ostale koristiti skraćenicu „et al”. Za navođenje literature koristiti pravila Vancouver-ske konvencije.

Priloge u vidu tabela i slika (grafikoni, crteži, fotografije, formule i dr.) ne unositi u tekst članka, već predati odvojeno na kraju manuskripta. Svaka tabela i slika se obeležava arapskim brojem redosledom pojavljivanja u tekstu (npr. Tabela 1, Slika 1 i dr.) i svakoj se daje kratak naslov. Kratka objašnjenja i skraćenice daju se u fusnoti. Za fusnotu koristiti sledeće simbole: *, †, ‡ itd. Fotografije treba da budu oštre do formata dopisnice (20x25 cm u rezoluciji 600dpi). Fotografije obeležiti redosledom kojim se pojavljuju u tekstu (Slika 1, Slika 2 itd), detaljno objašnjenje slike treba dati u fusnoti. Ukoliko je tabela ili ilustracija već negde objavljena treba citirati izvor i priložiti pismeno odobrenje, ukoliko se radi o zaštićenom materijalu. Ukoliko je na fotografiji prikazan bolesnik tako da se može prepoznati, potrebno je njegovo pismeno odobrenje, u suprotnom delovi fotografije se moraju izbrisati da bolesnik ne može biti identifikovan.

Za izradu grafičkih priloga može se koristiti bilo koji grafički program, pri čemu slike moraju biti snimljene u .jpg formatu rezolucije 600dpi. Tabele i grafikone najpoželjnije je uraditi u Excel for Windows, originalni Excel fajl se trebaju submitovati ili importovati Excel slike u Windows kao Excel objekti a ne slike.

Na posebnoj stranici autori trebaju dati izjave:

- a) o prihvatanju uslova objavljivanja radova u AMH,
- b) potpise svih autora rada.

Acta Medica Hammeumi zadržava pravo dalje distribucije i štampanja radova.

Radovi se submituju elektronski na adresu: www.sldprokuplje.rs/amh

Poželjno je poslati skeniranu kopiju Conflict Of Interest Statement potpisanu od strane autora.

CIP - Каталогизacija y пyбликацији
Народна библиотека Србије, Београд

61

ACTA Medica Hammeumi : naučni časopis Regionalne
Podružnice Srpskog lekarskog društva u Prokuplju = journal of
Medical Sciences of Regional Section Serbian Medical Association in
Prokuplje / glavni urednik Boris Đinđić
. - [Štampano izd.]. - God. 1, br. 1 (okt. 2021)- . - Prokuplje :
Podružnica Srpskog lekarskog društva, 2021- (Blace : Copy original).
- 30 cm

Polugodišnje. - Drugo izdanje na drugom medijumu: Acta Medica
Hammeumi (Online) = ISSN 2787-3331
ISSN 2787-3323 = Acta Medica Hammeumi (Štampano izd.)
COBISS.SR-ID 48104713