

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЉЕНО			
Орг. јед.	Број	Датум	Вредност
05	5829/1-5	05.05.17	

ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ О
ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 08.03.2017. године, одлуком бр. IV-03-260/26 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „Значај експресије маркера ћелијске пролиферације и инфламације у развоју стеченог холестеатома средњег ува“ кандидата Милана Ердоглије, у следећем саставу:

1. проф. др Љубица Живић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Оториноларингологија*, председник
2. проф. др Снежана Церовић, редовни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Патологија*, члан;
3. проф. др Бранислав Белић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Оториноларингологија*, члан;
4. доц. др Александар Перић, доцент Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Оториноларингологија*, члан;
5. доц. др Милош Тодоровић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Судска медицина*, члан;

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију др Милана Ердоглије и подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

2.1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Докторска дисертација кандидата др Милана Ердоглије под називом „Значај експресије маркера ћелијске пролиферације и инфламације у развоју стеченог холестеатома средњег ува”, урађена под менторством проф.др Ненада Балетића, доцента Медицинског факултета Војномедицинске академија Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Оториноларнигологија, представља оригиналну научну студију која се бави испитивањем експресије PCNA (ћелијски једарни антиген пролиферације), једарног антигена Ki-67 и COX-2 (циклооксигеназа 2) и присуства CD4 и CD8 Т лимфоцита у развоју стеченог холестеатома, као и испитивањем повезаности степена експресије PCNA, Ki-67 и COX-2 и присуства CD4 и CD8 Т лимфоцита са хистолошким и клиничким карактеристикама стеченог холестеатома. Истраживања је дизајнирано као проспективна, кохортна, клиничка опсервациона студија. Истраживањем је обухваћено 50 пацијената старости од 10 до 77 година, оба пола, којима је дијагностикован стечени холестеатом средњег ува и који су лечени у периоду од 2012. до 2015. године на Клиници за оториноларингологију Војномедицинске академије и Институту за патологију Војномедицинске академије у Београду. Током оперативног захвата узимана су најмање три ткивна препарата величине од 3-5mm и то: препарат холестеатома, препарат коже спољашњег слушног ходника и препарат ретроаурикуларне коже. У матриксу холестеатома су анализирани епителне ћелије (кератиноцити), њихов број, изглед, дистрибуција по слојевима, дебљина епителног слоја и карактеристике кератинских наслага, као и друге некератоцитне ћелије, углавном лимфоцити. У периматриксу холестеатома испитиване су морфолошке карактеристике, грађа и дебљина и дистрибуција стромалних ћелија и ћелијских инфилтрата, промене на крвним судовима, као и карактеристике ванћелијског матрикса, а посебно пролиферација колагена.

Анализом резултата овог истраживања може да се закључи да стечени холестеатоми средњег ува показују хетерогеност у клиничкој слици, услед различитог степена коштане деструкције, присуства или одсуства инфекције и екстензивности холестеатомског процеса, као и хетерогеност у патохистолошким налазима, упоређујући степен кератинизације, степен запаљеног инфилтрата и степен пролиферације колагена.

Експресија PCNA, Ki-67 и COX-2 и присуство CD4 и CD8 лимфоцита је највеће у стеченом холестеатому, затим у кожи спољашњег слушног ходника, а најмање је у ретроаурикуларној кожи, а експресија PCNA, Ki-67 и COX-2 и присуство CD8 лимфоцита је подједнако изражена у свим стеченим холестеатомима, без обзира на тежину клиничке слике.

2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оргиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „Medline“ и „KoBSON“, уз коришћење одговарајућих кључних речи: „acquired cholesteatoma“, „cell proliferation“, „inflammation“, нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата др Милана Ердоглије под називом „Значај експресије маркера ћелијске пролиферације и инфламације у развоју стеченог холестеатома средњег ува“ представља резултат оригиналног научног рада.

2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области

А. Лични подаци

Др Милан Ердоглија рођен је 09.08.1970. године у Краљеву. Медицински факултет у Београду је завршио 1996. године са просечном оценом 8,00, 2004. године је положио специјалистички испит из оториноларингологије. У октобру 2011. године је уписао Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, смер: Клиничка и експериментална хирургија.

Кандидат је аутор више оригиналних научних радова и први аутор у једном раду објављеном у часопису индексираном на *SCI* листи. Резултати рада наведени под редним бројем 1 саставни су део докторске дисертације, чиме је кандидат испунио услов за одбрану докторске дисертације.

У истраживању под називом „Reconstruction of lateral attic wall in attic cholesteatoma“ у коме је кандидат први аутор представљен је део резултата саме докторске дисертације. Циљ овог истраживања је био да се анализирају хируршки и аудиолошки резултати неколико техника тимпанопластике који су коришћени у лечењу пацијената са атик

холестатомом. Анализирани су подаци 80 пацијената, старости од 16 до 65 година, код којих је урађена тимпаноластика са очување задњег зида звуковода и реконструкција задњег зида атика. Пацијенти су разврстану у две групе према типу реконструкције: реконструкција помоћу кости и хрскавице и реконструкција помоћу фасције, при чему није утврђена значајна разлика у чујности, али постоји значајна разлика у појави рецидива, са бољим налазом у првој групи. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M23** (Vojnosanit Pregl. 2016; DOI: 10.2298/VSP150602155E)

У студији под називом „Adaptation and Validation of the Voice Handicap Index (VHI)-30 into Serbian“ испитивана је конзистентност, поузданост и клинички значај српске верзије Voice Handicap Index (VHI)-30. Енглеска верзија VHI-30 је преведена на српски језик и подељена пацијентима, који су према узроку поремећаја говора подељени у четири групе: структурни поремећаји, инфламаторни, неуролошки и функционални поремећаји. На основу резултата истраживања може да се закључи да је српска верзија VHI-30 користан и вредан инструмент за процену поремећаја говора код пацијената, као и за процену даљег терапијског приступа. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M23** (Journal of Voice. 2016; 30(6): 758.e1-758.e6)

У истраживању под називом „Risk factors for surgical site infection in laryngeal cancer surgery“ је испитиван значај инфекције оперативног места у погледу мобидитета и морталитета код пацијената са карциномом ларинкса. Циљ истраживања је био да се на основу података о 277 пацијанта оперативно лечених од сквамозног карцинома ларинкса утврди инциденција инфекције оперативног места, као и фактори ризика за настанак ове постоперативне компликације. Трајање интервенције је један од фактора који значајно утичу на настајање инфекције постоперативног места, а најчешћи узрочник је био *Klebsiella* spp. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M23** (Acta Clin Croat. 2015; 54(1):57-64).

У истраживању под називом „Early postoperative complications in children with secretory otitis media after tympanostomy tube insertion in the Military Medical Academy during 2000-2009“ су анализирани постоперативне компликације током 18 месеци код пацијената дечијег узраста лечених од секреторног запаљења средњег ува уградњом аерационих цевчица. Истраживањем је обухваћено 487 пацијената старости од 2,5 до 16 година оперисаних у периоду од 2000. до 2009. године. Транзиторна отореа је била најчешћа рана

постоперативна компликација, а компликације се могу свести на разумну меру минуциозном хируршком техником и правилним избором аерационе цевчице. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M23** (Vojnosanit Pregl 2012; 69(5): 409-413)

У истраживању под називом „E-cadherin expression in acquired cholesteatoma“ је испитивана експресије Е-кадхерина у стеченим холестатомима, као и степен експресије у односу на клиничке и хистолошке особине холестатома. Испитивани су хистолошки препарати 30 ткивних узорача добијених током опративних захвата. Постојала је врло изражена експресија Е-кадхерина на мастоцитима и антиген-презентујућим ћелијама, укључујући Лангерхансове ћелије. Није било разлике у експресији Е-кадхерина у односу на клиничке и хистолошке карактеристике холестатома. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M23** (B-ENT. 2013; 9(3): 241-6)

У истраживању под називом „Frontal Recess Mucocoele Associated With Osteoma: Case Report“ је приказан случај пацијента са мукоцелом у фронталном синусу, са остеомом у фронталном синусу са супротне стране. Пацијент је примељен због главобоље у фронтотмоидалном региону и левостране назалне опструкције. Пацијент је лечен комбинованом ендоскопско-екстерним хируршким приступом, услед чега је успостављена боља вентилација и дренажа фронталног синуса. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M51** (Acta Facultatis Medicae Naissensis. 2012; 29(4): 199-203)

У истраживању под називом „Avascular necrosis of stapes crura in one case of operated otosclerosis“ је приказан случај пацијента са ретким стањем некрозе крака узенгије код пацијента са унилатерланим отосклерозом. Дијагноза је постављена на основу аудиоолошког и радиолошког налаза, радиографијом мастоидног наставка и компјутеризованом томографијом. Хируршка процедура стапедетомије и уградње импантата узенгије побољшава слух код ових пацијената. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M52** (Acta Medica (Hradec Králové) 2012; 55(4): 193–197).

У истраживању под називом „Middle ear cholesteatoma - correlation of histological, immunohistochemical and clinical characteristics“ извршено је поређење хистопатолошких и имунохистохемијских особина холестатома између испитаника разврстаних у односу на степен коштане деструкције, присуство или одсуство инфекције и екстензивност

холестатома. Постоји значајно већа заступљеност CD4 Т лимфоцита и макрофага у холестатомима са већим степеном коштане деструкције, а постојање инфекције је у негативној корелацији са индексом кератинизације, а у позитивној корелацији са индексом инфламаторне инфилтрације. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M52** (MD-Medical data. 2014; 6(4): 315-321).

У студији под називом „Surgery for Meniere’s disease“ извршено је поређење и системски преглед радова који се баве хирургијом Мениерове болести, сумација отохируршких искустава и перспектива нових хируршких техника. На основу анализе радова закључује се да хирургија Мениерове болести напредује, а да исход више зависи од дијагностике него од хириршке технике. Резултати ове студије су публиковани у часопису категорије **M52** (MD-Medical Data 2014; 6(2): 147-152).

У истраживању под називом „Ceruminous middle ear adenoma“ је приказан случај пацијента са церуменозним аденомом средњег ува. Дијагноза је постављена на основу анамнезе, отоскопског прегледа, аудиолошког и вестибуларног прегледа, као и радиолошког налаза. Хируршки третман са потпуном ексцизијом неоплазме омогућава адекватан опоравак и одличне дугорочне резултате без појаве рецидива. Резултати овог истраживања су публиковани у часопису категорије **M52** (MD-Medical Data 2013; 5(4): 413-415).

Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)

1. **Erdoglija M**, Milojević M, Grgurević U, Sotirović J, Milanović N, Cerović S, Jović M, Baletić N. Reconstruction of lateral attic wall in acquired cholesteatoma. *Vojnosanit Pregl.* 2016; DOI: 10.2298/VSP150602155E. **M23**
2. Sotirovic JD, Grgurevic AD, Mumovic GM, Grgurevic UR, Pavicevic Lj, Peric AR, **Erdoglija M**, Milojevic M. Adaptation and Validation of the Voice Handicap Index (VHI)-30 into Serbian. *Journal of Voice.* 2016; 30(6): 758.e1-758.e6. **M23**
3. Sotirović J, Šuljagić V, Baletić N, Pavićević L, Bijelić D, **Erdoglija M**, Perić A, Soldatović I. Risk factors for surgical site infection in laryngeal cancer surgery. *Acta Clin Croat.* 2015; 54(1):57-64. **M23**

4. **Erdoglija M**, Sotirović J, Baletić H. Early postoperative complications in children with secretory otitis media after tympanostomy tube insertion in the Military Medical Academy during 2000-2009. *Vojnosanit Pregl* 2012; 69(5): 409-413. **M23**
5. **Erdoglija M**, Milanovic N, Colic M, Jovic M. E-cadherin expression in acquired cholesteatoma. *B-ENT*. 2013; 9(3): 241-6. **M23**
6. Perić A, **Erdoglija M**, Mladenović N, Vukomanović Đurđević B. Frontal Recess Mucocele Associated With Osteoma: Case Report. *Acta Facultatis Medicae Naissensis*. 2012; 29(4): 199-203. **M51**
7. **Erdoglija M**, Sotirovic J, Jacimovic V, Vukomanovic B. Avascular necrosis of stapes crura in one case of operated otosclerosis. *Acta Medica (Hradec Králové)* 2012; 55(4): 193–197. **M51**
8. **Erdoglija M**, Milanović N, Čolić M, Jović M. Middle ear cholesteatoma - correlation of histological, immunohistochemical and clinical characteristics. *MD-Medical data*. 2014; 6(4): 315-321. **M52**
9. **Erdoglija M**, Milanović N, Jaćimović V. Surgery for Meniere's disease. *MD-Medical Data* 2014; 6(2): 147-152. **M52**
10. **Erdoglija M**, Sotirović J, Živić Lj, Vukomanović B. Ceruminous middle ear adenoma. *MD-Medical Data* 2013; 5(4): 413-415. **M52**

2.4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Спроведено истраживање у потпуности је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија идентични су са одобреним у пријави тезе. Докторска дисертација др Милана Ердоглије садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе истраживања, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Написана је на 100 страна и има 19 табела, 1 графикон и 31 слику. Поглавље Литература садржи 108 цитираних библиографских јединица из иностраних и домаћих стручних публикација.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на свеобухватан, јасан и прецизан начин и цитирајући релевантну литературу изложио актуелна сазнања о патогенези и епидемиологији холестатома. Такође, јасно је описана класификација, клиничке, хистолошке и имунохистохемијске карактеристике холестатома, као и дијагностика и хируршки приступи у лечењу.

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Кандидат је у свом раду намеравао утврди повезаност степена експресије PCNA, Ki-67 и COX-2 и присуства CD4 и CD8 Т лимфоцита са хистолошким и клиничким карактеристикама стеченог холестеатома, као и улогу ћелијске имуности преко семиквантитативне процене CD4 и CD8 Т лимфоцита у развоју стеченог холестеатома.

Материјал и методологија рада су детаљно и прецизно формулисани и подударају се са одобреним приликом пријаве тезе. Истраживање је дизајнирано као проспективна, кохортна, клиничка опсервациона студија, која је обухватла 50 пацијената старости од 10 до 77 година, оба пола, којима је дијагностикован стечени холестеатом средњег ува и који су лечени у периоду од 2012. до 2015. године на Клиници за оториноларингологију Војномедицинске академије и Институту за патологију Војномедицинске академије у Београду. Током оперативног захвата узимана су најмање три ткивна препарата величине од 3-5mm и то: препарат холестеатома, препарат коже спољашњег слушног ходника и препарат ретроаурикуларне коже.

Резултати истраживања су систематично приказани и добро документовани табелама (укупно 19), сликама (укупно 26) и графиконима (укупно 1). Показано је да стечени холестеатоми средњег ува показју хетерогеност у клиничкој слици у односу на коштану деструкцију, присуство или одсуство инфекције и екстензивност холестеатомског процеса, као и хетерогеност у патохистолошким налазима, упоређујући степен кератинизације, степен запаљеног инфилтрата и степен пролиферације колагена. Индекс кератинизације стеченог холестеатома средњег ува је већи у одсуству инфекције. Експресија PCNA, Ki-67 и COX-2 и присуство CD4 и CD8 лимфоцита је највеће у стеченом холестеатому, затим у кожи спољашњег слушног ходника, а најмање је у ретроаурикуларној кожи. Експресија PCNA, Ki-67 и COX-2 и присуство CD8 лимфоцита је подједнако изражена у свим стеченим холестеатомима, без обзира на тежину клиничке слике, односно у групама холестеатома са већом илимањом коштаном деструкцијом, са већом илимањом екстензивношћу холестеатомског процеса и присутном или одсутном инфекцијом, док је експресија CD4 лимфоцита у стеченом холестеатому и кожи спољашњег слушног ходника је израженија у холестеатомима са тежом клиничком сликом.

У поглављу „Дискусија“ детаљно су објашњени резултати истраживања, тако што је појединачно образложена повезаност сваког од испитиваних фактора ризика са праћеним исходом. Добијени резултати упоређени су и са литературним подацима других аутора из ове области, уз истовремено указивање на велику разноликост резултата истраживања повезаних са темом спроведеног истраживања. Коментари резултата су језгровити, а начин приказивања података чини их веома прегледним и разумљивим.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата др Милана Ердоглије под називом „Значај експресије маркера ћелијске пролиферације и инфламације у развоју стеченог холестеатома средњег ува”, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

На основу резултата истраживања закључује се да нема разлике у експресији PCNA, Ki-67 и COX-2 и присуству CD8 лимфоцита у различитим типовима стеченог холестатома, док је експресија CD4 лимфоцита у стеченом холестеатому и кожи спољашњег слушног ходника је израженија у холестеатомима са тежом клиничком сликом.

2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истраживања доприносе разумевању молекулских процеса у настајању холестатома, као и улози инфламације и ћелијске пролиферације у овом патолошком ентитету.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часопису индексираном на SCI листи (категорија M23).

1. **Erdogljija M**, Milojević M, Grgurević U, Sotirović J, Milanović N, Cerović S, Jović M, Baletić N. Reconstruction of lateral attic wall in acquired cholesteatoma. *Vojnosanit Pregl.* 2016; DOI: 10.2298/VSP150602155E.

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата др Милана Ердоглије под називом **„Значај експресије маркера ћелијске пролиферације и инфламације у развоју стеченог холестеатома средњег ува”** сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је прецизно и адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата др Милана Ердоглије, под менторством проф. др Ненада Балетића, представља оригинални научни и практични допринос у лечењу примарне фокалне хиперхидрозе.

Комисија са задовољством предлаже предлаже Наставно-научном већу Факултета Медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом **„Значај експресије маркера ћелијске пролиферације и инфламације у развоју стеченог холестеатома средњег ува“**, кандидата др Милана Ердоглије буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

проф. др Љубица Живић, ванредни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Оториноларингологија*, председник

Љубица Живић

проф. др Снежана Церовић, редовни професор Медицинског факултета
Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област

Патологија, члан

Снежана Церовић

проф. др Бранислав Белић, ванредни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Оториноларингологија*, члан

Бранислав Белић

доц. др Александар Перић, доцент Медицинског факултета Војномедицинске
академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област

Оториноларингологија, члан

Александар Перић

доц. др Милош Тодоровић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у
Крагујевцу за ужу научну област *Судска медицина*, члан

Милош Тодоровић

У Крагујевцу, 10.04.2017. године