

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
КРАГУЈЕВАЦ**

1. Одлука Наставно-научног већа

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука у Крагујевцу, Бр. 01-11083/3-4 од 30.10.2013. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата Милана Ердоглије под називом:

„ЗНАЧАЈ ЕКСПРЕСИЈЕ МАРКЕРА ЂЕЛИЈСКЕ ПРОЛИФЕРАЦИЈЕ И ИНФЛАМАЦИЈЕ У РАЗВОЈУ СТЕЧЕНОГ ХОЛЕСТЕАТОМА СРЕДЊЕГ УВА“

Чланови комисије су:

- 1. проф. др Љубица Живић**, председник, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Оториноларингологија;
- 2. проф. др Нада Пејновић**, члан, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Патолошка физиологија;
- 3. доц. др Ненад Балетић**, члан, доцент Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област Оториноларингологија.

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидат др Милан Ердоглија испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета Медицинских наука у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1 Кратка биографија кандидата

Др Милан Ердоглија је рођен 09.08.1970.год. у Краљеву, где је завршио основну и средњу школу. Медицински факултет је завршио у Београду јануара месеца 1996. године са просечном оценом 8,00. У ЗЦ “Студеница“ у Краљеву је похађао приправнички стаж и стручни испит положио у фебруару 1997. године. Радио је као лекар опште праксе у општој болници „Св Никола“ у Краљеву током 1997. године, а после одслужења војног рока је радио у војним амбулантама у Бару, Чачку и Београду. Од марта 2000. године је био на специјализацији из анестезиологије у Војномедицинској академији да би у децембру исте године наставио специјализацију из оториноларингологије. Специјалистички испит је положио у децембру 2004. године са одличном оценом. Од тада ради на Одељењу отологије Клинике за оториноларингологију Војномедицинске академије, с тим што је у периоду од септембра 2005. до јуна 2006. године радио у ВМЦ Нови Београд.

Уже области интересовања су му отологија, отохирургија и аудиологија. Учествовао је на већем броју конгреса у земљи и иностранству, где је излагао своје радове из области отологије – отохирургије. На усавршавању из области отохирургије био је у „Институту за уво“ у Лондону у периоду октобар – новембар 2008. године и у „IRDC Универзитетској болници“ у Лајпцигу у марту 2012. године. Постдипломске студије на алтернативној академској мрежи завршио је 2001/2002. године са укупним бројем ECTS бодова 63 и завршним радом на тему „Канцерогене супстанце органског порекла у храни“ и завршнопм оценом А. Говори енглески језик, а служи се руским језиком.

2.1 Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „ЗНАЧАЈ ЕКСПРЕСИЈЕ МАРКЕРА ЋЕЛИЈСКЕ ПРОЛИФЕРАЦИЈЕ И ИНФЛАМАЦИЈЕ У РАЗВОЈУ СТЕЧЕНОГ ХОЛЕСТЕАТОМА СРЕДЊЕГ УВА“

Предмет: Ова студија ће се бавити имунохистохемијским испитивањем експресије пролиферативних и инфламаторних параметара, какви су Ki-67 (нуклеарни фактор пролиферације за који се везује маркер MIB1), COX-2 (циклооксигеназа 2) Лангерхансове ћелије, CD4 и CD8 Т лимфоцити и макрофаги, на три ткивна препарата коже, кожи спољашњег слушног ходника (сsx), кожи ретроаурикуларног предела и стеченог холестеатома средњег ува, упоредиће њихове вредности и довести у везу са биолошким понашањем холестеатома и његовим клиничким карактеристикама.

Хипотезе:

- Експресија Ki-67 и COX-2 и присуство Лангерхансових CD1a+ ћелија, CD4 и CD8 Т лимфоцита и CD68+ макрофага је највеће у холестеатому, затим у кожи ссх, а најмање у ретроаурикуларној кожи.
- Индекс кератинизације је већи у групама холестеатома са мањом коштаном деструкцијом, са мањом екстензивношћу холестеатомског процеса и одсуством инфекције.
- Индекс запаљенског инфилтрата и индекс присуства колагена је већи у групама холестеатома са већом коштаном деструкцијом, са већом екстензивношћу холестеатомског процеса и са присутном инфекцијом.
- Индекс кератинизације холестеатома је у негативној корелацији са експресијом Ki-67 и COX-2 и присуством Лангерхансових CD1a+ ћелија, CD4 и CD8 Т лимфоцита и CD68+ макрофага.
- Индекс запаљенског инфилтрата и индекс присуства колагена су у позитивној корелацији са експресијом Ki-67 и COX-2 и присуством Лангерхансових CD1a+ ћелија, CD4 и CD8 Т лимфоцита и CD68+ макрофага.
- Експресија Ki-67 и COX-2 и присуство Лангерхансових CD1a+ ћелија, CD4 и CD8 Т лимфоцита и CD68+ макрофага је израженије у стеченим холестеатомима са тежом клиничком сликом, односно у групама холестеатома са већом коштаном деструкцијом, са већом екстензивношћу холестеатомског процеса и присутном инфекцијом.

2.3 Подобност кандидата

Кандидат је објавио 7 радова, од тога 2 рада у међународном часопису категорије M23 где је у оба први аутор, 5 радова категорије M52 где је први аутор у свим радовима, осим у једном где је други аутор.

Радови у часописима:

1. *Ердоглија Милан*, Сотировић Јелена, Балетић Ненад. **Early postoperative complications in children with secretory otitis media after tympanostomy tube insertion in the Military Medical Academy during 2000-2009.** Војносанитетски преглед 2012;5(69):409-413. **M23-3 бода**
2. *Ердоглија Милан*, Милановић Нада, Цолић Миодраг, Јовић Милена. **E-cadherin expression in acquired cholesteatoma.** В-ENT 2013;(9): 241-246. **M23-3 бода**
3. *Ердоглија Милан*, Сотировић Јелена, Јаћимовић Виолета, Вукомановић Бисерка. **Avascular Necrosis of Stapes Crura in One Case of Operated Otosclerosis.** Acta Medica (Hradec Králové) 2012;55(4):193-7. **M52-1,5 бод**

4. *Ердоглија Милан*, Сотировић Јелена, Гргуревић Угљеша, Балетић Ненад. **A severe case of parapharyngeal abscess treated as spastic torticollis.** MD-Medical Data 2011;3(4):387-389. **M52-1,5 бод**
5. *Ердоглија Милан*, Сотировић Јелена, Перић Александар, Вукомановић Бисерка. **Етиопатогенеза отосклерозе.** MD-Medical Data 2012;4(3):281-285. **M52-1,5 бод**
6. Перић Александар, *Ердоглија Милан*, Младеновић Ненад, Вукомановић Ђурђевић Бисерка. **Frontal recess mucocele associated with osteoma: case report.** Acta Facultatis Medicae Naisensis 2012;29(4):199-203. **M52-1,5 бод**
7. *Ердоглија Милан*, Сотировић Јелена, Живић Љубица, Вукомановић Бисерка. **Ceruminous middle ear adenoma.** MD-Medical Data 2013;5(4):413-415. **M52-1,5 бод**

2.4 Преглед стања у подручју истраживања

Холестеатом представља тумору сличну творевину средњег ува, која се карактерише прогресивним растом, са деструкцијом слузнице средњег ува и слушних кошчица, као и других коштаних структура темпоралне кости. Макроскопски холестеатом средњег ува изгледа као перласта, седефасто бела или сребрнасто сјајна цистична промена, величине и до неколико центиметара. У холестеатому се могу препознати три слоја: аморфни садржај (наслаге десквамираног кератина и мртвих ћелија), матрикс који представља кератинизирајући вишеслојни плочасти епител и периматрикс или ламина проприја (строма). У матриксу су осим кератиноцита који стварају кератин, идентификоване и друге ћелије, као што су Меркелове ћелије у базалном слоју, док су Лангерхансове ћелије у супрабазалним слојевима најзначајније за имунопатогенезу холестеатома. Такође интраепително су идентификовани Т лимфоцити CD8 фенотипа, а ређе мастоцити. Периматрикс или ламина проприја (строма) представља периферни део холестеатома. Састоји се из инфламираног субепителног везивног ткива или гранулационог ткива које је инфилтрисано запаљенским ћелијама. У субепителној зони периматрикса доминирају моноклеарне ћелије, већином фибробласти, мултинуклеарне макрофагне ћелије, а повремено се виде мастоцити и плазма ћелије. Од лимфоцита доказано је присуство помоћничких (CD4) и цитотоксичних (CD8) Т лимфоцита, у мањој мери Б лимфоцита. У ламини проприји су такође нађена неправилно постављена колагена влакна, као и друге компоненте екстрацелуларног матрикса попут фибронектина, витронектина, ламинина .

Стечени холестеатоми који се развијају годинама и деценијама, могу бити суви, неми, асимтоматски, без отореје, који се откривају тек након детериозације слуха, или влажни, инфизицирани који се због отореје непријатног мириса, лакше откривају. Најприхватљивији концепт патогенетског механизма настанка стеченог холестеатома има след догађаја: дисфункција Еустахијеве тубе и појава ретракционог цепа у једном делу бубне опне, на прелазу коже ссх (спољашњег слушног ходника) у бубну опну, или ређе у

самој кожи ссх; локална инфекција на том месту доводи до поремећаја чишћења десквамираног епидерма и церумена; нагомилавање дебриса у ретракционом цепу прати активација и имиграција имуних ћелија, нпр. Лангерхансових ћелија, CD4 и CD8 Т лимфоцита, макрофага итд; локални инфламаторни стимулус доводи до хиперпролиферације епитела, поремећене диференцијације и матурције кератиноцита, продужене апоптозе кератиноцита итд.

2.5 Значај и циљеви истраживања са становишта актуелности у одређеној научној области

Циљеви истраживања:

1. Испитати експресију Ki-67 и COX-2 и присуство Лангерхансових CD1a+ ћелија, CD4 и CD8 Т лимфоцита и CD68+ макрофага у три хистолошка препарата по оперисаном пацијенту и то: препарат холестеатома, препарат коже ссх и препарат ретроаурикуларне коже.
2. Одредити индекс кератинизације, индекс запаљењског инфилтратата и индекс присуства колагена у холестеатому код оперисаних болесника.
3. Испитати улогу ћелијске имуности преко семиквантитативне процене инфилтрисаних Лангерхансових CD1a+ ћелија, CD4 и CD8 Т лимфоцита и CD68+ макрофага у развоју холестеатома.
4. Испитати повезаност степена експресије Ki-67 и COX-2 и присуства Лангерхансових CD1a+ ћелија, CD4 и CD8 Т лимфоцита и CD68+ макрофага са хистолошким и клиничким карактеристикама холестеатома.

Значај истраживања

Значај ове студије се огледа у томе што ће бити могуће дефинисати повезаност између степена експресије Ki-67 и COX-2, присуства Лангерхансових CD1a+ ћелија, CD4 и CD8 Т лимфоцита и CD68+ макрофага и тежине клиничке слике стеченог холестеатома средњег ува.

2.6 Веза са досадашњим истраживањима

Досадашња истраживања су у неколико студија показала, упоређујући експресију цитокератина, тумор супресора CILD, инхибитора DNK везујућег гена Id1, цитокина, неколагених протеина у кости, пролиферативних параметара, какав је и Ki-67 у холестеатому и експресију истих у епидермису ссх, како долази до абнормалне

пролиферације и поремећене диференцијације кератиноцита у матриксу холестеатома и остеодеструктивног понашања холестеатома .

Детаљно је истражена пролиферативна и инфламаторна карактеристика матрикса холестеатома преко експресије Ki-67 и COX-2 и присуства Лангерхансових CD1a+ ћелија, CD4 и CD8 Т лимфоцита и CD68+ макрофага. Ови параметри су саставни део имонохистохемијског протокола, а валидни су за процену пролиферације и инфламације епитела. Ki-67 је једарни протеински антиген, показатељ ћелијске пролиферације, док је COX-2, циклооксигеназа 2, ензим који конвертује арахидонску киселину у простагландин, односно врши активацију простагландина PGG2 и поспешује инфламацију. Лангерхансове ћелије, CD4 и CD8 Т лимфоцити и макрофаги су показатељи инфламације у епителу, па и матриксу холестеатома такође. До сада су сва испитивања на препаратима ткива холестеатома добијена поређењем два препарата, тако што је један хистолошки препарат ткива холестеатома поређен са једним препаратом биоптираног ткива коже ссх или ретроарикуларне регије. Тако је доказано да је експресија пролиферативних параметара Ki-67, CK16 и PCNA више пута већа у холестеатому него у кожи ссх или кожи ретроарикуларне регије .

2.7 Методе истраживања

А. Врста студије

Тип истраживања је клиничка опсервациона студија.

Б. Популација која се истражује

Истраживањем ће бити обухваћено 50 пацијената доба 16-68 година оба пола, са стеченим холестеатомом средњег ува који су оперисани или ће бити оперисани. Истраживање ће бити спроведено у периоду од 2012 - 2015. године у ОРЛ Клиници ВМА Београд и Институту за патологију ВМА Београд, а на основу одобрења Етичког одбора ВМА Београд од 01.04.2012. године по акту Начелника пов. бр. 3232-1. Испитивани пацијенти су са територије Републике Србије, Републике Српске и Републике Црне Горе, код којих се у циљу лечења стеченог холестеатома средњег ува, изводи неки од типова операције тимпанопластике.

В. Узорковање

1) Узимање узорака. Током оперативног захвата узимају се најмање три ткивна препарата и то: препарат холестеатома, препарат коже ссх и препарат ретроарикуларне коже.

- 2) Фиксација, дехидратација, просветљавање и прожимање у парафину ткивних узорака помоћу апарата *Leica ASP 300*. Фиксација у 4% пуферисаном формалину, или смрзавањем у течном азоту и фиксација у ацетону. Смрзнуто ткиво се до сечења на криотому чува на -80°C .
- 3) Сечење парафинских калупа на аутоматском ротационом микротому *LKB Historange* на резове дебљине 4 μ , а смрзнутог ткива на криотому дебљине 5-7 μ , а затим бојење хематоксилин – еозином (HE бојење).
- 4) Монтирање ткивних исечака на стаклене предметне плочице. Пресеци који су користе за имунохистохемију се наносе затим на Суперфрост + предметна стакла.
- 5) Депарафинизација и дехидратација. Парафински исечци ткива се депарафинишу ксилолом, третирају серијом разблажења алкохола (70%, 95% и 100% етанола), а затим испирају у води.

Хистолошка испитивања

Ткивни пресеци који се боје са хематоксилин-еозином се анализирају под светлосним микроскопом. Препарати коже ссх и препарати ретроарикуларне коже се одмах испитују имунохистохемијски, док се препарати холестеатома испитују и хистолошки. Семиквантитативном методом се врши степеновање појединих хистолошких карактеристика холестеатома као што су наслаге кератина, запаљенски ћелијски инфилтрат и присуство протеина екстрацелуларног матрикса, колагена. Бодовање промена се утврђује након што се израчунава одговарајући индекс.

Индекс кератинизације се процењује на следећи начин:

- 0 = одсуство наслага кератина
- 1 = слабо изражене кератинске наслаге
- 2 = умерено изражене кератинске наслаге
- 3 = упадљиво изражене кератинске наслаге

Индекс запаљенског инфилтрата се процењује на следећи начин:

- 0 = одсутан ћелијски инфилтрат
- 1 = слабо изражен ћелијски инфилтрат (просечно мање од 5 ћелија у једном видном пољу, увећање 40 x 10)
- 2 = умерено изражен ћелијски инфилтрат (5-20 ћелија по једном видном пољу, увећање 40 x 10)
- 3 = упадљиво изражен ћелијски инфилтрат (више од 20 ћелија по једном видном пољу, увећање 40 x 10)

Индекс присуства колагена се одређује *Sirius red* методом хистохемијског бојења, на следећи начин:

- 0 = одсуство колагена
- 1 = слабо изражен колаген
- 2 = умерено изражен колаген
- 3 = упадљиво изражен колаген

Имунохистохемијско бојење парафинских исечака:

1) Демаскирање формалином умрежених епитопа врши се у нашој установи кувањем ткивних пресека у 0,05 М цитратном пуферу рН 6,0 у микроталасној пећници (20 минута на 600 W). Плочнице се затим хладе током 20 минута, а затим испирају дестилованом водом.

2) Блокирање активности ендogene пероксидазе. Плочнице се третирају 3% раствором водоник пероксида у току 5 минута, а затим испирају у Трис пуферу са додатком 0,5% раствора *Tween 20* (TBST пуфер).

3) Имунохистохемијска процедура »бојења«. Плочнице се затим инкубирају 30 минута са одговарајућим примарним моноклонским антителима у влажној комори.

4) Визуализација. На плочнице се наноси *EnVision* TM + реагенс систем за визуализацију а затим се врши испирање у TBST пуферу, после 10 - минутне инкубације плочица у раствору диаминобензидина (DAB), који се користи као хромоген. Након испирања у дестилованој води врши се контрастирање *Mayer* - овим хематоксифилином и испирање плочица у текућој чесменској води. Монтирање плочица се врши *Faramount* - медијумом.

Имунохистохемијско бојење криостатских исечака

Криостатски пресеци, који су претходно фиксирани у ацетону, инкубирају се са кунићевим серумом а затим са примарним моноклонским антителима (60 минута). Након испирања у Трис пуферу, рН=7.6, на ткивне пресеке се наноси кунићево анти - мишје антитело (инкубација 30 минута), а затим АРААР комплекс (алкална фосфатаза - антиалкална фосфатаза комплекс), такође у трајању од 30 минута. Визуализација везивања се врши хромогеном за алкалну фосфатазу (*Fast red*). Плочнице се инкубирају 1 минут са *Mayer* -овим хематоксифилином, а затим монтирају у *Kayzer* - овом гелу.

Имунохистохемијска анализа

Имунохистохемијска анализа холестеатома и коже може бити квалитативна и квантитативна. Квантитативном имунохистохемијском анализом се врши одређивање броја ћелија (на целом ткивном пресеку, или посебно у матриксу или изражено у инфламаторном инфилтрату) које испољавају одређене маркере. При томе се на 3 - 6 различитих пресека ткива врши бројање позитивних ћелија под микроскопом при увеличању 40x10. Укупан број видних поља тако износи 15 - 30. На крају се врши прерачунавање броја позитивних ћелија /мм² пресека ткива тако што се број ћелија по видном пољу множи са фактором 4. Број позитивних ћелија у матриксу такође може бити изражен у процентима у односу на укупан број свих ћелија са једром у матриксу. Најчешће је проценат одређиван на основу укупно избројаних 1000 нуклеисаних ћелија. Налази се затим пореде према клиничким (екстензивност холестеатомског процеса, коштана деструкција, присуство инфекције...) и хистопатолошким карактеристикама холестеатома

(степен кератинизације, степен запаљенског инфилтрата, пролиферација екстрацелуларног матрикса...) или се пореде са налазима узоркованог епидерма.

Имунохистохемијском методом може се обављати квалитативна анализа Ki-67, COX-2, Лангерхансових ћелија, CD4 и CD8 Т лимфоцита и макрофага, пошто је имунохистохемијска метода по својој природи примарно квалитативна метода. Експресија таквих антигена се због поређења у различитим ткивним узорцима може превести у семиквантитативне параметре.

Постоји неколико начина квантификације обележених параметара Ki-67, COX-2, Лангерхансових ћелија, CD4 и CD8 Т лимфоцита и макрофага моноклонским антителима (1,12,13,14), тако да се експресија Ki-67 и COX-2 и присуство Лангерхансових CD1a+ ћелија, CD4 и CD8 Т лимфоцита и CD68+ макрофага може изразити:

1 = 0-25% позитивности

2 = 25-50% позитивности

3 = 50-75% позитивности

4 = 75-100% позитивности

Битан сегмент имунохистохемијске методе су контроле, које могу бити позитивне и негативне. Позитивне контроле се праве паралелним спровођењем имунохистохемијске процедуре на ткивним узорцима холестеатома за које знамо да показују висок ниво експресије анализираног антигена. Негативне контроле представљају паралелно спровођење имунохистохемијске анализе на истим ткивним пресецима холестеатома, али са коришћењем индиферентног пуфера уместо примарног антитета, који нема афинитет везивања за анализиране антигене

Д. Снага студије и величина узорка

Наша истраживања биће базирана на упоређивању параметара у оперисаних холестеатома подељених у неколико група од којих је најважнија подела према коштаном деструкцији на 1) холестеатоме са већом коштаном деструкцијом и 2) холестеатоме са мањом коштаном деструкцијом. На основу резултата клиничке студије, коју су спровели *Hamzei* и сар.(15) и наших прелиминарних испитивања експресије CD4 Т лимфоцита, приказане су средње вредности уз стандардну девијацију и то:

1) група холестеатома са већом коштаном деструкцијом $99,26 \pm 53,23$ CD4 Т лимф. / mm^2

2) група холестеатома са мањом коштаном деструкцијом $34,43 \pm 24,05$ CD4 Т лимф. / mm^2

Величина узорка у нашој студији могуће је одредити коришћењем Т-теста за процену величине група испитаника у програму *G-Power* 3.1.2.. За жељену вероватноћу грешке првог реда ($\alpha = 0,05$) и жељену снагу теста (80%) израчуната вредност броја испитаника неопходних за извођење ове студије биће најмање 21 у свакој групи, укупно 42 испитаника, односно најмање 42 пацијента која су оперисана због стеченог холестеатома средњег ува.

Ђ. Статистичка обрада података

Клиничке карактеристике холестеатома, екстензивност, коштана деструкција и присуство/одсуство инфекције разврстаних по наведеним групама испитаника, биће представљене табеларно и графички. Хистопатолошке карактеристике холестеатома биће процењене на основу семиквантитативне анализе и након израчунавања индекса биће приказане табеларно. Имунохистохемијске карактеристике холестеатома, коже ссх и коже ретроаурикуларне регије биће процењене семиквантитативном анализом такође.

У статистичкој обради, поред стандардних статистичких метода аритметичке средине, стандардне девијације користиће се Т-тест за независне узорке и *Mann-Whitney U* тест и поредиће се вредности пролиферативних и инфламаторних параметара у три биоптирана подручја. *Spearman*-овом корелационом анализом биће одређена повезаност клиничких и патохистолошких карактеристика стеченог холестеатома са пролиферативним и инфламаторним параметрима стеченог холестеатома.

2.8 Очекивани резултати докторске дисертације

На основу литературе и наших прелиминарних анализа може се очекивати да ће постојати статистичка значајност експресије свих испитиваних пролиферативних и инфламаторних параметара у холестеатому у свим групама болесника са стеченим холестеатомом средњег ува, у односу на експресију истих у ткивним препаратима коже оперисаних испитаника, било она порекла ссх или порекла ретроаурикуларне регије. Експресија Ki-67 и COX-2 и присуство Лангерхансових CD1a+ ћелија, CD4 и CD8 Т лимфоцита и CD68+ макрофага требало би да буде вишеструко већа у холестеатому него у препаратима коже, а већа је у кожи ссх него у ретроаурикуларној кожи. То наводи на закључак да је пролиферација епитела коже ссх са стварањем ретракционог цепа, главна прекретница у етиопатогенези стеченог холестеатома, која уз асистенцију инфламације сигурно доводи до стварања холестеатома. Превенција развоја холестеатома била би према томе увођење обавезног отомикроскопирања у склопу објективног прегледа ува, а у циљу ране дијагностике ретракционих цепова, као и увођење превентивних операција решавања ретракционих цепова.

Имунохистохемијско испитивање ресецираних ретракционих цепова вероватно ће довести до нових сазнања, нових моделитета лечења стеченог холестеатома, можда и нехируршких. За сада је хирургија једина терапијска метода лечења стеченог холестеатома.

2.9 Оквирни садржај дисертације

Експресија Ki-67 и COX-2 и присуство Лангерхансових CD1a+ ћелија, CD4 и CD8 Т лимфоцита и CD68+ макрофага моћи ће да се употреби као прогностички фактор развоја патохистолошке и клиничке слике стеченог холестеатома. Може се очекивати

статистичка значајност разлике експресије Ki-67 и COX-2 и присуства Лангерхансових CD1a+ ћелија, CD4 и CD8 Т лимфоцита и CD68+ макрофага у групи холестеатома са већом коштаном деструкцијом, у групи холестеатома са већом екстензивношћу холестеатомског процеса и у групи холестеатома са присутном инфекцијом, односно генерално у испитаницима са стеченим холестеатомима са тежом клиничком сликом него што је то случај у холестеатомима са лакшом клиничком сликом. Такође може се очекивати статистичка значајност корелације индекса експресије Ki-67 и COX-2, присуства Лангерхансових CD1a+ ћелија, CD4 и CD8 Т лимфоцита и CD68+ макрофага и индекса кератинизације, индекса запаљенског инфилтрата и индекса пролиферације колагена. Наведено наводи на закључак да су пролиферација и инфламација епитела холестеатома одговорни не само за настанак холестеатома већ и за његов даљи развој и напредовање болести.

2.10 Име потенцијалног ментора

Доц. др Ненад Балетић доцент Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду, за ужу научну област Оториноларингологија

2.11 Научна област докторске дисертације

Медицина. Ужа научна област Оториноларингологија

2.12 Научна област чланова комисије

1. Проф. др Љубица Живић, председник, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета Крагујевцу, за ужу научну област Оториноларингологија

2. Проф. др Нада Пејновић, члан, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Патолошка физиологија

3. Доц. др Ненад Балетић, члан, доцент Војномедицинске академије у Београду за ужу научну област Оториноларингологија

Закључак и предлог комисије

1. На основу досадашњег научног рада и публикованих радова, др Милан Ердоглија испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације.

2. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен, а научна методологија јасна и прецизна.

3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза др Милана Ердоглије бити од научног значаја и примењива у пракси где би могла пружити квалитативно нова разјашњења у етиопатогенези стеченог холестеатома и нове прогностичке факторе развоја патохистолошке и клиничке слике стеченог холестеатома средњег ува.

4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати пријаву докторске теме кандидата др Милана Ердоглије под називом „**Значај експресије маркера ћелијске пролиферације и инфламације у развоју стеченог холестеатома средњег ува**“.

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

Проф. др Нада Пејновић, члан, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област Патолошка физиологија

Доц. др Ненад Балетић, члан, доцент Војномедицинске академије у Београду, за ужу научну област Оториноларингологија

У Крагујевцу, дана 11.12.2013.