

УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



ИЗВЈЕШТАЈ

о оцјени подобности теме и кандидата за израду докторске тезе

ПОДАЦИ О КОМИСИЈИ

На основу члана 149. Закона о високом образовању ("Службени Гласник Републике Српске", бр 73/10, 104/11, 84/12 и 108/13), члана 54. Статута Универзитета у Бањој Луци и члана 18. Статута Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци, Наставно-научно вијеће Медицинског факултета Универзитета у Бањој Луци, на сједници одржаној дана 08.07.2014. године, донијело је одлуку број: 18-3-426/2014 о именовању Комисије за оцјену подобности теме и кандидата мр сц. мед. Далибора Врањеш за израду докторске тезе под називом:

"Значај експресије фактора некрозе тумора алфа, интерлеукина 1 и матрикс металопротеиназе 9 код хроничне упале средњег уха са холестеатомом", у саставу:

1. Др Војко Ђукић, редовни професор, ужа научна област
Оториноларингологија, Медицински факултет Универзитета у Београду,
предсједник,
2. Др Слободан Спремо, ванредни професор, ужа научна област
Оториноларингологија, Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци,
члан,
3. Др Радослав Гајанин, ванредни професор, ужа научна област Патологија,
Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, члан.

1. БИОГРАФСКИ ПОДАЦИ, НАУЧНА И СТРУЧНА ДЈЕЛАТНОСТ КАНДИДАТА

1.1. Основни подаци и биографија кандидата

Основни подаци

Кандидат: мр сц. мед. Далибор Врањеш

Адреса: Клиника за болести уха, грла и носа

Клинички центар Бања Лука, ул. 12 беба бб, 78 000 Бања Лука

Телефон: +387 51 342 666

E-mail: *dalibor.vranjes@yahoo.com*

Биографија

Мр сц. мед. Далибор Врањеш је рођен 25.12.1970. године у Бањој Луци гдје је завршио Основну школу и Гимназију. Дипломирао је на Медицинском факултету Универзитета у Београду 1997. године с просјечном оцјеном 8,06. Љекарски стаж је обавио у Клиничко болничком центру "Звездара", Београд у периоду од 1997. до 1998. године. Положио је стручни испит при Министарству здравља Републике Србије у Београду 1998. године.

У периоду од 1998. до 2001. године радио је у Служби хитне медицинске помоћи, ЈЗУ Дом здравља Бањалука. Од 2001. године до 2006. године запослен је у Клиници за болести уха, грла и носа, Клинички центар Бања Лука на радном мјесту љекара на специјализацији из оториноларингологије, а од 2006. године па до данас на радном мјесту љекара специјалисте оториноларингологије. Положио је специјалистички испит из Оториноларингологије на Медицинском факултету Универзитета у Бањој Луци 2006. године.

Постдипломске студије под називом "Биомедицинска истраживања" је завршио 2008. године на Медицинском факултету Универзитета у Бањој Луци с просјечном оцјеном 9,64, а 13.07.2013. године одбранио магистарску тезу под називом: "*Утицај и повезаност појединих фактора ризика за настанак акутне упале средњег уха у дјечијем узрасту*".

Стручна усавршавања и студијски боравци

Током 2002. године је учествовао на међународном курсу из кохлеарне имплантације у Сарајеву, 2004. на курсу истог значаја под називом: "*Новетехнологије у раној дијагностици и третману оштећења слуха*" у Новом

Саду, а 2005. године на међународном *Workshop*-у: "*GCP Training for Investigators*" у Бањој Луци. Током 2006. и 2007. године активно је учествовао на међународном инструкционом курсу из дисекције темпоралне кости и микрохирургије средњег уха на Медицинском факултету у Новом Саду. Усавршавао се и едуковао из области отохирургије у Универзитетској болници Linköping, Шведска током 2007. и 2008. године. Додатну едукацију из области отохирургије спровео је 2008. године на Институту за ОРЛ и максилофацијалну хирургију, Београд.

Учешће на националним и међународним стручним скуповима

2002-2014.- годишњи стручни састанци Удружења оториноларинголога Републике Српске, 2004. - Симпозијум: "*MED-EL Comby 40+ Fitting Seminar*", Тузла, 2004. - Симпозијум: "*Слук и оштећења слуха*", Нови Сад, 2004. - 2nd European Balcan Congress: "*Hearing Implants and High Tech Hearing Aids*", Belgrade, 2004. - 5th European Congress of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery, Rodos, Greece, 2005. - Интернационални симпозијум: "*Нове технологије у ОРЛ*", Нови Сад, 2006. - Симпозијум: "*Тонзиларни проблем у дјечијој доби*", Бањалука, 2006. - XII Конгрес Оториноларинголога Србије са интернационалним учешћем и XLVI ОРЛ недеља, Нови Сад, 2007. - 6th European Congress of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery, Vienna, Austria, 2008. - Едукативни семинари: "*Алергијски ринитис-дијагноза и терапија*" и "*Вертиго-дијагноза и терапија*", Тузла, 2009. - 7th European Balkan Congress, "*Hearing Implants and High Tech Hearing Aids*", Sarajevo, 2009. - The 1st meeting of the European Academy of ORL-HNS in collaboration with EUFOS, Mannheim, Germany, 2010. - 18. ОРЛ Конгрес Србије са међународним учешћем, 50. Недеља ОРЛ секције Српског лекарског друштва, Београд, 2011. - 1st Congress Of The Confederation Of The European ORL- HNS, Barcelona, Spain, 2012. - Знанствено стручни скуп: "*Дијагностика и лијечење алергијског ринитиса*", Оточац, Хрватска, 2013. - III Интернационални ОРЛ Симпозијум, Копаоник, Србија, 2013. - 2nd Meeting of European Academy of ORL-HNS and CE of ORL-HNS, Nice, France 2014. - 25th Congress of the European Rhinologic Society in conjunction with the 33rd International Symposium on Infection and Allergy of the Nose, Amsterdam, The Netherlands.

Учешће у пројектима:

Током 2006. године учествовао као сарадник у пројекту под називом: "*Програм*"

раног оштећења слуха код новорођенчади у Републици Српској", Клинички центар Бањалука.

Чланство у стручним асоцијацијама:

Члан је Друштва доктора медицине Републике Српске, Коморе доктора медицине Републике Српске и Удружења оториноларинголога Републике Српске. Од 2010. године, рјешењем Министарства правде Републике Српске (бр:08 040/704-35010), именован за судског вјештака медицинске струке из области оториноларингологије. Активно говори енглески и француски језик.

1.1. Библиографија

Магистарски рад:

"Учесталост и повезаност појединих фактора ризика за настанак акутне упале средњег уха у дјечијем узрасту", Медицински факултет Универзитета у Бањој Луци, 2013. године, ужа научна област: Оториноларингологија.

Научни и стручни радови у часописима националног и међународног значаја:

1. Хаџић-Хаџибеговић Р, **Врањеш Д**, Ковачевић П. Учесталост ангиоедема и уртикарије у двогодишњем периоду Службе хитне медицинске помоћи Бањалука. *Научни часопис из ургентне медицине-Хало 94* 2000; V(15): 55-62.
2. Хаџић-Хаџибеговић Р, **Врањеш Д**, Ковачевић П: Приказ пацијента у анафилактичком шоку, *Научни часопис из ургентне медицине-Хало 94* 2001; V(16): 65-68.
3. Spiric S, **Vranjes D**, Spiric P, Novakovic Z. Etiopathogenesis Otitis Media with Effusion in Children, *Otoscope* 2004; 4: 139-143.
4. Шпирић С, Новаковић З, Маркић Ж, Шпирић П, **Врањеш Д**. Педијатријска тонзилектомија: постоперативна крварења и фактори ризика. *Acta Medica Sal* 2006; 35(2): 117-121.
5. Алексић А, **Врањеш Д**, Новаковић З, Спремо С, Травар Д. Компјутеризована риноманометрија у евалуацији назалне опструкције код девиране носне преграде. *Scr Med* 2009; 40(2): 71-74.
6. Шпирић С, Шпирић П, **Врањеш Д**, Алексић А. Утицај измењених динамичких карактеристика средњег уха на транзиторне отоакустичке емисије. *Мед Прегл* 2011; LXIV (9-10): 439-442.

7. Aleksic A, Novakovic Z, **Vranjes D**, Petkovic M, Tomic-Spiric V. Otorhinolaryngological Manifestations of Wegener's Granulomatosis. *Acta Med Sal* 2011; 40(2): 85-88.
8. **Vranješ D**, Aleksić A, Novaković Z, Spremo S, Travar D, Gajić A. Efficacy of Three Different Treatment Protocols for Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Scr Med* 2012; 43: 15-19.
9. Новаковић З, Шушчевић Д, Каран Ж, Обрадовић З, Травар Д, Алексић А, **Врањеш Д**. Полни диморфизам хиоидне кости. *Гласник Антрополошког друштва Србије* 2012; 47: 239-247.
10. **Врањеш Д**, Spremo С, Травар Д, Алексић А, Новаковић З, Стевандић Н, Удовчић Б, Ступар З. Улога и значај скрининг процедура у раној дијагностици оштећења слуха. *Мед час* 2012; 46(2): 71-76.
11. Spremo М, Spremo С, Марковић-Басара Т, **Врањеш Д**. Утицај губитак слуха на клиничке манифестације анксиозности и депресије; студија самоевалуације *DASS* упитником. *Енграми - часопис за клиничку психијатрију, психологију и граничне дисциплине* 2012; 34(2): 5-13.
12. Травар Д, **Врањеш Д**, Алексић А, Удовчић Б, Новаковић З. Значај модификованих техника тимпанопластике у хируршком лијечењу хроничног гнојног отитиса с холестеатомом. *Мед час* 2013; 47(3): 118-122.
13. **Vranješ D**, Tadić D, Spremo S, Travar D, Aleksic A. Acoustic Neuroma: A Case Report. *Curr Top Neurol Psychiatr Relat Discip* 2014; XXII(1-2): 27-31.
14. **Vranješ D**, Spremo S, Travar D, Aleksic A, Banjac B. Acute Otitis Media in Children: Correlation with Palatine Tonsil Size, Adenoidectomy and Adenotonsillectomy. *Paediatrics Today* 2014; 10(1): 1-7.

Радови у зборницима радова са међународних стручних скупова:

1. Spiric P, Spiric S, **Vranjes D**, Novakovic Z. Leiomyosarcoma of the Larynx-case report. Abstract Book, 5th EUFOS Congress, Rodos, Greece, 2004.
2. Spiric S, **Vranjes D**, Spiric P, Novakovic Z. Etiopathogenesis of otitis media with effusion in children. Abstract Book, 5th EUFOS Congress, Rodos, Greece, 2004.
3. Spiric S, **Vranjes D**, Spiric P, Novakovic Z. Neonatal hearing screening program on Republic of Srpska-BiH. Abstract Book, International Conference on Newborn hearing screening, diagnosis and intervention, Como, Italy, 2006.

4. Spiric S, **Vranjes D**, Spiric P. From NHS to CI:dilemmas and pitfalls. 9th International Conference on Cochlear Implants and Related Sciences, Vienna, Austria, 2006.
5. **Vranjes D**, Spiric S, Spiric P, Novakovic Z. The development of speech recognition after early cochlear implantation. Eur Arch Otorhinolaryngol 2007; (Suppl 1)264: S214-S217.
6. Spiric S, **Vranjes D**, Spiric P, Novakovic Z. Speech, language and music skills in adult cochlear implant recipient. Eur Arch Otorhinolaryngol 2007; (Suppl 1) 264: S153-S264.
7. Spiric P, Spiric S, Novakovic Z, **Vranjes D**. Voice prosthesis in voice restoration after total laryngectomy-complication. Eur Arch Otorhinolaryngol 2007; (Suppl 1) 264: S5-S151.
8. Novakovic Z, Spiric P, Spiric S, **Vranjes D**. Spindle cell carcinoma of the larynx- inicial case report. Eur Arch Otorhinolaryngol 2007; (Suppl 1) 264: S5-S151.
9. Novakovic Z, Spiric P, Spiric S, **Vranjes D**. Incidence of pharyngocutaneous fistula with patients after total laryngectomy. Abstract Book, 7Th Congress of the European Laryngological Society, Barcelona, Spain, 2008.
10. **Vranjes D**, Spiric S, Spiric P, Novakovic Z, Aleksic A. The program of newborn hearing screening-our experience. Abstract Book, 1St meeting of the European Academy of ORL-HNS in collaboration with EUFOS, Mannheim, Germany, 2009.
11. Aleksic A, Spiric S, Spiric P, Novakovic Z, **Vranjes D**. The silent sinus syndrome. Abstract Book, 1St meeting of the European Academy of ORL- HNS in collaboration with EUFOS, Mannheim, Germany, 2009.
12. Novakovic Z, Spiric P, Spiric S, **Vranjes D**, Aleksic A. Leiomyosarcoma of the larynx. Abstract Book, 1St meeting of the European Academy of ORL-HNS in collaboration with EUFOS, Mannheim, Germany, 2009.
13. Novakovic Z, Spiric P, Spiric S, **Vranjes D**, Aleksic A., Markic Z, Guzina-Golac N. Pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy. VII Balkan Congress of Othorhinolaryngology, Head and Neck surgery, Nis, Serbia, 2010.
14. Travar D, Spremo S, **Vranjes D**, Stupar Z. Labyrinthine fistula in COM with cholestetaoma and postoperative hearing level. Abstract CD-ROM, 1St Congress Of The Confederation Of The European ORL-HNS, Barcelona, Spain, 2011.

15. **Vranjes D**, Spremo S, Travar D, Aleksic A, Novakovic Z. Case Report:Acoustic Neuroma. Abstract CD-ROM, 1St Congress Of The Confederation Of The European ORL HNS, Barcelona, Spain, 2011.
16. Novakovic Z, Travar D, Spiric P, Aleksic A, **Vranjes D**, Golac N. Bronchial foreign bodies in children. Abstract CD-ROM, 1St Congress Of The Confederation Of The European ORL HNS, Barcelona, Spain, 2011.
17. Spremo S, Travar D, **Vranjes D**, Aleksic A, Novakovic Z. Ossicular Reconstruction In Cholesteatoma Surgery: 10 Year Experience. Abstract CD-ROM, 1St Congress Of The Confederation Of The European ORL-HNS, Barcelona, Spain, 2011.
18. Aleksic A, Tomic-Spiric V, Travar D, Spremo S, Stupar Z, **Vranjes D**, Novakovic Z, Golac N. Impact of intermittent and persistent allergic rhinitis on the development of bronchial hyperreactivity. Abstract CD-ROM, 1St Congress Of The Confederation Of The European ORL-HNS, Barcelona, Spain, 2011.
19. Novaković Z, Travar D, Spremo S, **Vranješ D**, Aleksić A, Markic Z, Mirjanic J, Pavlovic S. Non-Hodgkin limfom grla-prikaz slučaja. Abstract Book, 3Th Mecedonian OLR Congress, Ohrid, Mecedonia, 2012.
20. Novakovic Z, Aleksic A, **Vranjes D**, Travar D, Spremo S, Stevandic N, Golac N, Esophageal foreign bodies in childhood. Abstract CD-ROM, 2nd Meeting of European Academy of ORL-HNS and CE of ORL-HNS, Nice, France, 2013.
21. Gnjatic M, Djukic V, Stankovic P, Aleksic A, **Vranjes D**. Frequency of histopatologically verified vocal cord polyps in relation to the lesion distribution on the vocal cords, our three year experience. Abstract CD-ROM, 2nd Meeting of European Academy of ORL-HNS and CE of ORL-HNS, Nice, France, 2013.
22. Spremo S, **Vranjes D**. Tympanoplasty with autologous bone chips and cartilage attic strut in cholesteatoma surgery. Abstract CD-ROM, 2nd Meeting of European Academy of ORL-HNS and CE of ORL-HNS, Nice, France, 2013.
23. Aleksic A, Novakovic Z, **Vranjes D**, Stevandic N, Spremo S, Travar D. Primary mucosal melanoma of the sinonasal tract: significance of immunohistochemical analysis in diagnostics and optimal treatment. Abstract CD-ROM, 2nd Meeting of European Academy of ORL-HNS and CE of ORL-HNS, Nice, France, 2013.

24. **Vranjes D**, Spremo S, Travar D, Aleksic A, Novakovic Z, Stevandić N, Gnjatic M, Stupar Z. Acute otitis media (AOM) in children: correlation to the size of palatine tonsils, adenoidectomy and adenotonsillectomy. Abstract CD-ROM, 2nd Meeting of European Academy of ORL-HNS and CE of ORL-HNS, Nice, France, 2013.
 25. Aleksic A, **Vranjes D**, Travar D, Novakovic Z, Tanasković N. Spirometric impairment and bronchial hyperreactivity in patients with allergic rhinitis. Abstract Book, 3rd Croatian Rhinologic Congress with international participation, Zagreb, Croatia, 2014.
 26. Stevandić N, Aleksic A, **Vranjes D**. Targeted spect scintigraphy of head bones - factor of significance for a decision on osteoma surgery. Abstract CD-ROM, 25th Congress of the European Rhinologic Society in conjunction with the 33rd International Symposium on Infection and Allergy of the Nose, Amsterdam, The Netherlands, 2014.
 27. Aleksic A, **Vranjes D**, Stevandić N, Spremo S. Impact factor of upper airway on lower airway. Abstract CD-ROM, 25th Congress of the European Rhinologic Society in conjunction with the 33rd International Symposium on Infection and Allergy of the Nose, Amsterdam, The Netherlands, 2014.
 28. **Vranjes D**, Aleksic A, Spremo S, Travar D, Stevandić N. Nasal allergy in otitis media with effusion in children. Abstract CD-ROM, 25th Congress of the European Rhinologic Society in conjunction with the 33rd International Symposium on Infection and Allergy of the Nose, Amsterdam, The Netherlands, 2014.
- Радови у зборницима радова са националних и регионалних стручних скупова:*
29. Spirić S, **Vranjes D**. We started with Cochlear Implantation. Second European-Balkan Congress, Abstract Book, Hearing Implants and High Tech Hearing Aids, Belgrade, 2004.
 30. Шпирић С, **Врањеш Д**, Шпирић П, Новаковић З, Марковић-Башкот И. Прва БАХА у Републици Српској. Зборник сажетака радова, 44. ОРЛ секција Српског лекарског друштва, Београд, 2004.
 31. Шпирић П, Шпирић С, **Врањеш Д**, Новаковић З. Рехабилитација гласа након тоталне ларингектомије примјеном говорне протезе - PROVOX. Зборник сажетака радова, 44. ОРЛ секција Српског лекарског друштва, Београд, 2004.

32. Шпирић С, **Врањеш Д**, Шпирић П, Новаковић З, Марковић-Башкот И. Програм раног откривања оштећења слуха код новорођенчади у Клиничком центру Бањалука. Зборник сажетака радова, 9. Симпозијум Оториноларинголога РС, Фоча, 2005.
33. Шпирић С, **Врањеш Д**, Шпирић П, Новаковић З. Неонатални скрининг слуха у Републици Српској. 45. ОРЛ секција Српског лекарског друштва, Београд, 2005.
34. Шпирић С, **Врањеш Д**, Шпирић П, Новаковић З. Кохлеарна имплантација код пацијената са Менијеровом болешћу. Зборник сажетака радова, XVII Конгрес Оториноларинголога Србије са интернационалним учешћем и XLVI ОРЛ недеља, Нови Сад, 2006.
35. Шпирић П, Новаковић З, Шпирић С, **Врањеш Д**, Гузина-Голац Н. Утицај антибиотске профилаксе и режима пероралне исхране на постоперативни ток пацијената након тоталне ларингектомије. Зборник сажетака радова, XVII Конгрес Оториноларинголога Србије са интернационалним учешћем и XLVI ОРЛ недеља, Нови Сад, 2006.
36. Шпирић С, **Врањеш Д**, Предојевић-Самарцић Ј, Шпирић П, Новаковић З. Од неонаталног скрининга слуха до кохлеарне имплантације: дилеме и критичне тачке. Зборник сажетака радова, XVII Конгрес Оториноларинголога Србије са интернационалним учешћем и XLVI ОРЛ недеља, Нови Сад, 2006.
37. Шпирић П, Шпирић С, Новаковић З, **Врањеш Д**. Орофарингеална туларемија неочекивана појава у садашњем времену. Зборник сажетака III Конгреса инфектолога Босне и Херцеговине са међународним учешћем, Бањалука, 2006.
38. Шпирић П, Новаковић З, Шпирић С, **Врањеш Д**. Постхируршки третман пацијената након тоталне ларингектомије-говорна протеза - *PROVOX*. Зборник сажетака радова, XVII Конгрес Оториноларинголога Србије са интернационалним учешћем и XLVI ОРЛ недеља, Нови Сад, 2006.
39. Шпирић С, **Врањеш Д**, Шпирић П, Новаковић З. Аудиолошке дијагностичке могућности у раном дјечијем узрасту. Зборник сажетака радова, XI Симпозијум Оториноларинголога РС, Требиње, 2007.
40. Шпирић С, **Врањеш Д**, Шпирић П, Новаковић З. Педијатријска тонзилектомија: постоперативна крварења и фактори ризика. Зборник сажетака радова, XI Симпозијум Оториноларинголога, Требиње, 2007.

41. Шпирић С, **Врањеш Д**, Шпирић П. Neonatal Hearing Screening program in Republic of Srpska-ENT Clinic, Clinic Centre Banja Luka, Acta Med Sal 2007; 36 (Suppl 1): S1-S90.
42. Шпирић С, **Врањеш Д**. Програм неонаталног скрининга слуха у Републици Српској. Зборник радова XII ОРЛ Симпозијума РС с међународним учешћем Бањалука, 2008.
43. Травар Д, **Врањеш Д**, Удовчић Б. Наша искуства у кохлеарној имплантацији. Зборник радова XII ОРЛ Симпозијума РС с међународним учешћем, Бањалука, 2008.
44. Новаковић З, Шпирић П, Маркић Ж, Шпирић С, **Врањеш Д**, Гајанин Р. Карцином вретенастих ћелија ларинкса-приказ случаја. Зборник радова XIII Симпозијума Оториноларинголога РС с међународним учешћем, Бијељина, 2009.
45. Шпирић С, Арсовић Н, **Врањеш Д**, Лукић Ц. Минимално инвазивна техника кохлеарне имплантације: трансканални приступ (*Veria*). Зборник радова XIII Симпозијума Оториноларинголога РС с међународним учешћем, Бијељина, 2009.
46. **Врањеш Д**, Шпирић С, Травар Д, Шпирић П, Новаковић З, Алексић А, Солонун Љ, Цота Љ. Развој говорне разумљивости након кохлеарне имплантације. Зборник радова XIII Симпозијума Оториноларинголога РС с међународним учешћем, Бијељина, 2009.
47. Алексић А, Шпирић С, Шпирић П, Новаковић З, **Врањеш Д**, Петковић М. Оториноларинголошке манифестације *Wegener* - ове грануломатозе. Зборник радова, XIV стручни састанак Оториноларинголога РС са међународним учешћем, Градишка, 2010.
48. Шпирић С, **Врањеш Д**, Шпирић П, Новаковић З, Алексић А. Резултати неонаталног скрининга слуха у Клиничком центру Бањалука-четворогодишње искуство. Зборник радова, XIV стручни састанак Оториноларинголога РС са међународним учешћем, Градишка, 2010.
49. Алексић А, Томић-Спириц В, Шпирић С, Шпирић П, **Врањеш Д**, Новаковић З. Утицај интермитентног и перзистентног алергијског ринитиса на појаву бронхијалне хиперреактивности. Зборник радова, XIV стручни састанак Оториноларинголога РС са међународним учешћем, Градишка, 2010.

50. Новаковић З, Шпирић П, Шпирић С, **Врањеш Д**, Алексић А, Маркић Ж, Гузина-Голац Н. Леиомиосарком ларинкса. Зборник радова, XIV стручни састанак Оториноларинголога РС са међународним учешћем, Градишка, 2010.
51. **Врањеш Д**, Шпирић С, Травар Д, Новаковић З, Алексић А, Шпирић П, Голац Н. Програм неонаталног скрининга слуха: наша искуства. Зборник сажетака радова, 18. ОРЛ Конгрес Србије са међународним учешћем, Београд, 2010.
52. Травар Д, **Врањеш Д**, Ступар З, Стевандић Н. Хирургија холестеатома, отворена техника тимпанопластике и облитерација мастоидне шупљине. Зборник радова, XIV стручни састанак Оториноларинголога РС с међународним учешћем, Градишка, 2010.
53. Шпирић П, Новаковић З, Шпирић С, Маркић Ж, Гузина-Голац Н, **Врањеш Д**, Алексић А. Говорне протезе након тоталне ларингектомије-изазови. Зборник радова, XIV стручни састанак Оториноларинголога РС са међународним учешћем, Градишка, 2010.
54. Травар Д, **Врањеш Д**, Алексић А. Значај меатопластике на постоперативни ток и квалитет живота пацијената са тимпанопластиком. Зборник сажетака радова I конгреса и XV Симпозијума Удружења оториноларинголога РС са међународним учешћем, Бањалука, 2011.
55. **Врањеш Д**, Спремо С, Травар Д, Ступар З, Новаковић З, Алексић А, Стевандић Н, Голац Н, Удовчић Б. Акутно сензоринеурално оштећење слуха-наше искуство. Зборник сажетака радова I конгреса и XV Симпозијума Удружења оториноларинголога РС са међународним учешћем, Бањалука, 2011.
56. Алексић А, Спремо С, Травар Д, Стевандић Н, Голац Н, Новаковић З, **Врањеш Д**, Ступар З, Гњатић М, Маркић Ж, Удовчић Б. Етиопатогенеза, клиничке манифестације и третман ангиоедема-наша искуства. Зборник сажетака радова I конгреса и XV Симпозијума Удружења оториноларинголога РС са међународним учешћем, Бањалука, 2011.
57. Новаковић З, Спремо С, **Врањеш Д**, Алексић А, Маркић Ж, Гузина-Голац Н. Фарингокутана фистула након тоталне ларингектомије. Зборник сажетака радова I конгреса и XV Симпозијума Удружења оториноларинголога РС са међународним учешћем, Бањалука, 2011.

58. Гузина-Голац Н, Новаковић З, Алексић А, **Врањеш Д**, Удовчић Б. Особине гласа код псеудотумора гласница одређене *Girbas* скалом. Зборник сажетака радова I конгреса и XV Симпозијума Удружења оториноларинголога РС са међународним учешћем, Бањалука, 2011.
59. Спремо С, **Врањеш Д**, Удовчић Б, Алексић А. Функционални резултати реконструктивне хирургије холестеатома-десетогодишње искуство. Зборник сажетака радова I конгреса и XV Симпозијума Удружења оториноларинголога РС са међународним учешћем, Бањалука, 2011.
60. Новаковић З, Спремо С, Алексић А, Стевандић Н, **Врањеш Д**, Удовчић Б. Страна тијела једњака у дјечијој доби. Зборник радова-CD Room 52. ОРЛ недеље Српског лекарског друштва са међународним учешћем, Београд, 2012.
61. Травар Д, **Врањеш Д**, Удовчић Б, Ступар З. Дијагноза и хируршко лијечење конгениталног холестеатома. Зборник радова-CD Room 52. ОРЛ недеље Српског лекарског друштва са међународним учешћем, Београд, 2012.
62. Спремо С, **Врањеш Д**, Новаковић З, Алексић А, Удовчић Б. Тимпаноластика са реконструкцијом задњег зида меатуса аутологним трансплантатом. Зборник радова, XVII стручни састанак Оториноларинголога РС са међународним учешћем, Добој, 2012.
63. Стевандић Н, Алексић А, Новаковић З, **Врањеш Д**, Удовчић Б, Ђурђевић Д. Фронтотмоидне повреде. Зборник радова, XVII стручни састанак Оториноларинголога РС са међународним учешћем, Добој, 2012.
64. Алексић А, Стевандић Н, **Врањеш Д**, Новаковић З, Спремо С, Ђатић М, Удовчић Б. Орбиталне компликације риносинуситиса-наша искуства. Зборник радова, XVII стручни састанак Оториноларинголога РС са међународним учешћем, Добој, 2012.
65. Стевандић Н, Новаковић З, Травар Д, Алексић А, **Врањеш Д**. Ограничења *FESS* хирургије. Зборник сажетака радова, XIX Симпозијум-стручни састанак оториноларинголога РС, Јахорина, 2013.
66. **Врањеш Д**, Спремо С, Травар Д, Алексић А, Новаковић З, Стевандић Н, Ђатић М, Ступар З, Гузина-Голац Н. Акутна упала средњег уха у дјечијем узрасту: корелација са хипертрофијом палатиналних тонзила, аденоидектомијом и тонзилоаденоидектомијом. Зборник сажетака радова, XIX Симпозијум-стручни састанак оториноларинголога РС, Јахорина, 2013.

67. Алексић А, Стевандић Н, **Врањеш Д**, Новаковић З, Гњатић М, Травар Д, Спремо С. Клинички фенотип респираторних алергијских обољења код дјече. Зборник сажетака радова, XIX Симпозијум-стручни састанак оториноларинголога РС, Јахорина, 2013.
68. Травар Д, **Врањеш Д**, Стевандић Н. Конгениталне малформације коштаног спољашњег слушног канала. Зборник сажетака радова, XIX Симпозијум стручни састанак оториноларинголога РС, Јахорина, 2013.
69. Гњатић М, Спремо С, Шпирић С, Шпирић П, Травар Д, Алексић А, **Врањеш Д**, Новаковић З. Утицај фонијатријске рехабилитације на квалитет живота пацијената са неурогеним парализама. Зборник сажетака радова, XIX Симпозијум-стручни састанак оториноларинголога РС, Јахорина, 2013.
70. Новаковић З, Алексић А, **Врањеш Д**, Спремо С, Гузина-Голац Н, Стевандић Н, Гњатић М, Ковачевић П, Видовић Ј, Дуроњић М. Перкутана трахеотомија. Зборник сажетака радова, XIX Симпозијум-стручни састанак оториноларинголога РС, Јахорина, 2013.
71. Спремо С, Травар Д, **Врањеш Д**, Алексић А, Новаковић З. Употреба аутологних трансплантата кости и хрскавице у тимпанопластици. Зборник сажетака радова, XIX Симпозијум-стручни састанак оториноларинголога РС, Јахорина, 2013.

1. ЗНАЧАЈ И НАУЧНИ ДОПРИНОС ИСТРАЖИВАЊА

1.1. ЗНАЧАЈ ИСТРАЖИВАЊА

Предложена тема докторске дисертације под називом: "Значај експресије фактора некрозе тумора алфа, интерлеукина 1 и матрикс металопротеиназе 9 код хроничне упале средњег уха са холестеатомом" има изузетан значај из области отологије и имунопатологије. Сам наслов дисертације јасно дефинише предмет и значај истраживања. Хронична упала средњег уха са холестеатомом још увијек представља значајан медицински и социоекономски проблем у цијелом свијету, упркос достигнућима на пољу дијагностике и терапије обољења. Због своје способности да узрокује ерозију кости, која је присутна у 80 % случајева, холестеатом је најчешћи узрок настанка отогених егзокранијалних и ендокранијалних компликација, које су одговорне за високу стопу морбидитета и морталитета. Упркос хируршкој терапији, ризик за настанак постоперативних компликација и појаву рецидива холестеатома је висок. Патогенетски механизми настанка хроничне упале средњег уха са холестеатомом су комплексни и мултифакторијалне природе. Централну мјесто у

патогенези овог обољења заузимају упални медијатори чија је улога још увијек предмет истраживања. У сврху бољег разумијевања агресивних карактеристика холестеатома и његовог остеодеструктивног дејства, произилази релевантност проучавања улоге и значаја упалних медијатора, као и присуства и дистрибуције њихових рецептора.

Први пут у нашој земљи, као и у региону, истраживаће се улога и значај појединих упалних медијатора код хроничне упале средњег уха са холестеатомом. У овом истраживању, имунохистохемијским испитивањем, испитала би се и упоредила експресија појединих упалних медијатора (фактор некрозе тумора алфа, интерлеукин 1 и матрикс металопротеиназа 9) у ћелијама периматрикса стеченог холестеатома и инфламилане слузнице средњег уха код болесника с хроничном упалом средњег уха.

Сам рад би такође омогућио компаративну анализу експресије поменутих упалних медијатора са појединим клиничким параметрима: степеном деструкције оскуларног ланца, степеном и дужином трајања хроничног упалног процеса средњег уха, налазом слушне функције, морфолошким карактеристикама палатиналних тонзила и употребом антибиотске терапије.

Микроморфолошки и имунолошки аспекти хроничне упале средњег уха са холестеатомом у нашој земљи, али и у региону, до сада нису истраживани, због чега би ово истраживање могло дати немјерљив допринос за будуће клиничке студије и стицања нових сазнања о етиопатогенетским и клиничким карактеристикама овог обољења. Значај истраживања се огледа и у чињеници да подаци из стране литературе о улози упалних медијатора, као предиктивних и прогностичких фактора за остеодеструктивно дјеловање код холестеатома средњег уха, нису посебно бројни.

Планирано истраживање ће имати посебан значај јер ће укључити већи број испитаника чиме ће се добити поузданија статистичка анализа за разлику од већине истраживања у свијету која су се бавила сличном проблематиком. Истраживање експресије упалних медијатора представља значајан допринос у бољем сагледавању имунопатогенетских механизма и клиничких карактеристика хроничне упале средњег уха са холестеатомом и отвара већу могућност дјеловања како на пољу превенције тако и терапије.

1.2. ПРЕГЛЕД ИСТРАЖИВАЊА

У поглављу "преглед истраживања" јасно су и логичким слиједом приказани основни појмови о проблему који се истражује, те истакнута улога и значај упалних медијатора у патогенези хроничне упале средњег уха са холестеатомом. Кандидат је

јасно повезао све области које су предмет докторске дисертације и указао на аспекте који ће детаљније бити разматрани у раду, а који раније нису испитивани или су недовољно испитивани.

Хронична упала средњег уха се дефинише као дуготрајни запаљенски процес анатомских структура средњег уха с различитим патоморфолошким промјенама. Болест има подмукао и асимптоматски почетак, спор и дуготрајан ток и велика потенцијална деструктивна дејства. Карактеристична симптоматологија укључује: секрецију и бол у уху, наглувост, шуме или зујање у уху, вртоглавицу, а понекад и главобољу.

Холестеатом (*sin. Holesteatosis, Epidermosis, Keratosis*) се дефинише као цистична, експанзивна лезија темпоралне кости, која се састоји из вишеслојног плочастог епитела с десквамираним кератином. Главну особину холестеатома карактерише прогресиван раст с ерозијом околне кости због ефекта притиска и активације остеокласта. Холестеатом се дијели на *конгенитални*, који се јавља у 2-4% случајева и *стечени*. Годишња инциденца стеченог холестеатома износи 3 на 100.000 код дјечије и 9,2 на 100.000 код одрасле популације с преминацијом мушког пола [1].

Етиопатогенеза холестеатома је још увијек контроверзна. Већина студија је усмјерена на истраживање развојних, епидемиолошких, хормоналних и генетских фактора, као и терапије који би могли допринијети бољем сагледавању и разумијевању његове патогенезе. Настанак холестеатома карактерише каскада реакција на молекуларном нивоу, која укључује индукцију матрикс металопротеиназе (*MMP-Matrix metalloproteinase*), ослобађање радикала кисеоника и осталих инфламаторних медијатора, што доводи до деструктивног дејства холестеатома заснованог на протеолитичкој активности, коштаној ресорпцији и регрутовању инфламаторних ћелија.

Накупљање ћелија десквамираног епитела и кератиноцита у ткиву холестеатома је праћено инвазијом ћелија имуног система укључујући Лангерхансове ћелије, Т-ћелије и макрофаге. Процес је стимулисан неравнотежом епителне пролиферације, диференцијације кератиноцита и матурације, као и пролонгираном апоптозом [2]. Инфламаторно узрокована епителна пролиферација је повезана с повећаном експресијом литичких ензима и цитокина укључујући арахидонску киселину, интерцелуларну адхезијску молекулу (*ICAM-Intercellular Adhesion Molecule*), рецептор активатор нуклеарног фактора каппа-Б лиганд (*RANKL-Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*), интерлеукин-1,-2 и -6 (*IL-Interleukin*), матрикс

металопротеиназе -2 и -9 (*MMP-Matrix metalloproteinase*), као и фактор некрозе тумора-алфа (*TNF- α -Tumor necrosis factor alpha*), који су дјеломично индуковани бактеријским антигенима, укључујући ендотоксине као што су липополисахариди [1, 3, 4].

Хистамин и активирајући фактор тромбоцита (*PAF-Platelet-activating factor*) доводе до поремећаја функције Еустахијеве тубе, што резултира поремећајем мукоцилијарног клиренса. Овај процес се погоршава са IL-1, PAF и TNF- α индукованом хипесекрецијом мукуса у средњем уху, што доводи до повећања вискозности секрета. Ефекторне ћелије, укључујући остеокласте, ослобађају цитокине, који доводе до пропадања екстрацелуларног матрикса кости и хиперпролиферације, што резултира макроскопски видљивом ерозијом кости [2, 5-8].

Типични стечени холестеатом средњег уха, повезан с хроничном упалом средњег уха, може довести до коштане ресорпције темпоралне кости, деструкције оскуларног ланца и отичке капсуле, инфилтрације мастоидног наставка, перфорације бубне опне, отореје, кондуктивне и сензоринеуралне наглувости, вестибуларне дисфункције, неуропатија, системске инфекције, хроничног бола и измијењеног менталног статуса. Остале ендокранијалне компликације укључују церебрални апсцес у темпоралној и паријеталној регији, церебеларни екстрадурални апсцес, фистулу лабиринта, деструкцију лабиринта и Фалопијевог канала, тромбофлебитис латералног синуса са субдуралним апсцесом и менингитис. Око 10% хроничних отитиса у дјечјој доби су удружени с појавом холестеатома [1, 9, 10].

Упркос хируршкој терапији, ризик од рецидива холестеатома је висок. *Станковић и сар. (2008.год.)* наводе да су слабији преоперативни налаз слуха, примјена отворена технике, млађа доб, билатерални холестеатом, оштећење оскуларног ланца, као и ревизионе операције директно повезани са слабијим функционалним резултатима слуха након хируршког третмана. *Арсовић и сар. (2004.год.)* истражујући повезаност типова хируршких техника с појавом рецидива холестеатома, истичу да током првих постоперативних година доминира појава резидуалног, а касније (8-15 година) рецидивирајућег холестеатома [11-13].

Улога упалних медијатора у патогенези хроничне упале средњег уха и холестеатома још увијек је предмет истраживања. Имунохистохемијске студије засноване на компарацији нивоа упалних медијатора доказале су разлику у њиховој

дистрибуцији и концентрацији, као и њиховој улогу у раним и касним стадијумима упалног процеса [3, 14].

TNF- α се истиче као један од главних цитокина који заједно са RANKL и IL-1,-6 учествује у процесу деструкције и преградње кости. TNF- α , који је идентификован у холестеатому, промовише ресорпцију кости различитог степена, често дјелујући у сарадњи с IL-1 и RANKL. Локални ниво TNF- α често указује на степен деструкције кости. Након производње и ослобађања, TNF- α се веже за специфичне рецепторе назване TNF рецептор 1 и 2 (TNF-R), продукујући биолошке ефекте. Они су укључени у упални процес повезан с ерозијом кости, а могу изазвати и апоптозу (програмирану смрт ћелија), која је посебно повезана с TNF-R2 [8, 15-17].

Yong-Soo u cap. (2001.god.) истичу могућност инхибиције упалног процеса примјеном TNF антагониста (са TNF-R1), што може имати висок значај код лијечења секреторног отитиса, превенције компликација и холестеатома, док *Yetiser u cap. (2002.god.)* проналазе значајно више нивое TNF- α и IL-1 у ткиву холестеатома, те истичу њихов значај код деструкције кости. *Alves u Ribeiro (2004.god.)*, разматрајући улогу цитокина код стечених холестеатома средњег уха, проналазе недостатак консензуса у литератури о локализацији TNF- α у слојевима холестеатома и његовој улози у остеодеструктивном процесу. Хипотетички TNF- α дјелује директно узрокујући ерозију кости, а индиректно стимулацијом ослобађања лизозомалних ензима. Истраживања су доказала значајно повећан ниво TNF- α и лизозомалних ензима у епителу и субепителном ткиву холестеатома у компарацији с здравом кожом. [15, 18-20].

MMP припадају породици цинк-металоензима који се луче као латентни проензими и активирају протеолитичком разградњом. Имунохистохемијски је утврђена ограничена експресија MMP-2 и MMP-9 у епителним ћелијама базалних и супрабазалних слојева холестеатома, значајније MMP-9, у односу на ткиво спољашњег слушног канала. *Naim u cap. (2004.god.)* су доказали значајно већу експресију MMP-2 и MMP-9 код холестеатома у односу на базалне и супрабазалне слојева здраве коже спољашњег слушног канала. *Erbek u cap. (2013.god.)* истичу да прекомјерна експресија дезинтегринa и протеина, из породице MMP-10, -12 и -17 у холестеатому, може имати велики значај у будућим изучавањима патогенезе и модалитета лијечења холестеатома. [21, 22].

Britze u cap. (2014.god.) проналазе високе нивое IL-8, IL-21 и ниске IL-6 код холестеатома у поређењу с кожом спољашњег слушног канала док *Kuczkowski u cap.*

(2011.god.) доказују да повећана експресија TNF- α , IL-1 и IL-6 код хроничне упале средњег уха и њихова наглашена позитивна корелација са степеном ерозије кости потенцирају деструктивну улогу холестеатома или гранулационог ткива. *Nason и сар.* (2009.god.) су доказали да инхибиција неколико цитокина, укључујући TNF- α , IL-1 и IL-6, блокира липополисахаридима индукован процес остеоκластогенезе [23-25].

Rezende и сар. (2012.god.) су доказали експресију гена за MMP и њихове специфичне инхибиторе путем RNA тестова у ткиву холестеатома и њихову повезаност с тежином болести. *Miyasato и сар.* (2013.god.) проналазе значајну инхибицију експресије RANKL и антигена Ki-67, одговорних за продукцију IL-6 и IL-8, након третмана с Дексаметазоном, док *Liu W. и сар.* (2014.god.) тврде да повећана експресија IL-6 и фосфорилизованог протеина за трансдукцију сигнала и активацију транскрипције 3 (*p-STAT3-Signal Transducer and Activator of Transcription 3*) узрокује хиперпролиферацију епитела и деструкцију кости код холестеатома [26-28].

Kim и сар. (2009.god.) проналазе висок степен експресије TNF- α , IL-6, IL-1 α код испитаника с опструктивном sleep апнеа-ом, чиме се подржава хипотеза по којој повећани локални и системски упални одговор подстичу тонзиларну пролиферацију, док *Passali и сар.* (2009.god.) тврде да високе ткивне концентрације TNF- α , IL-1, IL-6 дугорочно слабе имунолошке активности и изазивају патогене ефекте [29, 30].

Тодоровић и сар. (2013.god.), истражујући имунорегулаторне цитокине код хроничног тонзилитиса, доказују да је продукција TNF- α и IFN- γ код рекурентног тонзилитиса била већа у компарацији с тонзиларном хипертрофијом. *Коморовска и сар.* (2005.god.) доказују високу концентрацију IL-2, IL-4, IL-5, TNF- α и IFN- γ у културама палатиналних ћелија наспрам назофарингеалних, истичући преминацију целуларног имуног одговора у ткиву палатиналних тонзила [31, 32].

У прегледу литературе, коју је кандидат навео, налазе се радови публиковани у последњих неколико година, што говори у прилог актуелности теме. Проблематика, представљена у наведеној литератури, је уско везана за предмет докторске дисертације и кандидат је показао одлично познавање савремених истраживања која ће бити корисна и током израде саме дисертације за упоређивање и анализу добијених резултата. Сви планирани дијелови докторске дисертације су засновани на литератури, која припада одговарајућој области истраживања.

1.3. РАДНА ХИПОТЕЗА С ЦИЉЕМ ИСТРАЖИВАЊА

Након детаљног прегледа публикација, дефинисања проблема и праваца истраживања, кандидат је јасно поставио хипотезу истраживања. На основу литературних података и прелиминарних истраживања може се претпоставити да:

- Степен експресије фактора некрозе тумора алфа, интерлеукина 1 и матрикс металопротеиназе 9 је статистички значајно већи у периматриксу стеченог холестеатома средњег уха.
- Степен експресије фактора некрозе тумора алфа, интерлеукина 1 и матрикс металопротеиназе 9 има статистички значајан утицај на прогресију остеодеструктивног процеса код стеченог холестеатома средњег уха.

Узимајући у обзир радну хипотезу јасно су постављени сљедећи циљеви испитивања

Главни циљ

- Испитати и упоредити експресију фактора некрозе тумора алфа, интерлеукина 1 и матрикс металопротеиназе 9 у ћелијама периматрикса стеченог холестеатома и инфламиране слузнице средњег уха.

Остали циљеви

Упоредити експресију поменутих имунохистохемијских показатеља који упућују на агресивне карактеристике стеченог холестеатома средњег уха са сљедећим клиничким параметрима:

- деструкцијом оскуларног ланца,
- степеном и дужином трајања хроничног упалног процеса средњег уха,
- налазом слушне функције,
- морфолошким карактеристикама палатиналних тонзила,
- употребом антибиотске терапије.

1.4. ИСПИТАНИЦИ И МЕТОД РАДА

1.4.1. Испитаници

1.4.1.1. Испитаници и мјесто испитивања

Дизајн студије, мјесто и период истраживања, узорак и селекција испитаника, фазе истраживања и методологија рада јасно су описани и одабрани. Истраживање је

дизајнирано по типу ретроспективно-проспективне студије, којом ће бити обухваћено 180 пацијената оба пола, узраста од 18 до 60 година, оперативно третираних због хроничне упале средњег уха у Клиници за болести уха, грла и носа, Клинички центар Бања Лука у периоду од 2012. до 2016. године. Имунохистохемијска анализа интраоперативно узетих фрагмената ткива ће бити спроведена у Заводу за патологију, Клинички центар Бања Лука.

1.4.1.2. Селекција испитаника

Испитаници ће бити подијељени у двије групе:

Експериментална група:

- 100 испитаника оба пола, с хроничном упалом средњег уха са стеченим холестеатомом (узорак узет биопсијом из фрагмената периматрикса холестеатома средњег уха).

Контролна група:

- 80 испитаника оба пола, с хроничном упалом средњег уха без стеченог холестеатома (узорак узет биопсијом из фрагмената инфламиране слузнице ткива средњег уха).

Испитаници у односу на старосну доб ће бити подијељени у двије групе:

- старосна група: 18-39 година,

- старосна група: 40-60 година.

Критеријуми за укључивање у студију били би:

- испитаници старосне доби између 18 и 60 година,

- потврђена дијагноза хроничне упала средњег уха са стеченим холестеатомом,

- присуство матрикса и периматрикса холестеатома,

- писмена сагласност испитаника.

Критеријуми за искључивање из студије били би:

- испитаници старосне доби испод 18 и изнад 60 година,

- потврђена дијагноза конгениталног холестеатома,

- акутне инфекције горњих респираторних путева,

- имунодефицијентна стања,

- одсуство матрикса и периматрикса холестеатома,

- неадекватно технички узети и припремљени узорци за имунохистохемијско

испитивање

- испитаници без писане сагласности.

1.4.2. Метод рада

Дијагноза хроничне упале средњег уха биће заснована на :анамнези, клиничком ОРЛ прегледу, аудиолошкој, микробиолошкој и радиолошкој дијагностици. Непосредно по пријему у клинику, узимаће се детаљни анамнестички подаци с посебним освртом о постојању и брзини настанка отолошких симптома (бол у уху, главобоља, секреција из уха, наглувост, шумови у уху, вртоглавица). Анамнестички ће посебно бити испитан и нотиран, временски период протекао од појаве првих симптома и постављања дијагнозе хроничне упале средњег уха, па до датума пријема због индикованог хируршког лијечења, као и подаци о употреби, врсти и временском и ординирању антибиотске терапије.

1.4.2.1. Инструменти мјерења

Клинички ОРЛ преглед

Клинички ОРЛ преглед ће садржавати сљедеће дијагностичке процедуре:

- отоскопија и/или отомикроскопија,
- предња риноскопија,
- орофарингеални и преглед врата.

Клиничка процјена величине палатиналних тонзила ће бити категорисана према скали 1-4 у односу на сљедеће критеријуме [33]:

Градус 0: палатиналне тонзиле унутар тонзиларне јаме,

Градус 1: палатиналне тонзиле опструишу $< 25\%$ isthmus faucium-a,

Градус 2: палатиналне тонзиле опструишу 26 до $< 50\%$ isthmus faucium-a,

Градус 3: палатиналне тонзиле опструишу 51 до $< 75\%$ isthmus faucium-a,

Градус 4: палатиналне тонзиле опструишу више од 75% isthmus faucium-a.

Испитивањем морфолошких карактеристика палатиналних тонзила утврдиће (се) повезаност њиховог статуса с експресијом инфламаторних медијатора. Истовремено ће се утврдити разлика у дистрибуцији појединих инфламаторних медијатора, њихова повезаност с хроничном упалом палатиналних тонзила (хронични атрофични и хипертрофични тонзилитис) и стањима након тонзилектомије.

Микробиолошка и радиолошка дијагностика

Микробиолошка дијагностика ће се базирати на резултатима анализе бриса секрета из уха, док ће код испитаника с дијагностикованим холестеатомом средњег

уха бити кориштена додатна радиолошка дијагностика, која ће укључивати налаз компјутеризоване томографије (КТ) темпоралне кости.

Аудиолошка дијагностика

Стандарно клиничко испитивање слуха тоналном лиминарном аудиометријом ће бити спроведено код свих испитаника преоперативно (временски интервал < 3 мјесеца) и постоперативно након 6 мјесеци. Вриједност просјечног прага слуха (*Pure Tone Average - PTA*) у децибелима (dB) биће израчуната на нивоу 4 аудиометријске говорне фреквенције: 500 Hz, 1 kHz, 2 kHz и 4 kHz. Вриједност ваздушно-коштаног гепа (*Air Bone Gap - ABG*) у децибелима (dB) биће израчуната као разлика између прага слуха за ваздушну и прага слуха за коштану проводљивост, на нивоу 3 аудиометријске говорне фреквенције: 500 Hz, 1 kHz и 2 kHz. За израчунавање вриједност постоперативног побољшања прага слуха биће кориштени критеријуми према препорукама Јапанског комитета за клиничку отологију [34]:

1. критеријум - удио пацијената с постоперативним прагом слуха < 40 dB,
2. критеријум - побољшање прага слуха > 15 dB,
3. критеријум - постоперативни ваздушно-коштани геп < 20 dB.

Добијени аудиометријски подаци ће бити интерпретирани у складу са смјерницама објављеним од стране Одбора за слух и равнотежу Америчке академије за ОРЛ и хирургију главе и врата [35]:

Степен оштећења слуха	(dB)
Нормалан	-10-15 dB
Благо	16-25 dB
Лаки	26-40 dB
Умјерен	41-55 dB
Средње тежак	56-70 dB
Тежак	71-90 dB
Дубоки	>90 dB

Имунохистохемијска дијагностика

Током микрохирушког оперативног захвата биопсијом ће се узимати узорци фрагмента ткива средњег уха. Биоптат у експерименталној групи ће се узимати из периматрикса холестеатома, а у контролној из инфламиране слузнице сљедећих анатомских структура средњег уха: *кавум тимпани*, *мукозни слој мембране тимпани*, *antrum* и *aditus ad antrum*. Биоптати ће бити фиксирани у 10% *formaldehyd* и прослијеђени за имунохистохемијску анализу, која ће бити спроведена у Заводу за патологију, Клинички центар Бања Лука.

Узорци фрагмената ткива периматрикса холестеатома и инфламиране слузнице средњег уха биће укалупљени у парафинске блокове из којих ће се добити семисеријски резови дебљине 4 μm . Након депарафинизације, исјечци ће бити бојени рутинском *hematoksilin-eozin (HE)* методом и анализирани анализирани под свјетлосном микроскопом. Исјечци ће бити третирани цитратним пуфером загријавањем у микроталасној пећници током 20 минута ради демаскирања антигена. Након блокаде ендогене пероксидазе са водоник-пероксидом (H_2O_2) у метанолу, исјечци ће бити испирани у *Tris buffered saline (TBS)* раствору с рН 7,6 након чега ће бити примијењена сљедећа антитијела у одговарајућем концентрацијама:

1. За имунохистохемијску анализу експресије TNF- α (TNF-R2) у фрагментима холестеатома и инфламиране слузнице средњег уха користиће се за TNF-R2 примарна поликлонална TNF- α антитијела синтетизирана из штакора (*Labvision, USA*) у омјеру 1:100, а за секундарна антитијела *Max Polymer Detection system (New Kit Link, Novocastra, UK)*, која се компетитивно вежу за TNF- α .
2. За имунохистохемијску евалуацију продукције MMP-9 користиће се *лиофилизирано моноклонално NCL-MMP 9* антитијело, *Clone 2C3 (Novocastra Laboratories Ltd, UK)*.
3. За имунохистохемијску анализу експресије интерлеукина 1 (ИЛ-1) биће кориштено *моноклонално анти- hIL-1-антитијело (Genzyme, Cambridge, MASS., USA)*, које се компетитивно веже за IL-1.

Имунохистохемијска идентификација испитиваних медијатора ће бити спроведена примјеном *EnVision* технике. Као хромогени супстрат ће бити кориштен

3,3'-диаминобензине (DAB), док ће контрастирање бити извршено с хематоксилином. Имунохистохемијске анализе ће бити извођене ручно у надлежној лабораторији Завода за патологију. Биће примјењивани оригинални реагенси. У имунохистохемијски обрађеним ткивима биће посматран интензитет експресије у сваком поједином узорку, док ће анализа имунохистохемијских реакција бити извршена свјетлосно-микроскопски, квалитативном, семиквантитативном и за поједина антитијела квантитативном анализом.

Анализа реакције имунохистохемије ће се базирати на квантитативном (0-одсутан, 1-присутан) и семиквантитативном одређивању интензитета бојења путем свјетлосног микроскопа системом градације од 0-3 (0-одсутан, 1-слаб, 2- умјерено, 3- тешко). Узорци ће бити подијељени према интензитету бојења у 4 категорије. Резултати анализе ће се сматрати негативним, ако не буде обојења и биће означени с 0, благо позитивним код $\leq 25\%$ позитивних ћелија уз ознаку 1, умјерено позитивним код $\geq 25-50\%$ позитивних ћелија уз ознаку 2, а јако позитивним уз ознаку 3, ако буде присутно $\geq 50\%$ позитивних ћелија.

Класификација према степену деструкције оскуларног ланца

Класификација према степену деструкције оскуларног ланца биће спроведена интраоперативно (експлорација оперативне регије) на сљедеће категорије (модификација према *Wullstein-у* и *Austin-у*) [36-38]:

- O₀ - интактан оскуларни ланац,
- O₁ - еродирани инкуси са дисконтинуитетом оскуларног ланца,
- O₂ - еродирани инкуси и супраструктуре стапеса,
- O₃ - манубриум малеуса и инкуси недостају, еродирани супраструктуре стапеса.

Експресија поменутих имунохистохемијских показатеља биће упоређена са утврђеним степеном деструкције оскуларног ланца.

ПЛАН РАДА

Фаза 1

Прије пријема у Клинику, због индикованог оперативног лијечења хроничне упале средњег уха, пацијент прилаже налаз и мишљење ОРЛ специјалисте с индикацијом за оперативно лијечење, сљедећу медицинску документацију: лабораторијски налази (СЕ, ККС, ДКС, ШУК, ВЗ, ВК, уреа, креатинин, урин), РТГ плућа и срца (ако је

пацијент старији од 40 година), ЕКГ, налаз интернисте (ако анамнестички подаци као и медицинска документација указују присуство интернистичког обољења), налаз тоналног аудиограма (не старији од 6 мјесеци), КТ налаз темпоралне кости (код атикоантралног типа хроничне упале средњег уха), микробиолошки налаз бриса уха и налаз и мишљење анестезиолога.

Фаза 2

Након пријема у Клинику, истраживач-отохирург обавља детаљан разговор с пацијентом о оперативном захвату који ће бити спроведен, након чега се пацијент информише и потписује посебан информисани пристанак за микрохируршке процедуре на средњем уху. Потом истраживач упознаје и детаљно упознаје пацијента с циљевима и разлозима клиничког истраживања, уз обавезно прилагање писане форме (обавијештења) и формулара информативног пристанка за испитанике у клиничком истраживању.

Фаза 3

Непосредно прије оперативног захвата пацијенту се ординира *Cefazolin a 1g* 3x1 ив и нискомолекуларни *Heparin* а 1750 иј сц, 2 x прије и 12 x након оперативног захвата (код пацијената старијих од 35 година). Оперативни захват се изводи у општој ендотрахеалној анестезији. Аплицира се *Chloramphenicol* маст у подручју *rime oculi* оба ока, која се потом прекрију туферима од газе због превенције ерозије рожњаче. Потом се уради тоалета оперативног поља (претходно обријана кожа ретроаурикуларне регије и спољашњег слушног канала уха, које ће бити оперативно третирано) са стерилним раствором 70% алкохола. Током отохируршке операције користе се: хируршки и специјални микрохируршки инструментаријум, оперативни микроскоп, аспирациона и иригациона пумпа и различити типови и врсте фреза.

Фаза 4

Након претходно учињене инстилације раствора адреналина (омјер 1:200 000) у подручје коже спољашњег слушног ходника и ретроаурикуларне регије, уради се лучна ретроаурикуларна инцизија коже. Дијелом тупом и дијелом оштром препарацијом се приступи задњем коштаном рубу спољашњег слушног ходника. Испрепарира се дио дубоке фасције темпоралног мишића за неомембрану. Прикаже се *spina suprameata*. Кожа задњег, горњег и доњег зида се препарира све до *anulus*

tympanicus-a. Учини се вертикални рез на средини коже задњег зида звуковода, а потом одигне тимпаномеатални режањ. Зависно од врсте и степена хроничног упалног процеса средњег уха примјењиваће се, осим стандардне (*тимпаноластика тип I - миринголастика*), сљедеће технике тимпаноластике с модификацијама [39]:

1. затворена техника (*CWU - canal wall-up*) - техника очуваног задњег зида спољашњег слушног ходника,
2. отворена техника (*CWD - canal wall-down*) - техника с уклањањем задњег зида спољашњег слушног ходника,
3. тимпаномастоидектомија (*радикална мастоидектомија*).

Током спровођења претходно наведених отохируршких процедура, биопсијом ће се узети узорци из фрагмената периматрикса холестеатома (експериментална група) и инфламиране слузнице средњег уха (контролна група), који ће се одлагати у 10% *formaldehyd* за имунохистохемијску анализу. Експлорацијом кавума тимпани истраживач ће утврђивати очуваност, покретљивост и степен деструкције оскуларног ланца. Постоперативно се, зависно од типа и екстензивности хроничног упалног процеса средњег уха, ординира антибиотик широког спектра дејства, према већ усаглашеном терапијском протоколу наредна 3 дана, као и симптоматска терапија (аналгетици, инфузионе отопине, антиеметици) према потреби. Прва постоперативна контрола се обавља седми, а друга четрнаести дан, када се скидају шавови и детампонира спољашњи слушни ходник.

Фаза 5

Имунохистохемијска анализа ће се спроводити у Заводу за патологију Клиничког центра Бањалука. Биће примјењивани оригинални реагенси. Анализа имунохистохемијских реакција ће бити извршена под свјетлосним микроскопом: квалитативном, семиквантитативном и за поједина антитијела квантитативном анализом. Имунохистохемијску анализу у Заводу за патологију ће изводити надлежни лабораторијски техничари и специјалисти патологије.

Фаза 6 - Статистичка анализа резултата

Квалитативни подаци ће бити приказани кроз број појава и процентуалну заступљеност. За приказ квантитативних података биће кориштени показатељи

дескриптивне статистике (број испитаника, аритметичка средина, стандардна девијација, стандардна грешка аритметичке средине, екстремне вриједности, кватили, медијана и интервал повјерења за аритметичку средину). За упоређивање разлика у учесталости посматраних обиљежја, према различитим показатељима, користиће се χ^2 тест контигенције. Нормалност расподеле код посматраних обиљежја биће тестирана *Kolmogorov-Smirnov*-им тестом нормалности. За упоређивање средњих вриједности обиљежја према различитим групама користиће се *Student*-ов *t* тест за два независна узорка и/или *ANOVA* тест за више независних узорака (ако посматрана обиљежја имају нормалну расподелу), те непараметарски *Mann-Whitney U* тест за два независна узорка и/или непараметарски *Kruskal-Wallis H* тест за више независних узорака (ако посматрана обиљежја немају нормалну расподелу). Код кориштења *Student*- овог *t* теста за независне узорке, значајност разлике у варијансама посматраних обиљежја тестираће се *F* тестом. За упоређивање средњих вриједности различитих обиљежја користиће се *Student*-ов *t* тест за упарене узорке (ако посматрана обиљежја имају нормалну расподелу), односно непараметарски *Wilcoxon*-ов тест (ако посматрана обиљежја немају нормалну расподелу). За утврђивање степена повезаности (корелације) посматраних обиљежја користиће се *Pearson* -ова параметарска или *Spearman* -ова непараметарска корелација (у зависности од нормалности посматраних обиљежја). Као статистички значајне узимаће се вриједности у којима је $p < 0,05$.

За статистичку анализу, те табеларне и графичке приказе резултата користиће се следећи *software*: *IBM SPSS Statistics 21.0*; *MS Office Word 2010* и *MS Office Excel 2010*. Сви резултати ће бити представљени табеларним и графичким приказом (различити пита, стубичасти и бок-плот графикони).

Етички аспекти

Прелиминарни пројекат истраживања је предочен Генералном директору и Етичком одбору Клиничког центра Бањалука и од истих одобрен. Испитаници ће, кроз писмену форму информационог пристанка бити детаљно упознати с циљем и дијагностичко-терапијским процедурама истраживања, које ће бити спроведено.

1.5. НАУЧНИ ДОПРИНОС ИСТРАЖИВАЊА

Из постављене хипотезе дефинисаних циљева, те прегледа истраживања, јасно се може уочити да су сазнања о улози и значају упалних медијатора код хроничне упале средњег уха са холестеатомом још увијек недовољно разјашњена, те би свако истраживање, које може да пружи одговор на постављене циљеве и потврди или одбаци дефинисане хипотезе, имало велики научни допринос.

За боље разумијевање агресивних карактеристика холестеатома, неопходно је боље сагледавање присуства и дистрибуције рецептора упалних медијатора који су укључени у процес деструкције кости, а могу изазвати и апоптозу (програмирану смрт ћелија). Предмет истраживања у актуелној литератури се базира на евалуацији молекуларних процеса које индукују упални медијатори и ензими у клиничком току стеченог холестеатома, као што су хиперплазија и/или метаплазија, ангиогенеза и хипоксија, оксидативни стрес и токсичност, дегенерација ткива и пропадање кости. Имунолошка концепција, при објашњењу развоја холестеатома, је новијег датума и још увијек је предмет радова многих аутора.

Улога сваког упалног медијатора у патогенези упале средњег уха и холестеатома је и даље предмет научних дискусија. У литератури нема много радова у којима је детаљно и циљано испитивана експресија TNF- α , IL-1 и MMP-9, као и њихово потенцијално синергијско дјеловање код стеченог холестеатома средњег уха. Актуелна истраживања се базирају на изучавању локације и улоге рецептора упалних медијатора у ткиву холестеатома, као и фактора који повећавају њихову експресију. MMP су такође означене као кључни фактори у развоју ерозије кости код холестеатома, чији локални нивои могу да буду повећани у присуству липополисахарида и TNF- α . То подржава везу између упалних медијатора и излучивања потенцијално деструктивних MMP, што може допринијети новим сазнањима о патогенези холестеатома.

Ова проблематика је у нашој земљи и ширем региону до сада потпуно неистражена и нема ниједног рада у којем је системски анализирана, због чега је ово истраживање планирано и може да има значајан научни допринос. Резултати ове дисертације ће имати значајан допринос за стицања нових научних сазнања о холестеатому средњег уха, користиће будућим научним истраживањима и клиничким докторима у обављању свакодневне клиничке праксе.

1.6. ЦИТИРАНА ЛИТЕРАТУРА У ПОГЛАВЉУ ПРЕГЛЕД ИСТРАЖИВАЊА И ИСПИТАНИЦИ И МЕТОД РАДА

1. Kemppainen HO, Puhakka HJ, Laippala PJ, et al. Epidemiology and aetiology of middle ear cholesteatoma. *Acta Otolaryngol* 1999; 119(5): 568.
2. Welkoborsky HJ. Current concepts of the pathogenesis of acquired middle ear cholesteatoma. *Laryngorhinootologie* 2011; 90(1): 38-48.
3. Vitale RF, Pereira CS, Alves AL, Fregnani JH, Ribeiro FQ. TNF-R2 expression in acquired middle ear cholesteatoma. *Braz J Otorhinolaryngol* 2011; 77: 531-536.
4. Milewski C. Role of perimatrix fibroblasts in development of acquired middle ear cholesteatoma. A hypothesis. *HNO* 1998; 46: 494-501.
5. Albino AP, Reed JA, Bogdany JK, Sassoon J, Parisier SC. Increased numbers of mast cells in human middle ear cholesteatomas: implications for treatment. *Am J Otol* 19(3): 1998; 266-272.
6. Juhn SK, Jung MK, Hoffman MD, et al. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of otitis media and sequelae. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2008; 1: 117-138.
7. Semaan MT, Megerian CA. The pathophysiology of cholesteatoma. *Otolaryngol Clin North Am* 2006; 39: 1143-1159.
8. Vitale RF, Ribeiro Fde A. The role of tumor necrosis factor-alpha in bone resorption present in middle ear cholesteatoma. *Braz J Otorhinolaryngol* 2007; 73: 117-121.
9. Frickmann H, Zautner AE. Cholesteatoma - A Potential Consequence of Chronic Middle Ear Inflammation. *Otolaryngology: Current Research* 2012; 5: 1-8.
10. Bennett M, Warren F, Jackson GC, Kaylie D. Congenital cholesteatoma: theories, facts, and 53 patients. *Otolaryngol Clin North Am* 2006; 39: 1081-1094.
11. Stankovic M. Audiologic results of surgery for cholesteatoma: short- and long-term follow-up of influential factors. *Otol Neurotol* 2008; 29(7): 933-940.
12. Stankovic M. Follow-up of cholesteatoma surgery: open versus closed tympanoplasty. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2007; 69(5): 299-305.
13. Arsović N, Radulović R, Ješić S, Krejović-Trivić S, Stanković P, Đukić V. Hirurgija holesteatoma - hirurška tehnika i recidivi holesteatoma. *Acta chirurgica iugoslavica* 2004; 51(1): 103-107.

14. Matkovic S, Vojvodic D, Baljosevic I. Comparison of cytokine levels in bilateral ear effusions in patients with otitis media secretoria. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 137(3): 450-453.
15. Alves AL, Ribeiro FAQ. O papel das citocinas no colesteatoma adquirido da orelha média: revisão da literatura. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2004; 70(6): 813-818.
16. Li Z, Li X, Liu G. A study on expression of tumor necrosis factor alpha in middle ear cholesteatoma and its effect on bone destruction. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*. 2001; 15(2): 66-67.
17. Bingham CO. The pathogenesis of rheumatoid arthritis: pivotal cytokines involved in bone degradation and inflammation. *J Rheumatol Suppl* 2002; 65: 3-9.
18. Yong-Soo P, Sang WY, Young CC, Timothy TKJ. Effect of inhibitor of tumor necrosis factor-alpha on experimental otitis media with effusion. *Ann Otol Laryngol* 2001; 110: 917-921.
19. Yetiser S, Satar B, Aydin N. Expression of epidermal growth factor, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-1alpha in chronic otitis media with or without cholesteatoma. *Otol Neurotol* 2002; 23(5): 647-652.
20. Amar MS, Wishahi HF, Zakhary MM. Clinical and biochemical studies of bone destruction in cholesteatoma. *J Laryngol Otol* 1996; 110(6): 534-539.
21. Naim R, Sadick H, Schafer C, Hormann K. External auditory canal cholesteatoma: analysis of the integrity of the tissue structure. *Int J Mol Med* 2004; 14(4): 601-604.
22. Erbek S, Erinanc H, Hizal E, Ozluoglu LN. Expression of disintegrin and metalloproteinase family proteins 10, 12 and 17 in cholesteatoma. *J Laryngol Otol* 2013; 127(2): 153-158.
23. Britze A, Palmfeldt J, Gregersen N, Ovesen T. 44-plex cytokine profile of cholesteatoma. *Acta Otolaryngol* 2014; 134(1): 41-50.
24. Kuczkowski J, Sakowicz-Burkiewicz M, Iżycka-Świeszewska E, Mikaszewski B, Pawelczyk T. Expression of tumor necrosis factor- α , interleukin-1 α , interleukin-6 and interleukin-10 in chronic otitis media with bone osteolysis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2011; 73(2): 93-99.
25. Nason R, Jung JY, Chole RA. Lipopolysaccharide-induced osteoclastogenesis from mononuclear precursors: a mechanism for osteolysis in chronic otitis. *J Assoc Res Otolaryngol* 2009; 10(2): 151-160.

26. Rezende CE, Souto RP, Rapoport PB, Campos Ld, Generato MB. Cholesteatoma gene expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors by RT-PCR. *Braz J Otorhinolaryngol* 2012; 78(3): 116-121.
27. Miyasato M, Takeno S, Hirakawa K. Expression of RANKL and proliferation abilities of cultured human middle earcholesteatoma epithelial cells. *Hiroshima J Med Sci* 2013; 62(1): 1-6.
28. Liu W, Xie S, Chen X, et al. Activation of the IL 6/JAK/STAT3 signaling pathway in human middle ear cholesteatoma epithelium. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7(2): 709-715.
29. Kim J, Bhattacharjee R, Dayyat E, et al. Increased cellular proliferation and inflammatory cytokines in tonsils derived from children with obstructive sleep apnea. *Pediatr Res* 2009; 66(4): 423-428.
30. Passali D, Damiani V, Passali GC, Passali FM, Bellussi L. Recurrent and chronic inflammations of Waldeyer's ring in childhood: infectious, structural and immunological features. *International Congress Series* 2003; 1257: 239-252.
31. Todorovic MM, Zvrko EZ. Immunoregulatory cytokines and chronic tonsillitis. *Bosn J Basic Med Sci* 2013; 13(4): 230-236.
32. Komorowska A, Komorowski J, Banasik M, Lewkowicz P, Tchorzewski H. Cytokines locally produced by lymphocytes removed from the hypertrophic nasopharyngeal and palatine tonsils. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005; 69(7): 937-941.
33. Brodsky L. Modern assessment of tonsils and adenoids. *Pediatr Clinic N Am* 1989; 36: 1551-1569.
34. Tai CF, Ho KY, Juan KH. Age and the prognosis of tympanoplasty type I. *Kao Hsiung I Hsueh Ko Hsueh Tsa Chih* 1998; 14: 542-547.
35. Monsell EM. New and revised reporting guidelines from the Committee on Hearing and Equilibrium. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation, Inc. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 113(3): 176-178.
36. Wullstein H. Theory and practice of tympanoplasty. *Laryngoscope* 1956; 66: 1076-1093.
37. Tos M. Manual of Middle Ear Surgery: Approaches, Myringoplasty, Ossiculoplasty and Tympanoplasty. New York: *Thieme Medical Pub*; 1993: 2-6.

38. Austin DF. Types and indications of staging. *Arch Otolaryngol* 1969; 89: 235–242.
39. Sanna M, Sunose H, Mancini F, Russo A, et al, editors. Middle ear and mastoid microsurgery. Stuttgart: *Thieme Medical Pub*; 2003: 41-43.

3. ОЦЈЕНА И ПРИЈЕДЛОГ

На основу увида у рад кандидата, приложену документацију, биографију и библиографију, закључује се да кандидат мр сц. мед. Далибор Врањеш испуњава све прописане услове за одобрење теме за израду докторске дисертације у складу са важећим прописима Закона о Универзитету и Статута Универзитета у Бањој Луци.

Предложена тема је стручно актуелна, занимљива и са научне тачке гледишта и са аспекта могућности клиничке примјене у свакодневном раду. Истраживање у оквиру предложене теме представља наставак рада кандидата у подручју отологије и отохирургије. Наведена метода истраживања представља адекватну, примјењиву и ефикасну технику којом је могуће добити поуздане и валидне резултате. Кандидат мр сц. мед. Далибор Врањеш је, након опсежног и детаљног прегледа научне литературе, показао способност да јасно дефинише проблеме и циљеве научног истраживања и исто тако, да влада дизајном истраживања и избором методологије научно-истраживачког рада. Комисија сматра да постоје одговарајући стручни услови да кандидат може успјешно реализовати све постављене захтјеве везане за израду докторске дисертације и добити поуздане и значајне резултате.

На основу свега изложеног Комисија за оцјену подобности теме и кандидата за израду докторске тезе оцјењује да је предложена тема стручно актуелна, а да кандидат испуњава све услове за пријаву докторске тезе, те предлаже Сенату Универзитета у Бањој Луци да прихвати тему под насловом **"Значај експресије фактора некрозе тумора алфа, интерлеукина 1 и матрикс металопротеиназе 9 код хроничне упале средњег уха са холестеатомом"** за израду докторске тезе кандидата мр сц. мед. Далибора Врањеш.

Бања Лука, август 2014. године

ПОТПИС ЧЛАНОВА КОМИСИЈЕ

1. Проф. др сц. мед. Војко Ђукић

2. Проф. др сц. мед. Слободан Спремо

3. Проф. др сц. мед. Радослав Гајанин

