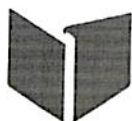


**MEDICINSKI
FAKULTET**

Adresa: Kruševac bb
81000 PODGORICA
CRNA GORA
Tel: +382 20 246 651
Fax: +382 20 243 842
url: www.ucg.ac.me/medf
E-mail: infomedf@ac.me



UCG

Univerzitet Crne Gore



**MEDICAL
FACULTY**

Address: Krusevac bb
81000 PODGORICA
MONTENEGRO
Phone: +382 20 246 651
Fax: +382 20 243 842
url: www.ucg.ac.me/medf
E-mail: infomedf@ac.me

Broj: 1557/5-1
Podgorica, 05.10.2022. godine

**Univerzitet Crne Gore
Odbor za doktorske studije
n/r predsjedniku – prof. dr Borisu Vukićeviću**

Poštovani,

U skladu sa stavom 3 člana 35, i člana 55 Pravila doktorskih studija, i tačkom 3.6. Vodiča za doktorske studije, dostavljamo Odluku Vijeća Medicinskog fakulteta o usvajanju Izvještaja Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije (obrazac D1) i prijavu teme doktorske disertacije, doktoranda dr med Tijane Vukadinović.

S poštovanjem.

MEDICINSKI FAKULTET

DEKAN,

Prof. dr Miodrag Radunović

UNIVERZITET CRNE GORE
MEDICINSKI FAKULTET
Broj: 1557/5
Podgorica, 29.09.2022. godine

Na osnovu člana 64 stav 2 tačka 9 Statuta Univerziteta Crne Gore, a u skladu sa članom 35 Pravila doktorskih studija (Bilten UCG broj: 513/20 i 561/22), Vijeće Medicinskog fakulteta na elektronskoj sjednici održanoj 28-29.09.2022. godine donijelo je

ODLUKU

1. Usvaja se Izvještaj Komisije za ocjenu prijave doktorske disertacije kandidata dr med Tijane Vukadinović, broj: 1140 od 29.08.2022. godine.
2. Predlaže se Senatu UCG da prihvati kao podobnu doktorsku tezu pod nazivom „**Imunohistohemijske karakteristike vaskularizacije i inflamatorne infiltracije nosne sluznice kod pacijenata sa hroničnim rinosinuzitisom**“ kandidata dr med Tijane Vukadinović.
3. Odluka Vijeća, Izvještaj Komisije iz tačke 1 ove odluke i novi obrazac Prijave teme doktorske disertacije (obrazac PD broj: 1140/1 od 29.08.2022. godine), dostavlja se Centru za doktorske studije i Senatu Univerziteta Crne Gore, na dalju realizaciju.

OBRAZLOŽENJE

Dr med Tijana Vukadinović podnijela je prijavu teme doktorske disertacije pod nazivom „**Imunohistohemijske karakteristike vaskularizacije i inflamatorne infiltracije nosne sluznice kod pacijenata sa hroničnim rinosinuzitisom**“ dana 10.05.2022. godine (Broj prijave: 657).

Senat Univerziteta Crne Gore na sjednici održanoj 04.07.2022. godine imenovao je Komisiju za ocjenu prijave doktorske disertacije, kandidata dr med Tijane Vukadinović u sastavu: prof. dr Miroslav Radunović, prof. dr Aleksandra Vuksanović Božarić, prof. dr Biserka Vukomanović Đurđević, doc. dr Elvir Zvrko, prof. dr Aleksandar Perić.

Kandidat je pred navedenom Komisijom javno obrazložio ciljeve i očekivane rezultate, odnosno izložio istraživački program doktorske teze, dana 21.07.2022 godine. Komisija je podnijela Vijeću Medicinskog fakulteta Izvještaj o ocjeni podobnosti doktorske disertacije broj:1140 od 29.08.2022. godine.

Vijeće Medicinskog fakulteta na elektronskoj sjednici održanoj 28-29.09.2022. godine, nakon razmatranja izvještaja Komisije broj: 1140 od 29.08.2022. godine, odlučilo je kao u dispozitivu ove odluke.

VIJEĆE MEDICINSKOG FAKULTETA
PREDSJEDAVAJUĆI,

Prof. dr Miodrag Radunović, dekan

OCJENA PODOBNOSTI DOKTORSKE TEZE I KANDIDATA

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	Dr Tijana Vukadinović
Fakultet	Medicinski fakultet
Studijski program	Medicina
Broj indeksa	20/09
Podaci o magistarskom radu	/
NASLOV PREDLOŽENE TEME	
Na službenom jeziku	Imunohistohemijske karakteristike vaskularizacije i inflamatorne infiltracije nosne sluznice kod pacijenata sa hroničnim rinosinuzitisom
Na engleskom jeziku	Immunohistochemical characteristics of vascularization and inflammatory infiltration of the nasal mucosa in patients with chronic rhinosinusitis
Datum prihvatanja teme i kandidata na sjednici Vijeća organizacione jedinice	29.09.2022.
Naučna oblast doktorske disertacije	Klinička anatomija
Za navedenu oblast matični su sljedeći fakulteti	
Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore (studijski program Medicina)	
A. IZVJEŠTAJ SA JAVNE ODBRANE POLAZNIH ISTRAŽIVANJA DOKTORSKE DISERTACIJE	
<p>Javna odbrana ciljeva i očekivanih rezultata, kao i istraživačkog plana doktorske disertacije, dr Vukadinović Tijane , održana je 21.07.2022 godine sa početkom u 12 časova u sali za sastanke (dekanat) na Medicinskom fakultetu u Podgorici, pred komisijom u sastavu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dr Miroslav Radunović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore – predsjednik 2. Dr Aleksandra Vuksanović – Božarić , redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore – prvi mentor , član 3. Dr Biserka Vukomanović -Đurđević, vanredna profesorica Medicinskog fakulteta Vojnomedicinske akademije Univerziteta odbrane u Beogradu – drugi mentor , član 4. Dr Elvir Zvrko, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore – član 5. Dr Aleksandar Perić, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Vojnomedicinske akademije Univerziteta odbrane u Beogradu – član 	

U tridesetominutnom izlaganju kandidatkinja je obrazložila predloženu temu doktorske disertacije, definisala ciljeve i hipoteze, koje će biti provjerene tokom istraživanja i izrade doktorske disertacije. Kandidatkinja je komisiju upoznala sa ispitanicima i metodologijom rada, statističkom analizom koja će biti primjenjena pri izradi doktorske disertacije, kao i očekivanim rezultatima i naučnim doprinosom. Nakon izlaganja kandidata članovi komisije su postavljali pitanja na koja je kandidatkinja uspješno odgovorila, dali komentare i sugestije za uspješan završetak doktorske disertacije. Komisija je jednoglasno donijela odluku da je kandidatkinja dr Vukadinović Tijana odbranila podobnost teme doktorske disertacije.

B. OCJENA PODOBNOSTI TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

B1. Obrazloženje teme

Rezultati brojnih studija ukazuju na proces remodelovanja koji obuhvata sluznicu nosne šupljine i paranazalnih sinusa kod pacijenata oboljelih od hroničnog rinosinuzitisa. Većina studija ukazuje na hiperplaziju pseudoslojevitog respiratornog epitela, kao i na prisustvo inflamatornog infiltrata u epitelu i subepitelu. Najveći deo inflamatornog infiltrata čine eozinofili, iz kojih se procesom degranulacije oslobađaju enzimi koji lokalno oštećuju epitel, bazalnu membranu, poslijedično dovodeći do njenog zadebljanja, kao i promjene strukture subepitela. Dakle, aktivirani eozinofili oslobađaju citotoksične proteine koji dovode do lezija epitela, zadebljanja bazalne membrane, hiperplazije žlijezda i neoangiogeneze. Značajna je korelacija između eozinofilne infiltracije epitela i nastalih oštećenja. U subepitelu dolazi do nastanka edema, nakupljanja gustog inflamatornog infiltrata i proliferacije fibroblasta. Upravo, promjene koje u ovoj regiji nastaju na subepitelijalnom nivou sluznice i krvnim sudovima su vrlo rijetko istraživane, iako je poznato da ovakve promjene redovno prate patogenezu hroničnog rinosinuzitisa.

Prospektivna studija presjeka (cross-sectional study) se sprovodi u Klinici za otorinolaringologiju Vojnomedicinske akademije u Beogradu u periodu od januara 2020 do septembra 2022 godine.

Studija se izvodi po osnovu odluke Etičkog odbora Vojnomedicinske akademije u Beogradu broj 5/2019 od 13.05.2019 godine, kao i po osnovu odluke Komiteta za medicinsku etiku i bioetiku Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore broj 381/2 od 04.03.2022 godine.

Studija obuhvata četiri grupe ispitanika u obimu od po trideset ispitanika: grupu ispitanika koji boluju od nosne polipoze (hroničnog rinosinuzitisa sa nosnim polipima) udružene sa preosetljivošću na nesteroidne anti-inflamatorne lekove (NSAIL) (tzv. Samterov trijas), grupu oboljelih od nosne polipoze koja nije udružena sa preosetljivošću na NSAIL, grupu oboljelih od hroničnog rinosinuzitisa bez sinonazalne polipoze, kao i grupu ispitanika bez anamnestičkih i kliničkih znakova zapaljenja nosne sluznice – odnosno kontrolnu grupu. Ispitanicima kontrole grupe će uzorak sluznice srednje nosne školjke biti uziman tokom hirurškog liječenja, lateralne resekcije zida pneumatizovane srednje nosne školjke, učinjen u cilju

poboljšanja kvaliteta disanja kroz nos, kao i liječenja rinogene „contact-point” glavobolje. Sav materijal uzoraka nosne sluznice/ nosnih polipa, potreban za patohistološku i imunohistohemijsku analizu će biti dobijen tokom endoskopskog hirurškog liječenja. Svaki od ispitanika će biti procijenjen na osnovu intenziteta nosnih simptoma, a pacijenti oboljeli od različitih formi hroničnog rinosinuzitisa će biti evaluirani u skladu sa lokalnim (endoskopskim) nalazom i snimcima kompjuterizovane tomografije paranazalnih šupljina – MSCT pregled paranazalnih šupljina (10).

B2. Cilj i hipoteze

Ciljevi istraživanja:

1. Na osnovu rezultata patohistološke i imunohistohemijske analize uporediti i proceniti stepen povezanosti intenziteta inflamatorne infiltracije epitela i subepitela (lamine proprije) i vaskularizacije subepitela kod pacijenata sa različitim formama hroničnog rinosinuzitisa u odnosu na zdrave ispitanike.
2. Procijeniti nivo korelacije imunohistohemijskih i kliničkih parametara koji ukazuju na stepen proširenosti hroničnog zapaljenja.

Hipoteze istraživanja:

1. Pacijenti sa Samterovim trijasom imaju viši stepen vaskularizacije lamine proprije i intenzivniju inflamatornu infiltraciju epitela i subepitela u odnosu na ostale grupe ispitanika.
2. Postoji pozitivna korelacija između stepena vaskularizacije i inflamatorne infiltracije u lamini propriji sa jedne i kliničkih pokazatelja težine hroničnog rinosinuzitisa sa druge strane.

B3. Metode i plan istraživanja

Istraživanje predstavlja prospektivnu studiju presjeka, kojom je planirano da bude obuhvaćeno sto dvadeset ispitanika.

Kriterijumi za uključivanje u studiju:

Osim kontrole grupe koju bi činili ispitanici kojima je indikovano hirurško liječenje u cilju korekcije anatomskih struktura nosne šupljine, svi ostali bi predstavljali pacijente oboljele od hroničnog rinosinuzitisa. Dvije grupe će biti sačinjene od pacijenata kod kojih je prisutna nosnosinusna polipoza, od kojih će kod jedne nosna polipoza biti udružena sa Samterovim trijasom, dok će treću činiti oboljeli od hroničnog rinosinuzitisa bez sinonazalne polipoze. Dijagnoza hroničnog rinosinuzitisa će biti postavljena u skladu sa kriterijumima objavljenim u dokumentu EPOS 2020 (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps) 2020.

Kriterijumi za isključivanje iz studije:

Osobe mlađe od 18 i starije od 65 godina, trudnice, dojilje, pacijenti sa sistemskim bolestima koje zahvataju nosnu šupljinu i paranazalne sinuse (Wegenerova granulomatoza sa poliangiitisom, Churg-Strauss-ov sindrom i dr.), pacijenti sa

hoanalnim polipima i hamartomima nosne šupljine, sa hroničnim gljivičnim rinosinuzitisom, sa urođenim poremećajem mukocilijarnog transporta (cistična fibroza, primarna cilijarna diskinezija), pušači, pacijenti sa prethodnim operacijama paranazalnih sinusa, ispitanici koji su uzimali topikalne i/ili sistemske kortikosteroide, antihistaminike i antibiotike unutar mjesec dana pre počeka istraživanja.

Varijable koje se mjere u studiji:

Nezavisne varijable: dijagnoza hroničnog rinosinuzitisa, prisustvo/ odsustvo nosnih polipa, udruženost hroničnog rinosinuzitisa sa preosetljivošću na NSAIL.

Zavisne varijable: stepen imunoekspresije molekula CD31, CD34 i BMK-13 u uzorcima tkiva pacijenata sa hroničnim rinosinuzitisom i zdravih ispitanika, intenzitet nosnih simptoma (skor nosnih simptoma), veličina nosnih polipa procenjena na osnovu endoskopskog pregleda nosne šupljine (endoskopski skor), stepen proširenosti zapaljenja, procenjen na osnovu analize MSCT snimaka paranazalnih šupljina.

Opis procedura:

Svim ispitanicima će biti preoperativno procenjen intenzitet nosnih simptoma na osnovu upitnika SNOT-22 (Sino-nasal outcome test-22) i VAS (Visual Analog Score-a). Na osnovu preoperativno učinjene ene KT paranazalnih šupljina u sve tri ravni, kod pacijenata sa hroničnim rinosinuzitisom će biti izračunat Lund-Mackay skor, kojim će objektivno biti procenjen stepen proširenosti bolesti u nosnoj šupljini i paranazalnim sinusima. Preoperativnim endoskopskim pregledom nosne šupljine će kod pacijenata sa nosnim polipima biti procenjena njihova veličina. Svi pacijenti će biti liječeni endoskopskim pristupom, pri čemu će biti uzeti uzorci sluznice srednjih nosnih školjki, kao i sluznice paranazalnih šupljina/nosnih polipa za patohistološku obradu i imunohistohemijsko bojenje na CD 31, CD 34 i BMK-13. Očekuje se značajno prisustvo degranulisanih eozinofila i značajnija vaskularizacija strome lamine proprije kod pacijenata oboljelih od hroničnog rinosinuzitisa sa sinonazalnom polipozom udruženom sa preosetljivošću na nesteroidne antiinflamatorne lekove.

Upitnik SNOT-22 obuhvata subjektivnu procjenu sinonazalnih i nekih opštih simptoma u odnosu na kvalitet života oboljelih. Upitnik obuhvata dvadeset i dva pitanja. Pacijent rangira intenzitet navedenog simptoma od 0 do 5, pri čemu vrijednost 5 predstavlja maksimalno izraženu tegobu. Maksimalni zbir je 110, mada je srednja vrijednost skora za većinu populacije 30. (8,11)

VAS test je skala rangirana od 0 do 10, u smislu gradacije nazalnih simptoma. Prema EPOS smjernicama iz 2020. godine (8), na osnovu vrijednosti dodijeljene određenom simptomu, rinosinuzitis se klasifikuje kao blag (VAS : 0-3), umjeren (VAS : > 3-7), izražen (VAS: > 7-10) (10)

Lund-Mackay score vrednuje nalaz kompjuterizovane tomografije svih paranazalnih šupljina. Vrijednost 0 znači da nema radiološki vidljivih promjena paranazalnih šupljina, vrijednost 1 ukazuje na djelimičnu zasjenčenost paranazalne šupljine, dok vrijednost 2 ukazuje potpunu zasjenčenost. Ostiomeatalni kompleks se ocjenjuje vrijednostima 0 ili 2. Konačni skor predstavlja zbir pojedinačnih vrijednosti za maksilarni, sfenoidalni, frontalni sinusa, ostiomeatalni kompleks, kao i prednji i zadnji etmoid zasebno sa desne i lijeve strane.

Svi pacijenti koji su uključeni u istraživanje će biti upoznati sa činjenicom da pristanakom za učešće u istraživanju, neće ni na koji način promijeniti opseg niti metod hirurškog liječenja koje je planirano po osnovu postavljene dijagnoze i opsežnosti patološkog procesa. Pacijenti su upoznati sa činjenicom da će se operativni- odstranjeni materijal dodatno imunohistohemijski obraditi, što inicijalno ne bi bilo učinjeno da nisu ispitanici obuhvaćeni ovim istraživanjem. Takođe je ispitanicima predočeno da će se svi dobijeni rezultati, uključujući i rezultate upitnika, upotrebiti isključivo u naučno- istraživačke svrhe. Svi ispitanici potpisuju saglasnost Klinike za otorinolaringologiju Vojnomedicinske akademije u Beogradu za planirane terapijske i dijagnostičke procedure, kada su upoznati i sa metodom hirurškog liječenja. Osim toga, ispitanici potpisuju i prestanak za učešće u istraživanju. Učešće u istraživanju je dobrovoljno i ni na koji način ne utiče na metod hirurškog liječenja, kao ni na postoperativni tok, terapiju i oporavak. (prilog 1, prilog 2)

Operativni materijal će biti analiziran na Hematoksilin-Eozin obojenim presecim tkiva (H&E) iz parafinskih kalupa, na rezovima debljine četiri mikrometra.

Imunohistohemijska bojenja koja će biti analizirana su CD31, CD34 i BMK-13 u zonama najintenzivnije inflamacije.

Pozitivna imunoreaktivnost na CD 31 će se evidentirati kao membransko bojenje endotelnih ćelija u kontinuitetu lumena vaskularnog prostora.

Pozitivna imunoreaktivnost na CD 34 će se evidentirati kao membransko bojenje endotelnih ćelija u kontinuitetu lumena vaskularnog prostora.

Odsustvo imunoreaktivnosti se evidentirati u skladu sa navedenim za ova dva antitijela. Imunoreaktivnost BMK -13 će se evidentirati kao bojenje degranulisanih eozinofila i to: 0 nema pozitivnih ćelija, stepen 1 – nekoliko pozitivnih ćelija (manje od 5 ćelija), stepen 2 – umeren broj pozitivnih ćelija (5-10 ćelija), stepen 3 – umeren broj pojedinačnih i grupisanih ćelija (5-10 pojedinačnih i grupisanih ćelija), stepen 4 – veliki broj pozitivnih ćelija, uključujući grupisane ćelije (više od 10 ćelija).

Analiza imunohistohemijskih nalaza će se vršiti digitalnim svetlosnim mikroskopom. Dobijena ocjena imunoreaktivnosti će se porediti u odnosu na grupe ispitanika i u odnosu na kontrolnu grupu.

Statistička analiza:

Od parametara deskriptivne statistike biće korišćeni srednja vrednost \pm standardna devijacija (SD), kao i medijana (i interkvartilni raspon). Provera normalnosti distribucije podataka izvršiće se primenom Kolmogorov — Smirnov testa. U

zavisnosti od rezultata ovog testa, statistička značajnost između grupa proveravaće se primenom analiza varijanse za nezavisne grupe (post hoc Takijev test ili primjenom Kruskal-Wallis testa (post hoc Mann- Whitney test). Pojedine varijable su predstavljene u vidu frekvencija pojedinih obeležija (kategorija) a statistička značajnost rizika biće utvrđena primenom Hi-kvadrat (χ^2) testa. Pirsonova ili Spirmanova korelacija analiza biće upotrebljena za utvrđivanje jačine povezanosti pojedinih parametara. Statistička značajnost razlika procenjivaće se na minimalnom nivou od $p < 0,05$. Kompletna statistička analiza podataka izvršiće se pomoću komercijalnog statističkog softvera SPSS Statistics 18 (Statistical Package for the Social Sciences, version 18.0, SPSS Inc., Chicago, USA).

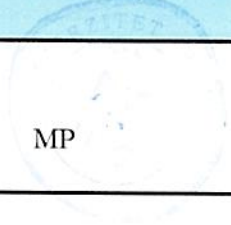

B4. Naučni doprinos

Mali je broj istraživanja koja su u fokusu imala analizu značaja epitelno-stromalnog odnosa u patogenezi hroničnog rinosinuzitisa. Vrlo je mali broj studija koje su se bavile analizom vaskularizacije strome sluznice obolelih od hroničnog rinosinuzitisa, a naročito onih koje su uzele u obzir međusobnu korelaciju gustine eožinofilnog inflamatornog infiltrata i intenziteta vaskularizacije.

Do sada je poznato da su medijatori rasta, poput VEGF (vascular endothelial growth factor), angiopoetin-1, angiopoetin-2 značajno povećani u tkivu nosnih polipa. Inflamacija koja je posredovana eožinofilima podrazumijeva prisustvo i oslobađanje katjonskih granula iz citoplazme eožinofila. Kao posljedica dejstva specifičnih proteina prisutno je oštećenje i deskvamacija epitela disajnih puteva, uz poslijedični edem tkiva. Aktivirani eožinofili oslobađaju jake medijatore zapaljenske reakcije, što uzrokuje dalje napredovanje inflamatornog procesa. Suština istraživanja je dokazati da u okviru remodelovanja sluznice tokom hroničnog zapaljenja posredovanog eožinofilima, dolazi i do promjene na nivou vaskularizacije strome, u smislu izražene angiogeneze. Za razliku od prethodnih studija, koje su bile uglavnom bile fokusirane na intenzitet inflamatorne infiltracije epitela i lamine proprije, ovdje će akcenat biti stavljen na procenu stepena vaskularizacije u subepitelu, kao i na moguće korelacije stepena vaskularizacije i kliničkih pokazatelja proširenosti hroničnog rinosinuzitisa. U skladu s tim, procjena stepena vaskularizacije i gustine eožinofilne infiltracije strome sluznice oboljelih od hroničnog rinosinuzitisa bi mogli poslužiti kao pouzdani pokazatelji težine bolesti i mogli dati smernice za nove modelitete konzervativnog i/ili hirurškog lečenja. Sa druge strane, rezultati bi mogli da ukažu na činjenicu da je Samterov trijas ne samo u patofiziološkom i kliničkom, već i u morfološkom smislu sasvim poseban entitet među oboljelima od hroničnog rinosinuzitisa. Na taj način će ova studija predstavljati značajan doprinos rezultatima dosadašnjih studija koje su bile usmjerene na ispitivanje morfoloških promjena nosne sluznice tokom hroničnog zapaljenja.

B5. Finansijska i organizaciona izvodljivost istraživanja

<p>Istraživanje predložene doktorske disertacije se sprovodi u Klinici za otorinolaringologiju Vojnomedicinske akademije u Beogradu, zbog standardnih procedura u okviru hirurškog liječenja sinonazalne polipoze. Istraživanje obuhvata pacijente koji se liječe u kabinetu za otorinolaringologiju Vojnomedicinske akademije, kao i pacijente koji su radi hirurškog liječenja hospitalizovani u Klinici za otorinolaringologiju Vojnomedicinske akademije u Beogradu. Patohistološka obrada i imunohistohemijska bojenja operativno uzorkovanog materijala će se sprovesti u Institutu za patologiju i sudsku medicinu Vojnomedicinske akademije u Beogradu. Boravak i rad kandidatkinje u Klinici za otorinolaringologiju Vojnomedicinske akademije u Beogradu, kao i sami troškova istraživanja su predviđeni i odobreni stipendijom Ministarstva nauke Crne Gore, koja je kandidatkinji dodijeljena po konkursu Ministarstva nauke Crne Gore decembra 2019. godine. Na osnovu trogodišnjeg plana istraživanja koje je odobreno od strane Ministarstva nauke Crne Gore, uz saradnju sa Klinikama i Institutima Vojnomedicinske akademije u Beogradu, zaključujemo da je istraživanje predložene doktorske disertacije finansijski i organizaciono izvodljivo.</p>
Mišljenje i prijedlog komisije
<p>Nakon uvida u priloženu dokumentaciju, izlaganja kandidatkinje i diskusije, Komisija je zaključila da:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Predložena tema doktorske disertacije je originalna i inovativna, te u potpunosti zadovoljava nivo doktorske disertacije. -Izloženi ciljevi i postavljene hipoteze su jasno definisani. -Metologija i plan istraživanja su detaljno objašnjeni. -Postoji značajan naučni doprinos u verifikaciji Samterovog trijasa, kao zasebnog morfološkog entiteta u okviru hroničnog rinosinuzitisa. <p>Uzimajući u obzir sve navedeno Komisija je dala pozitivnu ocjenu o podobnosti teme doktorske disertacije kandidatkinje dr Tijane Vukadinović.</p> <p>Komisija predlaže Vijeću Medicinskog fakulteta i Senatu Univerziteta Crne Gore da prihvate ovaj izvještaj i odobre nastavak rada na doktorskoj disertaciji.</p>
Prijedlog izmjene naslova
<p>Komisija je saglasna sa predloženim naslovnom teme doktorske disertacije.</p>
Prijedlog promjene mentora i/ili imenovanje drugog mentora
<p>Nije postojao prijedlog promjene mentora i/ ili imenovanje drugog mentora.</p>
Planirana odbrana doktorske disertacije
<p>Do kraja studijske 2022/23</p>
Izdvojeno mišljenje
<p>Nije bilo izdvojenih mišljenja</p>
<p>Ime i prezime _____</p>

Napomena		
(popuniti po potrebi)		
ZAKLJUČAK		
Predložena tema po svom sadržaju odgovara nivou doktorskih studija	DA	NE
Tema je originalan naučno-istraživački rad koji odgovara međunarodnim kriterijumima kvaliteta disertacije	DA	NE
Kandidat može na osnovu sopstvenog akademskog kvaliteta i stečenog znanja da uz adekvatno mentorsko vođenje realizuje postavljeni cilj i dokaže hipoteze	DA	NE
Komisija za ocjenu podobnosti teme i kandidata		
Dr Miroslav Radunović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore – predsjednik – član	(Potpis) <i>M. Radunovic</i>	
Dr Aleksandra Vuksanović – Božarić , redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore – prvi mentor , član	(Potpis) <i>A. Vuksanovic</i>	
Dr Biserka Vukomanović -Đurđević, vanredna profesorica Medicinskog fakulteta Vojnomedicinske akademije Univerziteta odbrane u Beogradu – drugi mentor , član	(Potpis) <i>B. Vukomanovic</i>	
Dr Elvir Zvrko, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore – član	(Potpis) <i>E. Zvrko</i>	
Dr Aleksandar Perić, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Vojnomedicinske akademije Univerziteta odbrane u Beogradu – član	(Potpis) <i>A. Peric</i>	
U Podgorici 21.07.2022 .	 MP	DEKAN 

PRILOG

PITANJA KOMISIJE ZA OCJENU PODOBNOSTI DOKTORSKE TEZE I KANDIDATA	
Dr Miroslav Radunović, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore – predsjednik	/
Dr Aleksandra Vuksanović – Božarić , redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore – prvi mentor , član	/
Dr Biserka Vukomanović - Đurđević, vanredna profesorica Medicinskog fakulteta Vojnomedicinske akademije Univerziteta odbrane u Beogradu – drugi mentor , član	Značaj interdisciplinarnosti studije u planiranju konzervativnog i hirurškog liječenja pacijenata oboljelih od sinonazalne polipoze
Dr Elvir Zvrko, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore – član	/
Dr Aleksandar Perić, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Vojnomedicinske akademije Univerziteta odbrane u Beogradu – član	Kliničke karakteristike ispitivanih grupa koje koreliraju sa rezultatima imunohistohemijskih karakteristika i klinički značaj uočenih osobnosti u planiranju hirurškog liječenja pacijenata oboljelih od hroničnog rinosinuzitisa
PITANJA PUBLIKE DATA U PISANOJ FORMI	
(Ime i prezime)	
(Ime i prezime)	
(Ime i prezime)	
ZNAČAJNI KOMENTARI	



--



UNIVERZITET CRNE GORE MEDICINSKI FAKULTET			
Primjeno: 29.08.2022			
Org. jed.	Broj	Prilog	Vrijednost
med	1140/1		

UNIVERZITET CRNE GORE
Obrazac PD: Prijava teme doktorske disertacije

PRIJAVA TEME DOKTORSKE DISERTACIJE

OPŠTI PODACI O DOKTORANDU	
Titula, ime i prezime	Dr Tijana Vukadinović
Fakultet	Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore
Studijski program	Medicina
Broj indeksa	20/09
Ime i prezime roditelja	Vidoje Vukadinović
Datum i mjesto rođenja	26.12.1980 , Kragujevac, Republika Srbija
Adresa prebivališta	Miljana Vukova 23, Podgorica
Telefon	068558755
E-mail	tijana2612@gmail.com
BIOGRAFIJA I BIBLIOGRAFIJA	
Obrazovanje	<p>04.2016.- 10.2018. Vojnomedicinska akademija, Beograd, specijalizacija iz otorinolaringologije</p> <p>03.10.2018. godine Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije Univerziteta odbrane u Beogradu, Specijalista otorinolaringologije: položila specijalistički ispit sa ocjenom odličan.</p> <p>Završila prvu godinu doktorskih studija i položila sve ispite predviđene nastavnim planom. Trenutno postdiplomske doktorske studije i dalje.</p> <p>2004. — 2009. Univerzitet Crne Gore, Medicinski fakultet u Podgorici - osnovne studije</p> <p>09.03.2009. godine diplomirala na Medicinskom fakultetu u Podgorici, sa ostvarenom ukupnom prosječnom ocjenom 9,58 (devetpedesetosam).</p> <p>U toku studiranja više puta nagrađivana za ostvareni uspjeh školske 2005/06. godine bila stipendista :</p> <p>-Crnogorske Akademije Nauka i Umjetnosti, školske 2006/07. godine nagrada stipendijom Univerziteta Crne Gore, za postignute rezultate u toku studiranja, na osnovu Člana 26. Statuta Univerziteta Crne Gore.</p> <p>U toku studiranja učesvovala na više međunarodnih studentskih i stručnih kongresa, sa autorskim radovima iz oblasti neurohirurgije i sudske medicine:</p>

	<p>45. Kongres studenata medicine i stomatologije Crne Gore, 2004. godine, Budva (rad u cjelosti objavljen u Medicinskom časopisu Srpskog Ljekarskog društva za 2005. godinu).</p> <p>„Student’ s International Congress of medical Sciences” , 2005. godine, Beograd, Republika Srbija.</p> <p>-Peti naučno- stručni skup "Expertus forensis",2006. godine, Budva, Crna Gora</p> <p>-International Medical Student’s Congres, 2006. godine, Novi Sad, Republika Srbija.</p> <p>-VI naučno-stručni skup ”Vještačenjaja u Crnoj Gori“ — iskustva zemalja u regionu”, 2007, Bar, Crna Gora.</p> <p>VII Zagreb Inernational Medical Summit, 2007. godine Zagreb, Republika Hrvatska.</p> <p>-,I Arkhangels International Medical Student’ s Conference”, 2008. godine , Arhangelsk, Rusija.</p> <p>-Svi pomenuti radovi su u vidu apstrakta objavljeni u pripadajućim zbornicima.</p> <p>-Prvo mjesto autorskog rada iz oblasti neurohirurgije osvojeno na ” I Arkhangelsk International Medical Student Conference”, 2008. Godine u Rusiji.</p> <p>-Nosilac diplome „Vuk Karadžić“ nakon završenog srednjoškolskog obrazovanja- Prva Kragujevačka gimnazija prirodno- matematički smjer.</p>
Radno iskustvo	<p>02.04.2014. - 29.11.2019. JZU Klinički Centar Crne Gore, Podgorica Klinika za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju, specijalista otorinolaringologije.</p> <p>05.09.2010. — 01.04.2014. JZU Zavod za hitnu medicinsku pomoć Crne Gore , ljekar u ambulanti i ljekar na terenu.</p> <p>09.2009. — 06.2016. / 09.2019. — trenutno Univerzitet Crne Gore, Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore u Podgorici, saradnik na predmetu Anatomija.</p>
Popis radova	<p>Vukadinović T., Labus M., Spasić S., Vukomanović Durdević B., Perić A. Maxillary Sinus Lobular Capillary Hemangioma in a 15 Year-Old Boy. Ear, Nose and Throat Journal 1-4. Article reuse</p>

	<p>guidelines: sagepub.com/journalspermission DOI:IO.1177 /0145561321993597</p> <p>Vukadinović T, Sotirović J, Pavićević Lj. Neuroendokrini mikrocelularni karcinom gkljana-prikaz slučaja 57 th Otorhinolaryngology week. 30 oktobar 2017, Beograd</p> <p>Perić A., Vukadinović T., Kujundžić T., Labus M., Stoiljkov M., Vukomanović Durdević B. Choanal polyps in children and adults: 10-year experience from a tertiary care hospital European Archives of Oto-Rhino-Laryngology (2019) 276:107-113 https://doi.org/10.1007/s00405018-5208-9 Published online: 14 November 2018</p> <p>Radunović, M, Vuksanović Božarić, A, Radojević, N. & Vukadinović, T. A new anatomical variation of the musculocutaneous and the median nerve anastomosis. June 2013 Folia Morphologica 10.5603/FM.2013.0030</p>
NASLOV PREDLOŽENE TEME	
Na službenom jeziku	Imunohistohemijske karakteristike vaskularizacije i inflamatorne infiltracije nosne sluznice kod pacijenata sa hroničnim rinosinuzitisom
Na engleskom jeziku	Immunohistochemical characteristics of vascularization and inflammatory infiltration of the nasal mucosa in patients with chronic rhinosinusitis
Obrazloženje teme	
<p>Rezultati brojnih studija ukazuju na proces remodelovanja koji obuhvata sluznicu nosne šupljine i paranazalnih sinusa kod pacijenata oboljelih od hroničnog rinosinuzitisa. Većina studija ukazuje na hiperplaziju pseudoslojevitog respiratornog epitela, kao i na prisustvo inflamatornog infiltrata u epitelu i subepitelu. Najveći deo inflamatornog infiltrata čine eozinofili, iz kojih se procesom degranulacije oslobađaju enzimi koji lokalno oštećuju epitel, bazalnu membranu, posljedično dovodeći do njenog zadebljanja, kao i promjene strukture subepitela. Dakle, aktivirani eozinofili oslobađaju citotoksične proteine koji dovode do lezija epitela, zadebljanja bazalne membrane, hiperplazije žlijezda i</p>	

neoangiogeneze. Značajna je korelacija između eozinofilne infiltracije epitela i nastalih oštećenja. U subepitelu dolazi do nastanka edema, nakupljanja gustog inflamatornog infiltrata i proliferacije fibroblasta. Upravo, promjene koje u ovoj regiji nastaju na subepitelijalnom nivou sluznice i krvnim sudovima su vrlo rijetko istraživane, iako je poznato da ovakve promjene redovno prate patogenezu hroničnog rinosinuzitisa.

Prospektivna studija presjeka (cross-sectional study) se sprovodi u Klinici za otorinolaringologiju Vojnomedicinske akademije u Beogradu u periodu od januara 2020 do septembra 2022 godine.

Studija se izvodi po osnovu odluke Etičkog odbora Vojnomedicinske akademije u Beogradu broj 5/2019 od 13.05.2019 godine, kao i po osnovu odluke Komiteta za medicinsku etiku i bioetiku Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore broj 381/2 od 04.03.2022 godine.

Studija obuhvata četiri grupe ispitanika u obimu od po trideset ispitanika: grupu ispitanika koji boluju od nosne polipoze (hroničnog rinosinuzitisa sa nosnim polipima) udružene sa preosetljivošću na nesteroidne anti-inflamatorne lekove (NSAIL) (tzv. Samterov trijas), grupu oboljelih od nosne polipoze koja nije udružena sa preosetljivošću na NSAIL, grupu oboljelih od hroničnog rinosinuzitisa bez sinonazalne polipoze, kao i grupu ispitanika bez anamnestičkih i kliničkih znakova zapaljenja nosne sluznice – odnosno kontrolnu grupu. Ispitanicima kontrole grupe će uzorak sluznice srednje nosne školjke biti uziman tokom hirurškog liječenja, lateralne resekcije zida pneumatizovane srednje nosne školjke, učinjen u cilju poboljšanja kvaliteta disanja kroz nos, kao i liječenja rinogene „contact-point” glavobolje. Sav materijal uzoraka nosne sluznice/ nosnih polipa, potreban za patohistološku i imunohistohemijsku analizu će biti dobijen tokom endoskopskog hirurškog liječenja. Svaki od ispitanika će biti procijenjen na osnovu intenziteta nosnih simptoma, a pacijenti oboljeli od različitih formi hroničnog rinosinuzitisa će biti evaluirani u skladu sa lokalnim (endoskopskim) nalazom i snimcima kompjuterizovane tomografije paranazalnih šupljina - MSCT pregled paranazalnih šupljina (10).

Pregled istraživanja

Hronični rinosinuzitis se definiše kao zapaljenje sluzokože nosa i paranazalnih sinusa, karakterisano sa dva ili više simptoma, među kojima su osjećaj zagušenosti nosa i sekrecija iz nosa, osjećaj bola ili pritiska u predelu lica, smanjenje ili gubitak osjećaja mirisa, i / ili endoskopski nalaz polipa u nosu sa ili bez prisustva sluzavognojnog sekreta u srednjem nosnom hodniku i / ili promjene na nalazu kompjuterizovane tomografije, koje pokazuju otok sluzokože ostiomeatalnog kompleksa i / ili zasjenčavanja šupljina paranazalnih sinusa, u periodu dužem od dvanaest nedjelja (2-3).

U okviru hroničnog rinosinuzitisa, pod pojmom „polip” podrazumijeva se benigni, negranulomski, inflamatorni izraštaj, obložen respiratornom sluznicom, prisutan u šupljini nosa, odnosno paranazalnih sinusa. Ovakve benigne promjene najčešće porijeklo vode od hronično inflamirane sluznice prednjeg etmoida (2).

Nosno-sinusna polipoza je prisutna kod oko 20% oboljelih od hroničnog rinosinuzitisa. Bolesti koje su često udružene sa nosnom polipozom su alergijski rinitis, astma udružena sa preosetljivošću na NSAID, cistična fibroza, primarna cilijarna diskinezija. Nosna polipoza je rijetka u pedijatrijskoj populaciji. Ukoliko je prisutna uglavnom je udružena sa drugim komorbitetima kao što je slučaj kod Kartadženerovog sindroma. Inflamatorne nosne polipe karakterišu strukturne promjene epitela i lamine proprije, podsluznice, a ponekad i koštanog tkiva na koje naliježe sluznica, kao i prisustvo zapaljenskog ćelijskog infiltrata. Na osnovu histoloških karakteristika, nosni polipi se mogu klasifikovati kao eozinofilni ili polipi alergijskog tipa”, hronični inflamatorni polipi i sero- mukozni, žlijezdani polipi (2, 4 -7).

Standardna histopatološka verifikacija hematoksilin-eozin obojenih presjeka biopsija (H&E), predstavlja osnovni metod za dijagnostiku nosne polipoze i hroničnog rinosinuzitisa nakon sprovedenog hirurškog liječenja. Promjene na sluznici se verifikuju kako na epitelu, tako i u stromi. Laminu propriju inflamatornih nosnih polipa karakteriše edem, izraženo prisustvo eozinofila, ekstenzivna limfocitoza, prisustvo cistično izmijenjenih žlijezda ispunjenih mukusom. U oko 10% nosnih inflamatornih polipa, hronično zapaljenje nije dominantno uzrokovano eozinofilima, već limfocitima i neutrofilima.

Imunohistohemijske analize predstavljaju značajnu kategoriju analiza inflamatornog odgovora u nosnoj polipozi i hroničnom rinosinuzitisu. Primjena specifičnih imunohistohemijskih markera, čija je ekspresija vezana za specifične tkivne i ćelijske promjene u okviru nosne polipoze markira stepen i fazu patofiziološkog događaja. Standardizacija histopatoloških procedura i analiza svjetlosnim mikroskopom čine ove metode korisnim za interpretaciju mehanizma i faze bolesti. Dostupnost rezultata daje mogućnost interdisciplinarnog planiranja tretmana bolesti (1, 6-8).

CD 31 je član superfamilije imunoglobulina. Ima važnu ulogu u transendotelnoj migraciji leukocita. Uključen je u endotelne ćelijsko-ćelijske i ćelijsko-matriksne interakcije. Značajan je u inflamaciji, ektravazaciji leukocita, kao i u angiogenezi. Imunohistohemijski marker CD31 je pan-endotelni marker (20).

CD 34 je međućelijski adhezivni protein i glikoprotein na površini ćelije. Ekspirira se na endotelu, hematopoetskim progenitornim ćelijama, na fibroblastima. Smatra se da CD34+ ćelije imaju ulogu u tkivnim imunološkim procesima, uključujući i patofiziološke procese u nosnim polipima (2).

Metodu kvantitacije MVD (mikrovaskularne gustine) prvi je predložio Veidner 1991. godine. Ova tehnika podrazumijeva određivanje broja vaskularnih prostora u tkivnoj partiji najgušće inflamacije po kvadratnom milimetru površine, na

skeniranim preparatima obojenim imunohistohemijskim metodama (20). Ukratko, ova metoda počinje skeniranjem cijelog odeljka pod mikroskopskim poljem male snage da bi se identifikovalo nekoliko mjesta sa najvećom gustinom krvnih sudova, nakon čega slijedi prebrojavanje pojedinačnih novih mikro-sudova pod mikroskopskim poljem velike snage. Svaki pozitivan klaster endotelnih ćelija imunoreaktivnosti u izabranom polju računa se kao pojedinačni sud, pored morfološki identifikovanih sudova sa lumenom. (20, 22)

Intenzitet bojenja je ocijenjen kao odsustvo bojenja – vrijednost 0, slab intenzitet – vrijednost 1, umjeren intenzitet - vrijednost 2 i jak intenzitet – vrijednost 3. (20) CD 31 i CD 34 interpretacija će biti analizirana na uvećanju od 400 x, u pet vidnih polja, površine po 1 mm², gdje je prisutna najintenzivnija inflamacija, i to kao srednja vrijednost broja vaskularnih prostora uz semikvantitativno određivanje intenziteta ekspresije membranskog bojenja vrijednostima od 0 – odsustvo bojenja, do vrijednosti 3 – jak intenzitet.

Građa eozinofila podrazumijeva prethodno formirane enzimske i neenzimske katjonske proteine, koji se nalaze i selektivno izlučuju iz njihovih velikih sekundarnih (specifičnih) granula. Ovi proteini doprinose funkcijama eozinofila kod upale disajnih puteva, oštećenja tkiva i remodelovanja sluznice disajnih puteva uključujući hiperplaziju glatkih mišića i subepitelnu fibrozu (15) Glavni osnovni protein granula eozinofila (MBP/BMK-13) je protein bogat argininom. Studije MBP mRNA su pokazale da se MBP sintetiše iz pre-proforme. Glavni osnovni protein granula eozinofila (MBPI) čini jezgro sekundarnih granula eozinofila. Nedavno je otkriven manje katjonski homolog MBP, nazvan MBPH ili jednostavno, MBP2. Imunofluorescijom je dokazano da je MBPI prisutan u eozinofilima, bazofilima, i liniji humanih mastocita (HMCI), dok se MBP2 detektuje samo u eozinofilima (18, 19) Ni MBPI ni MBP2 se ne mogu otkriti ni u jednoj drugoj velikoj bele krvne loze periferne krvi. Nivoi MBP2 izmereni u plazmi i serumu su u suštini identični. Ovi rezultati ukazuju da je MBP2 prisutan samo u eozinofilima i da može biti koristan biomarker za bolesti povezane sa eozinofilima (17,18)

Poznato je da major basic protein, specifičan za eozinofilne, kao i eozinofilni katjonski protein, uzrokuju promjene epitela disajnih puteva. Major basic protein uzrokuje nakupljanje jona natrijuma i hlora, što za posledicu ima akumulaciju molekula vode u epitelnim ćelijama kao i u međucelijskom prostoru i nastanak edema. Koncentracija eozinofilnog katjenskog proteina korelira sa intenzitetom simptoma oboljelih zbog hiperreaktivnosti disajnih puteva (2, 13,14).

Prisustvo aktiviranih eozinofila za posledicu ima oštećenje epitela disajnih puteva, međutim nije dovoljno ispitan njihov uticaj na subepitelijalne strukture, prvenstveno na krvne sudove.

Funkcionalna endoskopska hirurgija sinusa omogućava liječenje oboljelih, uzrokujući minimalnu traumu tkiva i očuvanje zdrave sluzokože, sa ciljem

maksimalne drenaže i ventilacije paranazalnih šupljina. Predstavlja optimalnu tehniku hirurškog liječenja nosno-sinusne polipoze (1, 12-17)

Cilj i hipoteze

Ciljevi istraživanja:

1. Na osnovu rezultata patohistološke i imunohistohemijske analize uporediti i proceniti stepen povezanosti intenziteta inflamatorne infiltracije epitela i subepitela (lamine proprije) i vaskularizacije subepitela kod pacijenata sa različitim formama hroničnog rinosinuzitisa u odnosu na zdrave ispitanike.
2. Procijeniti nivo korelacije imunohistohemijskih i kliničkih parametara koji ukazuju na stepen proširenosti hroničnog zapaljenja.

Hipoteze istraživanja:

1. Pacijenti sa Samterovim trijasom imaju viši stepen vaskularizacije lamine proprije i intenzivniju inflamatornu infiltraciju epitela i subepitela u odnosu na ostale grupe ispitanika.
2. Postoji pozitivna korelacija između stepena vaskularizacije i inflamatorne infiltracije u lamini propriji sa jedne i kliničkih pokazatelja težine hroničnog rinosinuzitisa sa druge strane.

Materijali, metode i plan istraživanja

Istraživanje predstavlja prospektivnu studiju presjeka, kojom je planirano da bude obuhvaćeno sto dvadeset ispitanika.

Kriterijumi za uključivanje u studiju:

Osim kontrole grupe koju bi činili ispitanici kojima je indikovano hirurško liječenje u cilju korekcije anatomskih struktura nosne šupljine, svi ostali bi predstavljali pacijente oboljele od hroničnog rinosinuzitisa. Dvije grupe će biti sačinjene od pacijenata kod kojih je prisutna nosnosinusna polipoza, od kojih će kod jedne nosna polipoza biti udružena sa Samterovim trijasom, dok će treću činiti oboljeli od hroničnog rinosinuzitisa bez sinonazalne polipoze. Dijagnoza hroničnog rinosinuzitisa će biti postavljena u skladu sa kriterijumima objavljenim u dokumentu EPOS 2020 (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps) 2020.

Kriterijumi za isključivanje iz studije:

Osobe mlađe od 18 i starije od 65 godina, trudnice, dojilje, pacijenti sa sistemskim bolestima koje zahvataju nosnu šupljinu i paranazalne sinuse (Wegenerova granulomatoza sa poliangiitismom, Churg-Strauss-ov sindrom i dr.), pacijenti sa hoanalnim polipima i hamartomima nosne šupljine, sa hroničnim gljivičnim rinosinuzitisom, sa urođenim poremećajem mukocilijarnog transporta (cistična fibroza, primarna cilijarna diskinezija), pušači, pacijenti sa prethodnim operacijama paranazalnih sinusa, ispitanici koji su uzimali topikalne i/ili sistemske

kortikosteroide, antihistaminike i antibiotike unutar mjesec dana pre početka istraživanja.

Varijable koje se mjere u studiji:

Nezavisne varijable: dijagnoza hroničnog rinosinuzitisa, prisustvo/ odsustvo nosnih polipa, udruženost hroničnog rinosinuzitisa sa preosetljivošću na NSAIL. Zavisne varijable: stepen imunoekspresije molekula CD31, CD34 i BMK-13 u uzorcima tkiva pacijenata sa hroničnim rinosinuzitisom i zdravih ispitanika, intenzitet nosnih simptoma (skor nosnih simptoma), veličina nosnih polipa procenjena na osnovu endoskopskog pregleda nosne šupljine (endoskopski skor), stepen proširenosti zapaljenja, procenjen na osnovu analize MSCT snimaka paranazalnih šupljina.

Opis procedura:

Svim ispitanicima će biti preoperativno procenjen intenzitet nosnih simptoma na osnovu upitnika SNOT-22 (Sino-nasal outcome test-22) i VAS (Visual Analog Score-a). Na osnovu preoperativno učinjene ene KT paranazalnih šupljina u sve tri ravni, kod pacijenata sa hroničnim rinosinuzitisom će biti izračunat Lund-Mackay skor, kojim će objektivno biti procenjen stepen proširenosti bolesti u nosnoj šupljini i paranazalnim sinusima. Preoperativnim endoskopskim pregledom nosne šupljine će kod pacijenata sa nosnim polipima biti procenjena njihova veličina. Svi pacijenti će biti liječeni endoskopskim pristupom, pri čemu će biti uzeti uzorci sluznice srednjih nosnih školjki, kao i sluznice paranazalnih šupljina/nosnih polipa za patohistološku obradu i imunohistohemijsko bojenje na CD 31, CD 34 i BMK-13. Očekuje se značajno prisustvo degranulisanih eozinofila i značajnija vaskularizacija strome lamine proprije kod pacijenata oboljelih od hroničnog rinosinuzitisa sa sinonazalnom polipozom udruženom sa preosetljivošću na nesteroidne antiinflamatorne lekove.

Upitnik SNOT-22 obuhvata subjektivnu procjenu sinonazalnih i nekih opštih simptoma u odnosu na kvalitet života oboljelih. Upitnik obuhvata dvadeset i dva pitanja. Pacijent rangira intenzitet navedenog simptoma od 0 do 5, pri čemu vrijednost 5 predstavlja maksimalno izraženu tegobu. Maksimalni zbir je 110, mada je srednja vrijednost skora za većinu populacije 30. (8,11)

VAS test je skala rangirana od 0 do 10, u smislu gradacije nazalnih simptoma. Prema EPOS smjernicama iz 2020. godine (8), na osnovu vrijednosti dodijeljene određenom simptomu, rinosinuzitis se klasifikuje kao blag (VAS : 0-3), umjeren (VAS : > 3-7), izražen (VAS: > 7-10) (10)

Lund-Mackay skore vrednuje nalaz kompjuterizovane tomografije svih paranazalnih šupljina. Vrijednost 0 znači da nema radiološki vidljivih promjena paranazalnih šupljina, vrijednost 1 ukazuje na djelimičnu zasjenčenost paranazalne šupljine, dok vrijednost 2 ukazuje potpunu zasjenčenost. ostiomeatalni kompleks se ocjenjuje vrijednostima 0 ili 2. Konačni skor predstavlja zbir pojedinačnih

vrijednosti za maksilarni, sfenoidalni, frontalni sinusa, ostiomeatalni kompleks, kao i prednji i zadnji etmoid zasebno sa desne i lijeve strane.

Svi pacijenti koji su uključeni u istraživanje će biti upoznati sa činjenicom da pristanakom za učešće u istraživanju, neće ni na koji način promijeniti opseg niti metod hirurškog liječenja koje je planirano po osnovu postavljene dijagnoze i opsežnosti patološkog procesa. Pacijenti su upoznati sa činjenicom da će se operativni- odstranjeni materijal dodatno imunohistohemijski obraditi, što inicijalno ne bi bilo učinjeno da nisu ispitanici obuhvaćeni ovim istraživanjem. Takođe je ispitanicima predočeno da će se svi dobijeni rezultati, uključujući i rezultate upitnika, upotrebiti isključivo u naučno- istraživačke svrhe. Svi ispitanici potpisuju saglasnost Klinike za otorinolaringologiju Vojnomedicinske akademije u Beogradu za planirane terapijske i dijagnostičke procedure, kada su upoznati i sa metodom hirurškog liječenja. Osim toga, ispitanici potpisuju i prestanak za učešće u istraživanju. Učešće u istraživanju je dobrovoljno i ni na koji način ne utiče na metod hirurškog liječenja, kao ni na postoperativni tok, terapiju i oporavak. (prilog 1, prilog 2)

Operativni materijal će biti analiziran na Hematoksilin-Eozin obojenim presecim tkiva (H&E) iz parafinskih kalupa, na rezovima debljine četiri mikrometra.

Imunohistohemijska bojenja koja će biti analizirana su CD31, CD34 i BMK-13 u zonama najintenzivnije inflamacije.

Pozitivna imunoreaktivnost na CD 31 će se evidentirati kao membransko bojenje endotelnih ćelija u kontinuitetu lumena vaskularnog prostora.

Pozitivna imunoreaktivnost na CD 34 će se evidentirati kao membransko bojenje endotelnih ćelija u kontinuitetu lumena vaskularnog prostora.

Odsustvo imunoreaktivnosti se evidentirati u skladu sa navedenim za ova dva antitijela. Imunoreaktivnost BMK -13 će se evidentirati kao bojenje degranulisanih eozinofila i to: 0 nema pozitivnih ćelija, stepen 1 - nekoliko pozitivnih ćelija (manje od 5 ćelija), stepen 2 - umeren broj pozitivnih ćelija (5-10 ćelija), stepen 3 - umeren broj pojedinačnih i grupisanih ćelija (5-10 pojedinačnih i grupisanih ćelija), stepen 4 - veliki broj pozitivnih ćelija, uključujući grupisane ćelije (više od 10 ćelija).

Analiza imunohistohemijskih nalaza će se vršiti digitalnim svetlosnim mikroskopom.

Dobijena ocjena imunoreaktivnosti će se porediti u odnosu na grupe ispitanika i u odnosu na kontrolnu grupu.

Statistička analiza:

Od parametara deskriptivne statistike biće korišćeni srednja vrednost \pm standardna devijacija (SD), kao i medijana (i interkvartilni raspon). Provera normalnosti distribucije podataka izvršiće se primenom Kolmogorov — Smirnov testa. U zavisnosti od rezultata ovog testa, statistička značajnost između grupa proveravaće se primenom analiza varijanse za nezavisne grupe (post hoc Takijev

test ili primjenom Kruskal-Wallis testa (post hoc Mann- Whitney test). Pojedine varijable su predstavljene u vidu frekvencija pojedinih obeležija (kategorija) a statistička značajnost rizika biće utvrđena primenom Hi-kvadrat (χ^2) testa. Pirsonova ili Spirmanova korelacija analiza biće upotrebljena za utvrđivanje jačine povezanosti pojedinih parametara. Statistička značajnost razlika procenjiće se na minimalnom nivou od $p < 0,05$. Kompletna statistička analiza podataka izvršiće se pomoću komercijalnog statističkog softvera SPSS Statistics 18 (Statistical Package for the Social Sciences, version 18.0, SPSS Inc., Chicago, USA).

Očekivani naučni doprinos

Mali je broj istraživanja koja su u fokusu imala analizu značaja epitelno-stromalnog odnosa u patogenezi hroničnog rinosinuzitisa. Vrlo je mali broj studija koje su se bavile analizom vaskularizacije strome sluznice obolelih od hroničnog rinosinuzitisa, a naročito onih koje su uzele u obzir međusobnu korelaciju gustine eoziñofilnog inflamatornog infiltrata i intenziteta vaskularizacije

Do sada je poznato da su medijatori rasta, poput VEGF (vascular endothelial growth factor), angiopoetin-1, angiopoetin-2 značajno povećani u tkivu nosnih polipa. Inflamacija koja je posredovana eozinofilima podrazumijeva prisustvo i oslobađanje katjonskih granula iz citoplazme eozinofila. Kao posljedica dejstva specifičnih proteina prisutno je oštećenje i deskvamacija epitela disajnih puteva, uz poslijedični edem tkiva. Aktivirani eozinofili oslobađaju jake medijatore zapaljenske reakcije, što uzrokuje dalje napredovanje inflamatornog procesa. Suština istraživanja je dokazati da u okviru remodelovanja sluznice tokom hroničnog zapaljenja posredovanog eozinofilima, dolazi i do promjene na nivou vaskularizacije strome, u smislu izražene angiogeneze. Za razliku od prethodnih studija, koje su bile uglavnom bile fokusirane na intenzitet inflamatorne infiltracije epitela i lamine proprije, ovdje će akcenat biti stavljen na procenu stepena vaskularizacije u subepitelu, kao i na moguće korelacije stepena vaskularizacije i kliničkih pokazatelja proširenosti hroničnog rinosinuzitisa. U skladu s tim, procjena stepena vaskularizacije i gustine eozinofilne infiltracije strome sluznice oboljelih od hroničnog rinosinuzitisa bi mogli poslužiti kao pouzdani pokazatelji težine bolesti i mogli dati smernice za nove modelitete konzervativnog i/ili hirurškog lečenja. Sa druge strane, rezultati bi mogli da ukažu na činjenicu da je Samterov trijas ne samo u patofiziološkom i kliničkom, već i u morfološkom smislu sasvim poseban entitet među oboljelima od hroničnog rinosinuzitisa. Na taj način će ova studija predstavljati značajan doprinos rezultatima dosadašnjih studija koje su bile usmjerene na ispitivanje morfoloških promjena nosne sluznice tokom hroničnog zapaljenja.

Spisak objavljenih radova kandidata

-Vukadinović T, Labus M, Spasić S, Vukomanović Durđević B, Perić A. Maxillary Sinus Lobular Capillary Hemangioma in a 15 Year-Old Boy. *Ear, Nose and Throat Journal* 1-4. Article reuse guidelines: sagepub.com/journalspermission DOI:10.1177 /0145561321993597

-Perić A, Vukadinović T, Kujundžić T, Labus M, Stoilkov M, Vukomanović Durđević B. Choanal polyps in children and adults: 10-year experience from a tertiary care hospital *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* (2019) 276:107-113 <https://doi.org/10.1007/s00405018-5208-9> Published online: 14 November 2018

-Radunović, M, Vuksanović Božarić, A, Radojević, N. & Vukadinović, T. A new anatomical variation of the musculocutaneous and the median nerve anastomosis. June 2013 *Folia Morphologica* 10.5603/FM.2013.0030

Popis literature

1. Laidlaw TM, Buchheit KM. Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020 Apr; 124(4): 326—332.
2. Perić A, Vojvodić D, Vukomanović -Durđević B. Influence of allergy on clinical, immunological and histological characteristics of nasal polyposis. *B-ENT* 2012;8(1):25-32.
3. Perić A, Vojvodić D, Baletić N, Radulović V. Chemoattractant levels in nasal secretions as indicators of clinical severity in chronic polypous rhinosinusitis. *Clin Transl Allergy* 2013;3(Suppl 2):O19
4. Zurak K, Bukovec Z, Anžić SA, Baudoin T, Kalogjera L. Impact of inflammatory cell activation on nasal hyperreactive response to distilled water nasal provocation. *Acta Clin Croat* 2007;46:151-6.
5. Sun DI, Joo YH, Auo HJ, Kang JM. Clinical significance of eosinophilic cationic protein levels in nasal secretions of patients with nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngology* 2009;266:981-6.
6. Tieu DD, Kern RC, Schleimer RP. Alterations in epithelial barrier function and host defence responses in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:37-42.
7. Tomassen P, Van Zele T, Zhang N, Perez-Novo C, Van Bruaene N, Gevaert P, Bachert C. Pathophysiology of chronic rhinosinusitis. *Proc Am Thorac Soc.* 2011;8(1):115120. doi: 10.1513/pats.201005-036RN.
8. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European position paper on Rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology.* 2020; 58(Suppl 29): 1- 464.
9. Nanayakkara JP, Igwe C, Roberts D, Hopkins C. The impact of mental health on chronic rhinosinusitis symptom scores. *Eur Arch*

- Otorhinolaryngol. 2013;270(4):13611364. doi: 10.1007/s00405-012-2230-1.
10. Tomljenović D, Pinter D, Kalogjera L. Perceived stress and severity of chronic rhinosinusitis in allergic and nonallergic patients. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35(5):398403. doi:10.2500/aap.2014.35.3774.
 11. Shejbal D, Vagić D, Stevanović S, Koić E, Kalogjera L. Impact of posttraumatic stress disorder on sinonasal symptoms and quality of life in patients with chronic rhinosinusitis. *Patient Prefer Adherence.* 2012;6:847-852. doi: 10.2147 /PPA.S37816.
 12. Perić A, Vojvodić D, Vukomanović -Đurđević B, Baletić N. Eosinophilic inflammation in allergic rhinitis and nasal polyposis. *Arh Hig Rada Toksikol* 2011; 62(2):341-8.
 13. Benamara A, Nguyen DT, Boulanger N, Arous F, Baumann C, Jankowski R. The role of origin of nasal polyposis in the ethmoid subcompartments assessed from clinical observation of ninety-four nasal cavities. *Clin Otolaryngol.* 2013;38(5):402-406.2.
 14. Saitoh T, Kusunoki T, Yao T, Kawano K, Kojima Y, Miyahara K, Onoda J, Yokoi H, Ikeda K. Relationship between epithelial damage or basement membrane thickness and eosinophilic infiltration in nasal polyps with chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2009;47:275-9
 15. Cheng W, Zheng C, Tian J, Shi G. T helper cell population and eosinophilia in nasal polyps. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17:297-301.
 16. Tiñana A, Borish I, Streinke J, Önerci TM, Ferguson BJ, editors. *Eosinophil in nasal polyposis: pathogenesis, medical and surgical treatment.* Berlin-Heidelberg: SpringerVerlag; 2010. p. 35-44.
 17. Wimmer R, Leopoldi A, Aichinger M, Wick N, Hantusch B et al. Human blood vessel organoids as a model of diabetic vasculopathy. *Nature.* 2019; 565(7740): 505—510.
 18. Squillace DL, et al. Development and application of novel Immunoassays for eosinophil granule major basic proteins to evaluate eosinophilia and myeloproliferative disorders. *J Immunol Methods.* 2021. [PubMed PMID: 33689807]
 19. Lijun Du, Jinhua Shen, John J. Kim, Yunxian Yu, Liqin Ma, Ning Daia. Increased Duodenal Eosinophil Degranulation in Patients with Functional Dyspepsia: A Prospective Study. *Sci Rep.* 2016; 6: 34305.
 20. Weidner N, Carroll PR, Flax J, et al. Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma. *Am J Pathol.* 1993;143(2):401–9.

21. Poncelet C, Madlenat P, Feldmann G, et al. Expression of vonWillebrand's factor, CD34, CD31, vascular endothelial growth factor in uterine leiomyomas. *Fertil Steril.* 2002;78(3):581–6.
22. Pilch, BZ . Soft tissue pathology of the head and neck. In: Keel, SB, Rosenberg, AE, eds. *Head and Neck Surgical Pathology.* Lippincott Williams & Wilkins; 2001:389–430. (Chapter 10).

SAGLASNOST PREDLOŽENOG/IH MENTORA I DOKTORANDA SA PRIJAVOM

Odgovorno potvrđujem da sam saglasan sa temom koja se prijavljuje.

Prvi mentor	Dr Aleksandra Vuksanović – Božarić , redovna profesorica Medicinskog fakulteta Univerziteta Crne Gore	<i>A. Vuksanović Božarić</i> (Potpis)
Drugi mentor	Dr Biserka Vukomanović - Đurđević, vanredna profesorica Medicinskog fakulteta Vojnomedicinske akademije Univerziteta odbrane u Beogradu	(Potpis) <i>B. Vukomanović Đurđević</i>
Doktorand	Dr Vukadinović Tijana	(Potpis) <i>Vukadinović Tijana</i>

IZJAVA

Odgovorno izjavljujem da doktorsku disertaciju sa istom temom nisam prijavio/la ni na jednom drugom fakultetu.

U Podgorici
15.12.2021.

Ime i prezime doktoranda
 Vukadinović Tijana
Vukadinović Tijana



СЕРТИФИКОВАН IMS
ISO 9001, ISO 14001,
OHSAS 18001, ISO 22000

ВОЈНОМЕДИЦИНСКА АКАДЕМИЈА
www.vma.mod.gov.rs, e-mail: vma@mod.gov.rs

Клиника _____

ПРИСТАНАК ЗА ДАВАЊЕ АНЕСТЕЗИЈЕ И ИЗВОЂЕЊЕ ОПЕРАЦИЈА (Подаци о идентитету пацијента морају бити уписани пре потписивања)

Име и презиме пацијента _____

Историја болести _____

А. ОБЈАШЊЕЊЕ ЛЕКАРА

НАДЛЕЖНИ ЛЕКАР: Обавестио сам пацијента у вези са врстом предложене операције(а), могућим ризицима и очекиваним резултатима. Предочио сам и могуће проблеме везане за опоравак, могуће последице нелечења и могућност примене друге терапије.

Језиком који је разумљив пацијенту, навести дијагнозу и прогнозу болести. Навести и кратак опис, циљ и корист од операције (попуњава лекар):

Функционална ендоскопска хирургија синуса (FESS) подразумева хируршко лечење болести носа и синуса ендоскопским приступом. Операција се изводи у општој анестезији. Ретке, али могуће компликације су крварење, инфекција, повреде околних структура

(Уписати име надлежног лекара/стоматолога) Потпис надлежног лекара/стоматолога) (Датум)

В. САДРЖАЈ ПРИСТАНКА

1. У потпуности су ми објашњене врста и циљ операције, могуће алтернативне методе лечења, ризици и могуће компликације. Потврђујем да ми у погледу исхода операције нису дате никакве гаранције.
2. Пристајем на извођење горе наведене операције и оних додатних операција или процедура у току горе наведене операције, за које се сматра да су неопходне или пожељне, по оцени стручног особља Војномедицинске академије у Београду.
3. Пристајем на давање оне анестезије која се сматра неопходном или која се саветује по оцени стручног особља Војномедицинске академије у Београду.
4. Пристајем на уклањање било ког ткива или делова тела, које је, по процени стручњака, у циљу лечења, неопходно уклонити од стране стручних лица медицинске установе.

Ц. ПОТПИСИ

1. ПАЦИЈЕНТ: Јасна ми је природа предложене процедуре(а), могући пратећи ризици и очекивани резултати, према горе описаном, и овим пристајем да се та процедура(е) изврши(е).

(Уписати име пацијента)

(Потпис пацијента)

(Време и датум)

(Уписати име сведока**)

(Потпис сведока)

(Датум)

**Сведок не може бити члан оперативног тима

2. ЗАКОНСКИ ЗАСТУПНИК ПАЦИЈЕНТА (РОДИТЕЉ, УСВОЈИТЕЉ ИЛИ СТАРАТЕЉ):

(Када је пацијент млађи од 18 година или када му је одузета пословна способност или када није у стању да да своју сагласност)

Ја _____

(родитељ/усвојитељ/старатељ), схватам врсту предложене процедуре (а), свестан сам пратећих могућих ризика и очекиваних резултата према горе наведеном и овим тражим да се та процедура(е) изврши(е).

(Потпис законског заступника)

(Датум и време)

(Уписати име сведока**)

(Потпис сведока)

(Датум)

**Сведок не може бити члан оперативног тима

Obavještenje za pacijenta i pisani pristanak pacijenta za učešće u istraživanju

Poštovani,

U okviru istraživanja sprovedenog u Klinici za otorinolaringologiju Vojnomedicinske akademije u Beogradu pod nazivom „Imunohistohemijske karakteristike vaskularizacije i inflamatorne infiltracije nosne sluznice kod pacijenata sa hroničnim rinosinuzitisom“, potrebno je da prihvatite učešće u navedenom istraživanju. Istraživanje se sprovodi u naučno istraživačke svrhe, pri čemu ni na koji način ne utiče na hiruršku tehniku koja se primenjuje, terapiju i postoperativni tok u okviru liječenja.

Preoperativno je potrebno da odgovorite na pitanja koja sačinjavaju standardizovane upitnike, koji obuhvataju subjektivnu procjenu sinonazalnih i nekih opštih simptoma u odnosu na kvalitet života oboljelih od hroničnog rinosinuzitisa kao i gradaciju nazalnih simptoma.

Operativni materijal će biti analiziran optičkom mikroskopijom na Hematoksilin-Eozin obojenim presećim tkiva (H&E) u Institutu za patologiju i sudsku medicinu Vojnomedicinske akademije u Beogradu, gdje će biti učinjena i imunohistohemijska bojenja koja će biti analizirana su CD31, CD34 i BMK-13. Imunohistohemijska bojenja su dodatne analize odstranjenog materijala, koja definišu stepen zapaljenskog infiltrata i vaskularizaciju patološki izmijenjene sluznice.

Za tumačenje opsežnosti patološkog procesa koristiće se Lund-Makey skor, izračunat na osnovu nalaza MSCT pregleda paranazalnih šupljina, koji je dio preoperativne dijagnostike i pripreme.

Vaše učešće je dobrovoljno. Ukoliko tako odlučite, u svakom momentu možete bez obrazloženja da istupite i da povučete prethodno dat pristanak, bez bilo kakvih posljedica i bez mogućnosti da izgubite bilo koju pogodnost na koju imate pravo u okviru zdravstvene zaštite.

Ordinirajući ljekar će Vam detaljno objasniti sve pojedinosti ispitivanja.

Saglasnost pacijenata

Obzirom da su kod mene ispoljeni simptomi i znaci hroničnog rinosinuzitisa i pošto sam imao/la priliku da postavim pitanja i dobijem jasne odgovore, dobrovoljno dajem saglasnost za učešće u ovom istraživanju.

Ime i prezime ispitanika i kontakt telefon

Potpis ispitanika

Datum

Ime i prezime ordinirajućeg ljekara

Potpis ordinirajućeg ljekara

Datum