

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЉЕНО:		24.04.2018.	
Орг.јед.	Број	Прилог	Вредност
05	4834-1		

1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

Одлуком Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, број IV-03-165/22 од 07.03.2018. године, именовани су чланови комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата **Мирољуба Трифуновића** под називом:

“Аудиолошко етиолошки фактори хроничног субјективног тинитуса“

На основу одлуке Већа за медицинске науке, формирана је комисија у саставу:

1. **Проф. др Ненад Балетић**, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Оториноларингологија*, председник;
2. **Проф. др Владимир Јаковљевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, члан;
3. **Проф. др Бранислав Белић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Оториноларингологија*, члан;

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу следећи

ИЗВЕШТАЈ

Кандидат **Мирољуб Трифуновић** испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1. Кратка биографија кандидата

Мирољуб Трифуновић рођен је 28.09.1973. године у Краљеву. Завршио је основну школу и Гимназију у Краљеву, а потом је уписао Медицински факултет у Крагујевцу, где је и дипломирао у јулу 1999. године. 2001. године је уписао специјализацију из оториноларингологије са максилофацијалном патологијом на Медицинском факултету Универзитета у Београду, коју је успешно завршио 2005. године. Школске 2012/2013. године је уписао Докторске академске студије на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, изборно подручје – неуронауке.

2.2. Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: “Аудиолошко етиолошки фактори хроничног субјективног тинитуса”

Предмет: Испитивање аудиолошких етиолошких фактора хроничног субјективног тинитуса.

Хипотезе:

- Појава тинитуса је повезана са губитком слуха
- Тинитус је удружен са кардиоваскуларним обољењима
- Тинитус се јавља код особа са анксиозним темпераментом

2.3. Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидат, Мирољуб Трифуновић, је објавио рад у целини у часопису категорије М51, у коме је први аутор, чиме је стакао услов за пријаву теме докторске дисертације.

1. **Trifunovic M, Zivic Lj, Draskovic M, Corbic M, Sretenovic J.** Is there a relationship between audiogram shape and the intensity and duration of tinnitus? Ser J Exp Clin Res. 2017; doi: 10.1515/SJECR-2017-0051 **M51**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Око 10 процената светске популације пати од тинитуса. Етиопатогенетски механизми настанка болести ни данас нису потпуно разјашњени. Постоје бројне хипотезе које објашњавају могуће механизми и етиолошке факторе који генеришу тинитус.

Етиопатогенеза настанка овог обољења је комплексна и укључује велики број етиолошких чиниоца који често синергистички или самостално генеришу фантомски звук. Многи подаци у литератури наводе бројне етиолошке чиниоце као што је бука, кардиоваскуларне и ендокрине болести, авитаминозе, дислипидемију, остеоартрозу, дисфункцију темпоромандибуларног зглоба као могуће узроке тинитуса. Међутим, многе особе са овим поремећајем немају тинитус. Постоје опречне студије које показују да ли постоји повишен ниво липида у крви код ових особа. Код великог броја особа који пате од тинитуса имамо оштећење слуха већег или мањег степена. Неки аутори сматрају да је управо оштећење слуха, тј. карактеристично оштећење слуха узрок тинитуса.

2.5. Значај и циљ истраживања

Значај истраживања се огледа у новим сазнањима о етиолошким чиниоцима хроничног субјективног тинитуса, чиме се отварају нове могућности лечења овог патолошког ентитета .

Циљ ове студије би био утврђивање испитивање могућих етиолошких фактора, поред познатих у настанку тинитуса, као и испитивање могућих фактора ризика за настанак тинитуса (коморбидитет). У складу са овим општим циљем постављени су и следећи специфични циљеви:

1. Одредити да ли постоји специфичан изглед аудиограма код пацијената са хроничним тинитусом, који би могао да утиче на појаву тинитуса;
2. Да ли је јачина и дужина тинитуса повезана са степеном губитка слуха и изгледом аудиограма;
3. Да ли су најчешће кардиоваскуларне болести повезане са тинитусом: артеријска хипертензија, аритмија и дијабетес;
4. Да ли је ниво холестерола и триглицерида у крви повезан са тинитусом;
5. Да ли је стање атеросклерозе на крвним судовима очног дна повезано са тинитусом;
6. Какав је темперамент (биологија) особа са хроничним субјективним тинитусом и да ли је повезан са тинитусом;
7. Да ли је претходни стресни догађај претходи настанку тинитуса.

2.6. Веза истраживања са досадашњим истраживањима

Примећена је сличност тинитуса са фантомским болом па је развијена неурофизиолошки модел генерације тинитуса у централном нервном систему. У овом раду желимо да потврдимо постојање карактеристичног аудиограма, што је веома значајно у испитивању других етиолошких фактора. Заправо, мора да постоји веза тог етиолошког фактора са аудиограмом. Испитаћемо најчешћи кардиоваскуларни коморбидитет код ових пацијента и успоставити везу са губитком слуха да би утврдили колики је његов утицај на настанак тинитуса. Раније студије су проучавале само учесталост коморбидитета, ми ћемо да покушамо да нађемо статистичку везу. Заправо велики број особа са тинитусом припада старој популацији па је за очекивати да ће имати и висок кардиоваскуларни коморбидитет. Да би утврдили утицај у настанку тинитуса треба наћи везу са губитком слуха, тј са изгледом аудиограма. Да ли је ниво липида повишен у испитиваној популацији?- биће предмет нашег истраживања. Степен ангиопатије крвних судова на очном дну може да укаже на атеросклеротичне промене крвних судова унутрашњег ува и мозга, што се раније сматрало као узрок тинитуса. У литератури нисмо нашли какав је налаз крвних судова на очном дну код особа са хроничним субјективним тинитусом. Наше питање је да ли постоји корелација између степена ангиопатије на очном дну и губитка слуха на појединим фреквенцијама. Веза средње јачине указивала би на велики утицај атеросклерозе на настанак тинитуса. Јаку везу не можемо очекивати због самог метода процене- субјективност лекара, офтамолога који врши процену и скала која има само пет степена градације. Могуће грешке избећи ћемо тако што ће само један лекар вршити процену. Многе студије показују да је психијатриски коморбидитет прагматичан тинитуса (депресивност, анксиозност, стрес и други психички поремећаји мањег или већег степена), што је у фокусу истраживања задњих година. Вероватно постоји обострана узрочно-последична веза. Ми ћемо проучити темперамент ових особа, тј њихову биологију, наслеђе. Сматрамо да је потребно погодно тле, супстрат тј одређени тип личности где може да се развије ово обољење. Претпоставили смо да ако постоји одређени темперамент онда су те особе конституционално предређене за ово обољење, ако не постоји онда је фактор средине тај који игра доминантну улогу.

2.7. Методе истраживања

2.7.1. Врста студије

Ово је обсервациона студија праћена код пацијената са хроничним субјективним тинитусом који су се јавили због зујања у ушима у ОРЛ амбуланти Опште болнице „Студеница“ у Краљеву. Све групе чинили би пацијенти са хроничним субјективним тинитусом који би се јавили у Општу болницу у Краљеву због зујања у ушима. Студија је одобрена од етичког комитета бр. 80-5/2. Сваки пацијент би потписао информациони пристанак.

2.7.2. Популација која се истражује

Планирано истраживање обухватило би 100 пацијената (по 50 пацијената по групи), различите старосне доби од 18 до 80 година, оба пола са хроничним субјективним тинитусом, зујање које траје дуже од шест месеци. Исклучени би били сви пацијенти код којих постоји познат узрок зујања као што су пацијенти са неуриномом акустикуса, Мениеровом болешћу, пацијенти који су нагло изгубили слух или били изложени јаком звуку који доводи до оштећења слуха. Искључени би били пацијенти са пулсативним тинитусом и кондуктивном наглувошћу као и пацијенти са акутном депресивном или психотичном епизодом.

2.7.3. Узорковање

1. Прву групу-контролну, чинили би пацијенти који би се јавили у ОРЛ амбуланту на преглед. Код истих би се урадила аудиометрија, тимпанометрија, утврдио кардиоваскуларни коморбидитет, одредио ниво укупног холестерола и триглицерида у крви, одредио степен ангиопатије крвних судова на очном дну, одредио темперамент и присуство стресног догађаја. Обе групе биле би сличних старосних доби.

2. Другу групу чинили би пацијенти са хроничним субјективним тинитусом (дуже од 6 месеци) код којих би се урадила аудиометрија, тимпанометрија. Код исте групе пацијената одредила дужина тинитуса за свако уво како и јачина тинитуса мереног визуелноаналгном скалом. Код истих би се одредио укупан

холестерола и ниво триглицерида мерен ензимском методом. Код исте групе би се утврдио кардиоваскуларни коморбидитет - три најчешћа предиктора- артеријска хипертензија, аритмија и шећерна блест, измерили би мерили степен ангиопатије на очном дну коришћењем *Keith-Wagener-Barker* (KWB) систем класификације. Код исте групе био би одређен темперамент-мерен валидираном скалом на српском језику. Коришћењем *Holmes Rachel* скале стресних животних догађаја нашли би смо евентуално постојање неког стресног догађаја као предиктора тинитуса.

2.7.4. Варијабле

У студији би користили следеће варијабле: тинитус, пол, године старости, јачина тинитуса, дужина тинитуса, крвни притисак, аритмија, дијабетес, холестерол, триглицериди, ангиопатија крвних судова очног дна, темперамент, стресни догађај. Све варијабле би се мериле код обе групе пацијената (сем дужина и јачина тинитуса и присуство стресног догађаја који би се мреили само код прве групе). Након тога статистички би поредили варијабле између група и установили постојање статистичке везе. Јачину и дужину тинитуса поредили би са степеном губитка слуха за свако уво.

Поредили би :

1. Аудиограм код групе са тинитусом и код групе без тинитуса.
2. Дужину и јачину тинитуса одредили би само код групе са тинитусом и поредили би га са губитком слуха у оквиру исте групе
3. Укупан холестерол и триглицериди поредили би код групе са и без тинитуса
4. Учесталост хипертензије, аритмије и дијабетеса и веза са аудиограмом код групе са тинитусом и без тинитуса
5. Ангиопатија крвних судова очног дна и веза са аудиограмом поредили би између групе са и без тинитуса
6. Темперамент би поредили између групе са и без тинитуса
7. Присуство стресног догађаја би утврдили само код групе са тинитусом

2.7.5. Снага студије и величина узорка

Прорачун укупног узорка је заснован на претходно публикованим резултатима. За прорачун је коришћен Т-тест за везани узорак, двоструко, уз претпоставку алфа грешке од

0,05 и снаге студије 0,8 (бета грешка 0,2) и уз коришћење одговарајућег рачунарског програма. Узимајући у обзир резултате ове студије, укупан број пацијената код обе групе био би 100 односно 50 по свакој групи.

2.7.6. Статистичка обрада података

За статистичку обраду резултата ће бити коришћен статистички програм *SPSS 18.0 for Windows*. Од метода аналитичке статистике за поређење нумеричких обележја посматрања између две групе користиће се т-тест у случају нормалне расподеле података, или Mann-Whitney тест у случају расподеле података различите од нормалне. За поређење просечних вредности параметарских обележја користиће се анализа варијансе (ANOVA) као и непараметарска варијанта теста по Kruskal-Wallis у зависности од расподеле података, метод корелационе анализе и одређивање степена корелације. Сви добијени резултати биће приказани табеларно и/или графички. Вредност $p < 0,05$ сматраће се статистички значајном, вредност $p < 0,01$ високо значајном.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Код испитиване групе очекујемо присуство одговарајућег аудиограма са стрмим нисходним током који је добијен и у радовима других аутора. Очекујемо постојање извесне везе јачине и дужине тинитуса са степеном губитка слуха или са губитком слуха са неком од фреквенција. Наша је претпоставка да је холестерол повишен у популацији са тинитусом, мада су радови аутора у литератури опречни. Не очекујемо повишен ниво триглицерида у популацији са тинитусом, мада има мало радова који су испитивали. Очекујемо да је хипертензија најчешћа придружена болест код пацијената са тинитусом.

2.9. Оквирни садржај докторске дисертације

Сматрамо да је кардиоваскуларни коморбидитет чешћи у групи пацијената са тинитусом. Утврдићемо евентуалну везу са губитком слуха. Очекујемо и извештај о степеном корелације између степена ангиопатија и губитка слуха са свако уво. Очекујемо да постоји преовлађујући темперамент код групе са тинитусом као постојање стреса пре почетка испитивања код исте групе.

3. Предлог ментора

За ментора ове докторске дисертације се предлаже проф. др Љубица Живић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Оториноларингологија.

Проф. др Љубица Живић поседује стручне и научне компетенције које су комплементарне са предметом истраживања и испуњава услове за ментора докторских дисертација у складу са стандардом 9. за акредитацију студијских програма докторских академских студија на високошколским установама.

3.1 Компетентност ментора

Радови проф. др Љубице Живић који су у вези са темом докторске дисертације:

1. Budimčić M, Seke K, Krsmanović S, **Živić L**. Auditory risk behaviours and hearing problems among college students in Serbia. Med Glas (Zenica). 2014 Aug;11(2):361-6.
2. Stojanović J, Ilić N, Stanković P, Arsenijević S, Erdevicki L, Belić B, **Zivić L**, Banković D. Risk factors for the appearance of minimal pathologic lesions on vocal folds in vocal professionals. Vojnosanit Pregl. 2012 Nov;69(11):973-7.
3. **Zivić L**, Zivić D. Factors influencing the choice of prescribed hearing aid. Srp Arh Celok Lek. 2012 Sep-Oct;140(9-10):662-5.
4. **Živić L**, Živić D, Djonović N. Sudden hearing loss: our experiences in treatment with vasoactive and corticosteroid therapy. Srp Arh Celok Lek. 2012 Mar-Apr;140(3-4):153-8.
5. **Zivić L**, Obradović S, Stojanović S, Zbiljić I, Jakovljević VL, Zivić D, Stojanović J, Laban O. Neonatal screening of hearing function by otoacoustic emissions--a single center experience. Vojnosanit Pregl. 2012 Apr;69(4):340-4.

4. Научна област дисертације

Медицина. Изборно подручје: Неуронауке

5. Научна област чланова комисије

1. Проф. др **Ненад Балетић**, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област *Оториноларингологија*, председник;

2. **Проф. др Владимир Јаковљевић**, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, члан;
3. **Проф. др Бранислав Белић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Оториноларингологија*, члан;

ЗАКЉУЧАК И ПРЕДЛОГ КОМИСИЈЕ

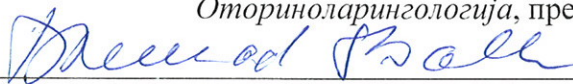
На основу досадашњег научно-истраживачког рада кандидат, Мирољуб Трифуновић, испуњава све услове за одобрење теме и израду докторске дисертације. Предложена тема је научно оправдана и оригинална, дизајн истраживања прецизно постављен и дефинисан, а научна методологија јасна и прецизна.

Комисија предлаже Научно-наставном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да прихвати тему докторске дисертације кандидата Мирољуба Трифуновића, под називом “Аудиолошко етиолошки фактори хроничног субјективног тинитуса” и одобри њену израду.

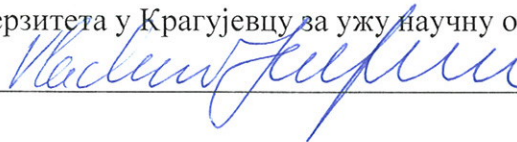
ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

Проф. др Ненад Балетић, ванредни професор Медицинског факултета
Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област

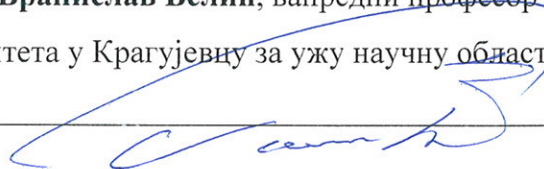
Оториноларингологија, председник



Проф. др Владимир Јаковљевић, редовни професор Факултета медицинских наука
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област *Физиологија*, члан



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



У Крагујевцу, 30.03.2018. године