

**NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, održanoj dana 13. 06. 2016. godine, broj 5940/5, imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

„Histopatološka analiza uzoraka dobijenih incizionom biopsijom zida suzne kese tokom spoljašnje dakriocistorinostomije”,

kandidata dr Zorana Koturovića, zaposlenog u Klinici za očne bolesti Kliničkog centra Crne Gore u Podgorici. Mentor je doc. dr Miroslav Knežević, komentor doc. dr Nada Tomanović.

Komisija za ocenu završene doktorske disertacije imenovana je u sastavu:

1. Doc. dr Marija Božić, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
2. Doc. dr Milica Labudović Borović, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
3. Prof. dr Dragana Pavićević Kovačević, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, u penziji

Na osnovu analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu sledeći:

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Zorana Koturovića napisana je na ukupno 95 strana i podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode rada, rezultati rada, diskusija, zaključci rada i literatura. U disertaciji se nalazi ukupno 25 tabela i 5 slika. Doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i spisak skraćenica korišćenih u tekstu.

U **uvodu** je definisano šta je to zapaljenje suzne kese, koji tipovi zapaljenja suzne kese postoje i kakve smetnje imaju osobe koje imaju zapaljenje suzne kese. Navedena je detaljna klasifikacija zapaljenja suzne kese prema anatomske lokalizaciji prepreke, etiologiji i prema epidemiologiji. Na adekvatan način je u potpunosti opisano nehirurško i hirurško lečenje

zapaljenja suzne kese uključujući: indikacije, preoperativnu pripremu, same hirurške tehnike, kao i očekivani postoperativni ishod.

Takođe, prikazan je i detaljan osvrt na dosadašnja saznanja vezana za histopatološku analizu uzoraka suzne kese dobijenih incizionom biopsijom zida suzne kese uzetom prilikom operativnog lečenja hroničnog zapaljenja suzne kese.

Ciljevi rada su precizno definisani. Sastoje se od: (1) utvrđivanja učestalosti nespecifične primarne patologije suzne kese kao uzroka klinički pretpostavljene primarne opstrukcije odvodnog sistema suza, u datom uzorku incizionih biopsija dobijenih prilikom izvođenja spoljašnje dakriocistorinostomije, (2) utvrđivanja učestalosti specifične primarne patologije suzne kese kao uzroka klinički pretpostavljene primarne opstrukcije odvodnog sistema suza, u datom uzorku incizionih biopsija dobijenih prilikom izvođenja spoljašnje dakriocistorinostomije, (3) analize patoloških procesa odgovornih za histopatološki potvrđenu primarnu opstrukciju odvodnog sistema suza, (4) analize patoloških procesa odgovornih za histopatološki potvrđenu sekundarnu opstrukciju odvodnog sistema suza, (5) analize relevantnih kliničkih podataka pacijenata sa primarnom opstrukcijom odvodnog sistema suza, (6) analize relevantnih kliničkih podataka pacijenata sa sekundarnom opstrukcijom odvodnog sistema suza i, (7) analize/upoređivanje dobijenih patohistoloških i relevantnih kliničkih podataka.

U poglavlju **materijal i metode rada** je navedeno da se radi o retrospektivnoj studiji. Korišćen je arhivski materijal Klinike za očne bolesti Kliničkog centra Srbije, patohistološke liste (Oftalmopatološke laboratorije) i istorije bolesti kada je to bilo neophodno. Uzorak je činilo 867 konsektivnih odraslih pacijenata operisanih, prvi put, zbog hronične opstrukcije odvodnih suznih puteva metodom spoljašnje dakriocistorinostomije na Klinici za očne bolesti Kliničkog centra Srbije u periodu od januara 2004. godine do maja 2013. godine, kojima je rutinski rađena inciziona biopsija zida suzne kese prilikom operacije. Ova studija je sprovedena u skladu sa Helsinškom deklaracijom, a odobrena je od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

U poglavlju **rezultati rada** detaljno su opisani i jasno predstavljeni svi dobijeni rezultati proistekli iz analize materijala.

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz prikaz podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Zaključci rada sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada.

Korišćena **literatura** sadrži spisak od 130 referenci.

B) Kratak opis postignutih rezultata

Od ukupnog broja (867), u nalazu incizije biopsije suzne kese, hronično zapaljenje sa ili bez fibroze, odnosno nespecifična patologija suzne kese kao uzrok dakriocistitisa, bila je daleko najčešća dijagnoza, prisutna u 836 (96,42%) slučajeva. Među ispitanicima bilo je 215 (24,80%) muškaraca i 652 (75,20%) žene. Prosečna starost pacijenata bila je $58,02 \pm 17,83$ (raspon 18 - 91 godina), a u odnosu na pol $59,09 \pm 9,7$ godina za muškarce (raspon 31 - 91 godina) i $62,6 \pm 11,7$ godina za žene (raspon 18 - 83 godina). Najčešća simptomatologija je bila epifora kod 825 (95,16%) pacijenata. Od pacijenata sa epiforom (825), epifora sa bistrim tečnim sadržajem prilikom irigacije bila je prisutna kod 128 (15,51%) pacijenata, epifora sa mucinoznim sekretom prilikom irigacije bila je prisutna kod 567 (68,73%) pacijenata, dok je epifora sa gnojnim sekretom prilikom irigacije bila prisutna kod 130 (15,76%) pacijenata. Bez simptoma je bilo 42 (4,84%) pacijenta. Dodatna simptomatologija tokom evolucije bolesti kod pacijenata sa epiforom (825) je bila: epifora sa otokom predela suzne kese bez sekreta kod 176 (21,33%) pacijenata, epifora sa otokom predela suzne kese i sekretom (mucinoznim ili gnojnim) 147 (17,82%), epizoda akutnog dakriocistitisa 108 (13,09%), ektazija suzne kese 86 (10,42%), apsces suzne kese 58 (7,03%), fistula u predelu suzne kese 32 (3,88%), preseptalni celulitis 207 (25,09%) i celulitis orbite 2 (0,24%) pacijenta. Prisustvo izraženog bola tokom evolucije bolesti (ne računajući stanja akutne egzacerbacije) je bilo prisutan samo kod 9 (1,09%) pacijenata. Trajanje simptoma do dolaska oftalmologu, izraženo u mesecima, iznosilo je $43,9 \pm 28$ (raspon 2 - 279). Lateralnost: desna strana kod 441 (50,86%) pacijenta, a leva strana kod 426 (49,13%) pacijenata. Kod 28 (3,23%) pacijenata, prema podacima iz anamneze, bilo je prisutno relevantno lokalno ili sistemsko oboljenje (osim hipertenzije i dijabetesa), za koje bi moglo da se pretpostavi da može da zahvati suznu kesu. Međutim, nalaz incizije biopsije niti u jednom od tih slučajeva nije bio pozitivan. Preoperativni lokalni status predela suzne kese bio je normalnog izgleda u 368 (42,45%) slučajeva. Prohodnost odvodnih suznih puteva, preoperativno, izgledala je na sledeći način: potpuna opstrukcija kod 698 (80,51%) pacijenata, delimična opstrukcija kod 169 (19,49%), sa regurgitacijom irigacione tečnosti na gornji punktum u 68 (7,84%) slučajeva, na donji punktum u 101 (11,65%) slučaju i, sa regurgitacijom irigacione tečnosti na gornji i donji punktum u 698 (80,51%) slučajeva. Pritiskom na predeo suzne kese 646 (78,30%) pacijenata nije došlo do pojave patološkog sadržaja, dok je kod 179 (21,70%) pacijenata došlo do pojave patološkog (mucinoznog ili gnojnog) sadržaja. Kod ogromne većine pacijenata (845; 97,46%), osim u slučajevima postojanja pojedine specifične patologije suzne kese kao uzroka dakriocistitisa [u 22

(2,54%) slučaja; dakrioliti, piogeni granulom, granulaciono tkivo, papilomi)], intraoperativni status direktnom vizualizacijom bio je normalan. Specifična patologija suzne kese kao uzrok dakriocistitisa bila je prisutna kod 31 (3,58%) pacijenta, od toga malignih neoplazmi bilo je 6 (0,69%), što predstavlja 19,35% od ukupne specifične patologije suzne kese. Primarne neoplastičke patologije suzne kese ukupno je bilo u 8 slučajeva (0,92% odnosno 25,81% od ukupnog broja specifične patologije suzne kese): benigne 2 (0,23% odnosno 6,45% od ukupnog broja specifične patologije suzne kese) u vidu papiloma, dok je od 6 malignih neoplazmi, 5 (0,58%) imunohistohemijski potvrđena limfoma [4 (0,46% odnosno 12,90% od ukupnog broja specifične patologije suzne kese) ektranodalna limfoma marginalne zone tipa MALT (engl. mucosa-associated lymphoid tissue - MALT), a 1 (0,12% odnosno 3,23% od ukupnog broja specifične patologije suzne kese) difuzni B krupnoćelijski limfom (engl. diffuse large B cell lymphoma - DLBCL)] i 1 (0,12% odnosno 3,23% od ukupnog broja specifične patologije suzne kese) skvamocelularni karcinom, mikroinvazivni. Od primarne maligne neoplastičke patologije suzne kese kao uzroka dakriocistitisa, limfomi su činili 83,33% odnosno 0,58% od ukupnog broja uzoraka. Od primarne ne-neoplastičke patologije [23 (2,65% odnosno 74,19% od ukupnog broja specifične patologije suzne kese)] suzne kese kao uzroka dakriocistitisa, zabeleženo je 17 (1,96%, odnosno 54,84% od ukupnog broja specifične patologije suzne kese) slučajeva dakriolitijaze, 4 (0,46% odnosno 12,90% od ukupnog broja specifične patologije suzne kese) lezije nalik tumoru [2 (0,23% odnosno 6,45% od ukupnog broja specifične patologije suzne kese) granulaciona tkiva, 1 (0,12% odnosno 3,23% od ukupnog broja specifične patologije suzne kese) piogeni granulom i 1 (0,12% odnosno 3,23% od ukupnog broja specifične patologije suzne kese) reaktivna limfoidna hiperplazija], kao i 2 (0,23% odnosno 6,45% od ukupnog broja specifične patologije suzne kese) slučaja specifičnog zapaljenja suzne kese, sarkoidoze, bez prethodne pozitivne anamneze.

C) Uporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Detaljnou analizom relevantne literature, izdvojeno je 17 kliničko-patoloških studija koje su se bavile analizom incizionih biopsija suzne kese dobijenih prilikom izvođenja dakriocistorinostomije kod klinički pretpostavljene primarne stečene opstrukcije odvodnog sistema suza i, detaljno statistički obrađeno. Od ukupnog broja od 3865 uzoraka od 3662 pacijenta, najčešće referisani histopatološki nalaz (94,15%) bilo je nespecifično hronično zapaljenje sa ili bez fibroze, što govori u prilog postojanja idiopatskog, primarnog dakriocistitisa. Specifična patologija je nađena u 226 (5,85%) slučajeva – ovaj broj varira od 0-27,42% u različitim studijama.

Od specifične patologije suzne kese, lezije koje su slične tumoru [granulaciono tkivo, piogeni granulom, relativna limfoidna hiperplazija, uključujući i slučajeve specifične inflamacije kao što je granulomatoza sa poliangiitisom (*Wegener*-ova granulomatoza) i sarkoidoza] i kamenčići (dakrioliti), najčešći su nalaz koji se referiše. Klinički i intraoperativno, specifična patologija na koju nije posumnjano, bila je prisutna u 55 (24,34%) slučajeva – ovaj broj varira između 0 i 11,82% u različitim studijama [u 5 (29,42%) radova nije navedeno (ili nije bilo dostupno), tako da je broj klinički i intraoperativno neprepoznatih slučajeva možda čak i veći]. Neoplastička patologija je nađena u 55 (1,42%) uzoraka biopsije suzne kese – od ovih, maligni tumori su 2,24x češći nego benigni. Međutim, procenat neoplastičke patologije u odnosu na ukupnu specifičnu patologiju (226 slučajeva) koja je nađena u uzorcima incizione biopsije suzne kese je mnogo viša, 24,34%. Primarni benigni tumori suzne kese otkriveni su u 17 (0,44%) slučajeva – ovaj broj varira između 0 i 1,61% u različitim studijama. Primarni maligni tumori suzne kese su bili prisutni u 38 (0,98%) slučajeva – ovaj broj se kreće između 0 i 3,45% u različitim studijama, a limfomi su najčešće referisani entitet. Preoperativno, specifična patologija suzne kese na koju se posumnjalo kao mogući uzrok opstrukcije odvodnih suznih puteva, iz razloga preoperativno poznate bolesti iz anamneze i pretpostavljene mogućnosti da je sistemska bolest zahvatila i odvodne suzne puteve, histopatološki je potvrđena u 25 (0,65%) slučajeva – ovaj broj se kreće između 0 i 3,71% u različitim studijama. Preoperativno, sumnja na postojanje primarne maligne patologije suzne kese kao uzroka hroničnog dakriocistitisa, koja je kasnije potvrđena histopatološki, bila je prisutna u 7 (0,18%) slučajeva – ovaj broj se kreće od 0 do 1,59% u različitim studijama. Pre i intraoperativno, maligna patologija suzne kese kao uzrok hroničnog dakriocistitisa na koju nije posumnjano, bila je prisutna u 17 (0,44%) slučajeva – ovaj broj varira između 0 i 1,61% u različitim studijama. Prisustvo intraoperativno otkrivene patologije suzne kese (uključujući dakriolite) je zabeleženo u 102 (2,64%) slučajeva – ovaj broj se kreće od 0 do 17,39% u različitim studijama. Preoperativno neotkrivena (nije postojala klinička sumnja na mogućnost postojanja iste), ali intraoperativno nesumnjivo uočena primarna maligna patologija suzne kese je zabeležena u 14 (0,36%) slučajeva – ovaj broj se kreće od 0 do 1,20% u različitim studijama. Međutim, procenat neprepoznate specifične patologije od ukupnog broja (226 slučajeva) specifične patologije suzne kese koja je nađena u uzorcima incizionih biopsija je daleko veća, <24%, dok je procenat neprepoznate maligne patologije od ukupnog broja svih otkrivenih maligniteta suzne kese u navedenim radovima (38) još veća, <45%.

Kao zaključak uporedne analize doktorske disertacije sa rezultatima iz literature, ustanovljeno je da su dakrioliti, primarni limfom suzne kese, sarkoidoza (u većini slučajeva sa pozitivnom anamnezom), piogeni granulom i granulaciono tkivo najčešća specifična patologija

suzne kese koja se može očekivati kod pacijenata sa klinički pretpostavljenom primarnom stečenom opstrukcijom odvodnih suznih puteva, dok je limfom najčešća preoperativno i intraoperativno neočekivana (odnosno stanje na koje nije posumnjano) patologija nađena kod ovih pacijenata. Među epitelnim tumorima najčešći su papilom i skvamocelularni karcinom. Ova analiza van svake sumnje podvlači značaj rutinskog uzimanja biopsije suzne kese prilikom izvođenja dakriocistorinostomije u cilju lečenja pacijenata sa klinički pretpostavljenom primarnom stečenom opstrukcijom odvodnih suznih puteva. Rutinsko izvođenje incizije biopsije suzne kese tokom dakriocistorinostomije svakako ne utiče na uspeh operacije i svakako nije vremenski zahtevna procedura za iskusnog oftalmohirurga koji se bavi ovom patologijom, ne povećava troškove hirurgije, dok su troškovi histopatološke analize svakako finansijski dostupni, čak i za zemlje sa malim prihodima.

D) Objavljeni rad koji čini deo doktorske disertacije

Zoran Koturović, Miroslav Knežević, Dejan M. Rašić. **Clinical significance of routine lacrimal sac biopsy during dacryocystorhinostomy: a comprehensive review of literature.**

Bosnian Journal of Basic Medical Sciences, 2016(accepted manuscript). JCR Impact Factor 2015: 0.652

E) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija „Histopatološka analiza uzoraka dobijenih incizionom biopsijom zida suzne kese tokom spoljašnje dakriocistorinostomije” dr Zorana Koturovića, predstavlja originalni naučni doprinos kao **prvi ovakav rad u našoj populaciji i na našem materijalu, na izuzetno velikom uzorku od 867 pacijenata**. Detaljna analiza patohistoloških rezultata incizionih biopsija zida suzne kese dobijenih prilikom izvođenja operacije spoljašnje dakriocistorinostomije kod pacijenata sa hroničnom opstrukcijom odvodnih puteva suza, kao i kliničkih podataka istih pacijenata operisanih navedenom metodom, nije do sada rađena u Srbiji, dok detaljnih analiza ove vrste na navedenom brojčanom uzorku, u svetskoj literaturi, nema. Nespecifična patologija suzne kese (hronično nespecifično zapaljenje i posledična okluzivna fibroza) su daleko najčešći uzrok hronične opstrukcije odvodnog sistema suza. Učestalost postojanja specifične primarne ne-neoplastičke i neoplastičke patologije suzne kese kao uzroka hronične opstrukcije odvodnog sistema suza nije zanemarljiva, a preoperativno/klinički ostaje uglavnom neprepoznata, dok je intraoperativno često i nevidljiva, čime se ukazuje na neophodnost/opravanost rutinskog incizionog biopsiranja zida suzne kese prilikom izvođenja operacije spoljašnje dakriocistorinostomije, sa ciljem umanjivanja rizika da se previdi posebno maligna neoplastička patologija. Rezultati ove teze nameću potrebu za novom nomenklaturom i

uspostavljanje novog, ovom tezom dokazano visoko reproducibilnog, multiparametarnog i semikvantitativnog skora za gradaciju i određivanje stadijuma histopatološke nalaza inflamacije i fibroze kod hroničnog dakriocistitisa.

Ova studija dala je uporednu analizu kako patohistoloških odlika nespecifične i specifične patologije suzne kese koja dovodi do hronične opstrukcije odvodnog aparata suza i potrebe za hirurškim lečenjem, tako i svih relevantnih kliničkih parametara, na domaćem uzorku.

Iz ove studije se mogu dobiti i svakako neophodni odgovori na dva pitanja od praktičnog značaja (kako za lekare, i to ne samo oftalmologe (!), tako i za pacijente), koja se postavljaju u svakodnevnoj kako kliničkoj tako i patohistološkoj praksi: koja je to najčešća specifična patologija suzne kese koja dovodi do hronične opstrukcije odvodnog sistema suza i, kolika je verovatnoća da se, ukoliko se rutinski ne radi inciziona biopsija zida suzne kese prilikom izvođenja spoljašnje dakriocistorinostomije, previdi postojanje specifične patologije, kako ne-neoplastičke, tako posebno maligne neoplastičke, kod pacijenata gde se i kliničkim preoperativnim standardnim pregledom nije posumnjalo na iste i gde je intraoperativno, specifičan proces, pod direktnom vizualizacijom, bio neuočljiv.

Ova doktorska disertacija je urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio originalan i pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci.

Na osnovu svega navedenog, a imajući u vidu dosadašnji naučni rad kandidata, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Zorana Koturovića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 12. VII 2016.

Članovi Komisije:

Doc. dr Marija Božić

Doc. dr Milica Labudović Borović

Prof. dr Dragana Pavićević Kovačević

Mentor:

Doc. dr Miroslav Knežević

Komentor:

Doc. dr Nada Tomanović
