

NAUČNOM VEĆU MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRDU

Na sednici Naučnog veća Medicinskog fakulteta u Beogradu, održanoj dana 23.3.2021. godine, odlukom broj 9700/13-BM imenovana je komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

“Morfološka istraživanja štitaste žlezde čoveka i njihov klinički značaj“

kandidata dr Bojana Milojevića, zaposlenog na Institutu za radiologiju Vojnomedicinske akademije u Beogradu. Mentor je prof. dr Aleksandar Maliković a komentor prof. dr Ivan Paunović.

Imenovana je Komisija za ocenu završene doktorske disertacije u sastavu:

1. Prof. dr Milan Milisavljević, redovni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
2. Prof. dr Vladan Živaljević, vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu
3. Doc. dr Dejan Kostić, docent Medicinskog fakulteta VMA

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

IZVEŠTAJ

A) Prikaz sadržaja doktorke disertacije

Doktorska disertacija dr Bojana Milojevića ima 114 strana (font Cambria, veličina 12 i prored 1.5). Podeljena je na sledeća poglavlja: uvod, ciljevi rada, materijal i metode, rezultati, diskusija, zaključci i literatura. Doktorska disertacija sadrži 17 tabela, 1 crtež i 97 pojedinačnih slika koje su uklopljene u 28 složenih slika. Takođe, doktorska disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji i izjave kandidata (izjava o autorstvu, izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorske disertacije i izjava o korišćenju).

U **uvodu** su detaljno i prihvatljivo iznete morfogeneza, morfologija, vaskularizacija i inervacija tiroidne žlezde. Opisane su ključne strukture ove žlezde: piramidni lobus, lateralni lobusi, istmus, vezivnomišićni snop i mišić podizač štitaste žlezde, uz isticanje njihovog kliničkog značaja. Takođe, navedena su najvažnija saznanja koja se odnose na građu i klinički značaj ovih struktura.

Ciljevi rada, kojih ima osam, su jasno definisani i dosledno praćeni kroz čitavu doktorsku disertaciju. Odnose se i na morfološka istraživanja, i na klinički značaj istraživanih struktura.

U poglavlju **materijal i metode** se navodi da se radi o eksperimentalnoj studiji izvedenoj na Institutu za anatomiju "Dr Niko Miljanić", Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu koja je sprovedena na izuzetnoj zbirci od 106 ljudskih post-mortem preparata. Ističe se da su istraživanja odobrena od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu i izvedena u skladu sa etičkim načelima Helsinške deklaracije i načelima Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu. Preparati štitaste žlezde su disekovani pod uveličanjem uz upotrebu stereo lupe nakon čega je pristupljeno morfometriji. Sama disekcija ovako velikog uzorka je izuzetan poduhvat. Za disekciju jednog od ovih preparata potrebno je oko 3 časa, što znači da je vreme utrošeno za disekciju ove zbirke iznosilo oko 318 časova ili 13 punih dana. Nakon disekcije i morfometrije vršena su histohemijska i imunohistohemijska istraživanja na odabranim preparatima (isečci 13 preparata) što takođe predstavlja značajan uzorak.

U poglavlju **rezultati** detaljno su prikazani, pravilno istaknuti i bogato ilustrovani svi dobijeni rezultati. Pošto se radi o morfološkoj studiji razumljiv je veliki broj pojedinačnih slika izuzetnog kvaliteta (97) koje su uklapane u složenije celine. Rezultati se odnose na:

- 1) Učestalost, položaj, pružanje, odnose, veličinu i tipizaciju piramidnog reznja tiroidne žlezde,
- 2) Učestalost, položaj, pružanje, odnose, veličinu i građu tiroidnog vezivnog snopa (vezivnog zaostatka tiroglosnog kanala),
- 3) Učestalost, položaj, odnose, pružanje, veličinu i građu mišića podizača tiroidne žlezde,
- 4) Procenu kliničkog značaja piramidnog reznja, tiroidnog vezivnog snopa i mišića podizača tiroidne žlezde na osnovu morfoloških nalaza,
- 5) Prisustvo, odnose i veličinu istmusa tiroidne žlezde,
- 6) Prisustvo, odnose i veličinu lateralnih lobusa tiroidne žlezde,
- 7) Lobarnost tiroidne žlezde

Diskusija je napisana jasno i pregledno, uz isticanje značaja dobijenih rezultata i njihovo poređenje sa rezultatima drugih istraživanja. Posebno se ističe deo koji se bavi kliničkim značajem piramidnog lobusa. Deo koji se odnosi na tiroidni vezivni snop ima posebnu vrednost. Takođe, ističu se i delovi koji se odnose na ektopično tiroidno tkivo koje se veoma često javlja duž tiroidnog vezivnog snopa i mišića podizača tiroidne žlezde.

Zaključci sažeto prikazuju najvažnije nalaze koji su proistekli iz rezultata rada. Navedeni su na 5 ipo strana što zaista nije previše, uvažavajući obilje rezultata do kojih je doktorand došao.

Korišćena **literatura** sadrži 122 reference koje predstavljaju uravnotežen izbor između "zaboravljenih" ali izuzetnih morfoloških studija tiroidne žlezde i novijih studija izvođenih uz upotrebu savremenih radioloških i hirurških tehnika.

B) Provera originalnosti doktorske disertacije

Poštujući pravilnik o postupku provere originalnosti doktorskih disertacija koje se brane na Univerzitetu u Beogradu doktorska disertacija dr. Bojana Milojevića je proverena korišćenjem programa iThenticate. Utvrđeno je podudaranje od svega 5%. Ovaj mali stepen podudarnosti je posledica navođenja opštih pojmova, citata, ličnih imena, naziva institucija, bibliografskih podataka o korišćenju literaturi i prethodno publikovanih rezultata doktorandovih istraživanja koji su proistekli iz njegove disertacije.

C) Kratak opis postignutih rezultata

Ustanovljeno je da piramidni lobus tiroidne žlezde postoji u 55.2% slučajeva i da se može smatrati uobičajenom strukturom tiroidne žlezde ili njenim trećim lobusom. Smatra se da je ovaj lobus nepravna struktura koja u izuzetnim slučajevima može biti dvostruka usled razvojnog zaostajanja medijalnog tiroidnog primordijuma tokom njegove bifurkacije u sedmoj gestacijskoj nedelji. Ustanovljeno je da se piramidni lobus neznatno češće nalazi na levoj strani vrata, neposredno uz mediosagitalnu ravan i da je češće prisutan kod osoba muškog pola.

Piramidni lobus je podeljen na pet osnovnih tipova: 1) Tip I, koji bazom polazi od središnjeg dela istmusa tiroidne žlezde, prisutan u 28% slučajeva, 2) Tip II, koji bazom polazi od mesta spoja istmusa i desnog lobusa, prisutan u 28% slučajeva, 3) Tip III, koji bazom polazi od mesta spoja istmusa i levog lobusa, prisutan u 22% slučajeva, 4) Tip IV, koji bazom polazi od levog lateralnog lobusa, prisutan u 19% slučajeva, 5) Tip V, koji bazom polazi od desnog lateralnog lobusa, prisutan u 3% slučajeva. Vrh piramidnog lobusa se u 72% slučajeva nalazi ispod nivoa gornje ivice tiroidne hrskavice grkljana a samo u 16% slučajeva doseže do nivoa hioidne kosti.

Prisustvo piramidnog lobusa je u 59% slučajeva bilo udruženo sa postojanjem tiroidnog vezivnog snopa i mišića podizača tiroidne žlezde. Ističe se da koegzistencija ovih struktura bitno utiče na položaj i veličinu piramidnog lobusa koji je pet puta duži, dva ipo puta širi i tri puta deblji ukoliko se javlja u koegzistenciji sa ovim strukturama.

Navodi se da je prosečna dužina piramidnog lobusa je 22.6 mm, širina 11.2 mm a debljina 3.6 mm i da je on neznatno veći kod osoba ženskog pola kod kojih je 2.3 mm duži, 1.6 mm širi i 0.4 mm deblji u poređenju sa osobama muškog pola.

Definiše se tiroidni vezivni snop kao parcijalni vezivni zaostatak tiroglosnog kanala razapet između tela hioidne kosti i vrha piramidnog lobusa koji postoji u 28% slučajeva. Navodi se da se ovaj vezivni snop nalazi uz mediosagitalnu ravan vrata, da je njegova prosečna dužina je 14 mm a njegova debljina 3 mm. Ovaj snop je dominantno vezivne građe uz preovlađivanje gustog iregularnog vezivnog tkiva i odsustvo bilo kakvog prostora nalik lumenu. Ističe se da je prisustvo tiroidnog vezivnog snopa uvek povezano sa piramidnim lobusom koji je u slučaju ove koegzistencije izrazito duži i značajno deblji. Navodi se da akcesorno tiroidno tkivo koje postoji duž migratornog puta medijalnog tiroidnog primordijuma predstavlja ektopično tiroidno tkivo koji se nalazi duž tiroidnog vezivnog snopa u vidu manjih ovalnih čvorića. Takođe, akcesorno tiroidno tkivo se u 78% slučajeva javlja i u

vidu manjih tkivnih nakupina koje zaostaju duž čitavog tiroidnog vezivnog snopa. Unutar tiroidnog vezivnog snopa se često uočavaju tiroidni folikuli u vidu manjih grupica umetnutih unutar gustih mreža vezivnih vlakana.

Navodi se da je mišić podizač tiroidne žlezde varijabilni mišić koji se svojim gornjim delom pripaja na hioidnoj kosti ili tiroidnoj hrskavici grkljana, dok se svojim donjim delom pripaja duž vezivne kapsule tiroidne žlezde, u predelu njenog istmusa, lateralnih lobusa ili vrha piramidnog lobusa. Ovaj mišić postoji u 12% slučajeva, češće se nalazi na levoj strani vrata i njegovo prisustvo je povezano sa piramidnim lobusom u 14% slučajeva.

Na osnovu položaja i porekla, mišić podizač tiroidne žlezde je podeljen na tri tipa. U 77% slučajeva ovaj mišić je varijabilni infrahioidni mišić (Tip I) koji se deli na dva podtipa, hiopiramidni i hioglandularni. Veoma retko, ovaj mišić predstavlja varijabilni laringealni mišić (15% slučajeva, Tip II) sa tiropiramidnim pružanjem. Izuzetno retko, mišić podizač tiroidne žlezde predstavlja mišić mešovitog porekla (8% slučajeva, Tip III) koji se u odnosu na pripoje i poreklo može smatrati i infrahioidnim, i laringealnim mišićem jer se odlikuje višestrukim mišićnim snopovima različitog porekla.

Mišić podizač tiroidne žlezde je izgrađen od jednog snopa (62% slučajeva), dok se znatno ređe sastoji od dva (23% slučajeva) ili tri varijabilna mišićna snopa (15% slučajeva). Dužina ovog mišića je 33 mm, širina 5 mm a debljina 1.3 mm. Mišić podizač tiroidne žlezde je poprečnoprugasti mišić sa karakterističnom fascikularnom građom i mestimičnim prisustvom akcesornog tiroidnog tkiva koje je nađeno u 50% slučajeva, umetnuto između mišićnih snopova ili grupisano pod dubokom površinom mišića.

Istmus tiroidne žlezde je nestalna struktura prisutna 93% slučajeva koja ima važan odnos sa piramidnim lobusom. U 76% slučajeva piramidni lobus počiva svojom bazom na gornjoj površini istmusa i ovaj lobus je prisutan i u slučajevima kada nema istmusa (71% slučajeva) što ukazuje na razvojnu povezanost između ove dve strukture tiroidne žlezde. Istmus se u 78% slučajeva nalazi u visini prve tri poluprstenaste hrskavice traheje i nikada ne zauzima položaj iznad krikoidne hrskavice grkljana, niti ispod šeste poluprstenaste hrskavici traheje. Veličina istmusa je varijabilna, njegova prosečna dužina iznosi 12 mm, visina je 12 mm, dok je debljina 4 mm. Dužina istmusa je značajno veća kod osoba muškog pola a istmus je i značajno veći ukoliko postoji piramidni lobus što je još jedan od nalaza koji ukazuje na razvojnu povezanost između ove dve strukture.

Lateralne lobuse tiroidne žlezde u 93% slučajeva povezuje istmus i oni imaju oblik kupe sa širim donjim delom ili bazom i užim gornjim delom ili vrhom. Desni lobus (4.7x2.5x2.2 cm) je neznatno veći od levog lobusa (4.5x2.3x2.1 cm). Lateralni lobusi su neznatno veći kod osoba muškog pola u poređenju sa osobama ženskog pola.

Štitasta žlezda je u 55% slučajeva trilobarna struktura koja se sastoji od dva lateralna lobusa i piramidnog lobusa što se uočava i u slučajevima agenezije tiroidnog istmusa. Prisustvo trilobarnog tipa tiroidne žlezde bitno utiče na veličinu istmusa koji je u ovom slučaju izrazito veći jer je duži za 19% i širi za 14%. Dužina i širina piramidnog lobusa su dva puta manje od dužine i širine lateralnog lobusa. Tiroidna žlezda je u 44% slučajeva bilobarna

struktura koja se sastoji iz dva lateralna lobusa, desnog i levog. U svega 1% slučajeva tiroidna žlezda predstavlja kvadrilobarnu strukturu, kada pored dva lateralna lobusa postoje i dva piramidna lobusa.

D) Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Učestalost javljanja piramidnog lobusa, položaj u odnosu na stranu i polne razlike u njegovoj zastupljenosti su poređene tabelarno sa rezultatima 16 studija kod kojih je uzorak bio reprezentativan a korišćena metodologija dobro utemeljena (tabela 12). Prisustvo piramidnog lobusa je zabeleženo u opsegu od 12% do 65.7%, a učestalost od 55% do koje je došao doktorand je u skladu sa objavljenim rezultatima. Na osnovu pronađenog prisustva od 55%, piramidni lobus se može smatrati uobičajenom strukturom tiroidne žlezde u našoj populaciji i može se razmatrati kao treći lobus ove žlezde što je potkrepljeno nalazom učestalosti od 61% u hirurškoj studiji Živića i saradnika (2011) koja je takođe sprovedena u našoj populaciji. Identično mišljenje proističe i iz pet većih studija (Braun i sar., 2007; Milojević i sar., 2013; Gurleyik i sar., 2015; Chaudhary i sar., 2016; Irawati i sar. 2016). Piramidni lobus se neznatno češće nalazio neposredno ulevo od mediosagitalne ravni vrata i kod osoba muškog pola, što je u saglasnosti sa velikom većinom prethodno dobijenih rezultata prikazanih u tabeli 12.

Prisustvo piramidnog lobusa je često bilo udruženo sa postojanjem tiroidnog vezivnog snopa i mišića podizača tiroidne žlezde što je pronađeno u 59% slučajeva. Ovaj nalaz je od izuzetnog značaja jer koegzistencija ovih struktura bitno utiče na položaj i veličinu piramidnog lobusa što je po prvi put ustanovljeno tokom ovog istraživanja. Vrednosti veličine piramidnog lobusa (dužina, širina i debljina) su u saglasnosti sa rezultatima prethodnih studija sa kojima su upoređivani (tabela 13). Takođe, nalaz većeg piramidnog lobusa kod osoba ženskog pola (2.3 mm duži, 1.6 mm širi i 0.4 mm deblji) je u saglasnosti sa već objavljenim rezultatima.

Prisustvo tiroidnog vezivnog snopa je pronađeno u 28% slučajeva i on se uvek javljao zajedno sa piramidnim lobusom što ukazuje na zajedničko poreklo ove dve strukture. Ustanovljena koegzistencija bitno utiče na veličinu piramidnog lobusa koji je kada ona postoji izrazito duži i značajno deblji. Ovaj nalaz je jedinstven i neobjavljen u naučnoj literaturi. Takođe, nalaz da je tiroidni vezivni snop parcijalni vezivni zaostatak tiroglosnog kanala zavređuje pažnju, mada slični nalazi proističu iz već objavljenih morfoloških studija (Gruber, 1863; Bergmana i sar., 1988; Lanz i Wachsmuth, 2013). Nalaz akcesornog tiroidnog tkiva duž čitavog pružanja tiroidnog vezivnog snopa je potvrđen i u prethodnim studijama ali u njima ovaj snop nije identifikovan kao razvojni zaostatak tiroidne žlezde.

Učestalost prisustva mišića podizača tiroidne žlezde je izrazito varijabilna (0.5% do 86%) što proističe iz većeg broja studija (Watanabe i Suda, 1962; Lehr, 1979; Bergman i sar., 1988; Joshi i sar., 2010; Prakash i sar., 2012; Kim i sar., 2013; Raut i sar., 2018). Doktorand primećuje da ovako velike razlike u učestalosti bude sumnju u ispravan način identifikacije ovog mišića i mogućnost njegove zamene sa nekom sličnom ili susednom strukturom i

pravilno zaključuje da je ovaj mišić često bio pogrešno identifikovan i zamenjivan sa tiroidnim vezivnim snopom. Nalaz učestalosti ovog mišića od 12% je značajno manji od srednje vrednosti učestalosti (37%) proistekle iz 11 anatomskih studija (tabela 15). Tipizacija mišića podizača tiroidne žlezde u odnosu na poreklo je u skladu sa objavljenim rezultatima, kao i rezultati merenja njegove veličine i rezultati analize njegove histološke građe. Nalaz akcesornog tiroidnog tkiva duž ovog mišića u 50% slučajeva je nalaz vredan pažnje jer je ovo tkivo bilo umetnuto između snopova mišića ili se nalazilo pod dubokom površinom mišića.

Istmus tiroidne žlezde je pronađen u 93% slučajeva što je češće u odnosu na učestalost od 86% koja je definisana kao srednja vrednost proistekla iz 12 upoređivanih anatomskih studija (Tabela 17). Rezultati položaja istmusa i njegove veličine su u skladu sa već objavljenim rezultatima ali doktorand ističe da veličina istmusa zavisi od prisustva piramidnog lobusa. Poredeći veličinu istmusa u odnosu na polnu pripadnost, doktorand je ustanovio značajno veću dužinu istmusa kod osoba muškog pola što je nalaz koji nije navođen u već objavljivanim studijama.

Merenjem lateralnih lobusa ustanovljeno je da je desni lobus bio veći od levog i da su oni bili veći kod osoba muškog pola, što je u saglasnosti sa prethodno objavljenim rezultatima (Tanriover i sar., 2011; Ozgur i sar., 2011; Muguregowda i sar., 2020). Tiroidna žlezda se sastoji od tri lobusa, dva lateralna i piramidnog što je ustanovljeno u 56% slučajeva, pa se može nazvati trilobarnom strukturom.

E) Objavljeni radovi koji čine deo doktorske disertacije

Milojević B, Toševski J, Milisavljević M, Babić D, Maliković A. Pyramidal lobe of human thyroid gland: an anatomical study with clinical implications. Rom J Morphol Embryol 2013; 54:285-89.

Milojević B, Živaljević V, Paunović I, Maliković A. Thyroid fibrous band and levator glandulae thyroideae muscle: two different structures associated with the pyramidal lobe of the thyroid gland. Arch Biol Sci 2021; 73:73-81.

F) Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija "Morfološka istraživanja štitaste žlezde čoveka i njihov klinički značaj" dr. Bojana Milojevića predstavlja originalni naučni doprinos u razumevanju na koji način prisustvo, razvoj, morfološke varijacije i građa delova tiroidne žlezde utiču na razvoj, širenje, komplikacije, dijagnostiku i terapiju oboljenja ove žlezde. Iz ove doktorske disertacije se može zaključiti da istraživanja učestalosti, položaja, pružanja, odnosa i veličine piramidnog lobusa doprinose sigurnijem, kraćem i uspešnijem izvođenju hirurških zahvata na tiroidnoj žlezdi. Piramidni lobus koji se nalazi visoko u vratu, pruža značajno iznad istmusa tiroidne žlezde ili je segmentirane građe može proći neopaženo i ostati neuklonjen tokom tiroidektomije. Neuočen i neuklonjen piramidni lobus može biti uzrok ponovne pojave hipertiroidizma uprkos izvedenoj tiroidektomiji kod difuznih oboljenja tiroidne žlezde kao što su polinodozna struma i Hašimotov troiditis. Pažljiva intraoperativna inspekcija i hirurško

uklanjanje piramidnog lobusa bi trebalo da bude obavezni deo primarne operacije na tiroidnoj žlezdi jer bi ovaj lobus mogao biti sedište nedijagnostikovanih primarnih malignih procesa ili recidivirajuće maligne bolesti. Recidivirajuća benigna ili maligna bolest tiroidne žlezde usled hirurškog neuklanjanja piramidnog lobusa zahteva hiruršku reintervenciju, primenu složene ili invazivne postoperativne terapije u cilju sprečavanja sistemskog širenja maligne tiroidne bolesti. Hirurško neuklanjanje piramidnog lobusa tokom totalne tiroidektomije može značajno oslabiti efekte postoperativne terapije uz primenu radioaktivnog joda ¹³¹I. Takođe, od velikog kliničkog značaja su nalazi da tiroidni vezivni snop predstavlja parcijalni vezivni zaostatak tiroglosnog kanala koji postoji u 28% slučajeva i da se duž njega veoma često nalazi ektopično tiroidno tkivo koje je neophodno ukloniti tokom hirurškog lečenja tiroidne bolesti kako ne bi došlo do njenog recidiva. Ovo ektopično tiroidno tkivo može biti ishodište papilarnog tiroidnog karcinoma, dok sam tiroidni vezivni snop može biti ishodište patoloških procesa koji se vezuju za perzistirajući tiroglosni kanal ili njegove zaostake, poput ciste tiroglosnog kanala.

Doktorska disertacija je urađena u skladu sa svim pravilima dobre naučne prakse. Ciljevi su bili jasno definisani i dosledno praćeni, uzorak je bio izuzetan i pravilno odabran. Eksperimentalni deo studije je bio neobično zahtevan a metodologija rada raznovrsna. Rezultati su pregledno i sistematično prikazani i diskutovani i iz njih su izvedeni primereni zaključci.

Na osnovu svega navedenog i imajući u vidu dosadašnji naučni rad doktoranda, komisija predlaže Naučnom veću Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr. Bojana Milojevića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademskog zvanja doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 2. aprila 2021. godine

Članovi Komisije:

Prof. dr Milan Milisavljević

Prof. dr Vladan Živaljević

Doc. dr Dejan Kostić

Mentor:

Prof. dr Aleksandar Maliković

Komentor:

Prof. dr Ivan Paunović
