

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ**  
**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**  
**НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ**

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

02. 11. 2023	
Орг. јед.	Задност
05	12033

## 1. Одлука Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној 14.09.2023. године, одлуком број IV-03-681/54 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом „**Оксидациони стрес и антиоксидациони статус код деце оболеле од имунске тромбоцитопеничне пурпуре**“ кандидата Раше Медовића, у следећем саставу:

1. **др Предраг Ђурђевић**, редовни професор Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област *Интерна медицина*, председник;
2. **др Милош Кузмановић**, ванредни професор Медицинског факултета, Универзитета у Београду, за ужу научну област *Педијатрија*, члан;
3. **др Иван Срејовић**, ванредни професор Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област *Физиологија*, члан.

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију Раше Медовића и подноси Наставно-научном већу следећи

## 2. Извештај комисије о оцени и одбрани завршене докторске дисертације

### 2.1. Опис докторске дисертације

Докторска дисертација кандидата Раше Медовића под називом „Оксидациони стрес и антиоксидациони статус код деце оболеле од имунске тромбоцитопеничне пурпуре“, урађена је под менторством проф. др Зорана Игрутиновића, редовног професора Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област *Педијатрија*.

У уводном делу и теоретском разматрању, кандидат је на јасан и прецизан начин и цитирајући адекватну литературу изложио релевантне информације које се односе на различите аспекте свих форми идиопатске тромбоцитопенијске пурпуре (ИТП) у дечијем узрасту и досадашње познате информације које се односе на улогу оксидационог стреса и антиоксидационе заштите на патофизиолошки процес настанка болести, као и ефекте редокс баланса на процес лечења и прогнозу болести.

Циљеви и хипотезе истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреним приликом пријаве тезе. Главни циљ овог истраживања био је да се утврди ниво оксидационог стреса и антиоксидационе заштите и да се анализирају клиничка и

лабораторијска обележја различитих форми ИТП у дечијем узрасту. Специфични циљеви подразумевали су испитивање утицаја оксидационог стреса и антиоксидационе заштите на различита клиничка испољавања болести и основне лабораторијске анализе које су рутински део испитивања ИТП код деце, а такође и испитивање утицаја редокс баланса на терапијски одговор пацијената на уобичајно примењене лекове за лечење ове болести.

Материјал и методе рада су прецизно формулисани и подударују се са одобреним приликом пријаве тезе. Истраживање је интервенцијска, проспективна, експериментална, контролисана студија и трајало је 24 месеца. Узорак испитаника чинило је 27 деце са новодијагностикованом ИТП, код којих је евалуација спроведена при постављању дијагнозе и 24h након примене последње дозе интравенских имуноглобулина; 22 деце са перзистентном ИТП, чија болест траје дуже од 3, а краће од 12 месеци и код којих је евалуација вршена пре и после системске терапије кортикостероидима, као и у време евентуалног релапса болести; 29 деце са хроничним обликом, чија болест траје дуже од 12 месеци, код којих је учињен тест кинетике тромбоцита радиоактивним обележивачем, који су лечени доступним методама лечења ИТП у претходном периоду и чија је евалуација вршена при постављању дијагнозе, месец дана након суплементације препаратом аскорбинске киселине у дози 2 g дневно и у случају релапса болести; и 12 здраве деце, као и 12 деце која су раније боловала од ИТП и која су у стабилној комплетној ремисији најмање 12 месеци, који су евалуирани једнократно. Код све деце су анализирани основни анамнестички, клинички и лабораторијски параметри, као и параметри оксидационог стреса и антиоксидационе заштите.

Резултати су показали да су повећан оксидациони стрес и смањена антиоксидациона заштита организма дефинитивно укључени у компликовану патогенезу свих облика ИТП код деце. Најизраженије повећање оксидационог стреса и смањење антиоксидационе заштите примећено је код новодијагностиковане ИТП и у егзацербација код перзистентног и хроничног облика, као и код пацијената са нижим бројем тромбоцита и израженијим степеном крварења код свих облика ИТП. Стандардна терапија ив имуноглобулинима и системским кортикостероидима побољшава редокс равнотежу. Суплементација антиоксидационим средством (препаратом аскорбинске киселине у дози од 2g дневно) се није показала као оправдаана код хроничних ИТП пацијената. По излечењу ИТП редокс равнотежа се враћа у нормалу.

У поглављу „Дискусија“ детаљно су објашњени резултати истраживања, коментарисањем у односу на резултате претходно објављених истраживања.

## **2.2. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области**

Имунска тромбоцитопенична пурпура (ИТП) је најчешћа имунодеструктивна тромбоцитопенија у дечијем узрасту коју карактерише снижен број тромбоцита у крвној слици (ККС) испод  $150 \times 10^9/l$  и повећан ризик за настајање различитих типова крварења. Класификује се на новооткривену форму, која траје до 3 месеца, перзистентну форму од 3 до 12 месеци и хроничну форму, када болест траје дуже од 12 месеци.

Традиционални патофизиолошки концепт настанка ИТП сугерише да антитела IgG класе, највероватније против вирусних антигена, компонената вакцина, токсина инсеката, или у склопу других аутоимуних и инфективних болести, имају повећан афинитет везивања за гликопротеине Ib и комплекс IIb/IIIa на мембрани тромбоцита и чине да се тако обележени тромбоцити агрегирају и појачано разграђују у моноцитно–макрофажном систему слезине и/или јетре или се покреће процес активације компоненти комплемента и последично апоптозе. Такође, аутоантитела се везују и за мегакариоците и могу инхибирати њихову матурацију или довести до њихове деструкције, тако да тромбоцитин не може да испољи своју улогу. Многе студије последњих година су показале да абнормалности Т лимфоцита, дендритичних ћелија, НК ћелија, цитокини (интерлеукини 2 и 17 и интерферон  $\gamma$ ), програмирана ћелијска смрт, оксидациони стрес, инфекција, трудноћа и лекови могу имати значајну улогу у патогенези ИТП.

Оксидациони стрес (ОС) представља поремећену равнотежу између стварања реактивних кисеоничних (*Reactive Oxygen Species*–ROS) и азотних врста и индивидуалне способности организма да се детоксикују ове високо реактивне материје. ОС може да оштети све биолошке молекуле, као што су ДНК, протеини, липиди и слично, чиме се мења њихова физичка или хемијска структура.

Бројне студије су показале везу између оксидативног стреса и аутоимунских болести, пре свега у смислу поремећаја регулације Т и В лимфоцита и повећане продукције аутоантитела. Постоји и одређен број студија који је показао да је ниво оксидационог стреса значајно повишен код пацијената са ИТП и да може корелирати са тежином болести и бројем тромбоцита. Аутоантитела везана за липиде у мембрани тромбоцита могу имати улогу у повећању липидне пероксидације и редукције антиоксидационог капацитета организма (*Antioxydant Defence System*–AOS), који ограничава оштећења настала деловањем ROS. Осим тога, слободни кисеонични радикали могу да узрокују структурна и функционална оштећења тромбоцитне мембране. Имајући у виду наведене чињенице, уклањање кисеоничних радикала може да представља теоријску базу за лечење ИТП.

Клиничке манифестације ИТП су изузетно варијабилне, од асимптоматских облика до витално угрожавајућих крварења. Око 20% пацијената са новооткривеном ИТП су асимптоматски. Није могуће предвидети дужину трајања ремисије, како код новооткривених, тако и код хроничних облика. Око 10-30% деце са ИТП прелази у хронични облик и до сада није могуће дефинисати факторе који могу предвидети који су то пацијенти. Исто тако није могуће предвидети којих 20% пацијената са хроничном ИТП ће имати спонтани опоравак. Због свих ових непознаница, одређивање вредности параметара оксидационог стреса и антиоксидационог капацитета код деце са ИТП евентуално може да допринесе разјашњењу како дијагностичких, тако и терапијских, а можда и прогностичких дилема, тј. могућности предвиђања даљег тока болести.

Имајући у виду наведене чињенице циљ ове студије био је да се утврди утицај оксидационог стреса и антиоксидационе заштите на патофизиологију и исход лечења идиопатске тромбоцитопенијске пурпуре у дечијем узрасту

### **2.3. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области**

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података „Medline“ и „KoBSON“, уз коришћење одговарајућих кључних речи: „*idiopathic thrombocytopenic purpura*“, „*children*“, „*oxidative stress*“, „*antioxidant protection*“, „*redox balance*“ нису пронађене студије сличног дизајна и методолошког приступа. Сходно наведеном, Комисија констатује да докторска дисертација кандидата Раше Медовића под називом „**Оксидациони стрес и антиоксидациони статус код деце оболеле од имунске тромбоцитопеничне пурпуре**“ представља резултат оригиналног научног рада.

### **2.4. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области**

#### **А. Лични подаци**

Раша (Хајриз) Медовић, педијатар, субспецијалиста хематолог, шеф одсека хематологије, одељења хематоонкологије, Педијатријске клинике, Универзитетског клиничког центра у Крагујевцу, асистент на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу.

Рођен је 11.11.1985. године у Крагујевцу, где је завршио основну школу као ђак генерације и средњу медицинску школу са одличним успехом. Диплому доктора медицине на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу стекао је у марту 2011. године, са просечном оценом 9,65. Од августа 2012. године запослен на Педијатријској клиници, Универзитетског клиничког центра Крагујевац. Звање специјалисте педијатрије је стекао јула 2017. године, а звање субспецијалисте хематолога априла 2022. године. Од јуна 2020. године учествује у извођењу наставе на Факултету медицинских наука као асистент на предмету Педијатрија.

Аутор је или коаутор у укупно 55 научно истраживачких радова који су објављени у стручним часописима и зборницима конгреса, како међународног, тако и националног значаја. Од тога је 25 стручно–научних радова публиковано у целини, од чега је у 6 радова први аутор, а у 8 кореспондирајући аутор. Има укупно 13 радова на *SCI* листи. Резултати рада наведени под редним бројем 1 саставни су део докторске дисертације, чиме је кандидат испунио услов за одбрану докторске дисертације.

Рецензент часописа *Serbian Journal for Experimental and Clinical Research*. Члан Етичког одбора Универзитетског клиничког центра Крагујевац од јануара 2021. године. Члан Управе Педијатријске школе, Удружења педијатара Србије од октобра 2022. године.

Тренутно учесник два јуниор пројекта на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, а током 2011. и 2012. године учесник научно–истраживачког пројекта Министарства просвете и науке Републике Србије, као корисник стипендије за најбоље студенте докторских академских студија.

Ожењен, отац два женска детета.

## **Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)**

1. **Medovic R**, Srejovic I, Medovic M, Milosavljevic I, Nikolic M, Stojanovic A, Kuzmanovic M, Djurdjevic P, Bolevich S, Fisenko V, Jakovljevic V, Igrutinovic Z. *Variations of redox balance in different stages of childhood immune thrombocytopenic purpura*. Thromb Haemost. 2023; in print DOI: 10.1055/s-0043-1772683 **M21**

2. **Medovic R**, Medovic M, Igrutinovic Z, Vlahovic A, Kostic G, Ristic G, Vuletic B, Markovic S. *Acute hemorrhagic edema of infancy – is that really a mild, benign disease?* Turk J Pediatr. 2021; 63(1): 141-148. DOI: 10.24953/turkjped.2021.01.017 **M23**

3. **Medović R**, Igrutinović Z, Radojević–Marjanović R, Marković S, Rašković Z, Simović A, Nestorović–Tanasković J, Radovanović M, Vuletić B. *Clinical and laboratory differences between Epstein–Barr and Cytomegalovirus infectious mononucleosis in children*. Srp Arh Celok Lek, 2016; 144(1-2): 56–62. DOI: 10.2298/SARH1602056M **M23**

### **2.5. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему**

Спроведено истраживање у потпуности је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија идентични су са одобреним у пријави тезе. Докторска дисертација кандидата Раше Медовића садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе рада, Материјал и методе рада, Резултати, Дискусија, Закључци, Литература и Скраћенице. Поглавље Литература садржи 124 цитираних библиографских јединица из иностраних и домаћих стручних публикација.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидата Раше Медовића под називом „**Оксидациони стрес и антиоксидациони статус код деце оболеле од имунске тромбоцитопеничне пурпуре**“, по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

### **2.6. Научни резултати докторске дисертације**

- Повећан оксидациони стрес и смањена антиоксидациона заштита организма су дефинитивно укључени у компликовану патогенезу свих облика ИТП код деце
- Најизраженије повећање оксидационог стреса и смањење антиоксидационе заштите примећено је код новодијагностиковане ИТП и у егзацербација код перзистентног и хроничног облика
- Најизраженије повећање оксидационог стреса и смањење антиоксидационе заштите примећено је код пацијената са нижим бројем тромбоцита и израженијим степеном крварења код свих облика ИТП
- Стандардна терапија ив имуноглобулинима у већој мери и системским кортикостероидима у мањој мери побољшава редокс равнотежу
- Деца са новодијагностикованом ИТП која након иницијалног лечења доживе комплетну ремисију имају значајно израженију реакцију, како у повећаном оксидационом, тако и смањеном антиоксидационом статусу у односу на децу чија болест прелази у хронични ток

- Деца са хроничном ИТП имају најмању антиоксидациону заштиту у односу на остале испитиване групе, али се те вредности практично не мењају у фази релапса, што говори у прилог стварања једне нове хомеостазе у редокс равнотежи
- Суплементација антиоксидационим средством (препаратом аскорбинске киселине) се није показала као оправдаана код хроничних ИТП пацијената
- Најизраженије повећање оксидационог стреса и смањење антиоксидационе заштите примећено је код пацијената са мешовитом секвестрацијом тромбоцита у јетри и у слезини код оболелих од хроничне ИТП
- Суплементација Витамином Д се препоручује код свих форми ИТП у дечијем узрасту
- Редокс равнотежа се враћа у нормалу по излечењу ИТП

## 2.7. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Добијени резултати истраживања дају оригиналан допринос разумевању утицаја оксидационог стреса и антиоксидационе заштите на патофизиологију и исход лечења идиопатске тромбоцитопенијске пурпуре у дечијем узрасту.

## 2.8. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часопису индексираном на SCI листи (категиорија M21).

**Medovic R, Srejovic I, Medovic M, Milosavljevic I, Nikolic M, Stojanovic A, Kuzmanovic M, Djurdjevic P, Bolevich S, Fisenko V, Jakovljevic V, Igrutinovic Z. Variations of redox balance in different stages of childhood immune thrombocytopenic purpura. Thromb Haemost. 2023; in print DOI: 10.1055/s-0043-1772683 M21**

## ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидата Раше Медовића под називом „**Оксидациони стрес и антиоксидациони статус код деце оболеле од имунске тромбоцитопеничне пурпуре**“, сматра да је истраживање у оквиру тезе базирано на актуелним сазнањима и валидној методологији и да је адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторска дисертација кандидата Раше Медовића, урађена под менторством проф. др Зорана Игрутиновића, представља оригинални научни допринос разумевању утицаја оксидационог стреса и антиоксидационе заштите на патофизиологију и исход лечења идиопатске тромбоцитопенијске пурпуре у дечијем узрасту.

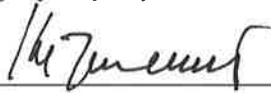
Комисија предлаже предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом „**Оксидациони стрес и антиоксидациони статус код деце оболеле од имунске тромбоцитопеничне пурпуре**“, кандидата Раше Медовића буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

**ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:**

**др Предраг Бурђевић**, редовни професор Факултета медицинских наука,  
Универзитета у Крагујевцу, за ужу научну област *Интерна медицина*, председник



**др Милош Кузмановић**, ванредни професор Медицинског факултета, Универзитета у  
Београду, за ужу научну област *Педијатрија*, члан



**др Иван Срејовић**, ванредни професор Факултета медицинских наука, Универзитета у  
Крагујевцу, за ужу научну област *Физиологија*, члан



У Крагујевцу, 20.10.2023. године