

## **NASTAVNO – NAUČNOM VEĆU STOMATOLOŠKOG FAKULTETA U BEOGRADU**

Predmet:

Izveštaj o oceni završene doktorske  
disertacije dr Aleksandre Popovac

Nastavno-naučno veće Stomatološkog fakulteta, Univerziteta u Beogradu je na IV redovnoj sednici u školskoj 2017/2018. godini, održanoj 27.02.2018. godine, donelo odluku zavedenu pod brojem 3/8 o imenovanju komisije za ocenu i odbranu završene doktorske disertacije mr sci. dr Aleksandre Popovac pod nazivom „**KORELACIJA IZMEĐU DENTALNOG I PROTETSKOG STATUSA, POLIMORFIZMA GENA ZA APOLIPOPROTEIN E I ALCHAJMEROVE BOLESTI**”.

Na osnovu detaljnog pregleda priloženog materijala, komisija u sastavu

- Prof. dr Ljiljana Tihaček-Šojić, predsednik
- Prof. dr Jelena Milašin,
- Prof. dr Biljana Miličić,
- Doc . dr Vesna Medić i
- Prof. dr Elka Stefanova, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu,

podnosi Nastavno-naučnom veću sledeći

### **I z v e š t a j**

Aleksandra Popovac, doktor stomatologije i magistar stomatoloških nauka, rođena je 27.12.1980. godine u Beogradu, gde je završila osnovnu školu i IX beogradsku gimnaziju. Stomatološki fakultet u Beogradu je upisala 1999. godine, a diplomirala aprila 2005.godine sa prosečnom ocenom 9.67. U toku studija dobitnik je više priznanja, nagrada i stipendija, među kojima su nagrada za najboljeg studenta godine, stipendija Kraljevine Norveške, stipendija Ministarstva Nauke. Postdipomske magistarske studije upisuje 2005. Godine, a magistarsku tezu je odbranila marta 2009. godine pod nazivom “Uticaj protetske rehabilitacije na kvalitet života pacijenata starije dobi”. Aktivno učestvuje u sprovođenju nastave na Klinici za stomatološku protetiku od 2006. godine, a od 2010.godine je izabrana u zvanje asistenta za bazične stomatološke nauke. Specijalistički ispit iz oblasti stomatološke protetike je položila u julu 2014. godine. Autor je 9 naučnih radova kategorisanih kao M23, jednog rada M22, 7 M52 i 1 M53. Na internacionalnim skupovima (M34) je prezentovala 22

rada a na skupovima od nacionalnog značaja (M63 i M64) 39 radova. Doktorske studije na Stomatološkom fakultetu je upisala školske 2009/2010. godine. Rad na doktorskoj tezi započela je 2011. Godine, a 2016. godine publikovan je i rad DIFFERENCE IN APOLIPOPROTEIN E GENOTYPE DISTRIBUTION BETWEEN DENTATE AND EDENTULOUS ELDERLY PATIENTS WITH ALZHEIMER DISEASE (GENETIKA, Vol. 48, No.2, 699-706 2016.), kao prikaz jednog dela rezultata istraživanja.

Nastavno-naučno veće Stomatološkog fakulteta, Univerziteta u Beogradu je na redovnoj sednici 26.06.2014 godine usvojilo pozitivan izveštaj stručne komisije za ocenu predloga teme doktorske disertacije zavedenu pod brojem 3/75 i imenovalo prof. dr Ivicu Stančića za mentora, a prof. dr Nebojšu Despotovića za komentora ove doktorske disertacije. Doktorska disertacija dr Aleksandre Popovac je napisana na 104 strane, raspoređene u 7 poglavlja: Uvod, Ciljevi, Materijal i metode, Rezultati, Diskusija, Zaključak i Literatura. Dokumentovana je sa 20 tabela, 23 grafikona i 5 slika.

U **Uvodu** kandidat postavlja problem doktorske disertacije kroz pregled literature. Na početku opisuje prirodu Alchajmerove bolesti (AB), njenu nedovoljno istraženu etiologiju, kliničku sliku, socio-epidemiološki problem koji ona izaziva kao i nedostatak adekvatne terapije. Dalje se kandidat osvrće na problem oralnog zdravlja osoba sa Alchajmerovom bolešću, pre svega nemogućnost adekvatne nege u postojećem sistemu zdravstvene zaštite. Sledeće u postavci problema doktorske teze kandidat opisuje kroz uticaj apolipoproteina E na Alchajmerovu bolest. ApoE kao važan faktor u metabolizmu lipoproteina, enzimskim reakcijama, transport holesterola itd. dokazano ima uticaja u razvoju AB. Postoje tri proteinske izoforme: apoE2, E3 i E4, a postojanje apoE4 značajno povećava rizik za nastanak AB kao i još nekih sistemskih oboljenja poput ateroskleroze. Navodi se da nije utvrđen tačan mehanizam uticaja ovog alela na nastanak AB, a takođe se opisuju neke novije teorije kao što je uticaj apoE4 da formiraju senilne plakove ili njegova povećana proteoliza. Sledeća povezanost od značaja za teorijsku postavku doktorske teze je veza nutritivnog unosa i AB gde kandidat i pored velikog broja navedene literature zaključuje da ne postoje konzistentni zaključci na tu temu, osim eventualno unosa masti nedostatka folata. I kao poslednja važna karika u formiranju ovog istraživanja kandidat opisuje dosadnja istraživanja na temu povezanosti oralnog zdravlja i Alchajmerove bolesti gde iako najveći broj istraživanja dokazuje pozitivnu vezu lošeg oralnog zdravlja i AB, priroda ove povezanosti nije do sada opisana.

Na osnovu navedene teorijske osnove problema, kandidat u sledećem poglavlju iznosi **radnu hipotezu**: *Mali broj prirodnih zuba uz nepostojanje zubnih nadoknada, zajedno sa prisustvom jednog ili dva alela  $\epsilon 4$  su statistički češća pojava kod pacijenata sa Alchajmerovom bolešću.*

**Osnovni cilj** istraživanja je jasno prikazan i glasi:

*Utvrđiti korelacije između dentalnog i protetskog statusa, polimorfizma za apolipoprotein E i Alchajmerove bolesti.*

Na osnovu činjenica prikazanih u Uvodu, definišu se i bliži ciljevi:

1. Utvrđiti učestalost različitih alelnih formi i genotipova za polimorfizam u genu za apolipoprotein E u ispitivanoj grupi pacijenata i u kontrolnoj grupi, i ustanoviti da li postoji asocijacija između pojedinih genotipova i Alchajmerove bolesti.
2. Utvrđiti dentalni i protetski status i razlike u njima, kod pacijenata sa i bez Alchajmerove bolesti;
3. Utvrđiti vezu između dentalnog/protetskog statusa i Alchajmerove bolesti;
4. Utvrđiti nutritivni status i njegove razlike kod pacijenata sa i bez Alchajmerove bolesti;
5. Utvrđiti vezu između nutritivnog statusa i Alchajmerove bolesti;
6. Utvrđiti uticaj nutritivnog statusa na vezu između AB i dentalnog statusa; Ili Utvrđiti da li dentalni/protetski i nutritivni status deluju kao udruženi faktori rizika za nastanak AB;
7. Utvrđiti da li dentalni/protetski status i specifični genotipovi ApoE gena mogu da se smatraju udruženim faktorom rizika/protektivnim faktorom u patogenezi Alchajmerove bolesti.

U poglavlju **Materijal i metode** kandidat navodi sve segmente studijskog dizajna i opisuje metode koje su primenjene u okviru kliničkog i molekularno-genetičkog ispitivanja. Detaljno opisuje kriterijume za odabir pacijenata, analizu DNK kao i analizu dentalnog i nutritivnog statusa. Istraživanje je sprovedeno kao case-control studija u koju su bile uključene dve grupe ispitanika. Studijsku grupu činilo je 116 pacijenata sa dijagnozom AB, koji su uključeni u studiju u Gerontološkom centru Beograd i Klinici za Neurologiju KC Srbije. Kontrolnu grupu činila su 63 ispitanika preko 65 godine bez ijednog oblika demencije. Za potrebe molekularno-genetičkih ispitivanja uzimani su uzorci brisa sa obrazne sluzokože, obostrano, u eksperimentalnoj i u kontrolnoj grupi iz kojih je izolovana DNK. Nakon izolacije DNK molekula primenjivana je PCR/RFLP analiza (lančana reakcija polimeraze i restrikciona analiza) u cilju genotipizacije obe grupe ispitanika za polimorfizam apoE. Statističkom obradom podataka analizirane su razlike u učestalosti alela i genotipova, parametara oralnog zdravlja i nutritivnog statusa između studijske i kontrolne grupe Hi kvadrat testom. Logističkom regresionom analizom izdvajani su prediktori pojave demencije. Korišćen je statistički program SPSS 18.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

U **Rezultatima** se prvo opisuju dobijeni podaci kao što su učestalost pojedinih alela i genotipova, podaci oralnog i nutritivnog statusa dobijeni u obe grupe ispitanika. U nastavku se navedeni parametri porede između grupe ispitanika sa i bez AB, gde se kao najznačajniji rezultati ističe značajno učestaliji genotip E3/E4 kod dementnih ispitanika i značajno manji broj okludirajućih parova zuba kod dementnih ispitanika. Logistička regresiona analiza je potvrdila navedene

parametre kao prediktore za nastanak AB. U upoređivanju nutritivnog statusa među dementnih i nedementnim ispitanicima ističe se veća konzumacija mesa kod dementnih ispitanika a kod povezanosti dentalnog i nutritivnog statusa pokazana je veća povezanost broja okludirajućih parova zuba i konzistencije hrane u dementnoj grupi. U multivarijantnoj regresionoj analizi su se izdvojili kao nezavisne varijable koji su prediktori AB bračni status, konzistencija hrane i konzumacija mesa i voća i povrća.

Kandidat u **Diskusiji** koja je podeljena na diskusiju metoda i diskusiju rezultata, izlaže saznanja i činjenice koje doprinose ukupnom razumevanju postavljenog problema. Tumači dobijene rezultate i poredi ih sa rezultatima drugih, relevantnih studija i daje smernice za dalja istraživanja. Kandidat je u naučnoj literaturi pronašao mali broj radova koji se bave ispitivanjem faktora oralnog zdravlja i polimorfizma apoE kao udruženi predisponirajući faktori u nastanku AB, pa tako rezultati dobijeni u ovoj nedovoljno obrađenoj oblasti disertaciji Aleksandre Popovac daju posebnu težinu. Kao poslednji deo Diskusije kandidat daje preporuke stručnoj javnosti na osnovu dobijenih rezultata, gde se izdvaja preporuka u smislu blagovremene protetske rehabilitacije ljudi starije ali i populacije srednje životne dobi.

**Zaključci** su jasno formulisani i pružaju odgovore na postavljene ciljeve. Radna hipoteza je potvrđena: Mali broj okludirajućih parova zuba uz nepostojanje zubnih nadoknada, zajedno sa prisustvom jednog apoE4 alela su statistički značajno češći kod ispitanika sa Alchajmerovom bolešću. Glavni zaključak kao odgovor na osnovni cilj doktorske disertacije je sledeći: Nedovoljan broj okludirajućih parova zuba uz nepostojanje zubnih nadoknada zajedno sa postojanjem jednog apoE4 alela su udruženi faktori rizika za nastanak Alchajmerove bolesti u sklopu prisustva ostalih postojećih kofaktora.

Literatura je sveobuhvatna i savremena. Sadrži 102 bibliografske jedinice iz domaće i strane relevantne literature.

## Z a k l j u č a k

Doktorska disertacija mr sci dr Aleksandre Popovac predstavlja dobro dokumentovanu eksperimentalnu studiju koja daje doprinos u oblasti proučavanja etiologije nastanka i razvoja Alchajmerove bolesti. Disertacija predstavlja doprinos u rasvetljavanju povezanosti polimorfizama gena za apoE, parametara oralnog zdravlja, nutritivnih parametara i nastanka AB. Poznavanje ovih rezultata može značajno da doprinese u stvaranju novih obrazaca preventivnog delovanja u oblasti kognitivnih poremećaja.

Način na koji je ova kompleksna tema formulisana, njena jedinstvenost ali i dobijeni rezultati, ukazuju na naučnu zrelost kandidata. Postavljeni ciljevi istraživanja su sistematično proučeni primenom adekvatnih naučnih metoda. Rezultati su precizno obrađeni, i logično interpretirani u skladu sa postavljenim ciljevima. Diskusija je detaljna i sveobuhvatna.

Nakon uvida u dostavljeni tekst, komisija je jednoglasno ocenila da doktorska disertacija pod nazivom „**KORELACIJA IZMEĐU DENTALNOG I PROTETSKOG STATUSA, POLIMORFIZMA GENA ZA APOLIPOPROTEIN E I ALCHAJMEROVE BOLESTI**“ mr sci. dr Aleksandre Popovac predstavlja originalno, samostalno i dobro dokumentovano istraživanje. Doktorska disertacija ispunjava sve kriterijume propisane Zakonom o Univerzitetu i statutima Univerziteta i Stomatološkog fakulteta u Beogradu.

Na osnovu iznetog, predlažemo Nastavno-naučnom veću Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati pozitivan izveštaj i odobri kandidatu javnu odbranu.

U Beogradu,

### Članovi Komisije

---

Prof. dr Ljiljana Tihaček Šojić  
Stomatološki fakultet, Beograd, predsednik

---

Prof. dr Jelena Milašin  
Stomatološki fakultet, Beograd

---

Prof. dr Biljana Miličić  
Stomatološki fakultet, Beograd

---

Doc. dr Vesna Medić  
Stomatološki fakultet, Beograd

---

Prof. dr Elka Stefanova  
Medicinski fakultet, Beograd