НАУЧНОМ ВЕЋУ МЕДИЦИНСКОГ ФАКУЛТЕТА

УНИВЕРЗИТЕТА У БЕОГРАДУ

На седници **Научног већа** Медицинског факултета у Београду, одржаној дана 11.09.2026. године, број 11800/12–ЈК, именована је комисија за оцену завршене докторске дисертације под насловом:

„**Значај ултразвучног испитивања лонгитудиналне функције леве коморе у процени систолне срчане функције код деце и адолесцената са хипертрофичном кардиомиопатијом** “

кандидата др Јасне Калањ, запослене у Служби педијатријске и неонаталне интензивне неге Универзитетске дечје клинике у Београду.

Име и презиме ментора	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Милорад Тешић	Доцент	Кардиологија	МФУБ

Комисија за оцену завршене докторске дисертације именована је у саставу:

Име и презиме члана комисије	Звање	Научна област	Установа у којој је запослен
др Милан Ђукић	Професор	Педијатрија	МФУБ
др Војислав Парезановић	Професор	Педијатрија	МФУБ
др Ненад Баришић	Професор	Педијатрија	МФ Нови Сад

На основу анализе приложене докторске дисертације, комисија за оцену завршене докторске дисертације једногласно подноси Научном већу Медицнског факултета следећи

ИЗВЕШТАЈ

А) Приказ садржаја докторске дисертације

Докторска дисертација др Јасне Ч. Калањ под насловом „Значај ултразвучног испитивања лонгитудиналне функције леве коморе у процени систолне срчане функције код деце и адолесцената са хипертрофичном кардиомиопатијом“ написана је на 65 страна, укључујући сажетке на српском и енглеском језику, списак скраћеница, биографију кандидаткиње и пратеће изјаве. Садржај је систематизован у поглавља: **Увод,**

Циљ истраживања, Методологија, Резултати, Дискусија, Закључци и Литература. Приказано је пет табела и шеснаест нумерисаних слика и дијаграма који илуструју методологију и добијене резултате, а списак литературе обухвата 73 библиографске јединице.

У уводном делу је размотрена еволуција разумевања епидемиологије, етиологије и патофизиологије хипертрофичне кардиомиопатије, генетских и фенотипских хетерогености болести, класификације морфолошких облика, метода визуализације миокарда и клиничких показатеља ризика. Посебна пажња посвећена је ограничењима процене систолне функције леве коморе конвенционалним методама и улози савремених ехокардиографских параметара у откривању субклиничке систолне дисфункције, као и различитостима код деце у односу на одрасле.

Циљеви су јасно дефинисани и усмерени на свеобухватну процену ехокардиографских параметара лонгитудиналне систолне функције леве коморе код деце и адолесцената са хипертрофичном кардиомиопатијом, са акцентом на потенцијалну примену у детекцији субклиничке дисфункције. Посебан осврт дат је испитивању улоге ехокардиографских параметара у идентификацији болесника са повећаном вероватноћом настанка значајних нежељених кардиоваскуларних догађаја.

У поглављу Методологија је приказан дизајн студије, са карактеристикама испитиване популације, критеријумима укључивања и искључивања испитаника, протоколима трансторакалне ехокардиографије и магнетне резонанце срца, праћењем клиничких исхода и примењеним статистичким методама. Детаљно је описана ехокардиографска процена лонгитудиналне систолне функције леве коморе конвенционалним параметрима (систолна екскурзија митралног анулуса (MAPSE), систолна брзина анулуса методом ткивног доплера (s′), индекс померања митралног анулуса (MADI)) и мерењем глобалног лонгитудиналног *strain-a* (GLS) методом *speckle-tracking* ехокардиографије.

У поглављу Резултати приказане су демографске и клиничке карактеристике испитиване популације, као и ехокардиографски и налази магнетне резонанце срца. Анализирана је повезаност ехокардиографских параметара са показатељима хипертрофије и фиброзе добијених магнетном резонанцом срца, као и ехокардиографски параметари код болесника са и без значајних нежељених кардиоваскуларних догађаја са посебним

осврtом на дискриминативну способност GLS и MADI, евалуацијом резултата корелационе, ROC и Каплан–Мајерове анализе.

У Дискусији су резултати упоређени са релевантном стручном литературом, посебно патофизиолошки механизми повезаности хипертрофије, миокардне фиброзе и поремећаја лонгитудиналне систолне функције леве коморе. Размотрен је значај испитиваних ехокардиографских параметара у препознавању субклиничке дисфункције миокарда, клиничком праћењу, праћењу ефикасности терапије и процени ризика од значајних нежељених кардиоваскуларних догађаја код педијатријских болесника са хипертрофичном кардиомиопатијом. Дат је критички осврт на методолошка ограничења истраживања и потребу за потврђивањем добијених налаза у већим проспективним студијама.

Закључци су јасно формулисани, засновани на резултатима спроведеног истраживања и усклађени са постављеним циљевима докторске дисертације.

Литературу чине 73 библиографске јединице, а обухвата релевантне научне публикације, савремене клиничке смернице и истраживања која представљају теоријску и научну основу за спроведено испитивање.

Б) Провера оригиналности докторске дисертације

На основу Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду и налаза у извештају из програма iThenticate којим је извршена провера оригиналности докторске дисертације **„Значај ултразвучног испитивања лонгитудиналне функције леве коморе у процени систолне срчане функције код деце и адолесцената са хипертрофичном кардиомиопатијом“**, аутора **Јасне Калањ**, констатујемо да утврђено подударање текста износи **9%**. Овај степен подударности последица је цитата, личних имена, библиографских података о коришћеној литератури, тзв. општих места и података, као и претходно публикованих резултата докторандових истраживања, који су проистекли из његове дисертације што је у складу са чланом 9. Правилника.

На основу свега изнетог, а у складу са чланом 8. став 2. Правилника о поступку провере оригиналности докторских дисертација које се бране на Универзитету у Београду,

изјављујемо да извештај указује на оригиналност докторске дисертације, те се прописани поступак припреме за њену одбрану може наставити.

Ц) Кратак опис постигнутих резултата

Спроведеним истраживањем кандидаткиња је испитала значај савремених ехокардиографских показатеља лонгитудиналне систолне функције леве коморе код деце и адолесцената са хипертрофичном кардиомиопатијом и очуваном ејекционом фракцијом, са посебним освртом на њихову повезаност са показатељима хипертрофије и фиброзе миокарда утврђеним магнетном резонанцом срца и са појавом значајних нежељених кардиоваскуларних догађаја (MACE).

Иако је код свих испитаника глобална систолна функција леве коморе, процењена ејекционом фракцијом, била очувана, анализом лонгитудиналне механике миокарда утврђена су значајна функционална одступања. Снижене вредности конвенционалних ехокардиографских параметара забележене су код највећег броја, а снижене вредности GLS код свих испитаника. Међу ехокардиографским показатељима најизраженија негативна корелација забележена је између GLS и MADI, што указује на подударност ових параметара у процени нарушене лонгитудиналне механике миокарда.

Корелациона анализа показала је значајну повезаност ехокардиографских показатеља лонгитудиналне функције са параметрима магнетне резонанце срца, при чему MADI и GLS пре рефлектују рану субклиничку дисфункцију повезану са укупним ремоделовањем, а локална септална хипертрофија директније утиче на кретање митралног анулуса. Присуство и већи степен фиброзе били су повезани са израженијим поремећајем GLS и смањењем MADI, што указује на могућу повезаност лонгитудиналне деформације миокарда са структурним променама које се детектују магнетном резонанцом срца и када је глобална ејекциона фракција очувана.

Током клиничког праћења у подгрупи са MACE утврђене су ниже вредности MADI, као и мање негативне, односно, неповољније вредности GLS леве коморе. Каплан–Мајеровом анализом показано је да су болесници са мање негативним вредностима GLS имали краће преживљавање без MACE. С обзиром на ограничен број испитаника и догађаја, ови резултати имају превасходно експлораторни карактер и не могу се сматрати потврдом независне прогностичке вредности појединачних параметара.

Добијени резултати указују да ехокардиографска процена лонгитудиналне систолне функције пружа додатне функционалне информације у односу на конвенционално одређивање ејекционе фракције код деце и адолесцената са хипертрофичном кардиомиопатијом. Показана је повезаност ових параметара хипертрофијом и присуством, односно степеном миокардне фиброзе, као и са неповољним клиничким исходима у испитиваној кохорти. Налази представљају основу за даља истраживања њихове потенцијалне примене у препознавању субклиничке дисфункције и прецизнијем праћењу деце са хипертрофичном кардиомиопатијом, уз неопходну проверу добијених резултата у већим, независним педијатријским кохортама.

Д) Упоредна анализа докторске дисертације са резултатима из литературе

Хипертрофична кардиомиопатија у дечјем и адолесцентном узрасту представља клинички и фенотипски хетерогено обољење, код којег очувана ејекциона фракција леве коморе не искључује постојање раног оштећења миокардне функције. Савремена истраживања све већу пажњу усмеравају на анализу лонгитудиналне механике миокарда и њену повезаност са морфолошким и ткивним променама утврђеним магнетном резонанцом срца. У том контексту, докторска дисертација др Јасне Ч. Калањ разматра клинички релевантно питање да ли ехокардиографски параметри лонгитудиналне систолне функције могу пружити функционалне информације које допуњују конвенционалну ехокардиографску процену.

Резултати дисертације, који показују смањене вредности GLS код свих испитаника, а поремећаје осталих ехокардиографских параметара код значајног дела оболелих у складу су са претходно објављеним налазима о субклиничком оштећењу лонгитудиналне функције код хипертрофичне кардиомиопатије. При поређењу са литературом посебно је размотрена чињеница да вредности MAPSE и s′ у педијатријској популацији зависе од узраста, због чега је њихова интерпретација заснована на одговарајућим z-скоровима. У анализи добијених резултата за GLS истакнуто је да варијабилност која потиче од ултразвучне платформе, софтвера, квалитета снимка и услова оптерећења ограничава директно поређење апсолутних вредности из различитих студија.

Посебан научни допринос представља анализа MADI, у дисертацији су резултати упоређени са оригиналним истраживањем Robertson-a и сарадника. С обзиром на оскудност података о његовој примени, ауторка истиче да налаз снижених вредности

MADI код готово свих испитаника представља допуну постојећих сазнања, а не доказ његове независне прогностичке вредности. Истовремено је правилно наглашено да потенцијална већа осетљивост овог индекса у односу на MAPSE и s′ није коначно доказана и да захтева потврду у већим, независним педијатријским кохортама.

Поређење резултата магнетне резонанце срца са доступном литературом показује да су налази сагласни са делом ранијих истраживања која описују повезаност степена хипертрофије и опсега фиброзе. Међутим, у дисертацији су анализиране и студије са другачијим резултатима, што указује на то да степен хипертрофије и дистрибуција LGE код деце са хипертрофичном кардиомиопатијом имају изражену варијабилност. Размотрени су различити обрасци миокардне фиброзе, сложен и променљив однос између хипертрофије и фиброзе, зависан од генетског супстрата, стадијума болести и регионалне расподеле промена, што подржава хипотезу да хипертрофија и фиброзно ремоделовање не напредују истоветном динамиком. Налаз повезаности GLS са присуством и степеном миокардне фиброзе подудара се са претходним истраживањима и упућује на интеракцију поремећене миокардне деформације и структурног ремоделовања. У дискусији је одмерено размотрена могућност да GLS одражава функционалне последице промена које се не исказују снижењем ејекционе фракције, али се не изједначава са директном проценом фиброзе магнетном резонанцом срца. На тај начин резултати допуњују постојећа сазнања о комплементарности ехокардиографских и CMR параметара.

У погледу клиничких исхода, утврђена повезаност неповољнијих вредности GLS и MADI са појавом значајних нежељених кардиоваскуларних догађаја у складу је са претходним публикацијама. Упоредна анализа је, међутим, узела у обзир разлике између студија у погледу узраста и броја испитаника, трајања праћења, дефиниције композитног исхода и примењених граничних вредности GLS. Стога резултати ROC и Каплан–Мајерове анализе представљају експлораторне налазе и не омогућавају самостално утврђивање независне прогностичке вредности.

Комисија у вредновању резултата има у виду методолошка ограничења која су критички наведена у самој дисертацији: једноцентрични дизајн, мали број испитаника и исхода, непотпуна генетска верификација, изостанак контролне групе, процена померања искључиво латералног митралног анулуса, семиквантитативно градирање фиброзе и недоступност формалне процене међуиспитивачке варијабилности. Резултати

корелационих и дискриминативних анализа доприносе постављању клинички релевантних хипотеза које захтевају потврду у већим независним кохортама. Истовремено, као значајне предности издвајају се проспективни приступ, примена истог ехокардиографског система и софтвера, као и комбинована ехокардиографска и CMR процена код свих укључених испитаника.

Свеукупно посматрано, резултати докторске дисертације су у значајној мери сагласни са доступним научним сазнањима, док истовремено проширују ограничену базу података о процени лонгитудиналне систолне функције код деце и адолесцената са хипертрофичном кардиомиопатијом, нарочито у погледу примене MADI.

Е) Објављени радови који чине део докторске дисертације

1. *„Significance of the Echocardiographic Assessment of Longitudinal Left Ventricular Systolic Function in Children and Adolescents with Hypertrophic Cardiomyopathy“* објављен 22. јуна 2026., у часопису *Journal of Clinical Medicine (Basel)* (2026, 15, 4911), дои број:10.3390/jcm15134911, чији су аутори/коаутори **Јасна Калањ,** Ида Јовановић, Милан Ћукић, Војислав Парезановић, Игор Стефановић, Маја Бијелић, Андрија Павловић, Нађа Чукановић, Лука Зековић, Ивана Јовановић, Милорад Тешић. М21, ИФ: 3.3.

Ф) Одлуке Етичке комисије Факултета и остале неопходне етичке одлуке

Истраживање за докторску дисертацију др Јасне Калањ је спроведено уз сагласност Етичког Комитета Медицинског факултета Универзитета у Београду од дана 25. априла 2016. године под бројем: 29/IV-18 и Етичког одбора здравствене установе, Универзитетске дечје клинике дана 12. маја 2026. године, под бројем 16/127.

Г) Закључак (образложење научног доприноса)

Докторска дисертација **др Јасне Ч. Калањ** под насловом **„Значај ултразвучног испитивања лонгитудиналне функције леве коморе у процени систолне срчане функције код деце и адолесцената са хипертрофичном кардиомиопатијом“** обрађује клинички значајну и недовољно истражену област педијатријске кардиологије. Посебна вредност рада огледа се у комбиновању показатеља лонгитудиналне функције леве коморе добијених ехокардиографијом са морфолошким и ткивним карактеристикама

миокарда утврђеним CMR прегледом, ови резултати проширују сазнања о односу структурног ремоделовања миокарда и раног функционалног оштећења код хипертрофичне кардиомиопатије у деце и адолесцената.

Истраживање је показало да је код деце и адолесцената са хипертрофичном кардиомиопатијом и очуваном ејекционом фракцијом могуће уочити поремећаје лонгитудиналне систолне функције и да су поједини ехокардиографски параметри значајно повезани са маркерима хипертрофије, миокардном фиброзом и појавом композитног клиничког исхода MACE. Укључивање индекса MADI и његово упоредно разматрање са GLS, MAPSE и s′ представља методолошки занимљив сегмент рада, имајући у виду ограничен број претходних истраживања овог индекса и указује на могућност да овај релативно једноставан ехокардиографски показатељ допуни функционалну процену леве коморе.

Научни допринос дисертације превасходно је у интегрисаној процени функционалних и структурних показатеља хипертрофичне кардиомиопатије у добро дефинисаној педијатријској кохорти и идентификовању асоцијација које могу послужити као основа за даља испитивања. Клиничка релевантност истраживања додатно је поткрепљена налазом да су код болесника са значајним нежељеним кардиоваскуларним догађајима вредности GLS и MADI биле неповољније у поређењу са болесницима без ових догађаја. Ови налази не омогућавају самосталну клиничку валидацију граничних вредности нити утврђивање независних предиктора, што је у дисертацији јасно признато услед малог броја испитаника и нежељених догађаја. Њихов значај је превасходно у идентификовању перспективних праваца за будућа истраживања стратификације ризика.

Предности истраживања су проспективни приступ, јасно дефинисани критеријуми за укључивање испитаника, стандардизована ехокардиографска процена и комплементарна анализа налаза магнетне резонанце срца. Ова докторска дисертација је конципирана и изведена у складу са основним принципима научноистраживачког рада. Постављени циљеви су јасно формулисани, примењене методе су адекватне истраживачком питању, резултати су систематично приказани и упоређени са доступном научном литературом, а закључци формулисани уз примерен критички осврт на ограничења студије. Резултати приказани у докторској дисертацији верификовани су објављивањем у међународном научном часопису *Journal of Clinical Medicine*, што додатно потврђује њихову значајност и аутентичност. Научни допринос огледа се у допуњавању постојећих сазнања о раној

систолној дисфункцији миокарда, њеној повезаности са хипертрофијом и фиброзом и потенцијалној улози доступних ехокардиографских показатеља лонгитудиналне функције у клиничком праћењу деце и адолесцената са хипертрофичном кардиомиопатијом.

Комисија оцењује да дисертација представља оригиналан и самосталан научни рад, као и релевантан научноистраживачки допринос разумевању супклиничке дисфункције миокарда у педијатријској хипертрофичној кардиомиопатији, који испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Медицинског факултета Универзитета у Београду. На основу наведеног, Комисија предлаже Научном већу Медицинског факултета Универзитета у Београду да прихвати Извештај о оцени завршене докторске дисертације и одобри њену јавну одбрану ради стицања академског назива **доктор медицинских наука**.

У Београду, 9.11.2026.

Чланови Комисије:

Проф. др Милан Ђукић

_____

Проф. др Војислав Парезановић

_____

Проф. др Ненад Баришић

_____

Ментор:

Доц. др Милорад Тешић

_____