METABOLIZAM KOSTI U ZAVRŠNOJ FAZI HRONIČNE BUBREŽNE INSUFICIJENCIJE

BONE METABOLISM IN TERMINAL STAGE OF CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY

Nela Rašeta, Milenko Kulauzov*,
Sanja Avram-Šolaja†, Biljana Jakovljević‡

Sažetak. U radu je ispitivan metabolizam kosti kod 92 bolesnika na hroničnoj hemodijalizi. Bolesnici su podijeljeni na osnovu vrijednosti iPTH u tri grupe. U prvoj grupi je bilo 47 bolesnika sa vrijednostima iPTH manjim od 65 pg/mL, u drugoj 26 sa vrijednostima iPTH od 65 do 200 pg/mL, a u trećoj 19 sa vrijednostima iPTH većim od 200 pg/mL.

Utvrdene su značajno veće vrijednosti N-MID osteokalcina i alkalne fosfataze u trećoj grupi u odnosu na prvu i drugu. Značajna je bila razlika vrijednosti β -CrossLaps između grupa. Ukupni i jonizovani kalcijum su bili značajno veći u prvoj grupi u odnosu na drugu i treću, a nije utvrđena značajna razlika vrijednosti fosfata i CaxP između ispitivanih grupa.

Paratireoidni hormon je dobar pokazatelj metabolizma kosti pri njegovim znatno povišenim i nižim vrijednostima. U procjeni koštanog metabolizma mogu pomoći biohemijski pokazatelji metabolizma kosti. Usporen metabolizam kosti je dominantan u odnosu na hiperparatireoidizam.

Ključne riječi: Metabolizam kosti, Hronična hemodijaliza

Uvod

Kod bolesnika sa hroničnom bolešću bubrega duboko je poremećena ravnoteža kalcijuma i fosfora, a ovaj poremećaj i posljedične kompenzatorne promjene utiču na metabolizam kosti. U završnoj fazi hronične bubrežne insuficijencije poremećana je pojava, distribucija i trajanje ciklusa remodeliranja kosti [1].

Renalna osteodistrofija je višefaktorski poremećaj remodeliranja kosti i obuhvata sve tipove metaboličke bolesti kosti koji se javljaju u hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji. To su: a) bolest kosti sa ubrzanim metabolizmom koja se histomorfološki ispoljava kao *osteitis fibrosa* (*osteitis fibrosa cystica*), a povezana je sa znatno povišenim vrijednostima paratireoidnog hormona

(PTH); b) bolesti kosti sa usporenim metabolizmom (osteomalacija i adinamična bolest kosti) sa ili bez intoksikacije aluminijumom, javljaju se pri nižim ili relativno nižim vrijednostima PTH; c) mješovita bolest kosti koju karakterišu znaci hiperparatireoidne koštane bolesti i osteomalacije.

Sekundarni hiperparatireoidizam je najvažniji faktor koji dovodi do koštane bolesti sa ubrzanim metabolizmom kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom, a javlja se zbog retencije fosfata, smanjene sinteze kalcitriola, hipokalcemije, skeletne rezistencije na PTH i smanjenog metaboličkog klirensa PTH insuficijentnim bubrežima [2]. Hronična acidoza indirektno doprinosi razvoju hiperparatireoidizma i dovodi do skeletne demineralizacije povećavajući aktivnost osteoklasta, a smanjujući aktivnost osteoblasta [3].

Intoksikacija aluminijumom i amiloidoza kosti nastala taloženjem polimerizovanog β 2-mikroglobulina nakon dugogodišnje hemodijalize dovode do bolesti kosti sa usporenim metabolizmom [4-6]. Za nastanak adinamične bolesti kosti bez opterećenja aluminijumom vezuje se agresivna terapija kalcitriolom, opterećenje kalcijumom iz dijalizata i kalcijumovih vezivača fosfata, totalna paratireidektomija, dajabetes melitus i starija životna dob [7-12].

Nove strategije u tretiranju renalne osteodistrofije razvijene zadnjih decenija dovele su do smanjenja frekventnosti i težine lezija vezanih za hiperparatireoidizam, ali se učestalost bolesti kosti usporenog metabolizma znatno povećala [13-15].

Paratireoidni hormon je glavni regulator koštanog i mineralnog metabolizma, te je njegovo mjerenje glavna potpora u procjeni koštanog metabolizma kod bolesnika na hroničnoj dijalizi. Iako u procjeni stanja koštanog metabolizma mogu doprinijeti i drugi biohemijski pokazatelji metabolizma kosti, jedino serumske vrijednosti PTH imaju značajnu prediktivnu ulogu u diferenciranju metaboličke bolesti kosti kod bolesnika u završnoj fazi hronične bubrežne insuficijencije [1,13,16-21].

Cilj istraživanja je bio da se kod bolesnika na hroničnoj hemodijalizi ispita i analizira određen broj biohemijskih regulatora i pokazatelja metabolizma kosti i na osnovu dobijenih rezultata procjeni metabolizam kosti i mogući oblik renalne osteodistrofije.

Ispitanici i metode

Ispitivanjem su obuhvaćena 92 bolesnika u završnoj fazi hronične bubrežne insuficijencije koji su bili na hemodijalizi u Internacionalnom dijaliza centru Banja Luka. Od ukupnog broja ispitanika 40 je bilo žena i 52 muškarca, starosti od 27 do 66 godina (prosječna starost 51 godina), koji su na hemodijalizi bili od 6 mjeseci do 18 godina. Svi bolesnici su hemodijalizirani 3 puta sedmično na aparatima Fresenius 4008 B i S sa dijaliznom tečnošću stalne koncentracije Ca^{++} 1,75 mmol/L.

U uzorcima krvi uzetim prije hemodijalize određivan je iPTH, N-MID osteokalcin, β -CrossLaps, alkalna fosfataza, ukupni i jonizovani kalcijum, fosfat i izračunat je CaxP. Koncentracija iPTH, N-MID osteokalcina i β -CrossLaps u serumu je određivana elektrohemioluminescentnom imuno-

hemijskom metodom (sendvič princip) sa dva obilježena antitijela na automatskom aparatu Roche Elecsys 1010. Aktivnost ukupne alkalne fosfataze i serumske koncentracije ukupnog kalcijuma i fosfata su određivane spektrofotometrijski na automatskom analizatoru Abbott Alcyon, a koncentracija jonizovanog kalcijuma arterijske krvi je određena potenciometrijskom metodom na aparatu Fresenius Ionometer. Referentni raspon za iPTH je 10 do 65 pg/mL, N-MID osteokalcin 11 do 43 ng/mL, β -CrossLaps 0,01 do 5,94 ng/mL, alkalna fosfataza 42 do 141 U/L, ukupni kalcijum 2,20 do 2,60 mmol/L, jonizovani kalcijum 1,05 do 1,35 mmol/L i fosfat 0,87 do 1,45 mmol/L.

Imajući u vidu rezultate kliničkih istraživanja, koja su poredila nalaz biopsije kosti sa vrijednostima iPTH, pretpostavljeno je da uravnotežen metabolizam kosti imaju oni bolesnici na hroničnoj hemodijalizi kod kojih su vrijednosti iPTH 1 do 3 puta veće u odnosu na gornju granicu referentnih vrijednosti (65 do 200 pg/mL, a da bolesnici sa vrijednostima iPTH ispod 65 pg/mL imaju, vjerovatno, usporen metabolizam kosti i da bolesnici sa vrijednostima iPTH većim od 200 pg/mL imaju vjerovatno ubrzan metabolizam kosti. Ispitivani bolesnici su podijeljeni u tri grupe prema vrijednostima iPTH. Prvu grupu činilo je 47 bolesnika sa vrijednostima iPTH nižim od 65 pg/mL (4,75 do 63,66 pg/mL), 19 žena i 28 muškaraca (prosječna starost 51 godina) koji su na hemodijalizi bili 6 mjeseci do 14 godina. U drugoj grupi je bilo 26 bolesnika koji imaju vrijednosti iPTH 65 do 200 pg/mL (66,28 do 166,40 pg/mL), 13 žena i 13 muškaraca, prosječne starosti 52 godine koji su na hemodijalizi bili 1 do 15 godina. Treću grupu činilo je 19 bolesnika sa vrijednostima iPTH većim od 200 pg/mL (314,30 do 3.313 pg/mL), 8 žena i 11 muškaraca, prosječne starosti od 49 godina koji su na hemodijalizi bili 1 do 18 godina.

U cilju procjene metabolizma kosti kod bolesnika na hroničnoj hemodijalizi testirana je značajnost razlike aritmetičkih sredina ispitivanih parametara između posmatranih grupa parametarskim t-testom (gdje razlika varijansi nije statistički značajna) i neparametarskim Mann Withney testom (gdje je ustanovljena razlika varijansi statistički značajna). Testiranje značajnosti razlike varijansi između posmatranih grupa za svaki parametar rađeno je F-testom.

Rezultati i diskusija

Slike 1 do 7 prikazuju deskriptivne mjere vrijednosti ispitivanih parametara, aritmetička sredina, standardna devijacija, minimalna, maksimalna vrijednost., a rezultati testiranja značaja razlike aritmetičkih sredina ispitivanih parametara između posmatranih grupa su u tabelama 1 do 7, gdje je sa * označena statistički značajna razlika ($p < 0,05$) aritmetičkih sredina, a statistički visoko značajna razlika ($p < 0,01$) sa **.

Prosječna vrijednost N-MID osteokalcina je povećana u sve tri gupe (slika 1), što je posljedica nemogućnosti njegovog metaboličkog klirensa insuficijentnim bubrezima. Više vrijednosti osteokalcina pri različitim vrijednostima iPTH (od sniženih do izrazito povišenih vrijednosti iPTH) nalaze i drugi autori [22-24]. U trećoj grupi je vrijednost N-MID osteokalcina statistički visoko značajno viša ($p < 0,01$) u odnosu na prvu i drugu grupu (tabela 1).

Slika 1. Vrijednosti N-MID osteokalcina po grupama ($\bar{X}$, SD, min., max.)

Slika 2. Vrijednosti alkalne fosfataze (AP) po grupama ($\bar{X}$, SD, min., max.)

Tabela 1. Rezultati testiranja razlike aritmetičkih sredina vrijednosti N-MID osteokalcina između posmatranih grupa

Razlika između grupa	F	p	t	p	Zaključak
I : II	4,728	0,033	U = 461,0 z = 1,729	0,084	$p > 0,05$
I : III	8,979	0,004	U = 86,0 z = 5,110	0,000	$p < 0,01^{**}$
II : III	2,294	0,137	4,313	0,000	$p < 0,01^{**}$

Tabela 2. Rezultati testiranja razlike aritmetičkih sredina vrijednosti alkalne fosfataze između posmatranih grupa

Razlika između grupa	F	p	t	p	Zaključak
I : II	4,044	0,048	U = 562,0 z = 0,565	0,572	$p > 0,05$
I : III	7,543	0,008	U = 165,0 z = 3,988	0,000	$p < 0,01^{**}$
II : III	0,138	0,712	2,467	0,018	$p < 0,05^{*}$

S obzirom da ukupna alkalna fosfataza obuhvata izoenzim koštanu alkalnu fosfatazu koju proizvode osteoblasti i izoenzime iz jetre i drugih tkiva, određivanje aktivnosti alkalne fosfataze može pomoći u procjeni stepena formiranja kosti ukoliko je isključena bolest jetre.

Radi procjene stepena razgradnje kosti pri različitim vrijednostima iPTH izmjerene su vrijednosti β -CrossLaps u serumu hemodijaliziranih bolesnika (slika 3). Postoji statistički visoko značajna razlika ($p < 0,01$) vrijednosti β -CrossLaps između grupa, odnosno u trećoj grupi je statistički visoko značajno viši u odnosu na prvu i drugu grupu i statistički je visoko značajno niži u prvoj grupi u odnosu na drugu grupu (tabela 3).

Slika 3. Vrijednosti β -CrossLaps po grupama ($\bar{X}$, SD, min., max.)

Tabela 3. Rezultati testiranja razlike aritmetičkih sredina vrijednosti β -CrossLaps između posmatranih grupa

Razlika između grupa	F	p	t	p	Zaključak
I : II	0,095	0,758	3,899	0,000	$p < 0,01^{**}$
I : III	31,89	0,000	$U = 61,0$ $z = 5,460$	0,000	$p < 0,01^{**}$
II : III	25,27	0,000	$U = 81,0$ $z = 3,815$	0,000	$p < 0,01^{**}$

Wagner nalazi značajno više vrijednosti β -CrossLaps kod uremičnih bolesnika sa vrijednostima iPTH većim od 300 pg/mL u odnosu na one sa vrijednostima iPTH manjim od 100 pg/ml [26]. β -CrossLaps je razgradni proizvod kolagena tip I, C-terminalni telopeptid koji sadrži β aspartil i

smatra se da nastaje razgradnjom kolagena stare kosti, te da je specifičan za kost. Ovde izneti rezultati pokazuju da je β -CrossLaps osjetljiv i specifičan pokazatelj resorpcije kosti kod bolesnika na hroničnoj hemodijalizi, koji može doprinijeti procjeni metabolizma kosti prevashodno ukoliko vrijednosti iPTH nisu znatno visoke ili niske, te kod pojačane resorpcije kosti nezavisne od PTH.

Ispitivanjem neorganskog matriksa kosti utvrđeno je da su prosječne vrijednosti ukupnog i jonizovanog kalcijuma, iako u referentnom rasponu (slike 4 i 5), više u prvoj grupi u odnosu na drugu i treću grupu, odnosno da je ukupni kalcijum statistički visoko značajno viši ($p < 0,01$) u prvoj u odnosu na drugu i treću grupu i da je jonizovani kalcijum u prvoj grupi statistički značajno viši ($p < 0,05$) u odnosu na drugu grupu i statistički visoko značajno viši ($p < 0,01$) u odnosu na treću grupu (tabele 4 i 5).

Slika 4. Vrijednosti ukupnog Ca po grupama ($\bar{X}$, SD, min., max.)

Tabela 4. Rezultati testiranja razlike aritmetičkih sredina vrijednosti ukupnog Ca između posmatranih grupa

Razlika između grupa	F	p	t	p	Zaključak
I : II	0,063	0,803	2,732	0,008	$p < 0,01^{**}$
I : III	0,216	0,644	2,923	0,005	$p < 0,01^{**}$
II : III	0,307	0,582	0,384	0,703	$p > 0,05$

Fletcher ne nalazi značajnu razliku ukupnog kalcijuma između bolesnika sa normalanim

bioptičkim nalazom kosti i bolesnika koji imaju različite tipove renalne osteodistrofije [25]. Relativno viša vrijednost ukupnog i jonizovanog kalcijuma kod bolesnika sa nižim i relativno nižim vrijednostima iPTH ukazuje na smanjenu sposobnost ugrađivanja kalcijuma u koštani matriks kod ovih bolesnika zbog nižeg stepena formiranja kosti (PTH je najvažniji faktor formiranja kosti, jer dovodi do povećavanja osteoblastnog pula).

Iako je hiperfosfatemija jedan od najvažnijih faktora u razvoju sekundarnog hiperparatireoidizma kod bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom nema statistički značajne razlike ($p>0,05$), vrijednosti fosfata između grupa (slika 6 i tabela 6) što je u saglasnosti sa nalazima drugih autora [2,25].

Slika 5. Vrijednosti Ca^{++} po grupama ($\bar{X}$, SD, min., max.)

Tabela 5. Rezultati testiranja razlike aritmetičkih sredina vrijednosti Ca^{++} između posmatranih grupa

Razlika između grupa	F	p	t	p	Zaključak
I : II	1,974	0,164	2,078	0,041	$p<0,05^*$
I : III	3,333	0,073	2,854	0,006	$p<0,01^{**}$
II : III	0,492	0,487	1,119	0,270	$p>0,05$

Nema statistički značajne razlike ($p>0,05$) prosječnog $Ca \times P$ između grupa i on ne prelazi $5 \text{ mmol}^2/\text{L}^2$ u posmatranim grupama (slika 7 i tabela 7). Kod ovih bolesnika nije povećana sklonost ka nastanku ekstraskeltnih kalcifikacija, jer 51% ispitivanih bolesnika (prva grupa) ima niže

ili relativno niže vrijednosti iPTH i relativno više vrijednosti ukupnog i jonizovanog kalcijuma, te je kod njih zbog smanjene puferske sposobnosti kosti za kalcijum, povećan rizik za nastanak ekstraskeltnih kalcifikacija [1,2,27].

Slika 6. Vrijednosti P po grupama ($\bar{X}$, SD, min., max.)

Tabela 6. Rezultati testiranja razlike aritmetičkih sredina vrijednosti P između posmatranih grupa

Razlika između grupa	F	p	t	p	Zaključak
I : II	0,014	0,906	0,815	0,418	$p>0,05$
I : III	0,047	0,829	0,179	0,859	$p>0,05$
II : III	0,003	0,955	0,765	0,449	$p>0,05$

Slika 7. Vrijednosti $Ca \times P$ po grupama ($\bar{X}$, SD, min., max.)

Tabela 7. Rezultati testiranja razlike aritmetičkih sredina vrijednosti Ca x P između posmatranih grupa

Razlika između grupa	F	p	t	p	Zaključak
I : II	0,039	0,84 3	1,892	0,063	p>0,05
I : III	0,019	0,89 0	0,932	0,355	p>0,05
II : III	0,060	0,80 8	0,686	0,497	p>0,05

Zaključak

Paratireoidni hormon je dobar pokazatelj metabolizma kosti kod besnika u završnoj fazi hronične bubrežne insuficijencije pri znatno povišenim i nižim vrijednostima.

Unijereni hiperparatireoidizam i relativni hipoparatireoidizam sa znatno povišenim i relativno nižim vrijednostima β -CrossLaps, N-MID osteokalcina i alkalne fosfataze može ukazati na ubrzanje ili usporavanje metabolizma kosti.

Usporen koštani metabolizam je dominantan u odnosu na hiperparatireoidizam.

Više vrijednosti ukupnog i jonizovanog kalcijuma, kod bolesnika sa usporenim metabolizmom kosti, ukazuju na smanjenu sposobnost kosti za puferisanje kalcijuma.

Literatura

- Herz G. Regulation of bone remodeling: Impact of novel therapies. Seminar in Dialysis. 2001; 14: 55-60.
- Locatelli F, Cannata-Andia J, Drueke TB, Horl WH, Fouque D, Heimbürger O, et al. Management of disturbances of calcium and phosphate metabolism in chronic renal insufficiency, with emphasis on control of hyperphosphatemia. Nephrol Dial Transplant. 2002; 17: 723-31.
- Kreiger NS, Sessler NE, Bushinsky DA. Acidosis inhibits osteoblastic and stimulates osteoclastic activity in vitro. Am J Physiol. 1992; 262: 442-7.
- Jehle PM, Jehle DR, Mohan S, Keller F. Renal osteodystrophy: New insights in pathophysiology and treatment modalities with special emphasis on the insulin-like growth factor system. Nephron. 1998; 79: 249-64.
- Gal-Moscovici A, Propovtzer M. Parathyroid hormone-independent osteoclastic resorptive bone disease: a new variant of adynamic bone disease in hemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2002; 17: 620-4.
- Mena C, Turbov JM, Marshall C, Sprague SM. Mechanism of β 2-microglobulin on osteoclast formation. J Am Soc Nephrol. 2001; 12: A3892.
- Colburn JW. Mineral metabolism and renal bone disease: effect of CAPD versus hemodialysis. Kidney Int. 1993; 40: 92-100.
- Hruska KA. New concepts in renal osteodystrophy. Nephrol Dial Transplant. 1998; 13: 2755-60.
- Jara J, Cecilia C, Felsenfeld AJ. How dietary phosphate, renal failure and calcitriol administration affect the serum calcium-phosphate relationship in the rat. Nephrol Dial Transplant. 2002; 17: 765-71.
- Pahl M, Jara A, Bover J, Felsenfeld AJ. Studies in a hemodialysis patients indicating that calcitriol may have a direct suppressive effect on bone. Nephron. 1995; 71: 218-23.
- Yamamoto T, Ozono K, Miyauchi A, Kasayama S, Kojima Y, Shima M, et al. Role of advanced glycation end products in adynamic bone disease in patients with diabetic nephropathy. Am J Kidney Dis. 2001; 38: 161-4.
- Locatelli F. The need for better control of secondary hyperparathyroidism. Nephrol Dial Transplant. 2004; 19: 15-9.
- Martin K, Olgaard K, Jack W, Coen G, Fukagawa M, Langman C, et al. Diagnosis, assessment, and treatment of bone turnover abnormalities in renal osteodystrophy. Am J Kidney Dis. 2004; 43: 558-63.
- Sherrard DJ, Herz G, Pei Y, Maloney NA, Greenwood C, Manuel A, et al. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure: An evolving disorder. Kidney Int. 1993; 46: 855-61.
- Pei Y, Herz G, Greenwood C, Segre G, Manuel A, Shaiphoo C, et al. Risk factors for renal osteodystrophy: A multivariate analysis. J Bone Miner Res. 1995; 10: 149-56.
- Qi Q, Monier-Faugere MC, Geng Z, Malluche HH. Predictive value of serum parathyroid hormone levels for bone turnover in patients on chronic maintenance dialysis. Am J Kidney Dis. 1995; 26: 622-56.
- Urena P, Vernejoul MC. Circulating biochemical markers of bone remodeling in uremic patients. Kidney Int. 1999; 55: 2141-56.
- Messa P. Renal osteodystrophy Guidelines. G Ital Nephrol. 2003; 20: 83-95.
- Reichel H, Esser A, Roth HJ, Schmidt-Gayk H. Influence of PTH assay methodology on differential diagnosis of renal bone disease. Nephrol Dial Transplant. 2003; 18: 759-68.
- Laboš I. Bubrežna osteodistrofija. Zagreb: Medicinska naklada, 2004.

21. Kušec V, Šmacelj R. Importance of biochemical indicators of bone turnover in patients on chronic dialysis and after kidney transplantation. *Acta Med Croatica*. 2004; 58: 51-7.
22. Babić LJ, Ćurić N, Segedi B, Đilas LJ, Župunski A. Pokazatelji osteoplastne aktivnosti (pColl-C, GLA, AP) u metaboličkim bolestima kosti. *Medicinski Pregled Novi Sad*. 1991; 1: 83-7.
23. Babić LJ, Ćurić N, Cvetinović I, Župunski A. Renal osteodystrophy-pathophysiological aspects. *Medicinski Pregled Novi Sad*. 1993; 1: 38-9.
24. Šmacelj R, Kušec V, Slaviček J, Barišić I, Glavaš-Boras S. Biochemical markers of bone metabolism in patients on chronic dialysis. *Period Biol*. 2000; 102: 55-8.
25. Fletcher S, Jones RG, Rayner HC, Harnden P, Hordon LD, Aron JE, et al. Assessment of renal osteodystrophy in dialysis patients: use of bone alkaline phosphatase, bone mineral density and parathyroid ultrasound in comparison with bone histology. *Nephron*. 1997; 75: 412-9.
26. Wagner SM, Stracke S, Jehle MP, Keller F, Zellner D, Baylink JD, et al. Evolution of IGF systems components levels and mitogenic activity of uremic serum on normal human osteoblasts. *Nephron*. 2000; 84: 156-66.
27. Kurz P, Monier-Faugere MC, Bognar B, Wernwer E, Roth P, Vlachojannis J, et al. Evidence for abnormal calcium homeostasis in patients with a dynamic bone disease. *Kidney Int*. 1994; 46: 855-61.

Summary. In the work it was examined bone metabolism in 92 patients on chronic hemodialysis. The patients have been separated into three groups on the basis of iPTH values. In the first group there were 47 patients with iPTH values under 65 pg/mL, in the second group there were 26 ones with the iPTH values from 65 to 200 pg/mL, and in the third, there were 19 patients with the iPTH values above 200 pg/mL.

There have been established significantly higher N-MID osteocalcin and alkaline phosphatase values in the third group in relation to the first and the second group. β -CrossLaps value difference was significant amongst the groups. Total and ionized calcium have been significantly higher in the first group compared to the second and the third group, and there was not established a significant difference in the phosphates and iCaxP values amongst the examined groups.

Parathyroid hormone is a good marker of bone metabolism at its significantly increased and lower values. Biochemical indicators of bone metabolism may help in assessment of bone metabolism. Slow bone metabolism is dominant in relation to the hyperparathyroidism.

Key words: Bone metabolism, Chronic hemodialysis

Nela Rašeta,

Katedra za patološku fiziologiju, Medicinski fakultet Banja Luka

* Milenko Kulauzov,

Katedra za patološku fiziologiju, Medicinski fakultet Novi Sad

† Sanja Avram-Šolaja,

Zavod za medicinsku biohemiju, Klinički centar Banja Luka

‡ Biljana Jakovljević,

Internacionalni dijaliza centar Banja Luka, Banja Luka