

Milosava Đelkapić*, Božidar Nešević, Snežana Šunderić,
Snežana Lešović

UTICAJ NADMORSKE VISINE NA PARAMETRE KRVNE SLIKE

Sažetak: Smanjeno zasićenje arterijske krvi kiseonikom, zbog smanjenja parcijalnog pritiska kiseonika u vazduhu, na višoj nadmorskoj visini uslovljava lučenje eritropoetina koji podstiče eritrocitopoezu.

Cilj rada je bio utvrđivanje uticaja nadmorske visine na parametre krvne slike.

Ispitivanjem je obuhvaćeno 63 zdrave dece, starosti 7 godina, podeljenih u 3 grupe prema mestu stanovanja. I grupu je činilo 21 dete predgrađa Sevojno, koje se nalazi na nadmorskoj visini 370 m, II grupu 22 dece iz sela Kremna, na 822 m, i III grupu 21 dete iz grada Užice, na 411 m.

Kompletna krvna slika je određivana na hematološkom analizatoru HmX (Beckan Coulter).

Statističkom obradom podataka je utvrđeno da deca iz II grupe imaju više prosečne vrednosti eritrocita u odnosu na I ($p < 0.01$) i III ($p < 0.05$), hemoglobina u odnosu na I i III grupu ($p < 0.01$). Dokazano je i da su II i III grupa imala niže prosečne vrednosti leukocita u poređenju sa I grupom ($p < 0.01$).

Dečaci iz II grupe su imali više vrednosti eritrocita i hemoglobina u odnosu na dečake iz I grupe ($p < 0.01$), trombocita od dečaka iz III grupe ($p < 0.05$), a niže vrednosti leukocita u odnosu na dečake I i III grupe ($p < 0.01$). Devojčice iz II grupe su imale više vrednosti eritrocita, hemoglobina, hematokrita i trombocita ($p < 0.01$) od devojčica I grupe. Nije dokazano statistički značajno variranje parametara između dečaka i devojčica unutar iste grupe, eritrocita i hemoglobina između I i III i trombocita sve tri grupe ($p > 0.05$).

* Dom zdravlja Užice, Jug Bogdanova br. 4, 31000 Užice, Milosava Đelkapić, dr med.specijalista kliničke biohemije, e-mail: mila13@ptt.rs

Dobijeni rezultati ukazuju da se boravak u selu Kremna može koristiti za stimulisanja eritrocitopoeze.

Ključne reči: nadmorska visina, eritropoetin, krvna slika, hemoglobin

Abstract: Reducing of partial pressure of oxygen in the air leads to a reduced arterial oxygen saturation and increased secretion of erythropoietin, which stimulates erythropoiesis.

Study included 63 healthy children aged 7 years, divided into 3 groups. I group consists of 21 children from suburb of altitude of 370 m, II group of 22 children from the village on 822 m, III group of 21 children from the town on 411 m. Complete blood count was determined on a hematology analyzer HmX (Beckman Coulter).

Statistical analysis of data showed that children from II group have a higher average values of erythrocytes than children from the I ($p < 0.01$) and III ($p < 0.05$), and the higher values of hemoglobin than children from I and III ($p < 0.01$). II and III group had lower average values of leukocytes, related to I group ($p < 0.01$).

The boys from II group had more erythrocytes and hemoglobin than boys from I ($p < 0.01$), and more platelets than boys from the III group ($p < 0.05$), but less leukocytes than boys from I and III group ($p < 0.01$). Girls from II group had higher values of erythrocytes, hemoglobin, hematocrit and platelets ($p < 0.01$) than the girls from I group.

It is not found statistically significant variation of parameters between boys and girls within the same group nor erythrocytes and hemoglobin of I and II and platelets of all group ($p > 0.05$).

Results show that stay in the village is useful for stimulation of erythropoiesis.

Key words: altitude, erythropoietin, Complete Blood Count, hemoglobin

Uvod

Krv je tečno tkivo koje ima ulogu najvažnijeg transportnog sistema u organizmu, a sastoji se iz krvne plazme u kojoj su suspendovane krvne ćelije, eritrociti, leukociti i trombociti. Specijalne uloge krvi su uglavnom vezane za njene ćelije, pa su bolesti krvi skoro uvek posledice promena u krvnim ćelijama, a odnos između krvnih ćelija i plazme (hematokrit) se održava u veoma uskim granicama. Intrauterino se hematopoeza odvija u jetri, slezini, kostnoj srži i limfnim žlezdama da bi se posle rođenja odvijala u aktivnoj, crvenoj koštanoj srži, timusu, limfnim žlezdama i slezini.

Odmah posle rođenja aktivna srž nalazi se u svim kostima jer u prve 4 godine života, zbog stalnog porasta mase ćelija krvi, postojeća zapremina kostne srži jedva

uspeva da ispuni potrebe normalne eritropoeze. Zbog toga, kada postoji potreba za povećanim stvaranjem ćelija krvi u tom životnom dobu, nastaje ponovo hematopoeza u jetri i slezini, poznata kao ekstramedularna hematopoeza. Posle 4 godine života porast zapremine kostne srži znatno je brži i veći od potrebe za normalnom hematopoezom, pa masne ćelije počinju da zamenjuju hematopoezne ćelije u dugim kostima, tako da već u pubertetu zamenjuje hematopoezno u srži svih drugih kostiju. Stoga se hematopoeza u odraslih osoba vrši samo u srži rebara, sternuma, pršljenova, kostiju lobanje, karlice i u proksimalnim delovima femura i humerusa. Kod odraslih osoba zapremina celokupne kostne srži veća je skoro dva puta od zapremine jetre i poseduje veliki rezervni kapacitet. Kada postoji potreba za povećanim stvaranjem ćelija krvi, masna srž se može pretvoriti u aktivnu crvenu kostnu srž. Time se povećava broj matičnih ćelija pojedinih krvnih loza koje, zajedno sa ubrzanim sazrevanjem i diferentovanjem ćelija i njihovim ubrzanim prelaženjem u krv, doprinose potrebnom povećanom stvaranju ćelija krvi. Utvrđeno je da se u kostnoj srži eritropoeza može da poveća za 6 do 8 puta, trombocitopoeza za 8 puta a granulocitopoeza za 4 puta od normale. Normalno, postoji ravnoteža između broja izgubljenih ćelija u perifernoj krvi i broja ćelija koje u isto vreme prelaze iz srži u krv, tako da se broj pojedinih vrsta krvnih ćelija u perifernoj krvi menja u vrlo uskim granicama. Normalno se u perifernoj krvi nalaze samo zrele, funkcijski sposobne ćelije, eritrociti, granulociti, limfociti, monociti i trombociti (1).

Zajednička matična hematopoezna ćelija (pluripotentna), pod dejstvom faktora svoje mikrookoline, deobom stvara matične ćelije predodređene za pojedine krvne loze (unipotentne ili opredeljene), iz kojih se pod uticajem svojih „poetina“ – humoralnih stimulišućih činilaca, deobom i diferentovanjem stvaraju zrele krvne ćelije. Proces sazrevanja eritrocita iz njihovih matičnih ćelija naziva se eritropoeza. U normalnim uslovima dnevno se stvara oko tri milijarde eritrocita na kg telesne mase, jer približno isti toliki broj eritrocita u jednom danu završi svoj vek. Pošto je zreli eritrocit ćelija bez jedra i ne može da vrši sintezu belančevina, neophodno je da se u toku sazrevanja mladih ćelijskih oblika eritrocitne loze u njima stvore svi proteini neophodni za funkciju zrelog eritrocita u trajanju od oko 120 dana. Za pravilno odvijanje eritrocitopoeze neophodni su adekvatni lokalni uslovi u kostnoj srži (temperatura, endokrini faktori i dr.), kao i gradivni elementi (gvožđe i aminokiseline). Regulacija intenziteta eritrocitopoeze uslovljena je veličinom parcijalnog pritiska kiseonika u bubrezima. Smanjenje ovog pritiska povećava eritrocitopoezu, a njegovo povećanje smanjuje eritrocitopoezu. Od pluripotentne matične ćelije nastaje unipotentna ćelija za eritrocitnu lozu koja se pod dejstvom eritropoetina diferentuje u prvu morfološki prepoznatljivu ćeliju eritrocitne loze – proeritroblast. Osim eritropoetina, na eritrocitopoezu deluju i hipotalamus, androgeni hormoni (stimulativno), estrogini (inhibitorno) i kobalt (stimulativno), a razmnožavanje i sazrevanje matične ćelije omogućavaju i gvožđe, belančevine, vitamini B kompleksa, vitamin C, vitamin E, bakar i cink. Najvažniji činioci eritrocitopoeze su gvožđe, vitamin B₁₂ i folna kiselina (2). Najvažnija funkcija

eritrocita je preuzimanje kiseonika u plućima i njegovo oslobađanje u tkivima (3). Kvantitativno i funkcionalno, njegov glavni sastojak je hemoglobin (32% od ukupno 35% suvog ostatka eritrocita), pa se s pravom smatra membranskim džakom za hemoglobin. Membrana eritrocita može da se dobije osmotskom lizom u toku koje sadržaj napušta ćeliju, a preostala membranska struktura se označava kao „senka” (gost) eritrocita, što se koristi pri automatskom određivanju broja eritrocita. Hemoglobin vrši niz važnih uloga, od kojih su najvažnije transport molekularnog kiseonika od pluća do tkiva, prenošenje CO₂ od tkiva do pluća i puferska funkcija u regulaciji pH krvi. Leukociti su pokretne ćelije imunološkog sistema organizma. U krvi normalno postoje tri klase leukocita: granulociti, limfociti i monociti. Prema morfološkim kriterijumima, granulociti se dele na neutrofile, bazofile i eozinofile. Na osnovu imunoloških i funkcionalnih karakteristika, limfociti se dele na dva tipa, B i T limfocite. B-limfociti sintetizuju imunoglobuline i odgovorni su za humoralni imunitet, a T-limfociti za ćelijski. Između ove dve grupe limfocita postoji mogućnost velikog broja imunih reakcija i imunih odgovora. Od ukupnog broja leukocita najveći procenat otpada na neutrofilne granulocite (62%), a njihova najvažnija uloga je uništavanje bakterija. Trombociti su najmanje ćelije krvi, a njihove najvažnije funkcije su u: hemostazi, održavanju građe endotela, detoksikaciji, fagocitozi, zapaljenskim reakcijama, odbacivanju transplanta, tromboembolijskim pojavama i metastazi karcinoma (4,5).

Cilj

Cilj rada je bio utvrđivanje uticaja nadmorske visine na parametre krvne slike kod dece.

Materijal i metode

Ispitivanjem je obuhvaćeno 63 zdrave dece, starosti 7 godina, podeljenih u 3 grupe prema mestu stanovanja. I grupu je činilo 21 dete iz predgrađa Sevojno, koje se nalazi na nadmorskoj visini od 370 m, II grupu 22 dece iz sela Kremna, na 822 m, a III grupu 21 dete iz grada Užica, na 411 m nadmorske visine.

Kao uzorak je korišćena venska krv sa K₃EDTA kao antikoagulansom, a određivanje kompletne krvne slike je vršeno na hematološkom analizatoru HmX (Beckman Coulter).

Coulter-ov sistem određivanja krvnih ćelija se zasniva na registrovanju i merenju promena u električnom otporu koji stvaraju krvne ćelije suspendovane u provodljivom rastvoru, prolazeći kroz pukotinu određenog promera (aperturu). Sa obe strane aperture nalazi se po jedna elektroda a između njih prolazi struja. Prolaskom ćelije kroz pukotinu povećava se električni otpor između elektroda, što se registruje kao impuls. Broj impulsa odgovara broju ćelija, a veličina impulsa određena je veličinom ćelija. Hematološki analizator HmX vrši triplikatno merenje u konsektivnim periodima od 4 sekunde, i posle analize podataka iz sva tri merenja izdaje jedinstven rezultat.

Ovako izbrojan broj ćelija, u uzorku krvi, približno je 100 puta veći od mikroskopskog određivanja a statistička greška se smanjuje približno 10 puta. Ćelije su, prema veličini, podeljene u više regiona: leukociti 35-450 fL, eritrociti 36-360 fL, trombociti 2-20 fL. HmX hematološki analitator se zasniva na VCS tehnologiji (Volume, Conductivity, Light-Scatter – volumen, provodljivost, rasipanje svetlosti) za diferencijaciju leukocita. Ovom tehnologijom je kombinacijom različitih principa merenja postignuta tačnija analiza morfologije ćelija. Uz već postojeće merenje volumena ćelija, uključeno je merenje intenziteta rasipanja svetlosti i visokofrekventne provodljivosti. Merenje provodljivosti pruža informacije o veličini, unutrašnjoj strukturi i gustini ćelija. Rasipanje rotirajuće laserske svetlosti, koja prolazi kroz ćelije, u vezi je sa površinskom morfologijom ćelije, njenom granuliranošću i ne zavisi od veličine ćelije. Ova tehnologija je od posebnog značaja u diferencijaciji ćelija bele krvne loze.

Određivanje hemoglobina zasniva se na cijanmethemoglobinskoj metodi, referentnoj metodi predloženoj od strane Međunarodnog komiteta za standardizaciju u hematologiji (ICSH). Oslobođanje hemoglobina iz eritrocita postiže se upotrebom lizirajućeg reagensa koji vrši hemolizu, a oslobođeni hemoglobin se prevodi u stabilan pigment koji se određuje spektrofotometrijski i čija je apsorbancija proporcionalna koncentraciji hemoglobina u uzorku, izražena u g/L.

Statistička analiza

Svi dobijeni podaci su statistički obrađeni. Određena je srednja vrednost, standardna devijacija, koeficijent varijacije, a upotrebom Student-ovog t- testa je utvrđivana statistička značajnost razlike. Visokostatistički značajna razlika je označena kao $p < 0,01$, statistički značajna razlika kao $p < 0,05$, a nepostojanje statistički značajne razlike kao $p > 0,05$.

Rezultati

Ovim ispitivanjem je u okviru sistematskog pregleda za upis u prvi razred osnovne škole vršeno određivanje parametara krvne slike: eritrocita (Er), hemoglobina (Hb), hematokrita, (Ht) leukocita (Le) i trombocita (Tr). Ispitivanjem je obuhvaćeno 63 zdrave dece, starosti 7 godina, koja su na osnovu nadmorske visine na kojoj žive podeljena u 3 grupe. I grupu je činilo 21 dete iz predgrađa Sevojno, koje se nalazi na 370 m nadmorske visine, II grupu 22 dece iz sela Kremna, na 822 m (planina Tara), i III grupu 20-oro dece iz centra grada Užica, na 411 m nadmorske visine.

Statističkom obradom podataka utvrđeno je da deca iz II grupe imaju više prosečne vrednosti eritrocita u odnosu na I (visokostatistički značajna razlika, $p < 0.01$) i III (statistički značajna razlika, $p < 0.05$), hemoglobina u odnosu na I i III grupu ($p < 0.01$). Dokazano je i da su II i III grupa imale niže prosečne vrednosti leukocita u poređenju sa I grupom ($p < 0.01$). Podaci su prikazani na tabeli 1.

Tabela 1. Distribucija parametara krvne slike po grupama (srednja vrednost \pm standardna devijacija)

PARAMETAR	GRUPA	
	I	II
Er $\times 10^{12}/L$	4,46 \pm 0,26	4,76 \pm 0,29
Hb (g/L)	125,23 \pm 5,41	131,72 \pm 5,62
Ht (L/L)	0,035 \pm 0,016	0,38 \pm 0,019
Le $\times 10^9/L$	8,78 \pm 1,95	7,44 \pm 1,24
Tr $\times 10^9/L$	316,6 \pm 67,11	335,68 \pm 47,93
n	21	22

n – broj ispitanika

Dobijene više vrednosti hemoglobina u II grupi u odnosu na I grupu ($p < 0,01$) su prikazane na slici 1.

Razvrstavanjem devojčica i dečaka u podgrupe i obradom podataka došli smo do zaključka da su dečaci iz II grupe imali više vrednosti eritrocita i hemoglobina u odnosu na dečake iz I grupe ($p < 0,01$), trombocita od dečaka iz III grupe ($p < 0,05$), a niže vrednosti leukocita u odnosu na dečake I i III grupe ($p < 0,01$), što se može videti na tabeli 2.

Tabela 2. Distribucija parametara krvne slike kod dečaka (srednja vrednost \pm standardna devijacija)

PARAMETAR		
	I _{dc}	II _{dc}
Er $\times 10^{12}/L$	4,47 \pm 0,27	4,8 \pm 0,37
Hb (g/L)	122,75 \pm 5,606	131,4 \pm 5,87
Ht (L/L)	0,348 \pm 0,016	0,382 \pm 0,0203
Le $\times 10^9/L$	9,26 \pm 1,95	7,22 \pm 0,97
Tr $\times 10^9/L$	325,12 \pm 43,87	323,7 \pm 37,76
n	8	10

n – broj ispitanika; dč–dečaci

Devojčice iz II grupe su imale više vrednosti eritrocita, hemoglobina, hematokrita i trombocita ($p < 0.01$) od devojčica I grupe, što je prikazano na tabeli 3.

Tabela 3. Distribucija parametara krvne slike kod devojčica (srednja vrednost \pm standardna devijacija)

PARAMETAR	PODGRUPA	
	I _{dv}	II _{dv}
Er $\times 10^{12}/L$	4,49 \pm 0,25	4,73 \pm 0,16
Hb (g/L)	126,76 \pm 4,67	132 \pm 5,63
Ht (L/L)	0,358 \pm 0,013	0,385 \pm 0,018
Le $\times 10^9/L$	8,48 \pm 1,89	7,63 \pm 1,37
Tr $\times 10^9/L$	287 \pm 71,45	347,9 \pm 42,02
n	13	12

n – broj ispitanika; dv-devojčice

Daljim poređenjem dečaka i devojčica unutar iste grupe nije dokazano statistički značajno variranje vrednosti eritrocita i hemoglobina u I i III grupi i trombocita u sve tri grupe ($p > 0.05$). Dobijeni rezultati ukazuju da se boravak na nadmorskoj visini od 822 m može koristiti za stimulisanje eritropoeze.

Diskusija

Na velikim nadmorskim visinama, gde je količina kiseonika u vazduhu veoma smanjena, u tkiva se ne prenosi dovoljno kiseonika, pa se eritrociti proizvode tako brzo da njihov broj znatno poraste. Očigledno je, dakle, da proizvodnju eritrocita ne nadzire koncentracija eritrocita u krvi, već funkcionalna sposobnost tih ćelija da transportuju kiseonik u tkiva u skladu sa njihovom potrebom za kiseonikom. Ukupan pritisak svih gasova u vazduhu (barometarski pritisak) smanjuje se sa povećanjem nadmorske visine. Sniženje barometarskog pritiska osnovni je uzrok svih problema što ih uzrokuje hipoksija na velikim nadmorskim visinama. Naime, kad god se smanjuje barometarski pritisak proporcionalno se smanjuje i pritisak kiseonika, koji uvek iznosi nešto manje od 21% ukupnog barometarskog pritiska. Kada je funkcija eritropoetinskog mehanizma normalna, hipoksija uzrokuje pojačano lučenje eritropoetina koji zatim stimuliše proizvodnju eritrocita sve dok ona traje. Kada se čovek nađe u atmosferi sa malo kiseonika, proizvodnja eritropoetina, započinje nakon nekoliko minuta do

nekoliko sati, a maksimalnu vrednost dostiže unutar 24 sata. Međutim, novi eritrociti se pojave u krvi tek pet dana nakon toga. Na osnovu ovoga, kao i drugih istraživanja, smatra se da je glavni učinak eritropoetina da podstiče proizvodnju eritroblasta iz hematopoetskih ćelija kostne srži. Osim toga, pošto proeritroblasti nastanu, eritropoetin pomaže da ove ćelije, brže nego obično, prođu kroz sve eritroblastične razvojne faze, ubrzavajući tako proizvodnju novih ćelija. Pojačana proizvodnja ćelija traje sve dok čovek ostane u atmosferi sa malo kiseonika, ili dokle god ne proizvede dovoljan broj eritrocita koji će u tkiva prenositi dovoljno kiseonika, premda u vazduhu ima manje kiseonika. Tada će se proizvodnja eritropoetina smanjiti do vrednosti koja će broj eritrocita održavati na potrebnim vrednostima a ne na povećanim. Kada se čovek ukloni iz atmosfere sa malo kiseonika, količina kiseonika transportovanog u tkiva poraste iznad normalne vrednosti. Zbog toga se gotovo trenutno prestane stvarati eritropoetin, a u narednih nekoliko dana se produkcija eritrocita smanji gotovo na nulu. Proizvodnja eritrocita ostaje na ovako niskom nivou sve dok se ne razori dovoljan broj eritrocita, i dokle god količina kiseonika, što se transportuje u tkiva, ne postigne opet normalnu vrednost (6). Hipoksija je glavni podražaj za povećanje produkcije eritrocita, porast koncentracije hemoglobina, kao i hematokrita i volumena krvi. Ipak, ovaj porast hemoglobina i volumena krvi odigrava se sporo, tako da je do kraja druge ili treće sedmice gotovo beznačajan. Tek za približno mesec dana postiže polovinu vrednosti a potpuno se razvije tek za nekoliko meseci.

Naši rezultati ukazuju na to da su vrednosti eritrocita, hemoglobina, hematokrita i trombocita više u grupi dece koja žive na području planine Tare, na nadmorskoj visini od 822 m, u poređenju sa druge dve grupe, a da je broj leukocita niži. Ovome ide u prilog činjenica da boravak na višoj nadmorskoj visini stimuliše eritropoezu, što se često koristi za pripreme sportista, jer se koncentracija hemoglobina počinje povećavati već prvih dana boravka na visini, u prvom redu kao posledica povećanja hemoglobina a tek sekundarno zbog hemokoncentracije. Pretežno pojačana eritropoeza toliko poveća količinu hemoglobina da je količina kiseonika po litri krvi aklimatizovanog čoveka na visini od 4500 m ista kao u čoveka na nivou mora. Povećana količina hemoglobina aklimatizovane osobe omogućuje da jedan litar krvi na visini može pružiti istu količinu kiseonika kao na nivou mora (neaklimatizovane osobe). Postoje podaci da se u toku aklimatizacije povećava sadržaj mioglobina u mišićima i broj kapilara, što dodatno povećava mogućnost iskorišćavanja kiseonika. Uprkos mnogobrojnim istraživanjima sprovedenim radi utvrđivanja optimalnih uslova aklimatizacije, do danas to pitanje nije u potpunosti rešeno, ali se, prema dosadašnjim rezultatima, može sa velikom verovatnoćom pretpostaviti da se pogodnim visinskim treningom uz hipoksiju postiže dodatni podražaj, čime se povećava aerobni kapacitet i povećava sposobnost za dugotrajno opterećenje na nižim nadmorskim visinama. Optimalno trajanje visinskog treninga je 3 nedelje, ako je moguće i duže (7). Čestim treniranjem na velikoj nadmorskoj visini može se postići brže i veće prilagođavanje. Trening sa dugotrajnim opterećenjem, uz dodatno dejstvo hipoksije na visini, dovodi do većeg porasta sposobnosti za trajnim opterećenjem nego isti trening na nivou mora (8).

Poznato je da smanjenje koncentracije hemoglobina i hematokrita predstavlja najznačajnije markere, a da je broj eritrocita sekundarni hematološki marker u dijagnostici anemijskog stanja (9, 10). S obzirom na to da smo našim istraživanjem dokazali niže vrednosti ovih parametara kod dece koja žive na nižoj nadmorskoj visini u cilju stimulisanja eritropoeze poželjan je boravak na višoj nadmorskoj visini, jer tkivna hipoksija stimuliše sintezu eritropoetina bez obzira da li je nastala usled smanjene saturacije arterijske krvi kiseonikom (zbog sniženog parcijalnog pritiska kiseonika u atmosferskom vazduhu) ili smanjenog kiseoničkog kapaciteta krvi kod anemija (11).

Zaključak

Naše istraživanje je ukazalo da viša nadmorska visina ima stimulatívne efekte na eritropoezu i trombocitopoezu. S obzirom na to da su ispitivana deca stalno naseljena u područjima obuhvaćenim istraživanjem i da smo visokostatistički značajnu razliku dobili između grupa dece gde je razlika u nadmorskoj visini između mesta stanovanja malo veća od 400 m, ostavlja se mogućnost istraživanja vremenskog perioda koji je potreban za ispoljavanje ovih efekata kod dece koja menjaju mesto boravka, kao i najmanje promene nadmorske visine potrebne da bi se efekti ispoljili.

Literatura

- 1) Stefanović S., Interna medicina, Medicinska knjiga Beograd – Zagreb, 1989; 11: 1085-1090.
- 2) Petrović M., Dopsaj V., Rajić M., Milojević Z., Laboratorijska hematologija, Beograd, 2002; III: 77-83.
- 3) Liberman M., Marks DA., Smit K., Marksove osnove medicinske biohemije, klinički pristup, Data status, Beograd, 2008; 5: 71-73.
- 4) Koraćević D., Bjelaković G., Đorđević BV., Nikolić J., Pavlović DD., Kocić G.; Biohemija, Savremena administracija, Beograd, 2000; XII; 940-955.
- 5) Baklaja R., Elezović I., Miljić P., Miković D., Lučić MA., Laboratorijska dijagnostika poremećaja hemostaze, INTERLAB exim Beograd, 2008; I: 8-10.
- 6) Guyton A., Medicinska fiziologija, Medicinska knjiga Beograd – Zagreb, 1989; 4: 59-69.
- 7) Medved R., Sportska medicina, Jumena, Zagreb, 1987; III: 141-144.
- 8) Melerović H., Meler V., Trening-biološki i medicinski principi i osnovi treninga, Beograd, 1975; 79-83.
- 9) Vukušić Z., Mačukanović-Golubović L., Diferencijalna dijagnostika sindroma anemije, Sven-Niš, 2007; I: 15-23.

- 10) Dopsaj V., Spasojević-Kalimanovska V., Marisavljević D., Terzić-B., Memon L. Osnovi laboratorijske dijagnostike i lečenja anemija, Farmaceutski fakultet, Beograd, 2006; III: 72-84.
- 11) Stefanović S., Specijalna klinička fiziologija, Medicinska knjiga Beograd–Zagreb, 1990; 13: 671.