

# Referansegrenser for fritt kalsium i venøst serum

## HOVEDBUDSKAP

■ Veldokumenterte referansegrenser for fritt kalsium i serum er vanskelige å finne. Noen bruker de samme grensene for serum som for fullblod, men fritt kalsium er høyere i venøst serum enn i venøst fullblod.

## SAMMENDRAG OG NØKKEWORD

Med informert samtykke ble det tatt venøse blodprøver i gelrør uten tilsetninger av 125 friske blodgivere for analysing av fritt kalsium i serum. Det ble også målt pH og regnet ut fritt kalsium standardisert til pH 7,40. Hos et mindre utvalg ble det dessuten tatt prøver til analysing av de samme analyttene i venøst serum fra gelrør tilsatt trombin (n=35) og i venøst blod fra sprøyter av typen Radiometer *safePICO*-aspirator, tilsatt 80 IU elektrolyttbalansert, tørr heparin (n=31). Referanseområder i serum ble estimert til 1,17-1,32 mmol/L for fritt kalsium, aktuell og til 1,19-1,33 mmol/L for fritt kalsium standardisert til pH 7,40. Median fritt kalsium, aktuell, var 0,03 mmol/L høyere i serum enn i blod, og median fritt kalsium standardisert til pH 7,40 var 0,04 mmol/L høyere i serum. Forskjellen mellom de to serumtypene (framstilt med og uten trombin) var liten (0,01 mmol/L).

**Nøkkelord:** Fritt kalsium, ionisert kalsium, prøvemateriale, referansegrenser, standardisert fritt kalsium, venøse blodgassanalyser

■ Bioingeniøren er godkjent som vitenskapelig tidsskrift. Denne artikkelen er fagfellevurdert og godkjent etter Bioingeniørens retningslinjer.

Av Randi Jensen<sup>1</sup>

Fagansvarlig bioingeniør

Lena Løfblad<sup>2</sup>

Legespesialist

Arne Åsberg<sup>1</sup>

Medisinskfaglig ansvarlig overlege

## Innledning

Kalsium i plasma er delvis bundet til proteiner, spesielt albumin, og delvis kompleksbundet, mens omtrent halvparten er fritt (1). Fritt kalsium i plasma kalles ofte «ionisert» kalsium, men alt kalsium i kroppen er ionisert (1), så i denne artikkelen bruker vi betegnelsen fritt kalsium. Man regner med at kun fritt kalsium er biologisk aktivt (2). Det er da også holdpunkter for at fritt kalsium har bedre diagnostisk nøyaktighet enn total kalsium (3,4). Derfor er det fritt, og ikke total, kalsium vi burde måle i plasma eller serum. Likevel er det tekniske, logistiske og økonomiske grunner for å velge total kalsium framfor fritt kalsium. Analysing av total kalsium er automatisert, mens analysing av fritt kalsium fortsatt skjer ved manuell betjening av blodgassinstrumenter, selv om mer automatisert utstyr nå er tilgjengelig (5). Det er også en viss usikkerhet om valg av det beste prøvematerialet for måling av fritt kalsium. I akuttavdelinger måles gjerne fritt kalsium, aktuell, i arterielt blod, der elektroden registrerer konsentrasjonen i plasma. Hos pasienter som utredes for kalsiumforstyrrelser, for eksempel som følge av endokrine sykdommer eller kreft, er det mer vanlig å måle fritt kalsium i venøst serum. Noen laboratorier utgir fritt kalsium, aktuell, i venøst serum, mens andre standardiserer til pH 7,4 for å kompen-

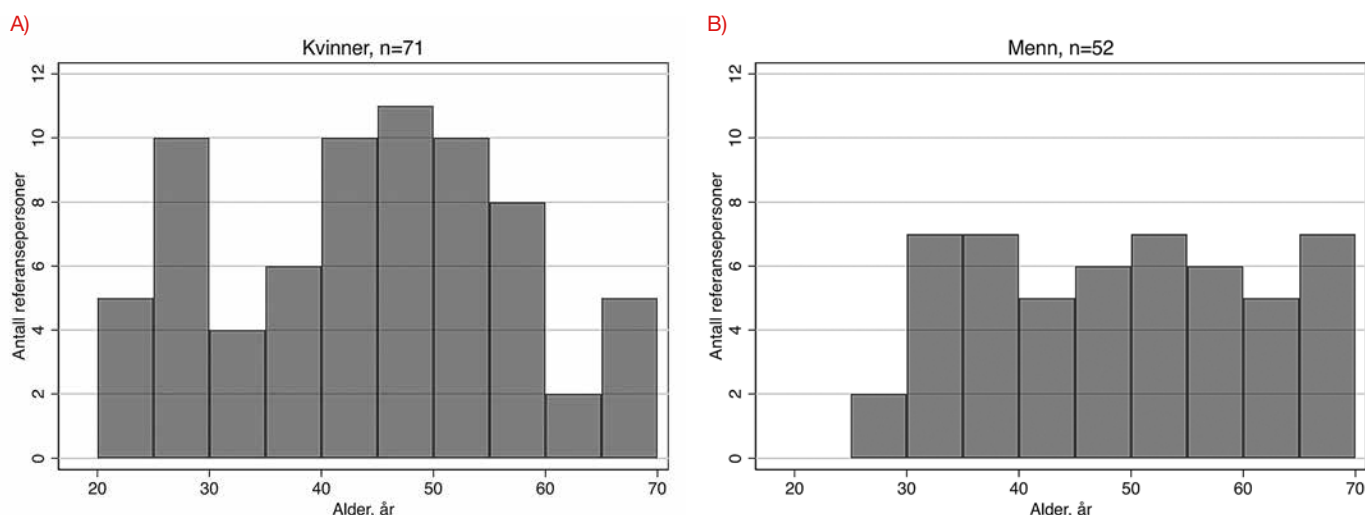
sere for eventuelt tap av karbondioksid under oppbevaring av prøvene (6). Tapes karbondioksid, stiger pH mens fritt kalsium faller (1). Referanseområdet er det heller ingen enighet om. For venøst blod har vi beregnet referanseområdene 1,16-1,29 mmol/L for fritt kalsium, aktuell, og 1,13-1,27 mmol/L for fritt kalsium standardisert til pH 7,40 (7). For venøst serum har vi i mange år brukt referanseområdet 1,18-1,32 mmol/L for fritt kalsium standardisert til pH 7,40. Det har en viss støtte i litteratur (8), men der ender sporet uten noen beskrivelse av referansepopulasjon, prøvehåndtering og analysemetode. Vi har ikke funnet andre og bedre kilder. Hensikten med denne undersøkelsen var derfor å estimere referansegrenser for fritt kalsium i venøst serum og se om de var forskjellige fra referansegrensene for venøst blod. Vi ville også sammenlikne resultater fra serum framstilt på vanlig måte fra gelrør uten tilsetninger med serum fra gelrør tilsatt trombin for hurtig koagulering.

## Materiale og metode

Blodgivere som var innkalt til ordinær tapping ved Blodbanken, Sykehuset Levanger, ble spurt om de ville avgi ekstra blodprøver til prosjektet «Referansegrenser for fritt kalsium i venøst serum». De fikk utlevert skriftlig informasjon, der det også ble opplyst om at vi ville gi fastlegen beskjed hvis ett eller flere av prøveresultatene var «helt forskjellig» fra prøveresultatene vi fant hos andre blodgivere. Blodgiverne erklærer seg friske ved blodgiving og kan ikke gi blod hvis de bruker andre legemidler enn det som er godkjent ifølge Veileder for transfusjonstjenesten i Norge. Eventuell bruk av godkjente legemidler antas ikke å ha noen betydning for måling av fritt kalsium. For hver blodgiver ble det registrert informasjon om identitet, fastlege og analyseresulta-

1. Avdeling for laboratoriemedisin, medisinsk biokjemi, Sykehuset Levanger

2. Avdeling for medisinsk biokjemi, St. Olavs hospital



**FIGUR 1:** Aldersfordeling av de inkluderte 123 referansepersonene. A) Kvinner (n = 71), B) Menn (n = 52).

ter i programmet eForsk (<https://helseforskningsportalen.no>), som er designet for sikker innsamling og lagring av kliniske forskningsdata. Prosjektet var godkjent av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (112604/REK midt) og av Helse Nord-Trøndelag sin interne komité for godkjenning av forskningsprosjekt.

Man bør ha blodprøver fra minst 120 personer for å kunne beregne ikke-parametriske 90 % konfidensintervall for 2,5- og 97,5-persentiler i fordelingen av referanseverdiene (9). I perioden 26.08.2020 – 19.10.2020 ble det tatt prøver av 125 blodgivere, 73 kvinner og 52 menn.

Før bloddonasjon ble det fra hver blodgiver tatt venøse blodprøver med prøvetakingsnål (21 G) og holder for vakuumsrør. Fra alle ble det tappet blod i et 3,5 mL Vacuette (G454067R, Greiner) vakuumsrør med gel, og ingen tilsetninger. Fra 35 givere ble det i tillegg tappet blod i et 5 mL Vacuette vakuumsrør med gel tilsatt trombin (G456310, Greiner) for hurtig koagulering. 31 av disse 35 blodgiverne fikk også tappet 1 mL venøst blod i en sprøyte av typen safePICO-aspirator (REF 956-622, Radiometer), tilsatt 80 IU elektrolytt-balansert, tørr heparin. De fleste giverne fikk tatt prøvene mellom kl. 07.30 og 12.30. Giverne hadde vært i sittende stilling 10-15 minutter før prøvetaking. Blodprøvene ble tatt med minimal bruk av stase. Etter henstand i 30-60 minutter ble blodprøvene i vakuumsrør sentrifugert med 2200 g i 10 minutter ved 20°C. Serum ble analysert innen 60 minutter etter sentrifugering. Utenom sentrifugering

ble prøvene oppbevart i romtemperatur. Rørene hadde proppen på inntil analysering. Blodprøvene i Radiometer safePICO-aspirator ble oppbevart i romtemperatur og analysert innen 10 minutter etter prøvetaking.

Både serum- og blodprøver ble analysert med samme instrument, ABL 825 FLEX (Radiometer), som var laboratoriets rutineinstrument for blodgassanalyser. Instrumentet ble vedlikeholdt og kalibrert i henhold til våre rutiner, og hadde godkjent kalibrering før analysering. Sprøytene ble analysert i FLEX-mode, som gir en standardisert blanding før analysering. Vi registrerte følgende parametere (målte og beregnede): pH, fritt kalsium, aktuell, og fritt kalsium standardisert til pH 7,40. For beregning av fritt kalsium standardisert til pH 7,40 brukte instrumentet ligningen:

$$(\text{Fritt kalsium, aktuell}) \times (1 - 0,53 \times (7,40 - \text{pH})),$$

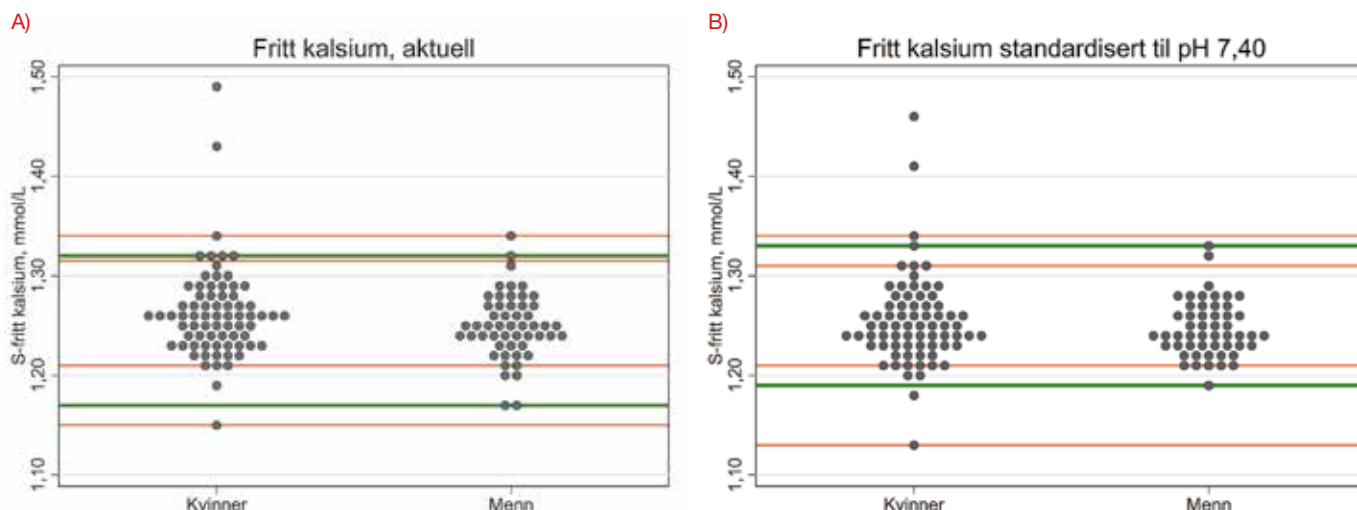
som er gyldig for pH i området 7,20-7,60. I perioden 26.08.2020 til 19.10.2020 var dag-til-dag-variasjonskoeffisient (total-CV) 0,74 % for fritt kalsium, aktuell, ved bruk av kontrollmaterialet S7735 AUTOCEK 5+ (Radiometer), der gjennomsnittsverdien for perioden var 1,029 mmol/L. Tilsvarende tall for pH var 0,01 % og 7,40 ved bruk av kontrollmaterialet S7745 AUTOCEK 5+ (Radiometer).

Programvarene Stata (versjon 16) og MedCalc (versjon 19) ble brukt til statistiske beregninger. Referansegrenser ble estimert med ikke-parametrisk metode som 2,5- og 97,5-persentilene i fordelingen av fritt kalsium, aktuell, og fritt kalsium standardisert til pH 7,40, etter eks-

klusjon av sterkt avvikende resultater ("slengere"). De ble oppdaget ved hjelp av visuell vurdering av fordelingen og ved hjelp av prosedyren «Generalized Extreme Studentized Deviate», som kan oppdage flere «slengere» i én operasjon (10). Persentiler ble estimert som angitt i CLSI-dokumentet C28-A3c (11). For å studere om kjønn og alder var assosiert med de to persentilene, brukte vi kvantilregresjon (kommandoen «sqreg» i Stata). Hver persentil ble da modellert som en funksjon av kjønn og alder. Sammenlikning av resultater fra ulike prøvematerialer ble utført med bruk av Passing & Bablok-regresjon, og testing av median forskjell med Wilcoxon's test for paradata. Sammenlikning av median forskjell mellom denne populasjonen og en tilsvarende populasjon undersøkt i 2016 for fritt kalsium, aktuell, og fritt kalsium standardisert til pH 7,40 i venøst blod (7) ble utført med Wilcoxon's rangsumtest. P-verdier under 0,05 ble betraktet som statistisk signifikante.

## Resultater

To blodgivere hadde måleverdier i venøst serum som ble vurdert til å være sterkt avvikende, og ble derfor ekskludert. Fritt kalsium, aktuell, og fritt kalsium standardisert til pH 7,40 var henholdsvis 1,43 mmol/L og 1,41 mmol/L for den ene, og henholdsvis 1,49 og 1,46 mmol/L for den andre. De 123 inkluderte blodgiverne var 71 kvinner i alderen 23-69 (median 45) år og 52 menn i alderen 25-70 (median 48) år. Aldersfordelingen til de inkluderte blodgiverne er vist i figur 1. Verdier for pH, fritt



**FIGUR 2:** Fordeling av A) s-fritt kalsium, aktuell, og B) s-fritt kalsium standardisert til pH 7,40 hos 125 antatt friske blodgivere, 73 kvinner og 52 menn. De to verdiene over 1,40 mmol/L tilhører de samme individene i begge figurene. Disse verdiene ble betraktet som «slengere», og utelukket fra estimering av referansegrensene. De grønne linjene markerer referansegrensene, mens de røde linjene markerer referansegrensenes 90 % konfidensintervall. I figuren for fritt kalsium, aktuell, er nedre grense av 90 % konfidensintervallet for øvre referansegrense angitt til 1,315 mmol/L, mens tilsvarende tall i tabell 2 er avrundet til 1,32 mmol/L.

kalsium, aktuell, og fritt kalsium standardisert til pH 7,40 for de tre prøvematerialetene er gitt i tabell 1. Figur 2 viser fordeling av fritt kalsium, aktuell, og fritt kalsium standardisert til pH 7,40, for både inkluderte og ekskluderte blodgivere. Referansegrenser for fritt kalsium, aktuell, og fritt kalsium standardisert til pH 7,40 i venøst serum er gitt i tabell 2. Kjønn og alder hadde ingen statistisk signifikant assosiasjon med noen av referansegrensene.

For de 31 blodgiverne der fritt kalsium også ble undersøkt i blod, er sammenhengende verdier av fritt kalsium, aktuell, og fritt kalsium standardisert til pH 7,40 i venøst serum fra gelrør uten tilsetninger og venøst blod fra Radiometer *safePICO* aspirator vist i figur 3, med tilhørende Passing og Bablok-regresjonslinje. For både fritt kalsium, aktuell og fritt kalsium standardisert til pH 7,40 var sammenhengen mest forenlig med en konstant forskjell, for stigningskoeffisienten ikke var statistisk signifikant forskjellig fra 1. Median fritt kalsium, aktuell, var 0,03 mmol/L høyere i serum enn i blod ( $p < 0,0001$ ) mens median fritt kalsium standardisert til pH 7,40 var 0,04 mmol/L høyere i serum enn i blod ( $p < 0,0001$ ).

For underutvalget med de 35 blodgiverne der fritt kalsium også ble undersøkt i serum fra gelrør tilsatt trombin, var median fritt kalsium, aktuell, 1,26 mmol/L i serum fra gelrør uten tilsetninger og 1,25 mmol/L i serum fra gelrør tilsatt trom-

bin. Den forskjellen var ikke statistisk signifikant ( $p = 0,31$ ). Tilsvarende tall for fritt kalsium standardisert til pH 7,40 var henholdsvis 1,25 og 1,24 mmol/L. Den forskjellen var statistisk signifikant ( $p < 0,0001$ ).

Sammenliknet med den blodgiverpopulasjonen vi undersøkte i 2016 (7), var det ingen statistisk signifikant forskjell i median fritt kalsium, aktuell, i venøst blod fra Radiometer *safePICO* aspira-

tor, med henholdsvis 1,23 mmol/L i 2020 ( $n = 31$ ) og 1,22 mmol/L i 2016 ( $n = 129$ ) ( $p = 0,12$ ). Median fritt kalsium standardisert til pH 7,40 var 1,20 mmol/L i venøst blod fra Radiometer *safePICO* aspirator i begge populasjoner. Instrumentene var av samme type og likt kalibrert.

## Diskusjon

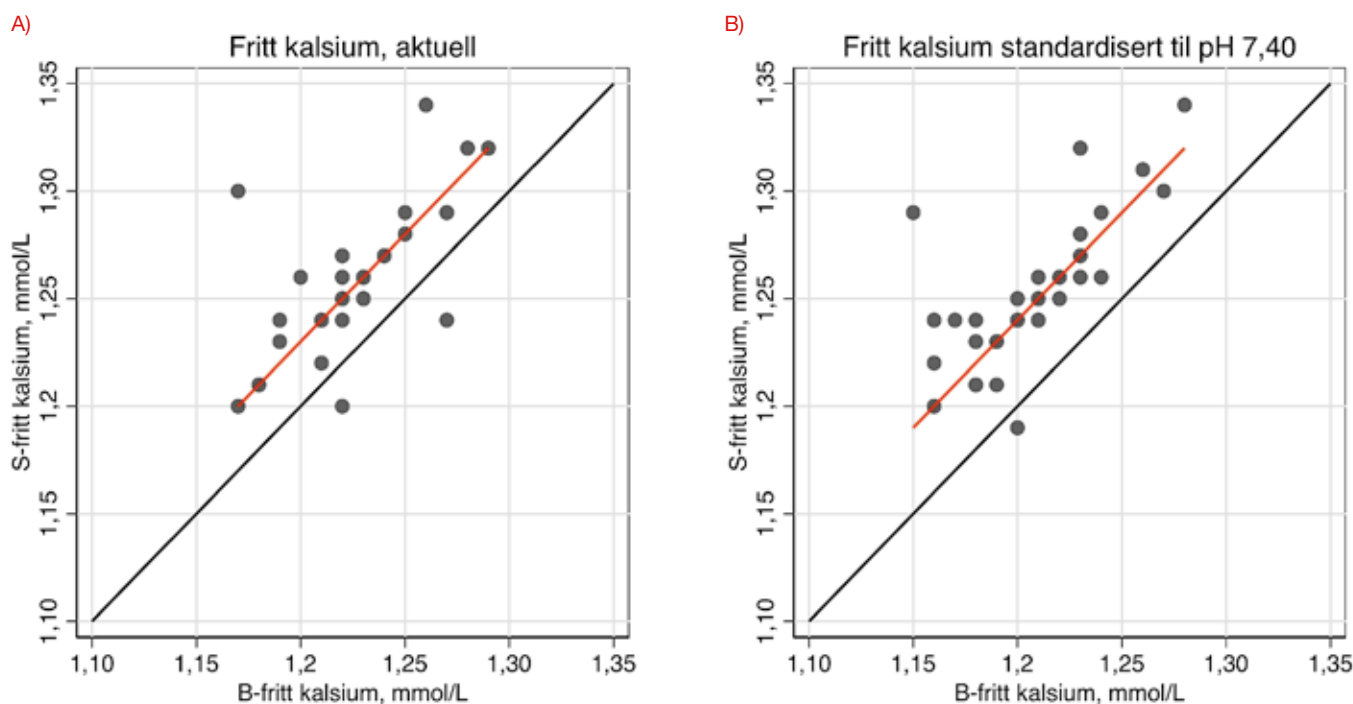
I denne referansepopulasjonen av friske

**TABELL 1:** Mediane verdier i vanlig serum fra gelrør uten tilsetninger og i serum fra gelrør tilsatt trombin, samt i blod fra Radiometer *safePICO* aspirator. Tallene i parentes angir laveste og høyeste verdi. Resultater fra to blodgivere med sterkt avvikende verdier i vanlig serum er ekskludert. Av de ekskluderte ble det ikke tatt prøver i gelrør tilsatt trombin eller i Radiometer *safePICO* aspirator.

Analytt	Prøvemateriale		
	Serum fra gelrør uten tilsetninger, n=123	Serum fra gelrør tilsatt trombin, n=35	Blod fra Radiometer <i>safePICO</i> aspirator, n=31
pH	7,39 (7,33 – 7,52)	7,38 (7,33 – 7,43)	7,37 (7,31 – 7,42)
Fritt kalsium, aktuell, mmol/L	1,25 (1,15 – 1,34)	1,25 (1,19 – 1,33)	1,23 (1,17 – 1,29)
Fritt kalsium standardisert til pH 7,40, mmol/L	1,24 (1,13 – 1,34)	1,24 (1,20 – 1,32)	1,20 (1,15 – 1,28)

**TABELL 2:** Referansegrenser for fritt kalsium i venøst serum fra gelrør uten tilsetninger, oppgitt i mmol/L. Grensene er 2,5- og 97,5-persentilene (90 % konfidensintervall) i fordelingene av referanseverdier målt hos 123 friske blodgivere.

Analytt	Nedre referansegrense	Øvre referansegrense
Fritt kalsium, aktuell	1,17 (1,15-1,21)	1,32 (1,32-1,34)
Fritt kalsium standardisert til pH 7,40	1,19 (1,13-1,21)	1,33 (1,31-1,34)



**FIGUR 3:** Sammenhørende verdier av A) fritt kalsium, aktuell, og B) fritt kalsium standardisert til pH 7,40 i venøst serum (S-) fra gelrør uten tilsetninger og venøst blod (B-) fra Radiometer safePICO aspirator hos 31 friske blodgivere. Passing og Bablok-regresjonslinje (rød) og likhetslinje (svart) er tegnet inn.

blodgivere var fritt kalsium høyere i venøst serum enn i venøst blod. Derfor er det rimelig at vi estimerte høyere referansegrenser i venøst serum basert på resultater fra denne populasjonen enn i venøst blod basert på resultater fra en annen referansepopulasjon av blodgivere i 2016 (7). De to populasjonene var helt like bedømt ut fra median fritt kalsium standardisert til pH 7,40, som var 1,20 mmol/L i begge, og forskjellen i median fritt kalsium, aktuell, var minimal, 0,01 mol/L.

De referansegrensene vi estimerte for venøst serum, 1,17 og 1,32 mmol/L for fritt kalsium, aktuell, og 1,19 og 1,33 for fritt kalsium standardisert til pH 7,40, avviker ikke mer enn 0,01 mmol/L fra referansegrensene 1,18 og 1,32 mmol/L som er publisert i (8). Bredden av disse referanseområdene er henholdsvis 0,15, 0,14 og 0,14 mmol/L. For fritt kalsium, aktuell, i venøst blod beregnet vi tidligere et referanseområde på 1,16-1,29 mmol/L med bredde 0,17 mmol/L og for fritt kalsium standardisert til pH 7,40 et referanseområde på 1,13-1,27 mmol/L med bredde 0,14 mmol/L (7). Klæstrup et al. fant henholdsvis 1,14-1,28 og 1,16-1,28 for arterielt blod, med bredde henholdsvis 0,14 og 0,12 mmol/L (12). At bredden av referan-

seområdene for ulike prøvematerialer og undersøkelser er så like, styrker troverdigheten av våre referansegrenser for venøst serum. Dessuten viser bredden av referanseområdene at forskjellen mellom serum og blod ikke er triviell. For eksempel er øvre referansegrense 1,33 mmol/L for serum og 1,27 mmol/L for blod for fritt kalsium standardisert til pH 7,40. Den forskjellen, 0,06 mmol/L, tilsvarer  $0,06/0,14 = 0,43$  av referanseområdets bredde. Til sammenlikning er tillatt bias definert som  $1/4$  av det totale biologiske standardavviket (13), som tilsvarer  $1/16 = 0,0625$  av referanseområdets bredde for Gauss-fordelte referanseverdier. Det blir knapt 0,01 mmol/L i dette tilfellet. Den forskjellen vi fant mellom vanlig serum og serum fra rør tilsatt trombin (0,01 mmol/L høyere i vanlig serum) er dermed neppe av klinisk betydning, selv om forskjellen var statistisk signifikant for fritt kalsium standardisert til pH 7,40.

Hvorfor fritt kalsium er høyere i serum enn i blod (dvs. blodplasma) er ikke lett å forstå. Det kan ikke skyldes forskjell i pH, for serum var litt mer alkalisk enn blodplasma, og dermed skulle litt mer kalsium bindes til albumin i serum enn i blodplasma, og forårsake lavere konsen-

trasjon av fritt kalsium i serum. Vi tror neppe det skyldes at kalsium ble bundet til heparin i blodplasma, siden bruk av andre Radiometer-sprøyter med 80 IU elektrolyttbalansert heparin har gitt riktige gjennomsnittresultater (14). Likevel kan vi ikke helt utelukke den muligheten. Enklere å forklare er det at forskjellen mellom serum og blod var større for fritt kalsium standardisert til pH 7,40 enn for fritt kalsium, aktuell, siden standardiseringen reduserte blodverdien mer enn serumverdien (median pH var 7,37 i blod og 7,39 i serum).

Ikke alle har funnet at fritt kalsium er høyere i serum enn i blod. Toffaletti og Wildermann fant at fritt kalsium, aktuell, gjennomsnittlig var 0,033 mmol/L lavere i venøst serum enn i venøst blod. De brukte sprøyter fra Radiometer med elektrolyttbalansert heparin og et Radiometer ICA-2-instrument (15). Hvordan serum ble utvunnet og oppbevart, var ikke beskrevet, men forfatterne mente at fritt kalsium ble lavere i serum fordi pH i gjennomsnitt var 0,05 høyere i serum. Perović et al. fant ingen statistisk signifikant forskjell mellom median fritt kalsium, aktuell, i venøst serum og arterielt blod (16). Deres resultater er vanskelige å sammen-



likne med våre, siden de brukte heparinerte sprøyter og blodgassinstrument fra en annen produsent (Siemens). Kompliserende er det også at Perović et al. fant statistisk signifikant lavere median pH i venøst serum enn i arterielt blod (7,373 mot 7,419), noe som i og for seg skulle ha gitt høyere fritt kalsium, aktuell, i venøst serum.

De varierende funn viser at våre resultater ikke uten videre kan generaliseres til andre laboratorier med andre metoder for prøvetaking og analysering.

En styrke ved denne undersøkelsen er at referansepopulasjonen er relevant og beskrevet slik at den er gjenkjennelig for andre, og at preanalytiske, analytiske og statistiske metoder er beskrevet slik at våre funn kan etterprøves.

En mulig svakhet ved vår undersøkelse er at vi ikke registrerte prøvetakingstidspunkt i forhold til matinntak, siden fritt kalsium kan bli lavere etter et måltid (17). Imidlertid er det ikke vanlig å ta slike hensyn ved prøvetaking til måling av fritt kalsium, så de referansegrensene vi estimerte bør være gyldige for vanlig praksis. En annen mulig svakhet er at vi ikke undersøkte fritt kalsium i venøst blod fra Radiometer safePICO aspirator hos alle

blodgiverne. Vi hadde imidlertid ingen grunn til å tvile på de referansegrensene vi beregnet tidligere (7), og ønsket bare, ved å undersøke et mindre utvalg, å se om median fritt kalsium i venøst blod var lik i de to populasjonene. Det fikk vi bekreftet.

### Konklusjon

Ved bruk av våre metoder for prøvetaking og analysering er referanseområder i venøst serum estimert til 1,17-1,32 mmol/L for fritt kalsium, aktuell, og til 1,19-1,33 mmol/L for fritt kalsium standardisert til pH 7,40. ■

### Takk

Vi takker bioingeniørene i Blodbanken, Sykehuset Levanger, ved Birgit Hoel Stubbe for hjelp med det praktiske arbeidet med prøvetakingen av blodgiverne. En takk også til alle ansatte ved medisinsk biokjemi som var behjelpelig med analysering av prøvene.

### Referanser

1. Baird GS. Ionized calcium. *Clin Chim Acta*. 2011;412(9-10):696-701.
2. Goltzman D, Henty GN. The calcium-sensing receptor in bone—mechanistic and therapeutic insights. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(5):298-307.

3. Ong GSY, Walsh JP, Stuckey BGA, Brown SJ, Rossi E, Ng JL, et al. The importance of measuring ionized calcium in characterizing calcium status and diagnosing primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):3138-45.

4. Nordenström E, Katzman P, Bergenfelz A. Biochemical diagnosis of primary hyperparathyroidism: Analysis of the sensitivity of total and ionized calcium in combination with PTH. *Clin Biochem*. 2011;44(10-11):849-52.

5. Kur DK, Hillig T, Hansen SI, Goharian T, Witte ML, Thode J. Evaluation of a new automated routine measurement for serum adjusted ionized calcium (at pH 7.4) in patients suspected of calcium metabolic disease. *J Appl Lab Med*. 2020;5(4):704-15.

6. Boink AB, Buckley BM, Christiansen TF, Covington AK, Maas AH, Müller-Plathe O, et al. IFCC recommendation on sampling, transport and storage for the determination of the concentration of ionized calcium in whole blood, plasma and serum. *J Autom Chem*. 1991;13(5):235-9.

7. Amundsen S, Åsberg A. Referansegrenser for blodgassanalyser og elektrolytter i venøst blod fra friske voksne. *Bioingeniøren*. 2017;9:22-5.

8. Olesen H. Kompendium i Laboratoriemedicin. København: ApmS; 1988.

9. Reed AH, Henry RJ, Mason WB. Influence of statistical method used on the resulting estimate of normal range. *Clin Chem*. 1971;17(4):275-84.

10. Rosner B. Percentage points for a generalized ESD many-outlier procedure. *Technometrics*. 1983;25(2):165-72.

11. CLSI. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; Approved guideline - third edition. CLSI document EP28-A3c. Wayne, PA: Clinical and laboratory standard institute; 2008.

12. Klæstrup E, Trydal T, Pedersen JF, Larsen JM, Lundbye-Christensen S, Kristensen SR. Reference intervals and age and gender dependency for arterial blood gases and electrolytes in adults. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(9):1495-500.

13. Gowans EM, Hyltoft Petersen P, Blaabjerg O, Hørder M. Analytical goals for the acceptance of common reference intervals for laboratories throughout a geographical area. *Scand J Clin Lab Invest*. 1988;48(8):757-64.

14. van Berkel M, Scharnhorst V. Electrolyte-balanced heparin in blood gas syringes can introduce a significant bias in the measurement of positively charged electrolytes. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49(2):249-52.

15. Toffaletti JG, Wildermann RE. The effects of heparin anticoagulants and fill volume in blood gas syringes on ionized calcium and magnesium measurements. *Clin Chim Acta*. 2001;304(1-2):147-51.

16. Perović A, Njire Bratičević M. Time-dependent variation of ionized calcium in serum samples. *Biochem Med (Zagreb)*. 2019;29(3):030708.

17. Kallner A. Preanalytical procedures in the measurement of ionized calcium in serum and plasma. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1996;34(1):53-8.

## Følg Bioingeniøren i sosiale medier!

Siste nytt • Fag og vitenskap • Ledige stillinger



[twitter.com/Bioingenioren](https://twitter.com/Bioingenioren)



[facebook.com/Bioingenioren](https://facebook.com/Bioingenioren)



[instagram.com/bioingenioren](https://instagram.com/bioingenioren)



**Bioingeniøren**

[www.bioingenioren.no](http://www.bioingenioren.no)

