

Tayebe Abbasi
Negar olfati

Verifisering av hurtigkoagulerende serumrør («trombinrør») til bruk i laboratoriet

Bacheloroppgave i bioingeniørfag
Veileder: Wenche Knutsen
Medveileder: Gustav Mikkelsen, Ragnhild Bach
Mai 2024

Tayebe Abbasi
Negar olfati

Verifisering av hurtigkoagulerende serumrør («trombinrør») til bruk i laboratoriet

Bacheloroppgave i bioingeniørfag
Veileder: Wenche Knutsen
Medveileder: Gustav Mikkelsen, Ragnhild Bach
Mai 2024

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Fakultet for naturvitenskap
Institutt for bioingeniørfag



Kunnskap for en bedre verden

Forord

Bacheloroppgaven ble gitt i forbindelse med faget HBIOT2035-Bacheloroppgave i bioingeniørfag ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet (NTNU) i Trondheim. Oppgaven ble utført ved avdeling for medisinsk biokjemi (AMB), St. Olavs hospital, i perioden 6. mars – 21. mai 2024.

Vi ønsker å takke AMB for muligheten vi fikk til å fordype oss i et spennende forskningstema. Vi takker spesielt vår enestående veileder, fagansvarlig bioingeniør Wenche Knutsen, for hennes eksepjonelle engasjement og støtte gjennom prosjektet. Gjennom laboratoriearbeidet har Wenche alltid vært tilgjengelig og klar til å veilede oss med verdifull innsikt og råd. I tillegg ønsker vi å rette en stor takk til overlege Gustav Mikkelsen for hans veiledning i statistisk analyse og bearbeidelse av resultatene. Videre ønsker vi å takke vår prosessveileder Ragnhild Bach for inspirerende veiledning og støtte gjennom hele forskningsprosessen. Ragnhilds verdifulle råd om oppsett og korrekturlesning av oppgaven har vært til stor hjelp under denne perioden og har bidratt til en berikende læringsopplevelse. Videre vil vi uttrykke vår takknemlighet til alle de frivillige deltakere, spesielt ansatte ved laboratoriet for medisinsk biokjemi for deres engasjement i den første delen av prosjektet. En stor takk rettes også til bioingeniørene ved poliklinikken på Akutt-Hjerte-Lunge senteret for deres essensielle bidrag i gjennomføringen av prøvetakingen i prosjektets andre del.

Studien om verifisering av hurtigkoagulerende serumrør for bruk ved AMB har vært en utrolig lærerik prosess – både i teoretisk og praktisk forstand. Vi håper at vårt bidrag har vært verdifullt, og at resultatene vi har produsert vil være til nytte for dere i det videre arbeidet.

Trondheim, mai 2024

Tayebe Abbasi

Negar Olfati

Sammendrag

I denne bacheloroppgaven var det ønskelig å verifisere hurtigkoagulerende serumrør («trombinrør») til bruk i laboratoriet ved avdeling for medisinsk biokjemi (AMB). To eksperimentelle forsøk ble utført. Forsøk 1 omhandlet verifisering av nivåforskjeller for flere medisinske biokjemiske analyser ved bruk av trombinrør. I dette forsøket ble blodprøver fra 25 frivillige deltakere samlet inn i fire typer prøverør bestående av Li-heparin plasmarør, lavvolum trombinrør, høyvolum trombinrør og standard serumrør. Følgende analytter ble målt: glukose, natrium, kalium, klorid, LD, ASAT, ALAT, total bilirubin, fosfat, serumindeks (Hemolyse-, Icterus- og Lipemi- indeksene), kreatinin og total kalsium. Alle analyttene på dette forsøket ble målt på Siemens Atellica CH930. I tillegg ble osmolalitet målt i serumrør og lavvolum trombinrør på Fiske Osmometer. Forsøk 2 omhandlet verifisering av egnethet ved bruk av hurtigkoagulerende serumrør sendt gjennom rørpostsystem. I dette forsøket ble blodprøver fra 33 pasienter samlet inn i Li-heparin plasmarør og lavvolum trombinrør på akuttmottaket, hvor Troponin-T var rekvirert. For dette forsøket ble Troponin-T og serumindeks målt på Roche Cobas pro e801. Resultatene fra begge forsøkene ble vurdert ved hjelp av en rekke statistiske metoder bestående av 90% konfidensintervall for gjennomsnittlig forskjell mellom metodene og den prosentvise forskjellen, og verdiene ble sammenlignet mot tillatt bias. I tillegg, for å få en visuell forståelse av hvordan forskjellene i målingene mellom rørene varierte med nivået av analyttet målt i referanse-røret, ble det utført en korrelasjonsanalyse.

Resultatene fra forsøk 1 viser at for glukose, natrium, klorid, LD, ASAT, ALAT, total bilirubin, kreatinin, total kalsium samt I-indeks, ligger grensene for 90% konfidensintervallet innenfor tillatt bias. Den prosentvise forskjellen for disse analyttene er mindre enn tillatt bias. Dette betyr at trombinrør med god sikkerhet kan brukes for måling av disse analyttene. For fosfat, H-indeks, L-indeks (lavvolum trombinrør) ligger 90% konfidensintervallet utenfor grensene for tillatt bias, noe som betyr at trombinrørene ikke er egnet for måling av disse analyttene. For kalium, osmolalitet, L -indeks (høyvolum trombinrør) omfatter konfidensintervallet tillatt bias på positiv eller negativ retning, noe som betyr at trombinrørene ikke kan brukes med sikkerhet for disse analyttene, med mindre forsøket gjentas med flere målinger og resultatene viser en positiv endring. Den prosentvise forskjellen for disse analyttene ligger utenfor tillatt bias. Sammenligning av resultatene viser at begge trombinrørene kan brukes om hverandre for de fleste analyttene, unntatt L-indeks som krever videre undersøkelse.

Resultatene fra forsøk 2 viser at kravet om tillatt bias er oppfylt for TnT og I-indeks, noe som indikerer at disse analyttene ikke er betydelig påvirket under transport med rørpostsystemet. Dette gjelder imidlertid ikke for H-indeks og L-indeks.

Abstract

In this bachelor thesis, the aim was to verify the rapid coagulating serum tubes ("thrombin tubes") for use in the laboratory at the Department of Medical Biochemistry (AMB). Two experimental studies were conducted. Experiment 1 involved verifying level differences for several medical biochemical analyses using thrombin tubes. In this experiment, blood samples from 25 volunteer participants were collected in four types of tubes consisting of Li-heparin plasma tubes, low-volume thrombin tubes, high-volume thrombin tubes, and standard serum tubes. The following analytes were measured on the Siemens Atellica CH930: glucose, sodium, potassium, chloride, LD, ASAT, ALAT, total bilirubin, phosphate, serum index (Hemolysis, Icterus, and Lipemia indices), creatinine, and total calcium. Additionally, osmolality was measured in serum tubes and low-volume thrombin tubes on the Fiske Osmometer. Experiment 2 involved verifying the suitability of using rapid coagulating serum tubes sent through a pneumatic tube system. In this experiment, blood samples from 33 patients were collected in Li-heparin plasma tubes and low-volume thrombin tubes at the emergency department, where Troponin-T was requested. For this experiment, Troponin-T and serum index were measured on the Roche Cobas pro e801. The results from both experiments were assessed using 90% confidence intervals for the mean difference between methods and the percentage difference, and the values were compared against the allowable bias. Additionally, to get a visual understanding of how the differences in measurements between the tubes varied with the level of the analyte measured in the reference tube, a correlation analysis was performed.

The results from Experiment 1 show that for glucose, sodium, chloride, LD, ASAT, ALAT, total bilirubin, creatinine, total calcium, and the I-index, the bounds of the 90% confidence interval are within the allowable bias. The percentage difference for these analytes is less than the allowable bias. This means that thrombin tubes can be used with good safety for measuring these analytes. For phosphate, H-index, and L-index (low-volume thrombin tubes), the 90% confidence interval is outside the bounds of the allowable bias, which means that thrombin tubes are not suitable for measuring these analytes. For potassium, osmolality, and L-index (high-volume thrombin tubes), the confidence interval includes the allowable bias in either the positive or negative direction, which means that thrombin tubes cannot be used safely for these analytes unless the experiment is repeated with more measurements and the results show a positive change. The percentage difference for these analytes is outside the allowable bias. Comparison of the results shows that both thrombin tubes can be used interchangeably for most analytes, except for the L-index, which requires further investigation.

The results from Experiment 2 show that the requirement for allowable bias is met for TnT and I-index, indicating that these analytes are not significantly affected during transport through the pneumatic tube system. However, this does not apply to the H-index and L-index.

Innholdsfortegnelse

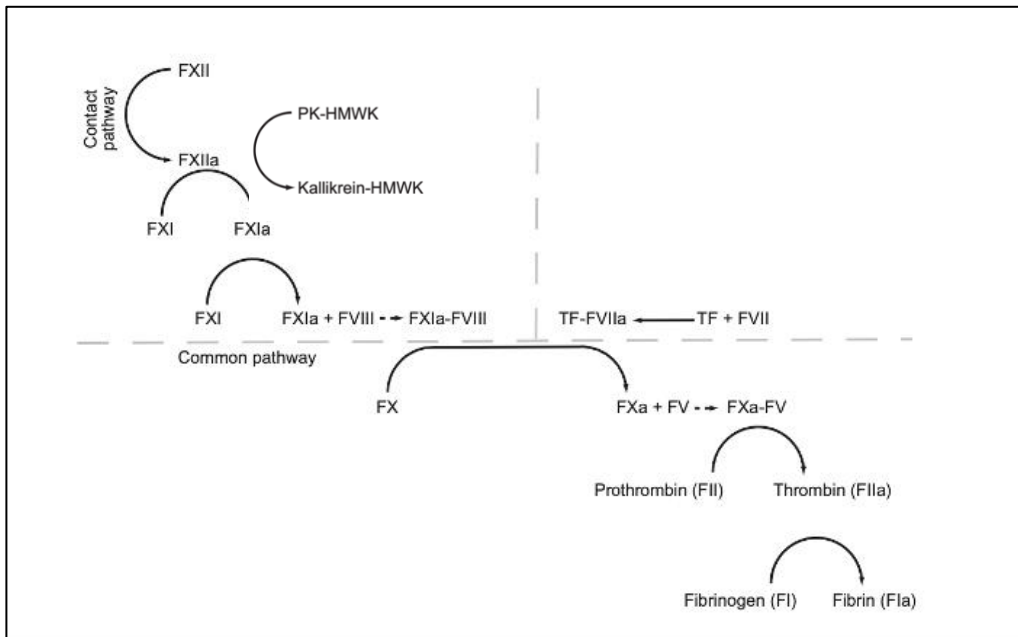
Forord	i
Sammendrag	ii
Abstract	iii
Innholdsfortegnelse	
1. Innledning	1
<i>1.1 Analytter</i>	2
1.1.1 Glukose.....	3
1.1.2 Kalium.....	4
1.1.3 Natrium.....	6
1.1.4 Klorid	8
1.1.5 LD	8
1.1.6 ALAT	9
1.1.7 ASAT	10
1.1.8 Bilirubin.....	11
1.1.9 Fosfat.....	13
1.1.10 Kreatinin	14
1.1.11 Totalkalsium.....	15
1.1.12 Osmolalitet.....	16
1.1.13 Troponin-T.....	17
1.1.14 Serumindeks	19
<i>1.2 Målemetoder</i>	19
1.2.1 Spektrofotometri	20
1.2.2 Potensiometri	21
1.2.3 Frysepunkts depresjon.....	22
<i>1.3 Problemstilling</i>	24
2. Materialer og metode	25
2.1 <i>Oversikt over Instrumenter</i>	25
2.2 <i>Oversikt over reagenser, kalibratorer og kontroller</i>	26
2.3 <i>Oversikt over prøverørstyper</i>	26
2.4 <i>Prøveforberedelse</i>	27
2.4.1 <i>Forsøk 1</i>	27
2.4.2 <i>Forsøk 2</i>	28
2.5 <i>Statistiske metoder og beregningsformler</i>	29
2.6 <i>Analyseprinsipper</i>	33
2.6.1 <i>Analyse av glukose</i>	33
2.6.2 <i>Analyse av Cl⁻, Na⁺, K⁺</i>	33
2.6.3 <i>Analyse av LD</i>	34
2.6.4 <i>Analyse av ALAT</i>	34

2.6.5 Analyse av ASAT	34
2.6.6 Analyse av total bilirubin.....	35
2.6.7 Analyse av fosfat	35
2.6.8 Analyse av kreatinin.....	35
2.6.9 Analyse av Total kalsium	35
2.6.10 Analyse av Troponin-T.....	36
2.6.11 Osmolalitetmåling	36
2.6.12 Analyse av serumindeks	36
3. Resultater	38
3.1 Forsøk 1	38
3.2.Forsøk 2	48
4. Diskusjon	52
4.1 Forsøk 1	52
4.2 Forsøk 2	54
5. Konklusjon	55
6. Referanseliste.....	57
7. Vedlegg	61
Vedlegg 1: Samtykkeskjema.....	61
Vedlegg 2: Tillatt bias	62
Vedlegg 3: Glukose.....	63
Vedlegg 4: Kalium.....	66
Vedlegg 5: Natrium.....	68
Vedlegg 6: Klorid.....	71
Vedlegg 7: Kreatinin.....	74
Vedlegg 8: LD	77
Vedlegg 9: ALAT.....	79
Vedlegg 10: ASAT	82
Vedlegg 11: Total bilirubin	85
Vedlegg 12: Fosfat	88
Vedlegg 13: Total kalsium.....	91
Vedlegg 14: Osmolalitet	93
Vedlegg 15: H-indeks.....	95
Vedlegg 16: I-indeks	97
Vedlegg 17: L-indeks.....	100
Vedlegg 18: Forsøk 2	102
Vedlegg 19: Prosedyre for serumindeks	105

1. Innledning

Laboratoriet for medisinsk biokjemi ved St. Olavs hospital benytter vanligvis standard serumrør og Li-heparin plasmarør for et bredt spekter av laboratorieanalyser. Spørsmålet om laboratoriet skal ta i bruk hurtigkoagulerende serumrør, kjent som «trombinrør», er fremdeles uavklart. Det er derfor avgjørende å undersøke påliteligheten og nøyaktigheten til disse hurtigkoagulerende serumrør før de kan brukes til diagnostiske formål. Trombinrøret, produsert av «Greiner Bio-One», inneholder koagulasjonsaktivator trombin, en faktor som akselererer koagulasjonsprosessen, noe som betyr at det tar fem minutter til serumet skilles fra blodcellene i trombinrøret (1). I forbindelse med vårt bachelorprosjekt som omhandler verifisering av hurtigkoagulerende trombinrør i avdeling for medisinsk biokjemi, blir det utført en rekke laboratorieanalyser fordelt på to eksperimentelle forsøk.

Koagulasjon av blod er den biologiske prosessen hvor flere koagulasjonsfaktorer er involvert i å danne en blodpropp (2). Hovedfunksjonen til trombin er å danne fibrin, som bidrar til å hindre blodtap og opprettholde blodvolumet når kroppen utsettes for skade (2). Koagulasjonsprosessen in vivo starter ved en fase kjent som indre vei. Deretter settes i gang koagulasjonskaskaden som følger en felles vei og en ytre vei (3). Glassrøret er produsert slik at koagulasjonsprosessen skal gjenspeile det som skjer i kroppen. Koagulasjonsprosessen in-vitro involverer flere faktorer som er tilsatt i glassrøret samt de som allerede finnes i blodet. Prekallikrein (PK) og Høymolekylær Kininogen (HMK) arbeider sammen med de indre koagulasjonsfaktorene XII, XI, IX og VIII, samt faktor VII som er en del av den ytre koagulasjonsveien. I tillegg er faktor X, V og II (protrombin) og I (fibrinogen) en del av den felles koagulasjonsveien og spiller en sentral rolle i koaguleringsmekanismen in-vitro. Dette er illustrert i figur 1.



Figur 1: Illustrasjon av koagulasjonsmekanismen in-vitro. Trombin spiller en sentral rolle i dannelsen av koagelet (3).

Når blodet kommer i kontakt med glassrørets overflate, begynner koagulasjonsprosessen ved at glassets negative ladning omdanner faktor XII til aktivert XIIa. Den aktiverte XIIa omdanner PK- som er bundet til HMK- til K. Det blir omdannet enda mer av faktor XII til aktivert XIIa ved hjelp av K. Videre starter fellesveien i koagulasjonskaskaden ved at faktor X blir aktivert til faktor Xa. Denne faktoren (Xa) sammen med faktor V omdanner protrombin (FII) til trombin (FIIa). Trombin vil konvertere fibrinogen til fibrin som videre stabiliseres av faktor XIII (3). Dette sikrer en effektiv hemostase in-vitro, som er avgjørende for mange nøyaktige laboratorieanalyser.

1.1 Analytter

I forbindelse med vårt bachelorprosjekt er flere viktige analytter som er avgjørende for diagnostiske formål analysert. Det omfatter glukose, natrium (Na⁺), kalium (K⁺), klorid (Cl⁻), laktatdehydrogenase (LD), alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT), bilirubin, fosfat, kreatinin, totalkalsium, osmolalitet, Troponin T (TnT) og serumindeks (Hemolyse-, Icterus-, og Lipemi-indeks). I det følgende er det inkludert en beskrivelse av de kjemiske og biologiske aspektene ved hver analytt, i tillegg til hvordan hver analytt reguleres og omsettes i kroppen. Videre beskrives medisinske tilstander knyttet til unormale nivåer av den aktuelle analytten. Til slutt oppgis referanseområdet og egnet prøvemateriale for hver analytt.

1.1.1 Glukose

Glukose er et enkelt suktermolekyl som består av seks karbonatomer og dannes etter behov gjennom nedbryting av ulike substanser i kroppen. Disse inkluderer karbohydrater i maten, langkjedede sukker-molekyler lagret i leveren, samt proteiner og fettmolekyler (4).

Glukose er en viktig energikilde for de fleste organer i kroppen. Noen vev, slik som nervesystemet, spesielt hjernen, er avhengig av kontinuerlig tilførsel av glukose fra ekstracellulær væske for å ha normal funksjon (5). Det er derfor svært viktig for kroppen å regulere glukosenivåene. Dette utføres av flere hormoner, inkludert peptidhormonene insulin og glukagon. Disse hormonene økes eller reduseres avhengig av om kroppen er i fastende eller energirik tilstand. Under energirik tilstand vil insulin ha høyere konsentrasjon enn glukagon, noe som vil føre til at glukose tas opp i kroppens celler spesielt muskel- og fettceller, lagres som glykogen i lever og muskel i en prosess kjent som glykogenese, eller omdannes til fettvev i leveren. Under faste vil derimot glukagon dominere i kroppen og stimulere nedbrytningen av glykogen til glukose i en prosess kjent som glykogenolyse (6).

Glukose som passerer gjennom cellemembran nedbrytes til enten pyruvat eller laktat avhengig av tilstedeværelsen av oksygen, og det produseres karbondioksid, vann og energi i form av adenosin-trifosfat (ATP) (4),(7).

Hyperglykemi er tilstanden der nivået av glukose i blodet er høyere enn 13,9 mmol/L. Dette kan skyldes tilstander som diabetisk ketoacidose, som oppstår på grunn av utilstrekkelig eller fravær av insulin-produksjon, eller overskudd av hormonene glukagon, adrenalin, kortisol, veksthormon (8).

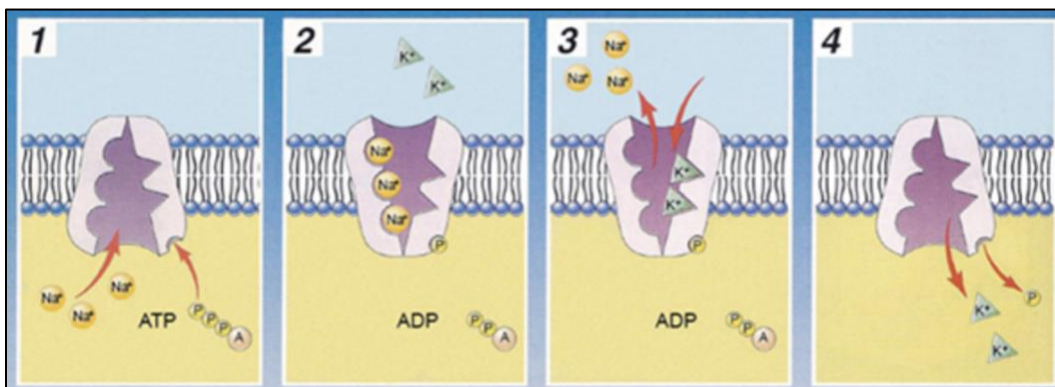
Blodsukkeret kan også midlertidig stige i forbindelse med flere medisinske tilstander, inkludert hjerteinfarkt, økt trykk i hjernen, akutt betennelse i bukspyttkjertelen, mangel på oksygen, og ved bruk av tiazid-diuretika (8).

Hypoglykemi refererer til tilstanden som oppstår når glukosenivået i blodet blir mindre enn 3 mmol/L, med alvorlige symptomer observert når nivået faller under 2,8 mmol/L. Dette kan skyldes flere tilstander, som overdosering av insulin, bruk av medisiner som stimulerer bukspyttkjertelen til å produsere mer insulin, svulst i bukspyttkjertelen eller utilstrekkelig inntak av næringsstoffer (8).

I praksis benyttes plasma med litiumheparin eller serum ved kliniske laboratorier (8),(9). Referanseområdet for glukose i plasma ligger mellom 4,2 til 6,3 mmol/L (8).

1.1.2 Kalium

Kalium (K^+) er det dominerende intracellulære kationet med en konsentrasjon på omtrent 150 mmol/L. Dette er betydelig høyere i forhold til kaliumkonsentrasjonen i serum, som ligger mellom 3,5 og 5,0 mmol/L (10). Natrium/ Kaliumpumpen (Na^+/K^+ pumpen) opprettholder en konsentrasjonsforskjell for både Na^+ og K^+ over cellemembranen ved å pumpe ut flere Na^+ -ioner ut av cellen enn den pumper inn kaliumioner inni cellen. På grunn av overskudd av Na^+ ioner på utsiden av cellemembranen, skapes det som en spenningsforskjell mellom cellemembranens innside og utside. Når K^+ diffunderer ut av cellen og inn i ekstracellulærvæsken, reduseres pumpens aktivitet. Dette resulterer i et elektrisk potensial over cellemembran, fordi cellenes indre side blir negativt ladet som følge av diffusjon av K^+ ioner. Na^+/K^+ pumpen fungerer via aktiv transport som krever energi i form av ATP, produsert gjennom oksidativ fosforylering i cellenes mitokondrier ved hjelp av oksygen. Skade på cellen kan redusere oksidativ fosforylering og dermed ATP-produksjon, noe som vil påvirke Na^+/K^+ pumpen funksjon. Uten tilstrekkelig ATP strømmer kalsium, Na og vann inn i cellen gjennom osmose, mens K^+ strømmer ut. Na^+/K^+ pumpen bruker ATP til å transportere tre natriumioner ut av cellen og to kaliumioner inn i cellen, dette er illustrert i figur 2 (11), (12).

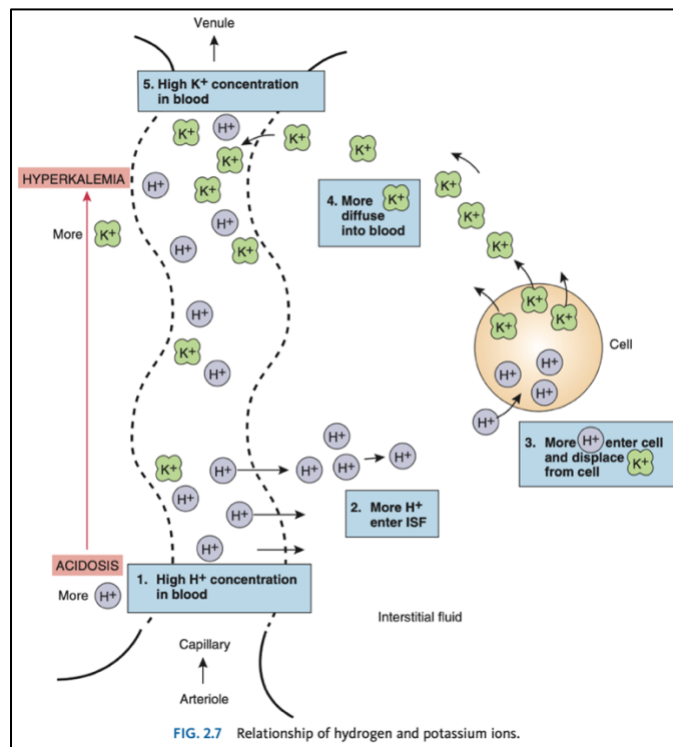


Figur 2: Na^+/K^+ pumpen bruker ATP til å transportere tre natriumioner ut av cellen og to kaliumioner inn i cellen (12).

Na^+/K^+ pumpen er avgjørende for at membranpotensialet fungerer optimalt når cellene reagerer på signaler som sender elektriske impuls.

En stabil kaliumkonsentrasjon er avgjørende for å opprettholde syre-base status i kroppen. Det kan oppstå flere tilstander som følge av unormalt kaliumnivå i blodet. Eksempler på kaliumforstyrrelser kan være blant annet acidose, alkalose, nyresvikt, og binyrebarksviktskyldes. Når blodets pH-verdi er lav grunnet høyer konsentrasjoner av H^+ ioner i blodet, fører det til at K^+ ioner diffunderes ut av cellen

samtidig som H^+ ioner transporteres inni cellen, noe som resulterer i en økning av K^+ i plasmaet kjent som hyperkalemi som er vist i figur 3. Ved alkalose, da pH-en er høy og konsentrasjonen av H^+ er lav, oppstår det motsatte, kjent som hypokalemi (10). Nyrerne spiller en sentral rolle i å regulere kaliumnivået i kroppen fordi det er i proksimale tubuli hvor det foregår reabsorpsjon av Na^+ og K^+ . På annen side spiller hormonet aldosteron en viktig rolle. Aldosteron som produseres av binyrene virker ved å øke sekresjonen av K^+ og dermed utskillelsen av K^+ fra kroppen (11).



Figur 3: Samspillet mellom H^+ - og K^+ -ioner ved acidose: Økt mengde H^+ -ioner fører til at K^+ -ioner byttes ut med H^+ -ioner fra cellene, noe som fører til høyere kaliumnivåer i plasma - en tilstand kjent som hyperkalemi (10).

Opphopning av kalium (hyperkalemi) i blodet kan føre til alvorlige hjerterytmeforstyrrelser og svekkede hjertes kontraksjoner som følge av nedsatt funksjon av Na^+/K^+ - pumpen som hjertet er avhengig av (10). Hyperkalemi tolkes vanligvis som mild (5,1- 5,9 mmol/L), moderat (6,0- 6,9 mmol/L) og alvorlig ($\geq 7,0$ mmol/L) (13).

Når det er unormalt lave nivåer av K^+ i blodet, kalles det hypokalemi. Denne tilstanden kan forårsakes av blant annet diare, langvarig bruk av vandrivende medisiner, lavt kaliuminntak gjennom kosten, insulin behandling ved ketoacidose og alkalose (14). For mye insulin i kroppen kan føre til redusert kaliumnivå i kroppen ved å stimulere opptaket av glukose i cellene, samt inntak av kalium (14). For lave kaliumkonsentrasjon (hypokalemi) i kroppen kan gi symptomer som hjerterytmier, da disse

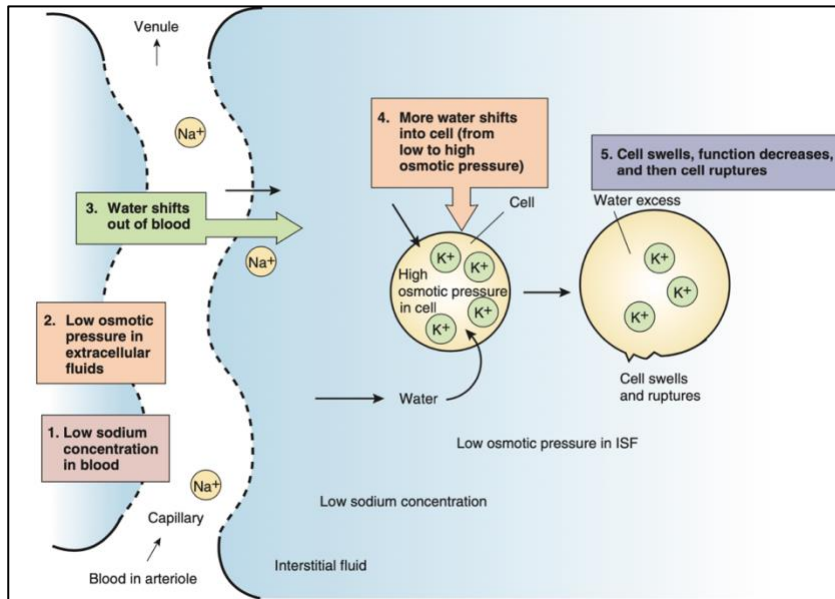
påvirker nervesignalene som er avgjørende for hjertefunksjon som er avhengig av en velfungerende Na^+/K^+ -pumpe (10). En annen symptom som følge av hypokalemi er økt urinproduksjon på grunn av svekket nyrenes funksjon til å konsentrere urin (13). Referanseområdet for plasmakonsentrasjonen av kalium ligger mellom 3,5 og 4,4 mmol/L (13).

Det er anbefalt å bruke heparinplasma eller serum for måling av kalium i blodet. I tillegg er det viktig å unngå lang stasebruk og muskelpumpen ved prøvetaking, noe som kan resultere til at kalium lekker ut fra røde blodceller og dermed gi falsk forhøyet kaliumverdi (11). Etter prøvetakingen skal blodprøven oppbevares ved romtemperatur til serum eller plasma separeres fra den. Når det gjelder serumprøver, er det viktig å sentrifugere prøven innen en time etter prøvetaking (11).

1.1.3 Natrium

Natrium spiller en viktig rolle i opprettholdelsen av syre og basebalansen, væskebalansen, impulsoverføringer i muskel og nerveceller (4). Omtrent 90% av kationene i ekstracellulærvæsken består av natrium, det vil si at den bidrar til halvparten av plasmaosmolaliteten. Hos normale voksne mennesker finnes det ca. 4 mol som tilsvarer 92 gram, av grunnstoffet natrium (15). I kroppen finnes natrium i form av saltene natriumklorid (NaCl) og natriumbikarbonat (NaHCO_3) som man får gjennom mat og drikke. Disse elimineres fra kroppen gjennom urin, svette og avføring (10). Nyrene spiller en viktig rolle i regulering av natrium og hydrogen konsentrasjonen i kroppen. Når natrium reabsorberes i nyrene i bytte mot hydrogen (H^+), bidrar dette til å regulere blodtrykket og pH-nivået i kroppen (15). Det er hormonet aldosteron som stimulerer til økt reabsorpsjon, mens antidiuretisk hormon (ADH) regulerer natriumkonsentrasjonen i plasma (15). Transporten av natrium over cellemembranen reguleres av natrium-kalium-pumpen (Na^+/K^+ pumpen) ved aktiv transport, som krever energi i form av ATP (12).

Det er viktig å måle natriumnivået ved mistanke om vann/elektrolytt- og syre/ base-forstyrrelser. Det er variasjoner i "normale" verdier blant enkeltpersoner, men referanseområdet indikerer at en normal mengde natrium hos voksne over 18 år ligger mellom 137 og 145 mmol/L (15). Når det er redusert natriummengde i blodet kjent som hyponatremi, vil nerveimpulser hemmes og det vil oppstå ubalanser i væskevolumene. Som følge av lav natriumkonsentrasjon, flyttes vann ved osmotisk trykk fra blodet til interstitiell væske for å utjevne natriumkonsentrasjonen, noe som fører til at cellene svulmer og i alvorlige tilfeller kan sprekke (10). Dette er illustrert i figur 4.



Figur 4: Hyponatremi forårsaket av væskeoverskudd og natriumunderskudd: Hyponatremi fører til at vann strømmer inn i cellene for å utjevne natriumnivået, noe som kan få cellene til å svulme opp (10).

For lave natriumkonsentrasjon i blodet (Hyponatremi) kan skyldes tilstander som oppkast og diare, hvor natrium går tapt, overdrevent væskeinntak som fortynner natriumkonsentrasjonen i blodet, eller nyresykdom. Som følge av hyponatremi vil pasienten ofte oppleve tretthet, muskelkramper og kramper i magen med oppkast og diare (10). I følge nasjonal brukerhåndbok i medisinsk biokjemi, klassifiseres hyponatremi etter alvorlighetsgrad i lett (130–136 mmol/L), moderat (125–129 mmol/L) og alvorlig (lavere enn 125 mmol/L) (15).

Det motsatte skjer når det er høy konsentrasjon av natrium (hypernatremi) i blodet, noe som fører til økt ekstracellulærvolumet (10). Den høye natriumnivå i blodet kan skyldes dehydrering, forårsaket av manglende ADH-produksjon og nedsatt tørstemekanismen (15). Som følge av økning i natriumkonsentrasjon i ekstracellulær væske vil det skje en forflytning av vann fra intracellulær til ekstracellulær væske på grunn av osmotisk trykk (10). Pasienter med hypernatremi, kan oppleve svakhet, økt tørste, tørre slimhinner og redusert urinproduksjon (10). Ifølge nasjonal brukerhåndbok i medisinsk biokjemi, inndeles alvorlighetsgraden av hypernatremi etter lett (146–154 mmol/L), moderat (155–165 mmol/L) og alvorlig (høyere enn 165 mmol/L) (15). Det er anbefalt å bruke heparinplasma eller serum for måling av natrium i blodet (15).

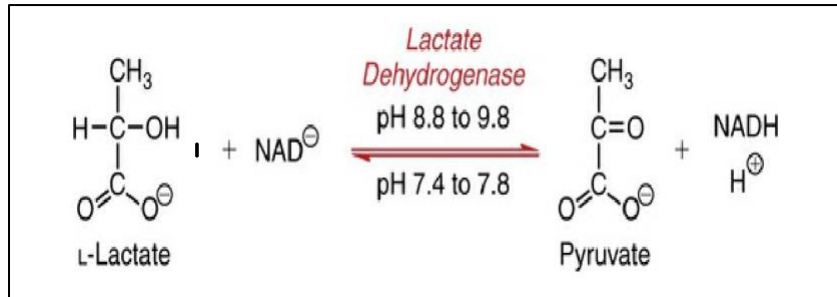
1.1.4 Klorid

Klorid (Cl^-) er det dominerende anionet i ekstracellulærvæsken som spiller en avgjørende rolle for syre-base statusen og opprettholdelsen av osmotisk trykk (1). Absorpsjon av kloridioner skjer i tarmen, mens utskillelsen foregår gjennom nyrene (17). Det er både klorid og bikarbonat (HCO_3^-) i plasma som utveksle plasser når blodet sirkulerer gjennom kroppen. Dette er viktig for å opprettholde syre-base balansen. Dersom kloridkonsentrasjonen i serum synker, vil bikarbonationer forlate erytrocyttene for å nøytralisere syre-base forholdet, noe som kan resultere til alkalose eller høy pH på grunn av økt konsentrasjon av bikarbonat. Det motsatte kan skje hvis bikarbonatene forbrukes i metabolske prosesser, da vil kloridioner diffunderes ut av erytrocyttene og inn i serum for å opprettholde det konstante antallet negative ioner (10). Begrepet aniongap brukes til å representere forskjellen mellom de positive ionene (Na^+ og K^+) og negative ionene (Cl^- og HCO_3^-) i blodet. Ved å beregne aniongap kan man måle mengde anioner i serum (18).

Indikasjon for måling av klorid er syre-base-forstyrrelsen (19). Høye verdier av klorid er karakteristisk som hyperkloremi og kan skyldes tap av bikarbonat på grunn av oppkast eller diare. Det kan også oppstå metabolsk acidose som følge av tilførsel av intravenøse klorid væske. Hyperkloremi kan føre til tretthet, økt hjerterytme og hyperventilasjon, vektøkning og hyppig vannlatning (10),(15). Derimot defineres hypokloremi som lav kloridkonsentrasjon i blodet. Denne tilstanden oppstår som følge av tap av klorid gjennom oppkast og diaré, samt bruk av visse medikamenter, som for eksempel diuretika. Diuretika kan føre til redusert kloridkonsentrasjon i blodet gjennom urinen (19). Hypokloremi forårsaker symptomer som tretthet, kvalme, muskelrykninger og uregelmessig hjerterytme (10). Referanseområdet for kloridkonsentrasjon ligger mellom 101 og 108 mmol/L (19). Det benyttes heparinplasma eller serum for måling av klorid i blodet (19).

1.1.5 LD

Enzymet Laktatdehydrogenase (LD) spiller en viktig rolle i kroppens metabolisme, blant annet i nedbrytning av glukose. LD finnes i cytoplasmaet i celler i ulike vevstyper i kroppen og har som oppgave å katalysere oksidasjonen av laktat til pyruvat ved å redusere NAD^+ til NADH , som vist i figur 5. Reaksjonen er reversibel, men ved kroppens normale PH-nivå favoriseres sterkt dannelsen av laktat fra pyruvat (4).



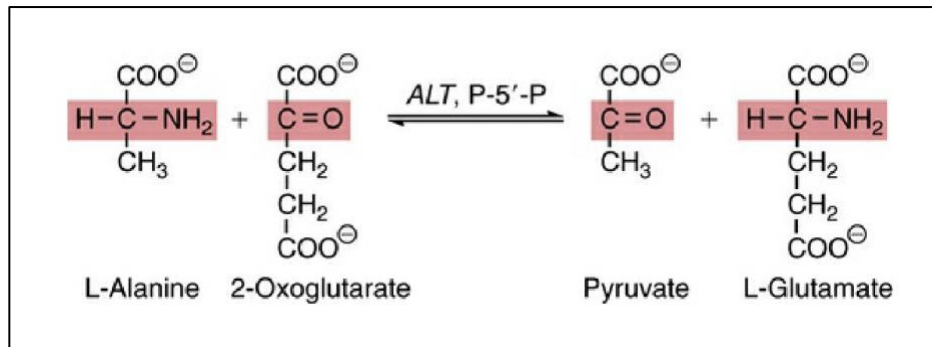
Figur 5: Kjemisk reaksjon katalysert av enzymet laktat dehydrogenase (LD). Under normale pH-verdier i kroppen, det vil si innenfor et PH-området fra 7,4 til 7,8, dominerer den reverserte reaksjonen hvor pyruvat omdannes til L-laktat (4).

Det finnes fem forskjellige isoenzimer av LD i kroppen, kjent som LD-1, LD-2, LD-3, LD-4, og LD-5, som hver er spesifikk for ulike vev i kroppen. For eksempel, LD-1 og LD-2 er dominerende i hjerne, nyre og røde blodceller, mens LD-4 og LD-5 finnes hovedsakelig i lever og skjelettmuskulatur (4). Derfor kan høye verdier LD observeres under ulike kliniske tilstander som hjerteinfarkt, hepatitt, lungesykdommer og muskellidelser, da vevsskade fører til frigjøring av LD inn i serumet. Likevel er måling av LD primært relevant innen hematologi og onkologi: ved hemolytisk anemi skjer det en nedbrytning av røde blodceller og dermed øker LD-nivået betydelig i serumet. I tilfelle av megaloblastisk anemi, som skyldes mangel på folat eller vitamin B12, produseres store umodne røde blodceller som lett brytes ned, noe som også fører til økt LD-nivå i serumet (4). I onkologi benyttes LD som tumormarkør for å monitorere utvikling av maligne lymfomer i tillegg til svulster i eggstokkene hos kvinner (20). Moderat forhøyede verdier LD ses ved svangerskap. Lave verdier LD har ingen klinisk betydning (21).

Referanse-området for konsentrasjonen av LD hos voksne (over 19 år) ligger mellom 105 og 255 U/L (21). Serum er det anbefalte prøvematerialet for måling av LD-aktivitet (21). Hemolysert serum skal forkastes da røde blodceller inneholder 4000 ganger mer LD-aktivitet enn serumet (4).

1.1.6 ALAT

Alaninaminotransferase (ALAT) er et enzym som primært finnes i leveren og nyrene og i mindre grad i andre kroppens vev som hjerte og skjelettmuskulatur. Enzymet ALAT spiller en viktig rolle i aminosyremetabolismen ved å katalysere omdannelsen av alanin til pyruvat, vist i figur 6. Ved denne reaksjonen vil aminogruppen på alanin flyttes til 2-oksoglutarat og det vil da dannes pyruvat og glutamat. Reaksjonen favoriserer produksjon av alanin (4). Det nødvendige koenzymet for denne reaksjonen er pyroksidal 5'-fosfat, kjent som vitamin B6 (22).



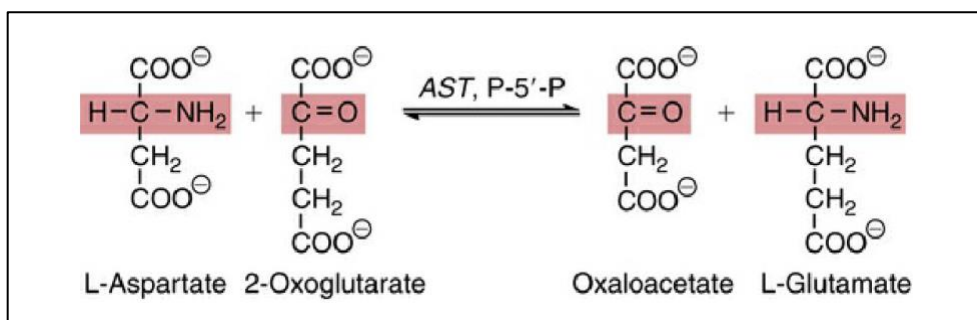
Figur 6: Kjemisk reaksjon katalysert av enzymet alaninaminotransferase (ALAT) (4)

For å diagnostisere leverskade brukes ALAT som en biokjemisk markør som er spesifikk for leveren. ALAT befinner seg i cytoplasma i leverceller, og vil frigjøres i store mengder gjennom sinusoider og lymfeårene i blodbanen når levercellene blir skadet (23). På grunn av ALAT sin spesifisitet for leveren, er målingen av dette enzymet attraktiv for klinisk bruk. Normalt er mengden ALAT i blodet lav, men ved en skade kan aktiviteten til ALAT i serum øke betraktelig. Dette skjer når sekundær nekrose oppstår som følge av direkte skader på hepatocytter eller betennelse (24),(25).

Høye verdier av ALAT kan ofte ha fysiologiske årsaker som fysisk anstrengelse og kroppsvekt, men kan også ha klinisk betydning (24). Økte nivåer av ALAT kan indikere ulike tilstander og sykdommer i leveren. Dette kan omfatte hepatitt, gallevegsobstruksjon, primær leverkreft, sykdommer i skjelettmuskulaturen, hjerteinfarkt. Referanseområdet for måling av ALAT hos voksne kvinner ligger mellom 10 og 45 U/L, mens for voksne menn ligger det mellom 10 og 70 U/L. Både serum og Li-heparin plasma er prøvematerialer for måling av ALAT-aktivitet (26).

1.1.7 ASAT

Aspartataminotransferase (ASAT) er et enzym som katalyserer omdannelsen av aspartat og 2-oksoglutarat til oksaloacetat og glutamat ved å overføre en aminogruppe mellom aspartat og 2-oksoglutarat som vist i figur 7 (4).



Figur 7: Kjemisk reaksjon katalysert av enzymet aspartataminotransferase (ASAT) (4)

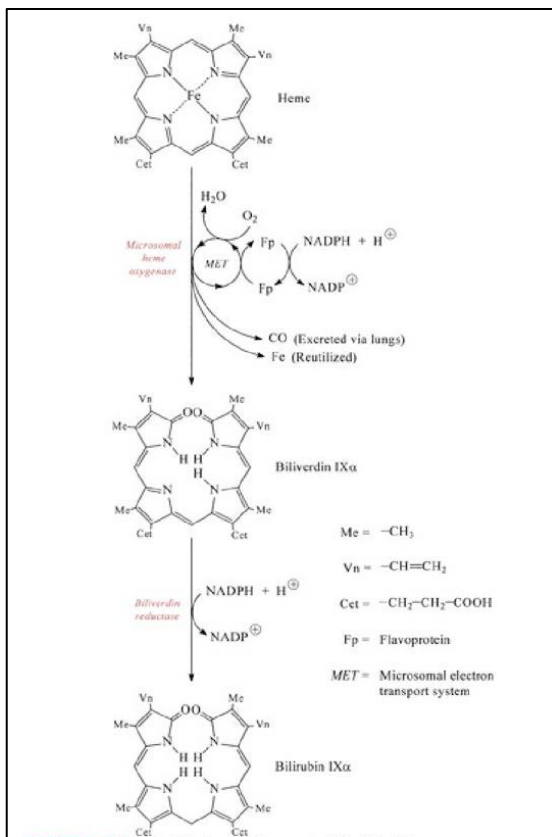
Det finnes to isoenzymer av ASAT i kroppen, kjent som cytoplasmatisk ASAT (ASAT1) og mitokondriell ASAT (ASAT2). Disse to formene kan eksistere i samme celle og de jobber sammen for å metabolisere aminosyrer (27). ASAT har flere viktige funksjoner i biokjemiske prosesser i kroppen, inkludert produksjon av urea som er nødvendig for å fjerne avfallsstoffer gjennom ureasyklusen, syntese av purin- og pyrimidinnukleotider i leveren, samt bidrag til energiproduksjon i hjernen og musklene. Nyere studier har vist betydningen av ASAT i metabolismen til tumorceller (27).

ASAT er et uspesifikk enzym som finnes i ulike vev spesielt hjerte, lever og skjelettmuskulatur (5). Måling av enzymet ASAT benyttes derfor til diagnostisering av leversykdommer, akutt hjerteinfarkt og muskelsykdommer. Det er kun høye verdier av ASAT som har klinisk betydning. Referanseområdet for ASAT konsentrasjonen ligger mellom 15 og 35 U/L hos voksne kvinner og mellom 15 og 45 U/L hos voksne menn (28). Både serum og Li-heparin plasma er prøvematerialer for måling av ASAT-aktivitet (28).

1.1.8 Bilirubin

Bilirubin er en gulfarget substans som produseres ved nedbrytning av røde blodceller. Når røde blodceller brytes ned, frigjøres hemoglobin, som deretter blir spaltet i heme, globin og jern. Heme-delen omdannes videre gjennom en rekke biokjemiske reaksjoner til biliverdin (via heme oksygenase) og deretter til bilirubin ved hjelp av enzymet biliverdinreduktase. Dette er illustrert i figur 8. Bilirubin vil deretter transporteres til leveren ved å binde seg til albumin. Denne formen av bilirubin, kjent som ukonjugert bilirubin, er ikke vannløselig. I leveren vil ukonjugert bilirubin løsne seg fra albumin og deretter fraktes til hepatocytene, hvor det blir konjugert ved hjelp av spesifikke enzymer. Dette gjør bilirubinet vannløselig og i stand til å bli utskilt gjennom gallegangene. Konjugert bilirubin blir så sendt til tarmen og ved hjelp av bakterier omdannes til urobilinogen som er ufarget. Omtrent 80% av

urobilinogen oksideres til et oransj-farget produkt kalt urobilin som gir avføringen dens brune farge, mens resten vil enten bli reabsorbert tilbake i leveren eller skilles ut i urinen (4),(5).



Figur 8: Metabolsk vei for omdannelsen av heme til bilirubin. Etter nedbrytning av røde blodceller omdannes Heme-delen i hemoglobin til biliverdin som blir videre omdannet til bilirubin ved hjelp av enzymet biliverdinreduktase (4).

Under normale omstendigheter inneholder plasma hovedsakelig ukonjugert bilirubin. Dersom det oppstår økt bilirubinproduksjon på grunn av ikterus (hos nyfødte) eller hemolyse, vil konsentrasjonen av ukonjugert bilirubin i plasma øke. Dette skyldes at leveren ikke klarer å prosessere all det ukonjugerte bilirubinet til sin konjugerte form for deretter å skylle det ut i galle. Hvis det oppstår skade på levercellene, noe som er tilfelle ved leversykdommer som hepatitt, eller hvis det skjer en blokkering i gallegangene, som ved gallestein eller svulst, kan det hindre det konjugerte bilirubinet i å bli utskilt i galle. Dette fører til en opphopning av konjugert bilirubin i blodet. I begge disse tilfellene (økt produksjon av ukonjugert bilirubin og redusert utskillelse av konjugert bilirubin) vil konsentrasjonen av total bilirubin, som er summen av både konjugert og ukonjugert bilirubin, øke. Lave bilirubinverdier kan forekomme på grunn av redusert opptak eller nedsatt konjugering av bilirubin i leveren, noe som kan oppstå som følge av nedsatt tilførsel av blod til leveren grunnet hjertesvikt eller metabolske

forstyrrelser som Gilbert syndrom. I tillegg kan lekkasje eller økt transport av bilirubin til blodbanen fra skadde hepatocytter og galleganger oppstå ved tilstander som inflammasjon og gallestase (29). Referanseområde for konsentrasjon av total bilirubin hos voksne (over 18 år) er mellom 5 og 25 $\mu\text{mol/L}$. Både serum og Li-heparin plasma er prøvematerialer for måling av total bilirubin. Langvarig stase bør unngås for å forhindre hemolyse og dermed falskt forhøyede bilirubinverdier. I tillegg må prøven beskyttes mot lys (29).

1.1.9 Fosfat

Fosfat er et essensielt anion i kroppen og spiller flere sentrale roller både innenfor og utenfor cellene. Inne i cellene er fosfat ofte bundet til lipider og proteiner, hvor det bidrar til regulering av cellenes funksjoner gjennom prosesser som fosforylering og defosforylering av enzymer. Disse prosessene er avgjørende for å kontrollere metabolske aktiviteter i kroppen. Fosfat er primært lokalisert i bein, hvor det sammen med kalsium bidrar til beinets metabolisme, da det er en direkte sammenheng mellom fosfatnivået i kroppen og prosessene for dannelse og nedbrytning av bein (30).

Reguleringen av fosfatnivået i ekstracellulærvæsken utføres av nyrene og parathyreoideahormon (PTH), der PTH reduserer mengde fosfat som reabsorberes i nyrenes tubuli. Fosfat som ikke reabsorberes skilles ut i urinen. Dette er en viktig mekanisme for å opprettholde PH-balansen i kroppen (30).

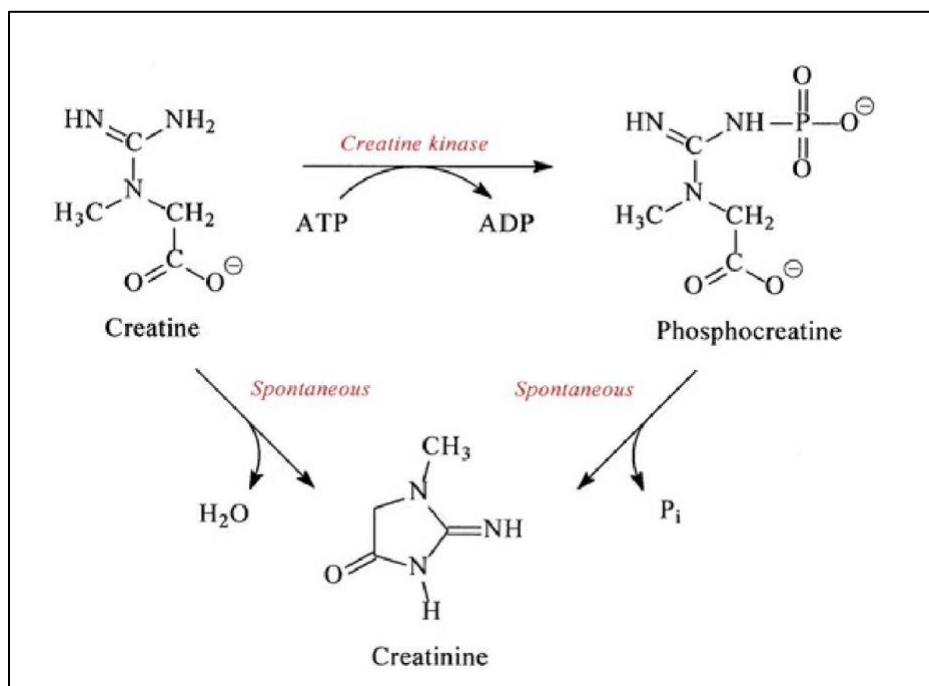
Ved normal pH finnes fosfat i organisk og uorganisk form. Uorganisk fosfat forekommer i to varianter bestående av monohydrogenfosfat og dihydrogenfosfat, mens organisk fosfat er bundet til karbonstrukturer som i ATP (30).

Høye nivåer av fosfat, kjent som hyperfosfatemi, kan oppstå av flere årsaker. Nyresvikt, for eksempel, kan føre til at nyrene får redusert evne til å skille ut fosfat i urinen. I tillegg kan et lavt nivå av PTH medføre økt reabsorpsjon av fosfat i nyrene. Lave nivåer av fosfat, kjent som hypofosfatemi, kan også oppstå av flere årsaker. For eksempel vil høye verdier PTH føre til økt utskillelse av fosfat i urinen. Bruk av insulin ved behandling av diabetisk ketoacidose vil også føre til nedsatt verdi av fosfat i blodet, dette fordi insulin har lignende effekt på fosfat som på glukose (30),(31).

Referanseområdet for måling av fosfat hos voksne kvinner (>18 år) ligger mellom 0,85 og 1,50 mmol/L , mens for voksne menn (18-49 år) ligger det mellom 0,75 og 1,65 mmol/L (33). Kliniske laboratorier måler den uorganiske formen av fosfat (4). Anbefalt prøvemateriale for måling av fosfat er serum eller Li-heparin (31).

1.1.10 Kreatinin

Kreatinin er et avfallsstoff og nedbrytningsprodukt av kreatinfosfat, samt et syklisk anhydrid av kreatin. Det finnes en metabolsk syklus mellom disse tre stoffene: kreatin produseres i nyrene, leveren og bukspyttkjertelen gjennom enzymatiske reaksjoner og så transporteres via blodet til organer som muskulatur. Her omdannes kreatin til energirike fosfokreatin. Under muskelkontraksjon nedbrytes fosfokreatin og dermed frigjøres energi og kreatinin. Dette er illustrert i figur 9 (4).



Figur 9: Metabolsk syklus mellom kreatin, fosfokreatin og kreatinin: Kreatin omdannes til fosfokreatin gjennom en ATP-drevet reaksjon katalysert av enzymet kreatinkinase. Både fritt kreatin og fosfokreatin brytes ned til kreatinin. Kreatinin utskilles fra kroppen via nyrene og sammen med serum-kreatinin er en indikator for nyrefunksjon (4).

Konsentrasjon av kreatinin i kroppen er avhengig av flere faktorer inkludert muskelmasse og kosthold (32). Kreatininnivået i blodet, sammen med konsentrasjonen av kreatinin i en samlet urinprøve, benyttes til å beregne hvor mye blod nyrene klarer å rense per minutt, en prosess kjent som kreatinin clearance. Denne metoden er et sentralt mål på nyrefunksjonens effektivitet kjent som glomerulær filtrasjonsrate (GFR). Men metoden er utsatt for feil og kan være ubehagelig for pasienten siden det krever samling av urin over en lengre periode (30). Alternativt kan GFR estimeres via avanserte matematiske formler ved å ta hensyn til flere parametere som alder, kjønn og etnisitet. Dette kalles eGFR (30).

Høye verdier kreatinin observeres ved redusert GFR, som kan oppstå ved ulike tilstander og sykdommer relatert til nyrene. Dette inkluderer nedsatt blodtilførsel til nyrene (prerenal), feil i nyrene (renal) eller hindringer i urinens avløp (postrenal). Lave kreatininverdier kan skyldes lav muskelmasse eller redusert leverfunksjon (32).

Anbefalt prøvemateriale for måling av kreatinin i blod er serum eller Li-heparin plasma. Referanseområde for måling av kreatinin i blodet hos voksne kvinner ligger mellom 45 og 90 $\mu\text{mol/L}$ og hos voksne menn mellom 60 og 105 $\mu\text{mol/L}$. Det er viktig å nevne at et normalt kreatininnivå ikke nødvendigvis indikerer at individets nyre fungerer normalt. I noen tilfeller forblir kreatininnivået i blodet innenfor det normale området, spesielt i de tidlige stadiene av nyresykdom. Over tid kan imidlertid kreatininnivået øke ettersom nyretilstanden forverres (32).

1.1.11 Totalkalsium

Måling av totalkalsium inkluderer både ionisert kalsium og kalsium bundet til albumin. Det er større kalsium konsentrasjon ekstracellulært, som er viktig for aktiviteten til membranproteiner. Ionisert kalsium (Ca^{2+}) er det frie kationet som er biologisk aktivt og bidrar til flere metabolske prosesser i kroppen (33). Hos friske individer finnes 50% av kalsiumet i serum som «ionisert kalsium» (34).

Pasienter med kalsiumforstyrrelser, som for eksempel ved hyper- eller hypoparatyreoidisme, foretrukkes måling av fritt kalsium fremover totalkalsium (35). Det er viktig å legge merke til at selv om ionisert kalsium har størst biologisk betydning, er det mest kostnadseffektivt å måle totalkalsium 32. Dette fordi totalkalsium i serum eller heparinplasma inkluderer både kalsium bundet til proteinet albumin og fritt kalsium, samt kalsium bundet til anioner (35).

Nivået av kalsium i blodplasmaet reguleres av hormonene som inkluderer paratyreoideahormon (PTH), kalsitonin og vitamin D. Disse bidrar til å opprettholde kalsiumbalansen i kroppen ved å kontrollere opptak, lagring og utskillelse av kalsium. I kroppen reguleres kalsiumnivået ved hjelp av reseptorkomplekset som er lokalisert i overflaten av paratyreoideacellene. Disse reseptorkompleksene er ansvarlig for å sende ut signaler når kalsiumnivået endres, og det sekreseres paratyreoideahormon (PTH) når kalsiumnivået i plasma synker. PTH er med på å øke kalsiumnivå i plasma ved å fremme frigjøring av kalsium fra beinvev. Samtidig stimuleres produksjon av aktivt vitamin D i nyrene som påvirker kalsiumabsorpsjon i tarmen. På den måten opprettholdes normal kalsiumhomeostase i kroppen. Hormonet kalsitonin dannes i C-cellene i tyreoidea og produseres i skjoldbruskkjertelen. I motsetning til hormonet PTH, vil kalsitonin frigjøres når kalsiumnivået i plasma stiger. Kalsedonene

hemmer produksjon av kalsium fra beinvevet og øker utskillelsen av kalsium i urin (14). Kalsitonin hemmer produksjon av kalsium fra beinvevet og øker utskillelsen av kalsium i urin (14).

Hyperkalsemi defineres som høye verdier av kalsium ofte forårsaket av hyperparatyreoidisme og malign sykdom (35). Den vanligste årsaken til forhøyet kalsium i blodet blant befolkningen er primær hyperparatyreoidisme som skyldes endring i paratyreoidea, noe som fører til frigjøring av hormonet PTH ved høyere kalsiumnivå. Den sekundære årsaken til hyperkalsemi er lungekreft, brystkreft og myelomatose. Pasienter med hyperkalsemi kan oppleve muskelsvakhet, kvalme, tretthet, økt urinproduksjon, nyrestein og hjertearytmier, osteoporose (beinskjørhet) (14).

Når fritt kalsium i blodplasmaet er lavere enn 1,15 mmol/L, kan det tyde på hypokalsemi, en tilstand preget av lavt kalsiumnivå i blodet. Den vanligste årsaken til hypokalsemi er hypoparatyreoidisme som oppstår på grunn av skade på parathyreoideakjertlene. Andre årsaker kan være vitamin D-mangel, kronisk alkoholisme (7). Referanseområdet for total kalsiumkonsentrasjon i serum hos voksne ligger mellom 2,15 og 2,51 mmol/L (32), mens for fritt kalsium i fullblod ligger den mellom 1,14 og 1,28 mmol/L (35).

Det er anbefalt å bruke prøvematerialet serum eller heparinplasma for måling av totalkalsium (35). I tillegg er det viktig å unngå lang stasebruk, da dette kan føre til frigjøring av faktorer som kan påvirke resultatene av totalkalsium (37).

1.1.12 Osmolalitet

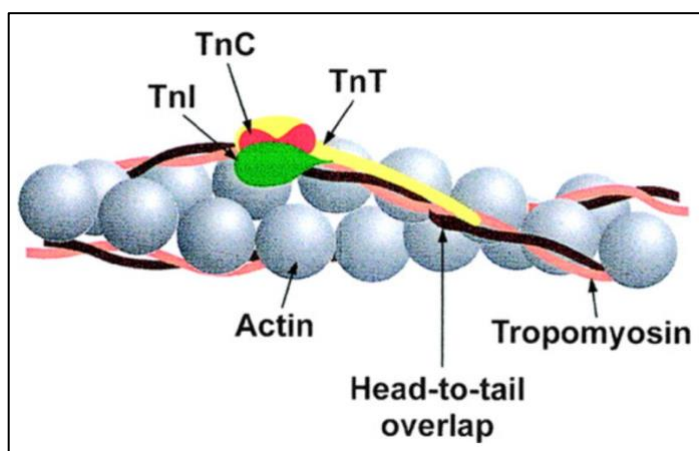
Osmolalitet er et mål for mengde oppløste partikler per kilogram løsemiddel (38). Det er flere faktorer som bidrar til å opprettholde osmolalitet i blodplasmaet, inkludert vannbalansen som er regulert av antidiuretisk hormon (ADH), osmoreseptorer og tørstesenteret. Endringer i osmolalitet registreres av osmoreseptorer i det sentrale nervesystemet. Disse osmoreseptorer stimulerer tørstesenteret når det er økning i plasmaosmolaliten, noe som resulterer i økt tørst. Hormonet ADH frigjøres fra hypothalamus og har som funksjon og virker i nyrens samlerør ved å øke antallet vannkanaler, noe som fører til økt vannabsorpsjon (14). Natrium som utgjør det dominerende kationet ekstracellulært, spiller viktig rolle i regulering av osmolalitet (15).

Kroppen vår trenger tilførsel av væske hver dag, dersom man drikker for mye (>3 L) så vil resten skilles ut med urin. Hvis man drikker for lite (<1L) så taper man blodvolum, noe som fører til hypovolumi. Denne tilstanden kan gi problemer med å transportere næring og elektrolytter rundt i kroppen. Det er ulike typer forstyrrelser som kan påvirke væskebalansen, inkludert avvik i totalt væskevolum og avvik

i konsentrasjon av oppløste stoffer (10). Osmolalitetmålinger utføres for å identifisere tilstander som hypernatremi og hyponatremi, dehydrering og overhydrering, samt for overvåking av behandlinger knyttet til væske- og elektrolyttforstyrrelse. Ved normale forhold ligger osmolaliteten hos voksne vanligvis mellom 275 til 300 Osmol/Kg H₂O (38). Det benyttes serum eller plasma som prøvematerialet til osmolalitetmåling (38).

1.1.13 Troponin-T

Troponin T (TnT), sammen med troponin I og C er viktige biokjemiske hjertemarkør som danner troponinkomplektset i myofibrillene i de tverrstripede muskelcellene (39). Myofibriller består av to typer filamenter, inkludert aktinfilamenter (tynne) og myosinfilamenter som er tykke filamenter (40). Figur 10 illustrerer oppbygningen av troponinkomplektset bestående av proteiner TnI, TnC og TnT som i samarbeid med tropomyosin regulerer kontraksjon av myofibriller (40).



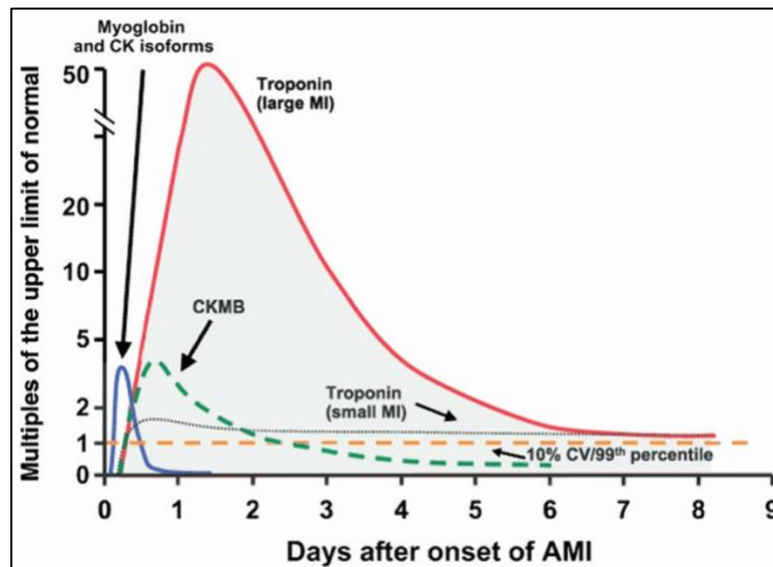
Figur 10: Aktinfilamentene bestående av aktin, tropomyosin og troponinkomplekset. De to trådede tropomyosinmolekyler består av alfa- (svart) og β -heterodimer (rosa) som ligger på tvers av en aktintråd (grå). Troponinkomplekset består av troponin-underenhetene TnT (gul), TnI (grønn) og TnC (rød) (40).

Det foreligger 3-6% fritt Troponin i cytoplasma mens resten av troponinene er bundet til myofibriller. Troponin-T er en viktig hjertespesifikk markør som spiller en sentral rolle i reguleringen av hjertemuskelkontraksjonen (14). Ved måling av den biokjemiske myokardskademarkøren, er TnT avgjørende i diagnostisering av akutt hjerteinfarkt, noe som gir god informasjon om pasientens tilstand og eventuelt behandlingsvalg (39). Ved hjerteinfarkt dør hjertemuskelceller som følge av akutt iskemi, som er et resultat av en ubalanse mellom tilførsel og behov for oksygenrikt blod (14). Etter en akutt

myokardskade frigjøres det spesifikke hjertemarkør til blodbanen. Det er skadens størrelse som avgjør konsentrasjonen av markøren (10).

Figur 11 viser variasjon i hjertemarkørkonsentrasjon hvor y-aksen refererer til hvor mange ganger (“multiples”) en målt verdi overskrider den øvre grensen for hva som regnes normalt i referanseområdet. X-aksen representerer antall dager etter en akutt myokardskade har oppstått. Den stiplede gule linjen viser den øvre grensen for normal verdi. ULN som står for “Upper Limit of Normal”, refererer til den øvre grensen for hva som regnes normalt i en gitt biokjemisk parameter i en populasjon. Det er observert en større økning i troponinnivået sammenlignet med nivåene av CK-MB, myoglobin og CK-isoformer (41).

Både CK-MB, myoglobin og MB isoforms, analysert i prøver tatt i løpet av det første døgnet, demonstrerer en diagnostisk sensitivitet på 100% for akutt hjerteinfarkt (42). Det er spesielt troponin som viser en eksepsjonelt høy sensitivitet (42).



Figur 11: Variasjon i hjertemarkørkonsentrasjon over tid etter en akutt myokardskade, illustrert med multiples av den øvre referansegrensen på y-aksen og antall dager etter skaden på x-aksen. De biomarkørene som øker først er myoglobin og CK-isoformer (blå kurve til venstre). CKMB (grønn stripet kurve) oppnår en topp på 2 til 5 ganger ULN og går vanligvis tilbake til normalområdet innen 2 til 3 dager etter akutt myokarditt infarkt, mens Troponin T oppnår en topp etter ca. 1,5 dager (41).

Pasienter med akutt hjerteinfarkt kan oppleve klemmende brystmerter, tungpustet, svette og kvalme (10). Troponin T er den mest sensitive og spesifikke analytten til påvisning og diagnose av hjerteinfarkt som brukes i dag. Ved hjerteinfarkt som fører til nekrose så vil Troponin-T, som normalt befinner seg intracellulært i hjertemuskelcellene, slippes ut i blodsirkulasjonen. Dette detekterer vi med høye konsentrasjonsverdier av stoffet. Ved akutt hjerteinfarkt vil økt Troponin-T oftest kunne påvises etter

1-3 timer, avhengig av størrelsen på infarkt. Ved små til moderat store infarkter oppnås toppunktet mellom 8 og 24 timer etter symptomdebut, og dette sees på pasientens analyseresultat ved at TnT verdien overskrider referanseområdet rundt 8 timer etter innleggelse. Referanseområdet for TnT hos voksne er mindre enn 14 ng/L (39).

Det er anbefalt å bruke serum, litiumheparin eller EDTA-plasma til måling av TnT. For å hindre å få feilaktige resultater, er det viktig å unngå langvarig stasebruk under prøvetaking (39).

1.1.14 Serumindeks

Serumindeks kjent som HIL-indeks er en parameter som måler mulige interferenser forårsaket av hemolyse, ikterus og lipemi (HIL) i blodprøver. Hemolyse refererer til nedbrytning av røde blodceller og kan oppstå enten som følge av faktorer knyttet til prøvetaking, oppbevaring og behandling av prøven, eller på grunn av intravaskulært hemolyse (Vedlegg 19). Ikterus oppstår ved overskudd av bilirubin i prøven, som ofte er resultat av leversykdommer eller hemolyse (4). Lipemi refererer til høye verdier av fett (lipider) i prøven og kan skyldes flere årsaker som utilstrekkelig tidsrom mellom matinntak og blodprøvetaking eller injeksjon av syntetiske lipidemulsjoner som brukes til pasienter som ikke kan ta opp nok næring gjennom normalt kosthold (43).

Hemolyserte prøver er rødfarget, prøver med høye bilirubinnivåer har en gul farge og lipemiske prøver er blakket. Tidligere ble disse egenskapene benyttet til å kvalitativt vurdere interferenser. Den kvalitative metoden var usikker og er nå erstattet med mer nøyaktige automatiserte metoder (44).

Disse tre indeksene - hemolyse, ikterus og lipemi - bidrar til å bestemme og eventuelt korrigere for prøvens egenfarge (Vedlegg 19).

Prøvematerialet for serumindeks er serum og Li-heparin plasma (Vedlegg 19).

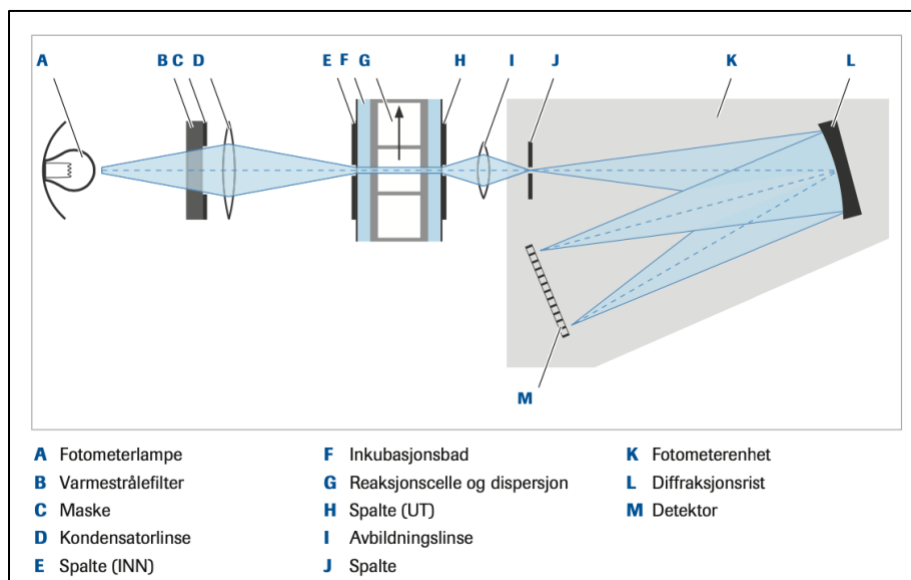
1.2 Målemetoder

I denne oppgaven er det benyttet tre forskjellige målemetoder for å kvantifisere ulike analytter i blodprøver: spektrofotometri, potensiometri og frysepunktsdepresjon. Metodene blir beskrevet i det som følger.

1.2.1 Spektrofotometri

Spektrofotometri er en avansert analyseteknikk som spiller en sentral rolle i kvantifisering av ulike stoffer i medisinske laboratoriet og baserer seg på måling av lysintensiteten i et spesifikt bølgelengdeområde i lysspekteret (4). I denne metoden brukes en fotometerlampe til å sende lys gjennom prøven. Deretter måler en detektor mengden lys som absorberes av prøven. Konsentrasjonen av analytten i prøven beregnes ut fra den målte absorbansen og ved hjelp av en kalibreringskurve (4).

Det optiske oppsettet av et spektrofotometer er vist i figur 12. Lyset som slippes ut fra lampen filtreres først gjennom et varmestrålefilter for å redusere varmestrålingen. Deretter blir lysstrålen samlet ved hjelp av en maske og kondensatorlinse. Lysstrålen blir ytterligere innsnevret når den passerer gjennom en spalte. Den vil deretter ledes gjennom prøven som er plassert i en inkubator for å holde temperaturen konstant. Når lysstrålen har passert gjennom kyvetten, vil kjemisk sammensetning i prøven forårsake absorpsjon av bestemte bølgelengder. Lysstrålen som ikke absorberes av prøven går videre gjennom en annen spalte før den fokuseres av en linse og ankommer deretter fotometerenheten. Lysstrålen vil treffe diffraksjonsgitteret i fotometerenheten, hvor den deles opp i et spekter av bølgelengder. Disse bølgelengdene reflekteres mot en rekke fotodioder. Hver fotodiode er kalibrert til å detektere lys ved en spesifikk bølgelengde, noe som gjør det mulig å måle lysintensiteten for hver bølgelengde separat. Denne målingen gir en detaljert profil av lysabsorpsjonen ved forskjellige bølgelengder for den aktuelle prøven (45).



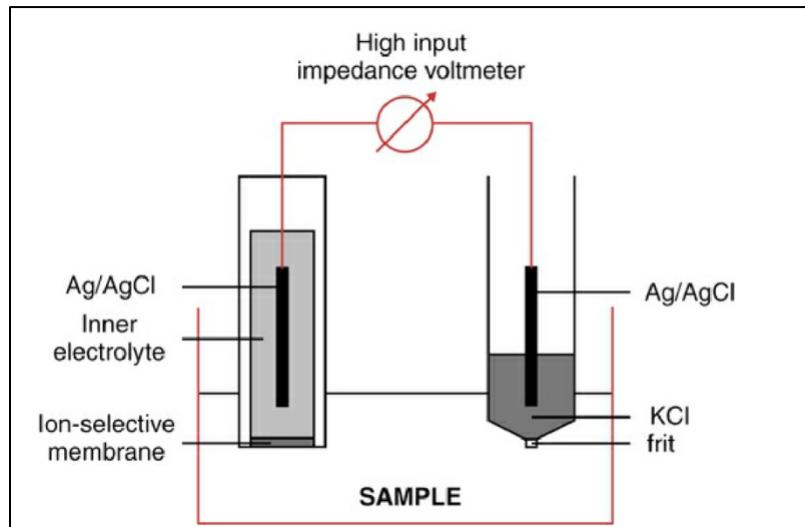
Figur 12: Optisk system i et spektrofotometer: Lysstrålen, generert av lyskilden (A), renses for varme av et filter (B), formes av en maske (C) og kondenseres av en linse (D), før den innsnevres av en spalte (E) og passerer gjennom prøven i et temperaturkontrollert inkubasjonsbad (F). Absorpsjon i reaksjonscellen (G) modifierer strålen, som så justeres av en spalte (H), fokuseres av en linse (I) og passerer en siste spalte (J). Strålen treffer diffraksjonsgitteret (L) i fotometerenheten, som sprer lys i et spekter detektert av kalibrerte fotodioder (M), for kvantitativ analyse av prøvens sammensetning (45).

I moderne spektrofotometri brukes bikromatisk teknikk for å korrigere bakgrunnsstøy og øke nøyaktigheten av målingene. Den primære hovedbølgelengden velges for å måle absorbansen av kromogenet i prøven, mens den sekundærbølgelengden som ofte er langt fra kromogenets absorbansmaksimum, hjelper til med å korrigere for interferens som kan påvirke målingene (46).

1.2.2 Potensiometri

Potensiometri er en elektrokjemisk analysemetode som måler spenningen mellom to elektroder, ofte referert som halvceller, i en elektrokjemisk celle (4). Elektrodene består av en referanseelektrode og en potensiometrisk elektrode. Referanseelektroden har et kjent potensiale. Det benyttes forskjellige typer potensiometriske elektroder i kliniske sammenhenger. Disse inkluderer redokselektroder, ioneselektive elektroder (ISE), og PCO_2 gass-sensorelektroder. Redokselektroder er laget av glass eller polymer og brukes for å bestemme oksidasjons- eller reduksjonstilstand i en løsning. ISE har en membran som er selektiv for bestemte typer ioner (som PH , Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Li^+ og CO_3^{2-}). PCO_2 består av en tynn membran som kun er gjennomtrengelig for gasser og vanndamp. Når det gjelder ISE, vil det elektriske potensialet målt mellom ISE og referanseelektroden gi et mål på konsentrasjonen av det aktuelle ionet i løsningen. Mange elementer i en prøve kan reagere med en ISE elektrode, men elektroden er svært selektiv for ett spesifikt stoff fremfor andre (4).

Figur 13 viser en potensiometrisk celle basert på ISE som indikatorelektrode. ISE inneholder Ag/AgCl referanseelektrode, omgitt av en indre elektrolytt, og er separert fra prøven ved hjelp av en ioneselektiv membran. På den andre halvcellen er det en Ag/AgCl referanseelektrode omgitt av KCl løsning. Det ligger en porøs membran, ofte av glass mellom referanseelektroden og prøven (4).



Figur 13: Skjematisk diagram av et potensiometer med ioneselektiv elektrode. Elektroden består av en Ag/AgCl elektrode, omringet av en løsning. Denne er skilt fra testprøven ved en ioneselektiv membran. I den andre halvcellen er det også en Ag/AgCl elektrode, omringet av en KCl-løsning. En porøs glassmembran benyttes for å koble referanseelektroden til prøven (4).

Potensialforskjellen måles av et voltmeter. Ione-aktivitet beregnes ut fra Nernst ligning vist i formel 1 (4).

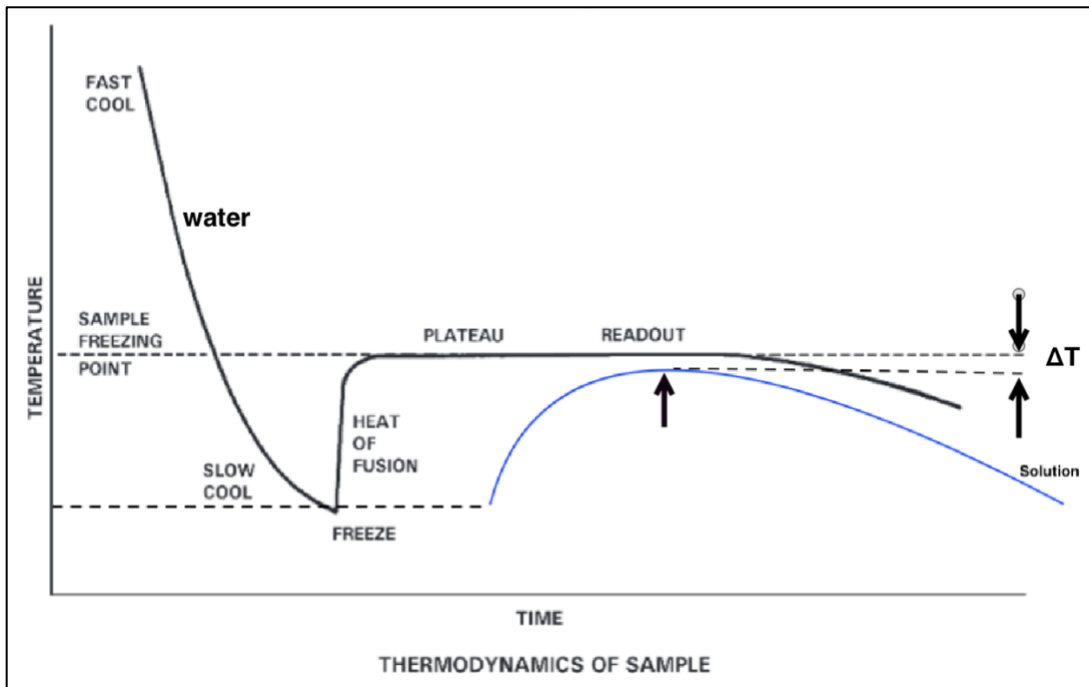
$$E = E^0 - \left(\frac{R \cdot T \cdot \ln 10}{F \cdot n} \right) \cdot \log \left(\frac{a_{Red}}{a_{Ox}} \right) \quad (\text{Formel 1})$$

hvor E^0 indikerer standard elektrodepotensial for halvcellereaksjonen, R er gasskonstanten, T er temperatur i Kelvin, F indikerer Faradays konstant, n representerer antall elektroner i reaksjonen og a står for aktiviteten til det aktuelle ionet (4).

1.2.3 Frysepunkts depresjon

Instrumentet Fiske Osmometer bruker teknikken med frysepunkts depresjon for å måle osmolalitet. Osmometeret gir resultater som bidrar til å fastsette korrekt diagnose og behandling for pasienter med tilstander som innebærer vann-elektrolyttforstyrrelser (47). Prinsippet bak måling med et osmometer er basert på nedsettelse av frysepunkt i vannholdige løsninger (47). Vann har et frysepunkt på ca. 0,010 °C og stoffer løst i vann nedsetter frysepunktet og øker det osmotiske trykket (økt osmolalitet). Det vil si at jo flere stoffer som er løst i vann, desto lavere frysepunkt. Når det er flere partikler så tar det lenger tid å fryse ned og dermed øker det osmotiske trykket. Osmometeren benytter

frysepunktdepresjon prinsippet hvor prøven og vann underkjøles til, $-6\text{ }^{\circ}\text{C}$, noe som gjør løsningen ustabil. Instrumentet setter i gang en mekanisk vibrasjon som induserer krystallisering i løsningene. Iskrystaller dannes, noe som resulterer til frigjøring av smeltevarme og fører til at prøvens temperatur stiger mot en platå-temperatur, der det oppstår en likevekt mellom væske og fast fase. Det er denne temperaturen i en blanding av krystallisert og flytende væske i platåfasen som er frysepunktet. Dette er vist i figur 14. Det er denne likevekts temperaturen som representerer løsningens frysepunkt (48),(49).



Figur 14: standardfrysekurven som viser hvordan prøvens temperatur (y-akse) endrer seg gjennom frysesyklusen og demonstrerer hvordan instrumentet påvirker hver fase av syklusen (48). Den svarte kurven illustrerer frysepunktet for vann, mens den blå kurven som er tegnet og redigert av bioingeniørstudentene, viser frysepunktet for en valgt prøve. Det er forskjellen mellom frysepunktet til vann og prøven (ΔT) som sier noe om prøvens osmolalitet.

Osmolalitet og frysepunktets-temperaturen er omvendt proporsjonale størrelser. Det er forskjellen i frysepunkt mellom vann og prøven (ΔT) som sier noe om osmolaliteten. Desto større forskjell, desto høyere osmolalitet (48).

1.3 Problemstilling

Problemstillingen i denne oppgaven handler om å verifisere bruk av hurtigkoagulerende serumrør ved avdelingen for medisinsk biokjemi. Oppgaven er delt i to hoveddeler.

I del 1 ønsker vi å finne svar på følgende spørsmål:

Er det en statistisk signifikant og klinisk relevant forskjell mellom tradisjonelle referanserør og de nye hurtigkoagulerende serumrørene (trombinrør) i måling av bestemte analytter?

I del 2 fokuserer vi på følgende spørsmål:

Er det en statistisk signifikant og klinisk relevant forskjell i analyseresultatene for TnT og serumindeks mellom tradisjonelle referanserør og trombinrør når disse sendes gjennom rørpostsystemet ved avdelingen for medisinsk biokjemi?

2. Materialer og metode

I denne delen av oppgaven presenteres først instrumentene, reagensene, kalibratorene, kontrollene, og prøverørstypene som ble benyttet for måling av analyttene. Deretter beskrives den praktiske fremgangsmåten for prøveforberedelse for hvert forsøk. Videre gjennomgås de statistiske metodene og beregningsformlene som ble benyttet i prosjektet. Til slutt presenteres analyseprinsippene som ble brukt av de aktuelle instrumentene for måling av analyttene.

2.1 Oversikt over Instrumenter

For utførelsen av laboratorieanalyser knyttet til vårt bachelorprosjekt, ble det benyttet flere instrumenter. Ved laboratoriet for medisinsk biokjemi i St. Olavs hospital brukes instrumentet Siemens Atellica CH930 til analysering av rutineprøver, Roche Cobas pro e801 til analysering av TnT og Fiske Model 210 Micro-Osmometer til osmolalitetmåling. Tabell 1 inneholder informasjon om leverandøren av instrumentene, instrumentenes serienummer og de aktuelle analysene som er utført på hvert instrument.

Tabell 1: Oversikt over instrumenter brukt i bachelorprosjektet.

Instrumentnavn	Leverandør	Serienummer	Utførte analyser
Siemens Atellica CH930	Siemens Healthineers	CM03700	Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ , LD, Fosfat, ASAT, ALAT, Bilirubin, Kreatinin, Glukose, Totkalsium, Serumindeks
Roche Cobas pro e801	Roche Diagnostics	(21) 2161-08	Troponin-T, Serumindeks
Fiske® 210 Micro-Sample Osmometer	Bergman Diagnostika	16030336D	Osmolalitet

2.2 Oversikt over reagenser, kalibratorer og kontroller

På grunn av oppgavens omfang hadde bioingeniørstudentene ikke innflytelse på analysematerialene og prøveflyten ved avdelingen, men det bekreftes at analysene ble utført ved bruk av godkjente reagenser og kalibratorer med riktig holdbarhet. Alle kontroller var også innenfor godkjent kontrollområde for analysene ved avdeling for medisinsk biokjemi.

2.3 Oversikt over prøverørstyper

I denne oppgaven er det benyttet fire typer prøverør bestående av standard serumrør, Lav Trombinrør, Høy Trombinrør, og Li-heparin plasmarør. Alle rørene er produsert av Greiner Bio-One. Oversikt over prøverørstypene er beskrevet i tabell 2. I tabellen indikerer «Lav» og «Høy» ulike rørvolumer, hvor «Lav» refererer til et rørvolum på 3,5 mL, mens «Høy» refererer til et rørvolum på 5 mL.

Tabell 2: Oversikt over prøverørstypene.

Rørtype	Beskrivelse	Informasjon
Serumrør	VACUETTE® Serum Gel 3,5 mL u/skru	13x75 mm, kork: Rød/gul
Lav Trombinrør	VACUETTE® Trombin Gel 3,5 ml u/skru	13x75 mm, kork: Oransje/gul
Høy Trombinrør	VACUETTE® Trombin Gel 5 ml u/skru	13x100 mm, kork: Oransje/gul
Plasmarør	VACUETTE® Li-Heparin Gel 3,5 ml u/skru	13x75 mm, kork: Grønn/ gul

Serumrøret er belagt med silikapartikler som fungerer som koagulasjonsaktivator og dermed akselererer blodkoagulasjonsprosessen. Koagulasjonen i disse rørene forekommer minst 30 minutter etter prøvetaking. Sentrifugering må utføres etter denne perioden og innen to timer etter prøvetaking (50).

Trombinrøret inneholder i tillegg koagulasjonsaktivator trombin, noe som fører til at koagulasjonsprosessen fullføres innen fem minutter. Røret skal blandes umiddelbart etter at prøven er tatt og kan sentrifugeres etter fem minutter (1). Ved å tilsette trombin kan man raskere skille ut serum fra blodprøven, noe som er spesielt nyttig for prøver som vanligvis er vanskelige å koagulere på grunn av tilstedeværelsen av antikoagulerende stoffer i blodet til pasienter som gjennomgår antikoagulasjonsbehandling (1).

Plasmarøret inneholder antikoagulanten Litiumheparin (Li-heparin) som aktiverer antitrombiner og forhindrer at blodet koagulerer (51). Røret kan bli sentrifugert straks etter prøvetaking og blanding, men sentrifugering må finne sted innen to timer etter at prøven er samlet inn (51).

Alle fire typer prøverør inneholder separasjonsgel som flyttes oppover i røret under sentrifugering, og skaper en barriere mellom blodcellene og serum/plasma. Dette gir stabilitet for de fleste analysene opp til 48 timer når de måles fra det primære røret oppbevart ved 4-8°C (52),(1).

2.4 Prøveforberedelse

2.4.1 Forsøk 1

Prøvematerialet ble samlet inn fra 25 frivillige deltakere etter at de var blitt grundig informert om prosjektets formål, og etter at både muntlig og skriftlig samtykke var innhentet (vedlegg 1). For hver deltaker ble det tatt alle fire prøverørtyper beskrevet i tabell 2. Prøvetakingen ble utført i den rekkefølgen rørene er listet opp i tabellen.

I denne delen av studien ble følgende analytter målt på alle typer prøverør: glukose, natrium, kalium, klorid, ASAT, ALAT, total bilirubin, fosfat, H-indeks, I-indeks, L-indeks, kreatinin og total kalsium. LD ble målt i serumrør samt L Trombinrør og H Trombinrør, mens osmolalitet ble målt i serumrør og L Trombinrør, noe som er i tråd med standard rutine for måling av disse analyttene.

En tabell ble utarbeidet som tabell 3, med navn, kontaktinformasjon og prøve-ID for å sikre full sporbarhet. Den faktiske tabellen er ikke inkludert i rapporten, dette for å beskytte personvernet.

Tabell 3: Eksempel på tabell med pasientinformasjon og prøveidentifikasjon

Navn	Telefon	Prøve-ID
Ola Nordmann	4000000	100100100100

For å sikre nøyaktigheten av laboratorieresultatene, ble det lagt stor vekt på å minimere feil i den preanalytiske fasen, det vil si fasen før selve analysen av prøvene. Derfor ble prøvetakingen umiddelbart avbrutt hvis blodet rant for sakte inn i glasset eller hvis røret ikke ble fylt opp til det merkede nivået. For å sikre optimal homogenitet, ble rørene blandet forsiktig mellom 5 og 10 ganger straks etter prøvetaking. Deretter ble rørene plassert vertikalt i et stativ før sentrifugering.

L Trombinrør, H Trombinrør og plasmarør ble sentrifugert 5 minutter etter prøvetaking, mens serumrøret ble sentrifugert 30 minutter etter prøvetaking. Alle fire prøverørtyper ble sentrifugert ved 2200 g i 10 minutter. Etter sentrifugering ble rørene sendt til laboratoriet for medisinsk biokjemi for analyse. Prøvene ble til slutt satt på automasjonsbåndet FlexLab for sentrifugering og analysering på Siemens Atellica CH930. Etter analysering av ovennevnte analytter ble osmolalitet målt i to paralleller ved bruk av to tilgjengelige Fiske-osmometre i laboratoriet. Ved oppdagelse av avvik større enn 4 enheter, ble måling av osmolalitet gjennomført på nytt for å sikre nøyaktighet. Osmolalitet verdiene ble manuelt ført inn i Helseplattformen av bioingeniørstudentene som hadde ansvar for prosjektet. For å minimere analytisk variasjon ble alle analyser inkludert osmolalitet gjennomført samme dag som prøvene ble tatt.

2.4.2 Forsøk 2

Prøvematerialet ble samlet inn fra 33 pasienter på akuttmottaket der det var rekvirert Troponin-T testing. Prøvetakingen ble utført av bioingeniørene ved poliklinikken på Akutt-Hjerte-Lunge-senteret etter avtale. Instruksene til prøvetakerne gikk ut på å ta et ekstra trombinrør i tillegg til det vanlige plasmarøret for hver pasient og merke røret med små etiketter. Etter innsamling ble både plasma- og trombinrørene sendt via rørpostsystemet til laboratoriet for medisinsk biokjemi. Bioingeniørstudentene, som hadde ansvaret for prosjektet, overvåket kontinuerlig pasientinformasjonen som ble filtrert ut fra Helseplattformen. Etter mottak av rørene, ble trombinrøret plukket ut, manuelt registrert og merket med fiktive etikker betegnet med «Bachelor, L Trombin» i tillegg til et 12-sifret kode som vist i tabell 4. Prøvene ble til slutt satt på automasjonsbåndet FlexLab for sentrifugering og analysering på Roche Cobas pro e801.

Tabell 4: Eksempel på tabell som viser registrering av prøve ID

Prøvetidspunkt	Plasma etikett	L Trombin etikett
Kl. 08:00	100030512124	100030486970

2.5 Statistiske metoder og beregningsformler

Alle beregninger i denne oppgaven ble utført i Microsoft Excel versjon 16.84. Dette inkluderer beregning av gjennomsnittlig differanse, spredning av differansene, 90% konfidensintervall for den gjennomsnittlige differansen og prosentvis forskjell. For enkelte analytter ble det etter korrelasjonsanalyse observert en sammenheng mellom differansen og konsentrasjonen i referansemetoden. Diagrammene som tilhører disse analyttene, er inkludert i resultatdelen av rapporten. For de resterende analyttene, hvor det ikke ble observert noen slik sammenheng, er diagrammene inkludert som vedlegg. I det som følger er de benyttede statistiske metodene beskrevet.

Gjennomsnittlig differanse (\bar{d})

Dette er gjennomsnittet av differansene mellom parvise data, det vil si forskjellen mellom verdiene målt med en referansemetode og en testmetode, og beregnes ved formel 2 (53),

$$\bar{d} = \frac{\sum_{i=1}^n d_i}{n} \quad (\text{Formel 2})$$

hvor d_i representerer differansen mellom analyseverdiene i referansemetoden og testmetoden for hvert par i , og n er antall målinger. En negativ gjennomsnittlig differanse indikerer at testmetoden i gjennomsnitt gir høyere verdier enn referansemetoden. Jo nærmere den gjennomsnittlige differansen er til null, jo bedre, da dette øker sannsynligheten for at metodene gir like resultater.

Standardavvik for differansene (SD_d)

Dette viser hvor spredt de individuelle forskjellene er rundt den gjennomsnittlige forskjellen, og beregnes ved formel 3 (53),

$$SD_d = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (d_i - \bar{d})^2}{n - 1}} \quad (\text{Formel 3})$$

hvor d_i representerer differansen mellom analyseverdiene i referansemetoden og testmetoden for hvert par i , \bar{d} er den gjennomsnittlige differansen, og n er antall målinger. Jo mindre standardavviket er, jo bedre, da dette indikerer mindre spredning i differansene.

Konfidensintervall for den gjennomsnittlige differansen

Dette er et intervall som med en viss sikkerhet (for eksempel 90%, 95%, 99% osv.) inneholder den sanne gjennomsnittlige differansen mellom to metoder. Hvis null ikke er inkludert i dette intervallet, kan det tyde på at forskjellen mellom testmetoden og referansemetoden er statistisk signifikant. Grensene på intervallet beregnes ved formel 4 (53),

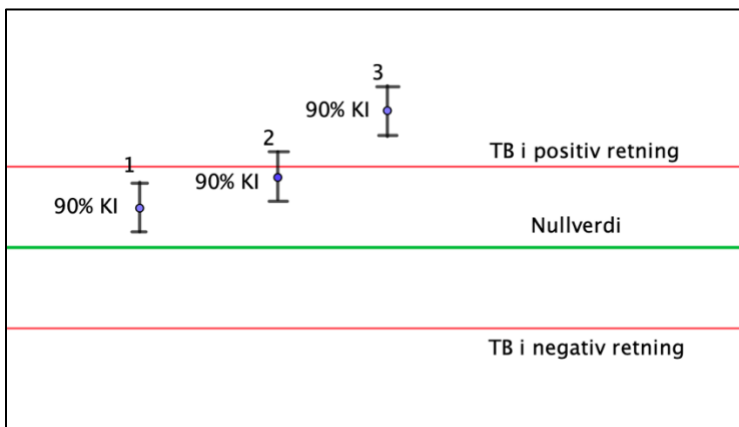
$$KI = \bar{d} \pm Z \cdot SE_d \quad (\text{Formel 4})$$

hvor \bar{d} er den gjennomsnittlige differansen beregnet ved formel 2. Faktoren Z er z-verdien fra normalfordelingen og korresponderer med det ønskede konfidensnivå. For et 90% konfidensintervall definert i denne bacheloroppgaven, gitt at dataene er normalfordelte, er z-verdi lik 1,645. SE som er standardfeilen beregnes ved formel 5 (53),

$$SE_d = \frac{SD_d}{\sqrt{n}} \quad (\text{Formel 5})$$

hvor SD_d er standardavvik for differansene beregnet ved formel 3 og n er antall målinger.

For hver analytt blir det vurdert om 90% KI ligger innenfor grensene for tillatt bias. Det kan oppstå tre forskjellige situasjoner, vist i figur 15.



Figur 15: Illustrasjon av 90% KI i forhold til tillatt bias (TB) ved tre ulike situasjoner. Situasjon 1 anses som "OK", situasjon 2 som "Usikkert", situasjon 3 som "Ikke OK". Figuren er opparbeidet av bioingeniørstudentene ved bruk av Geogebra Classic 5.

Situasjon 1. Dersom både den nedre og øvre grensen av 90% KI for forskjellen mellom rørene ligger innenfor de forhåndsbestemte grensene for tillatt bias så anses forskjellen mellom rørene som ikke klinisk signifikant. I praksis betyr dette at selv de mest ekstreme estimatene av den gjennomsnittlige forskjellen er innenfor akseptable grenser. Dette betegnes som "OK" i resultatdelen. Det er viktig å nevne at denne situasjonen omfatter to tilfeller:

- a. Hvis nullverdien (som representerer ingen forskjell) er inkludert i 90% KI for forskjellen mellom rørene, betyr det at forskjellen ikke er statistisk signifikant.
- b. Hvis nullverdien ikke er inkludert i 90% KI for forskjellen mellom de to rørene, betyr det at forskjellen er statistisk signifikant.

Situasjon 2. Dersom 90% KI ligger utenfor grensene for tillatt bias, innebærer det at forskjellen mellom rørene er klinisk signifikant. Dette betegnes som "Ikke OK" i resultatdelen.

Situasjon 3. Dersom 90% KI omfatter tillatt bias er det usikkert om forskjellen mellom rørene har klinisk betydning. Dette betegnes som "Usikkert" i resultatdelen. Denne situasjonen kan oppstå på grunn av et begrenset antall prøver, noe som kan føre til at 90% KI blir så bredt at det overstiger tillatt bias. I slike tilfeller kan en økning i antall prøver gi et strammere 90% KI, noe som potensielt kan føre til at 90% KI faller helt innenfor grensene for tillatt bias.

Prosentvis forskjell (%forskjell)

Prosentvis forskjell kvantifiserer forskjellen mellom testmetoden og referansemetoden i forhold til referansemetoden i prosent form. Denne beregnes ved hjelp av Formel 6,

$$\% \text{ forskjell} = \frac{\sum_{i=1}^n \left(\frac{d_i}{r_i} \right) \cdot 100}{n} \quad (\text{Formel 6})$$

hvor d_i representerer differansen mellom analyseverdiene i referansemetoden og testmetoden for hvert par i , r_i er referanseverdien for den samme målingen, og n er total antall målinger. For hver analytt blir den prosentvise forskjellen sammenlignet med tillatt bias for å bestemme om resultatene er innenfor akseptable grenser. En prosentvis forskjell høyere enn tillatt bias tyder på at testmetoden gir avvikende

resultater i forhold til referansemetoden, og dermed antas testmetoden å ikke være pålitelig. Derimot, en prosentforskjell lavere enn tillatt bias kan indikere at metodene gir sammenlignbare resultater. I dette tilfelle, hvis den prosentvise forskjellen er så lav at hele 90% KI ligger innenfor tillatt bias, indikerer det at forskjell i metodene ikke har klinisk betydning. Derimot, hvis den prosentvise forskjellen er så stor at en del 90% KI ligger utenfor tillatt bias, kan det tyde på at det er usikkert om metodene er like eller forskjellige. Hvis hele 90% KI faller fullstendig utenfor tillatt bias, kan det indikere at forskjellen mellom metodene har klinisk betydning. De sentrale punktene (blå) i 90% KI i figur 15 representerer den prosentvise forskjellen.

Konvertering av prosentvis tillatt bias til absolutt tillatt bias i enheter:

Tillatt bias er oppgitt i prosentform. For å omgjøre dette til en absolutt form (i enhetsverdi) for deretter å kunne sammenligne den med 90% KI for forskjellene beskrevet over, kan en bruke formel 7,

$$B_{abs} = \left(\frac{B_p}{100} \right) \cdot \bar{r} \quad \text{(Formel 7)}$$

hvor B_p er prosentvis tillatt bias og \bar{r} er gjennomsnittlig verdi av analytten i referansemetoden. Både prosentvis og absolutt tillatt bias for alle analyttene er oppsummert i vedlegg 2.

Korrelasjonsanalyse

Det er benyttet korrelasjonsanalyse som representerer differansen mellom referansemetoden og testmetoden på y-aksen mot konsentrasjonen av analytten målt i referansemetoden på x-aksen. For hver analytt gir korrelasjonsdiagrammet en visuell fremstilling av hvordan forskjellen mellom referansemetoden og testmetodene endrer seg i forhold til verdiene i referansemetoden. Ideelt sett skal det ikke observeres noen korrelasjon mellom metodeforskjellene og referanserøret, da en korrelasjon i dette tilfelle betyr at verdiene målt i trombinrøret er konsentrasjonsavhengig.

2.6 Analyseprinsipper

De ulike analyttene i dette prosjektet ble analysert på Siemens Atellica CH930, Roche Cobas pro e801 og Fiske Model 210 Micro-Osmometer ved avdeling for medisinsk biokjemi. I denne delen blir analyseprinsippene beskrevet.

2.6.1 Analyse av glukose

Analyse av glukose på Siemens Atellica CH930 er en enzymatisk endepunktmetode og baserer seg på bruk av to enzymer Hexokinase og Glukose -6P-Dehydrogenase. Først vil Hexokinase katalysere omdannelsen av glukose til glukose-6-fosfat. I denne reaksjonen fosforyleres glukose ved hjelp av ATP. Deretter vil Glukose -6P-Dehydrogenase katalysere omdannelsen av glukose-6-fosfat til glukonat-6-fosfat. Gjennom denne reaksjonen reduseres NAD^+ til NADH. Mengden av NADH produsert er direkte proporsjonal med mengden glukose som var til stede i prøven. NADH absorberer lys ved 340 nm. Ved å måle absorbansen ved denne bølgelengden, kan man bestemme mengden NADH i prøven og dermed mengden glukose som var til stede (4).

2.6.2 Analyse av Cl^- , Na^+ , K^+

Analyse av klorid (Cl^-), natrium (Na^+) og kalium (K^+) utføres på Siemens Atellica CH930 som benytter en multisensortechnologi (IMT=Integrated Multisensor Technology) (54). Denne multisensortechnologien består av totalt fire elektroder hvor tre av disse elektrodene er ioneselektive elektrode for elektrolyttene Cl^- , Na^+ og K^+ , samt en referanseelektrode. Metoden som brukes for måling av Cl^- , Na^+ og K^+ bygger på indirekte potensiometri med ioneselektive elektroder. Ved indirekte potensiometri vil prøvematerialet fortynnes med et IMT-fortynningsmiddel (A-LYTE). Den fortynnede prøven overføres på en sensor, der det oppstår en likevekt mellom Cl^- , Na^+ og K^+ ioner og elektrodens overflate. Deretter måles aktiviteten av Cl^- , Na^+ og K^+ ioner i prøven. Konsentrasjonen av hver av disse ionene i den fortynnede prøven beregnes da ut fra potensialforskjellen ($E-E_0$) mellom følgende elektroder; kalium-elektrode (E), natrium-elektrode (E) og klorid-elektrode (E) og referanseelektrode (E_0). Den beregnede potensialforskjellen er da proporsjonal med logaritmen til aktiviteten/konsentrasjonen av Cl^- , Na^+ og K^+ i prøven i henhold til Nernst ligningen; $E = E_0 + \text{slope } C$ (s). Ved kalibrering med kjente standard-

løsninger, bestemmes elektropotensial (E_0) som representeres når konsentrasjonen av analytten er null, mens stigningstallet (s) sier noe om potensialet som oppstår som følge av endringer i analytt-konsentrasjonen (54).

2.6.3 Analyse av LD

Analyseprinsippet for måling av LD på Siemens Atellica CH930 følger en metode godkjent av International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) hvor enzymet laktatdehydrogenase i prøven omformer laktat til pyruvat. Under denne prosessen blir NAD^+ omdannet til $NADH$. Økningen i $NADH$ -konsentrasjon ved bølgelengdene 340 nm er direkte proporsjonal med LD-aktivitet i prøven (4).

2.6.4 Analyse av ALAT

Analyseprinsippet for måling av ALAT på instrumentet Siemens Atellica CH930 følger IFCC-kompatibel metode. Reaksjonen starter med at ALAT fra prøven katalyserer omdannelsen av L-alanin og alfa-ketoglutarat til L-glutamat og pyruvat. Det tilsettes koenzymet pyridoksal-5'-fosfat i reaksjonsblandingen til å optimalisere enzymets aktivitet og stabilisere reaksjonen, noe som resulterer i en effektiv omdannelse av substratene til produktene. Deretter blir pyruvat redusert til laktat samtidig som $NADH$ oksyderes til NAD . Det er hastigheten på reduksjon av $NADH$ -konsentrasjon som er direkte proporsjonal med ALAT-aktiviteten i prøven (4).

2.6.5 Analyse av ASAT

Analyse av ASAT utføres ved instrumentet Siemens Atellica CH930. Reaksjonen skjer ved at ASAT fra prøven katalyserer omdannelsen av L-aspartat og alfa-ketoglutarat til L-glutamat og oxaloacetat. Det tilsettes koenzymet pyridoksal-5'-fosfat i reaksjonsblandingen. Deretter blir oxaloacetat redusert til malat samtidig som $NADH$ oksyderes til NAD i en påfølgende reaksjon. Det er hastigheten på reduksjon av $NADH$ -konsentrasjonen, målt ved 340 nm, som er direkte proporsjonal med ASAT-aktiviteten i prøven (4).

2.6.6 Analyse av total bilirubin

Analyse av total bilirubin utføres på Siemens Atellica CH930 og bygger på enzymatisk endepunktsmetode. Total bilirubin oksideres til biliverdin i tilstedeværelse av en vaskeløsning (detergent) og vanadat. Når bilirubin oksideres, endrer den fargen og absorberer mindre lys, noe som resulterer i en reduksjon i optisk tetthet og måles ved bølgelengde på 451 nm. På den måten kan instrumentet kvantifisere konsentrasjonen av bilirubin i prøven, da endring i optisk tetthet er proporsjonal med mengden bilirubin i prøven (55).

2.6.7 Analyse av fosfat

Analyseprinsippet for måling av fosfat på Siemens Atellica CH930 bygger på en kjemisk reaksjon der fosfat-ioner reagerer med ammoniummolybdat for å danne et fosfomolybdatkompleks. Dette er et fargeløs kompleks og kan måles spektrofotometrisk ved UV-absorpsjon ved bølgelengde 340 nm (4).

2.6.8 Analyse av kreatinin

Analyseprinsippet for måling av kreatininnivåer i Siemens Atellica CH930 bruker en enzymatisk endepunktsmetode. Først behandles prøven for å fjerne endogent kreatin og sarkosin ved hjelp av spesifikke enzymer. Deretter gjennomgår kreatinin en rekke enzymatiske reaksjoner som resulterer i dannelse av hydrogenperoksid. Mengden hydrogenperoksid som produseres er proporsjonal med mengde kreatinin i prøven. Denne mengden hydrogenperoksid måles ved å katalysere en reaksjon som produserer et rødlilla pigment. Fargeintensiteten av pigmentet, målt ved primær bølgelengde på 545 nm og sekundær bølgelengde på 694 nm. Absorbansen er proporsjonal med kreatininnivået i prøven (56).

2.6.9 Analyse av Total kalsium

Totalkalsium måles på analyseinstrumentet, Siemens Atellica CH930 som bygger på kolorimetrisk metode. Analyseprinsippet går ut på at kalsiumioner i prøven reagerer reagenset Arsenazo III og danne et farget kompleks som måles fotometrisk ved bølgelengde på 650 nm. Fargeintensiteten er proporsjonal med kalsiumkonsentrasjon i prøven (4).

2.6.10 Analyse av Troponin-T

Analyseprinsippet for Troponin-T bygger på elektrokjemiluminescens immunoassay (ECLIA) metode som utføres på instrumentet Roche Cobas pro e801. Den immunologiske metoden for å påvise konsentrasjonen av cTnT (kardial Troponin T) baserer seg på spesifikke interaksjoner mellom antigener i prøven og monoklonale antistoffer som er designet for å gjenkjenne og binde seg til cTnT. Når prøven tilsettes, vil cTnT-molekylene fra prøven binde seg mellom to monoklonale antistoffer, hvor det ene antistoffet er merket med biotin, mens det andre er merket med et rutheniumkompleks. Etter at det er dannet en kompleks struktur med cTnT og antistoffene, tilsettes streptavidin-dekkede mikropartikler i prøven. De streptavidin-dekkede partiklene binde seg til biotin-merkede antistoffer som er bundet til cTnT, på grunn av sterk bindingsaffinitet til biotin. I neste trinn blir prøven vasket for å fjerne ikke-spesifikke komponenter, noe som minimerer risikoen for bakgrunnsstøy og sikrer at bare de ønskede komponentene som er til stede i kyvetten. Prøven blir deretter analysert ved elektrokjemiluminescens, der lyssignalet som måles korrelerer med mengden cTnT i prøven (57).

2.6.11 Osmolalitetmåling

Osmolalitetmåling er basert på frysepunkts depresjon beskrevet under punkt 1.2.3. Den praktiske utførelsen ble utført av bioingeniørstudentene.

2.6.12 Analyse av serumindeks

Vedlegg 19 hentet fra prosedyren for «Serumindeks på Atellica CH930. AMB» i St. Olavs EQS-datasystem (ikke offentlig) beskriver analyseprinsippet av serumindeks. Instrumentet Roche Cobas pro e801 følger samme prinsipp som Siemens Atellica CH930. Instrumentene måler serumindeks basert på spektrofotometri, hvor for hver indeks måles prøvens absorbans ved to bølgelengder bestående av en primær og en sekundær bølgelengde. Instrumentene bruker nesten like bølgelengdeområder for måling av indeks-ene. Absorbansen for H-indeks måles ved 571/596 nm, for I-indeks måles ved 478/505 nm og for L-indeks måles ved 658/694 nm. Instrumentene utfører numeriske korreksjoner, hvor H-indeks korrigeres for interferens av L-indeks, mens I-indeks korrigeres for interferens av H-indeks og L-indeks. Absorbansverdiene omregnes til slutt til numeriske verdier ved hjelp av spesifikke kalibreringsfaktorer (ref. Faktor A-F, vedlegg 19).

Resultatene for serumindeksene ved begge instrumentene vurderes analyse for analyse, og prøvesvaret vil enten utgis, rapporteres med kommentar eller forkastes.

3. Resultater

I denne delen presenteres de statistiske resultatene som ble oppnådd gjennom utførelsen av de to forsøkene.

Formålet med forsøk 1 var å finne ut om det var en statistisk signifikant og klinisk relevant forskjell mellom tradisjonelle referanserør og trombinrørene i måling av bestemte analytter. I dette forsøket ble konsentrasjonen til enhver analytt målt i prøver fra totalt 25 deltakere.

Formålet med forsøk 2 var å finne ut om det var en statistisk signifikant og klinisk relevant forskjell i analyseresultatene for TnT og serumindeks mellom tradisjonelle referanserør og trombinrør når disse sendes gjennom rørpostsystemet ved AMB. Konsentrasjonen til enhver analytt ble målt i prøver fra totalt 33 pasienter.

Rådata knyttet til analyttene i begge forsøkene er inkludert i vedlegg 3-18. En del av verdiene tilhørende ASAT, ALAT, H-indeks og L-indeks i forsøk 1 i tillegg til TnT, H-indeks og L-indeks i forsøk 2 var markert med '<' foran tallverdiene. Disse ble tolket som uegnet for videre analytisk bruk på Microsoft Excel og ble dermed utelatt fra datasettet. Statistiske resultater knyttet til rørene for hver analytt og statistiske sammenligninger mellom metodene er også presentert i separerte tabeller i vedleggene. Vedleggene inkluderer i tillegg korrelasjonsanalyse tilhørende de analyttene hvor det ikke var observert noen sammenheng mellom forskjell i rørene og konsentrasjon i referanserøret. For de resterende analyttene er korrelasjonsanalyse diskutert i resultatdelen nedenfor.

3.1 Forsøk 1

Tabell 5 presenterer statistiske vurderinger av sammenligning mellom referansemetode og de aktuelle testmetodene for alle analytter. For alle analytter bortsett fra kalium, H-indeks, LD og osmolalitet ble plasmarør benyttet som referansemetode. For LD og osmolalitet er det en standard praksis å utføre målinger i serumrør. Når det gjelder kalium og H-indeks benyttes serumrør som referansemetode fordi verdiene målt i serumrør ligger nærmere verdiene målt i trombinrør enn de som måles i plasmarør. Disse analyttene er markert med "*" i tabellen. For hver analytt er grensene for 90% KI sammenlignet mot grensene for tillatt bias i både positiv og negativ retning. I tabellen er tilfeller hvor 90% KI faller innenfor tillatt bias betegnet som "OK". Tilfeller hvor 90% KI ligger utenfor tillatt bias er markert som

“Ikke OK”. Når KI inkluderer grensen for tillatt bias, er disse tilfellene klassifisert som “Usikkert”. I tillegg er det undersøkt om 90% KI inkluderer nullverdi, noe som er markert med “0” i hevet skrift i tabellen.

Tabell 5: Oversikt over resultatvurderinger knyttet til alle analytter basert på sammenligning av grensene for 90% KI mot tillatt bias i både positiv og negativ retning. Betegnelse «OK» og «Ikke OK» indikerer henholdsvis at 90% KI ligger innenfor og utenfor grensene for tillatt bias, mens «Usikkert» defineres når 90% KI omfatter tillatt bias i en eller annen retning. Tilfeller hvor 90% KI inkluderer nullverdien, er markert med “0” i hevet skrift. Tilfeller hvor det aktuelle røret ikke er brukt er merket med “-”. Analyttene som har serumrør som referansem metode er merket med “*”.

	Plasmarør mot L Trombinrør	Plasmarør mot H Trombinrør	Plasmarør mot Serumrør
Glukose	OK ⁰	OK ⁰	Usikkert
Kalium*	Usikkert	Usikkert ⁰	Ikke OK
Natrium	OK	OK ⁰	OK ⁰
Klorid	OK ⁰	OK ⁰	OK ⁰
Kreatinin	OK	OK	OK ⁰
LD*	OK	OK	-
ALAT	OK	OK	OK
ASAT	OK ⁰	OK ⁰	OK
Total Bilirubin	OK	OK ⁰	OK
Fosfat	Ikke OK	Ikke OK	Ikke OK
Total Kalsium	OK ⁰	OK ⁰	OK ⁰
Osmolalitet*	Usikkert ⁰	-	-
H-indeks*	Ikke OK	Ikke OK	Ikke OK
I-indeks	OK	OK ⁰	OK
L-indeks	Ikke OK	Usikkert ⁰	Usikkert

I de følgende avsnittene fokuseres det på vurderingen av resultater som tar hensyn til trombinrørene, som er hovedformålet med oppgaven.

Sammenligning av 90% KI mot tillatt bias

For glukose, natrium, klorid, ALAT, ASAT, total bilirubin, kreatinin, total kalsium, LD og I-indeks faller 90% KI for forskjellene mellom referanserøret og begge trombinrørene innenfor tillatt bias vist i vedlegg 2. For noen av disse analyttene - som LD, ALAT, kreatinin - er nullverdi ikke inkludert i 90% KI, noe som innebærer at det er en statistisk signifikant forskjell mellom rørene. Likevel, siden hele konfidensintervallet ligger innenfor tillatt bias for disse analyttene, er denne forskjellen ikke så stor at den har klinisk betydning.

For fosfat, H-indeks og L-indeks (kun L Trombinrør) ligger 90% KI for forskjellene mellom referanserøret og trombinrørene utenfor tillatt bias. Dette indikerer at usikkerheten på estimatet er så stor at det gir en klinisk signifikant forskjell mellom metodene.

For kalium, osmolalitet og L-indeks (kun H Trombinrør) omfatter 90% KI for forskjellene mellom referanserøret og trombinrørene tillatt bias, noe som betyr at det er usikkert om rørene er signifikant forskjellige fra referanserøret, og om forskjellen har klinisk betydning.

Sammenligning av prosentvis forskjell mot tillatt bias

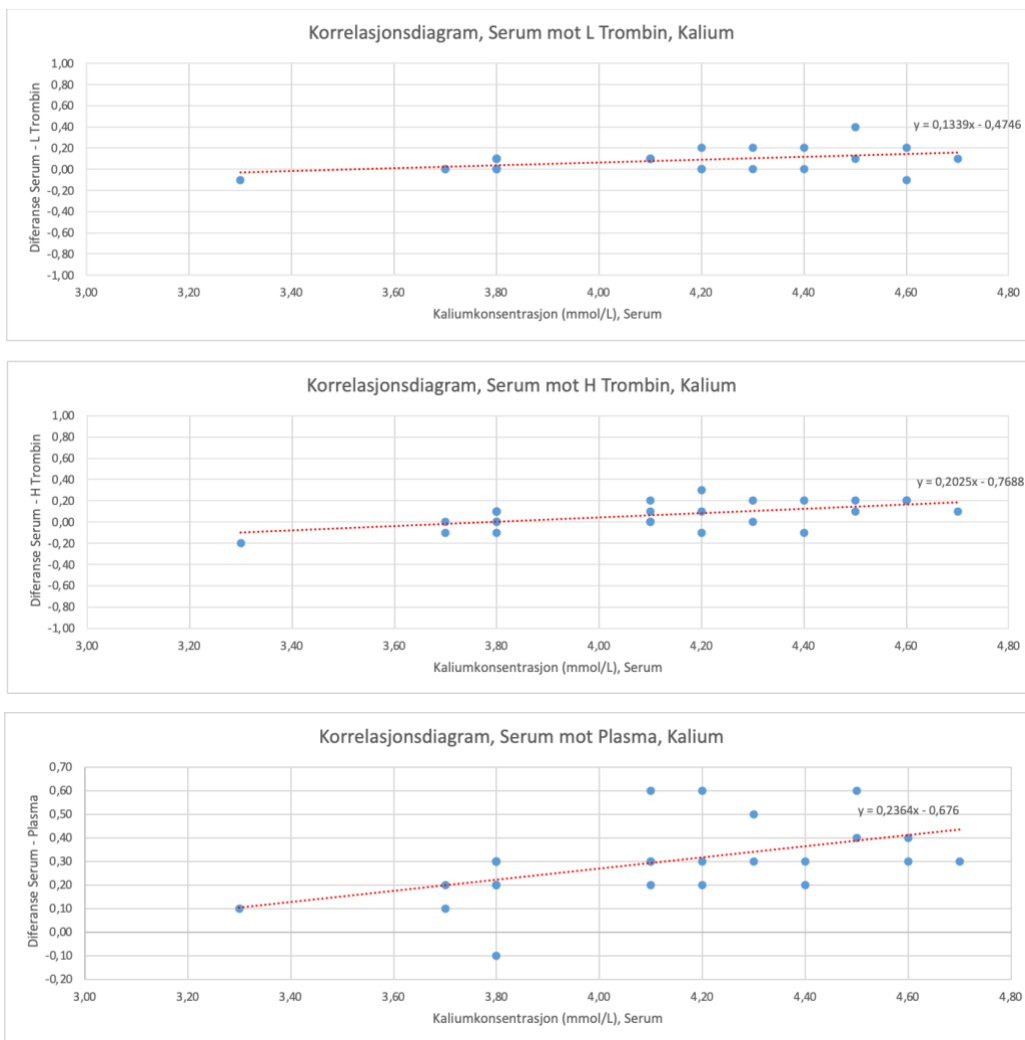
Resultatene knyttet til den prosentvise forskjellen mellom metodene (oppsummert i vedlegg 3-17) sammenlignet med absolutt tillatt bias (vedlegg 2) viser at for glukose, kalium, natrium, klorid, kreatinin, LD, ALAT, ASAT, total bilirubin, total kalsium og I-indeks er den prosentvise forskjellen mellom referanserør og trombinrørene innenfor tillatt bias. For de analyttene unntatt kalium ligger 90% KI innenfor tillatt bias. For disse analyttene kan trombinrørene brukes i stedet for referanserøret uten at forskjellen i analyseresultatene kan ha en vesentlig klinisk betydning.

For fosfat, osmolalitet, H-indeks (H Trombinrør) og L-indeks er prosentvis forskjell mellom referanserøret og trombinrørene utenfor tillatt bias. Dette betyr at de alternative trombinrørene ikke kan brukes i stedet for referanserøret, da det forventes å ha en signifikant innvirkning på nøyaktigheten av analyseresultatene.

Korrelasjonsanalyse

I denne delen er korrelasjonsdiagrammene for kalium, LD, total kalsium, osmolalitet, H-indeks og L-indeks er presentert. For disse analyttene er det observert at forskjellene i rørene er på en liten grad konsentrasjonsavhengig, da det ligger en grad av sammenheng mellom forskjellen mellom referanserøret og testrøret (y-aksen) mot konsentrasjon av analytten i referanserøret (x-aksen).

Figur 16 representerer korrelasjonsdiagrammer for kalium i serumrør mot henholdsvis L Trombinrør, H Trombinrør og plasmarør.

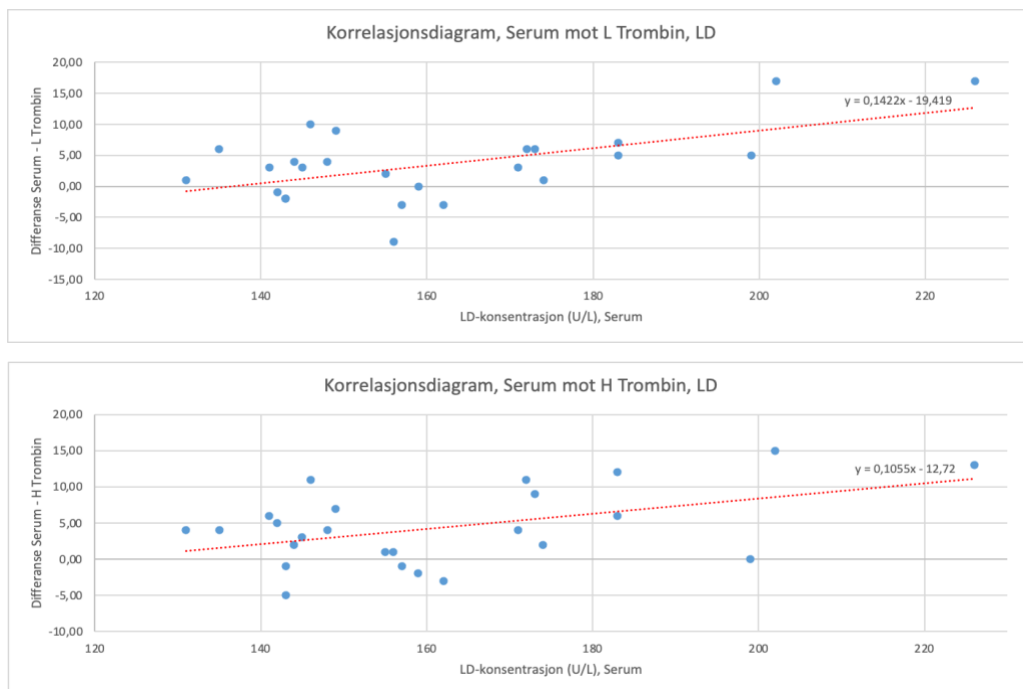


Figur 16: Korrelasjonsanalyse for kalium. Serumrør mot L Trombin, H Trombin og Serum

Korrelasjonsdiagrammene viser at en økning i kaliumkonsentrasjonen i serumrøret har liten sammenheng med en økning i differanseverdier mellom referansemetoden og testmetodene. Endringen

per enhetsøkning i kaliumkonsentrasjon er 0,13 for serumrør mot L Trombinrør, 0,20 for serumrør mot H Trombinrør og 0,24 for serumrør mot plasmarør.

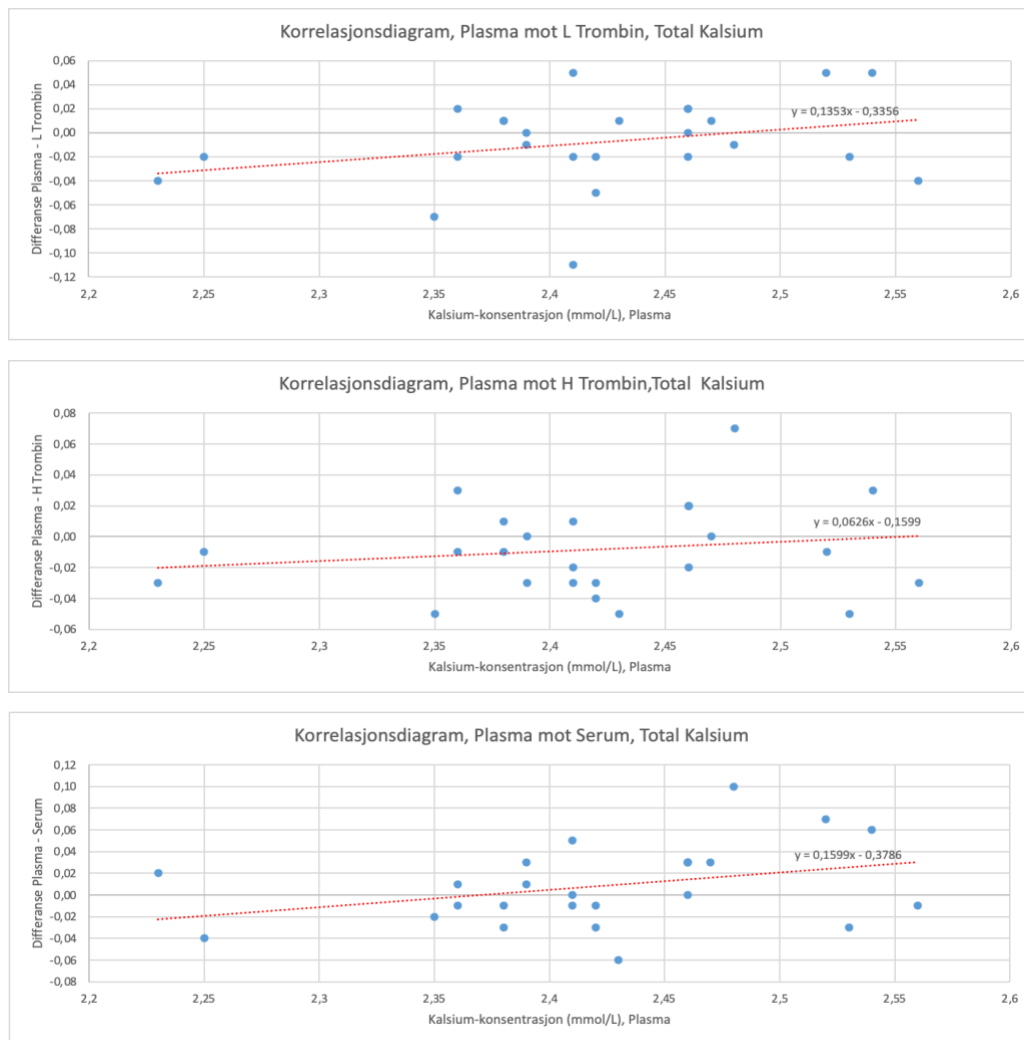
Figur 17 representerer korrelasjonsdiagrammer for LD i serumrør mot L Trombinrør og H Trombinrør.



Figur 17: Korrelasjonsanalyse for LD. Serumrør mot L Trombinrør og H Trombinrør

Diagrammene viser at LD-verdier i serumøret har liten sammenheng med differanseverdier mellom serumrør og de andre prøverørtyperne. Endringen per enhetsøkning i LD-verdier er 0,14 for serumrør mot L Trombinrør og 0,11 for serumrør mot H Trombinrør.

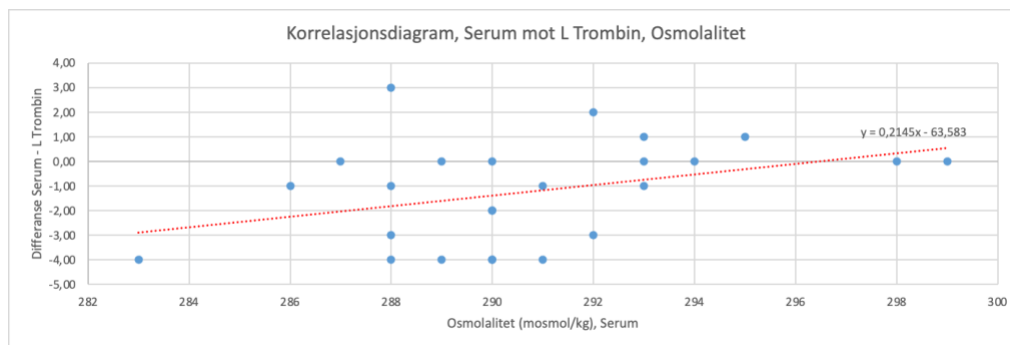
Figur 18 representerer korrelasjonsanalyse for total kalsium i plasmarør mot henholdsvis L Trombinrør, H Trombinrør og serumrør.



Figur 18: Korrelasjonsanalyse for total kalsium. Plasmarør mot L Trombinrør, H Trombinrør og Serumrør

Korrelasjonsdiagrammene viser at konsentrasjonen av totalkalsium i plasmarøret har liten sammenheng med differanseverdier mellom plasmarør og L Trombinrør og serumrør. Dette gjelder imidlertid ikke for H Trombinrør. Endringen per enhetsøkning i konsentrasjonen av total kalsium er 0,13 for plasmarør mot L Trombinrør, 0,06 for plasmarør mot H Trombinrør og 0,16 for plasmarør mot serumrør.

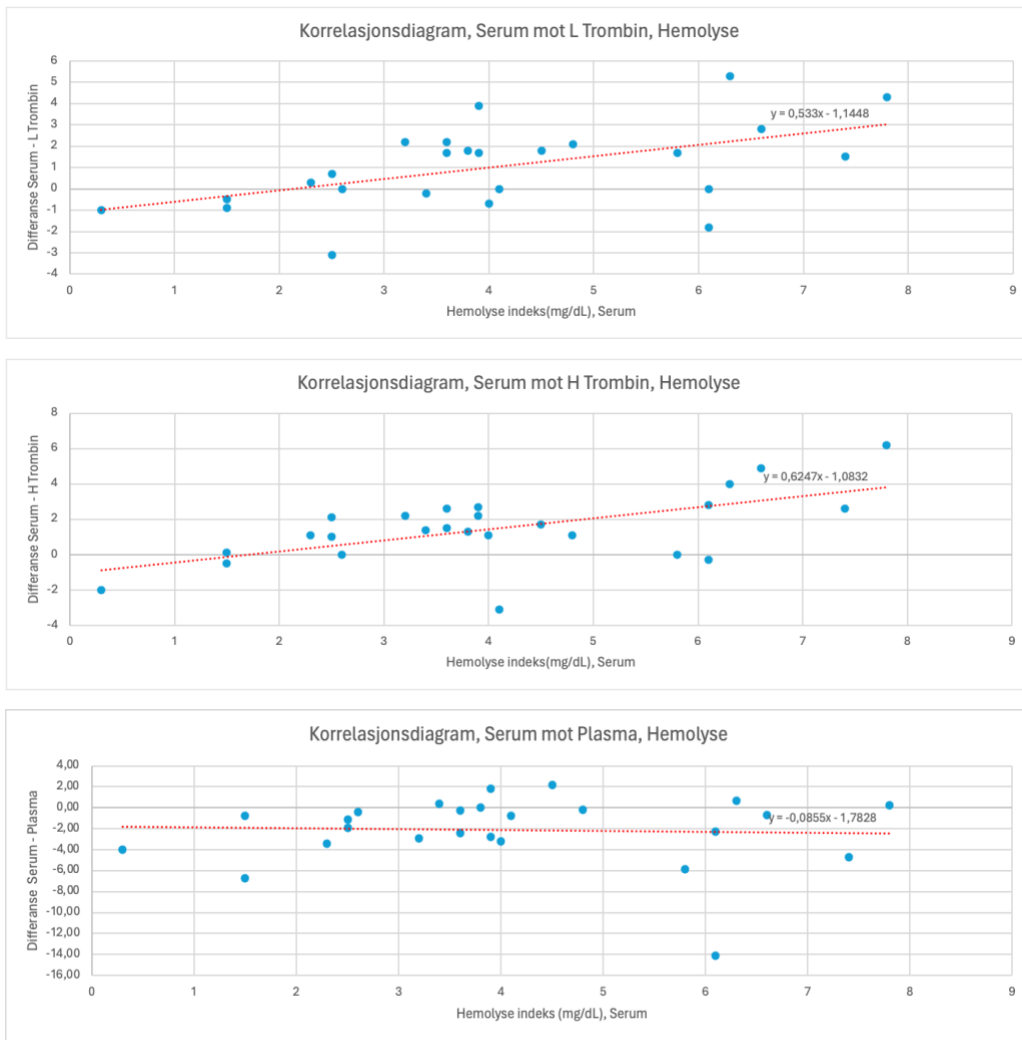
Figur 19 representerer korrelasjonsdiagrammet for osmolalitet i serumrør mot L Trombinrør.



Figur 19: Korrelasjonsanalyse for osmolalitet. Serumrør mot L Trombinrør

Diagrammet viser at osmolalitet verdier i serumrøret har liten sammenheng med differanseverdier mellom serumrør og L Trombinrør. Endringen per enhetsøkning i osmolalitet verdier er 0,21 for serumrør mot L Trombinrør.

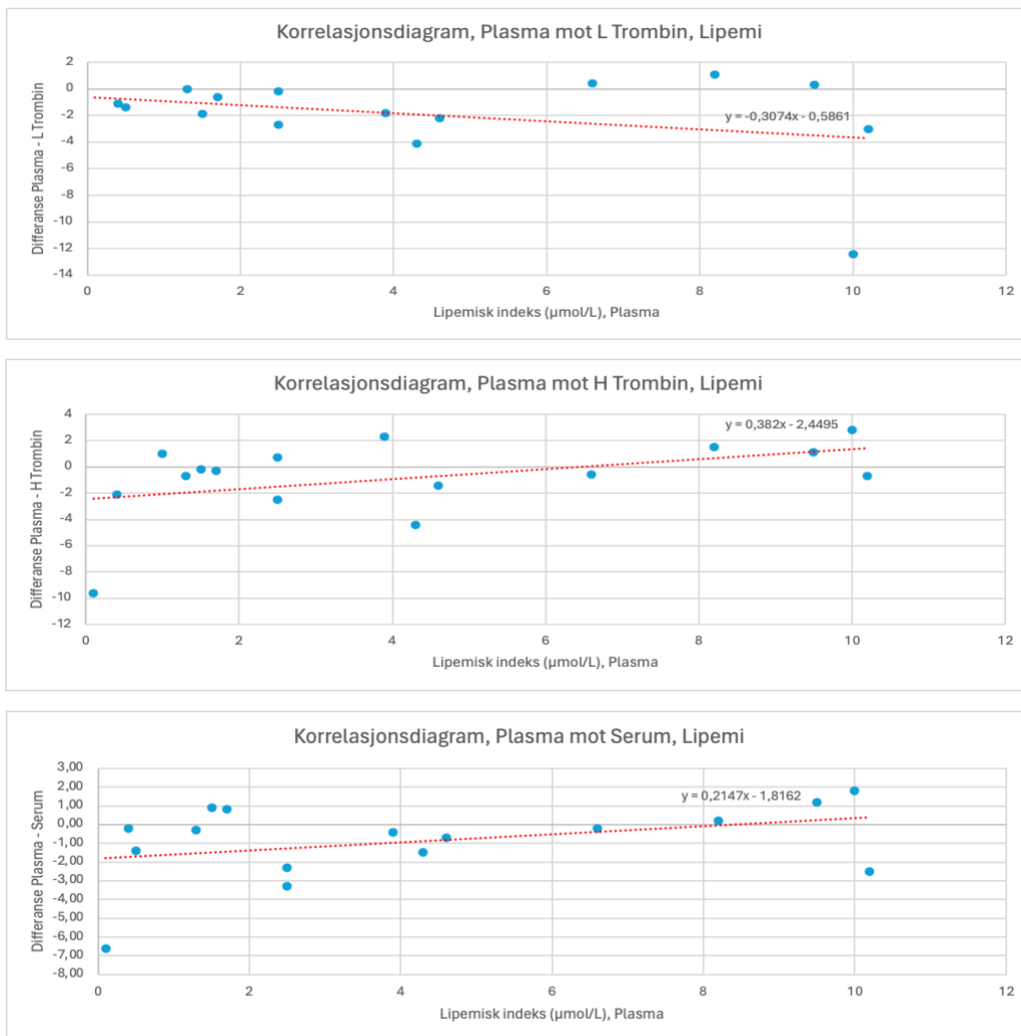
Figur 20 representerer korrelasjonsdiagrammer for H-indeks i serumrør mot henholdsvis L Trombinrør, H Trombinrør og plasmarør.



Figur 20: Korrelasjonsanalyse for H-indeks. Serumrør mot L Trombinrør, H Trombinrør og Serumrør.

Diagrammene viser at konsentrasjonen av H-indeks verdier i serumrør har liten sammenheng med differanseverdier mellom serumrør mot L- og H Trombinrør. Endringen per enhetsøkning i H-indeks verdier er 0,53 for serumrør mot L Trombinrør, 0,63 for serumrør mot H Trombinrør og -0,08 for serumrør mot plasmarør.

Figur 21 representerer korrelasjonsdiagrammer for L-indeks i plasmarør mot henholdsvis L Trombinrør, H Trombinrør og serumrør.



Figur 21: Korrelasjonsanalyse for L-indeks. Plasmarør mot L Trombinrør, H Trombinrør og Serumrør

Diagrammene viser at L-indeks verdier i plasmarøret har liten sammenheng med differanseverdier mellom plasmarør og de andre prøverørtyper. Endringen per enhetsøkning i L-indeks verdier er -0,3 for plasmarør mot L Trombinrør, 0,38 for plasma mot H Trombinrør og 0,21 for plasmarør mot serumrør. I diagrammene observeres det en senkende trend for plasmarør mot L Trombinrør i motsetning til plasmarør mot H Trombinrør og serumrør. Dette kan skyldes de datapunktene som er uteliggere, da disse påvirker trendlinjen og endrer den statistiske analysen.

Vurdering av trombinrørene mot hverandre

Målet med å bruke to forskjellige rørvolum var å undersøke om de resulterte i ulike målverdier når sammenlignet med hverandre. Resultater i tabell 1 viser at, bortsett fra L-indeks, har rørene gitt like resultater. Dette tyder på at volumet av trombinrørene ikke har en signifikant innvirkning på de fleste analyttene.

3.2.Forsøk 2

Tabell 6 presenterer statistiske vurderinger av sammenligning av plasmarøret og L Trombinrøret. I dette forsøket ble plasmarør anvendt som referansem metode mens L Trombinrør var brukt som testmetode for alle analysene. Selv om serumrør er bedre egnet enn plasmarør som referansem metode for måling av H-indeks og TnT, ble ikke denne praksisen fulgt i dette forsøket, ettersom det ikke ble tatt serumprøver ved poliklinikken.

For hver analytt er grensene for 90% KI sammenlignet mot grensene for tillatt bias i både positiv og negativ retning. I tabellen er tilfeller hvor 90% KI faller innenfor tillatt bias betegnet som "OK". Tilfeller hvor 90% KI ligger utenfor tillatt bias er merket som "Ikke OK". I tillegg er det undersøkt om 90% KI inkluderer nullverdi, noe som er merket med "0" i hevet skrift.

Tabell 6: Oversikt over resultatvurderinger knyttet til alle analytter ut ifra sammenligning av grensene for 90% KI mot tillatt bias i både positiv og negativ retning. . Betegnelsene «OK» og «Ikke OK» betyr at 90% KI ligger henholdsvis innenfor og utenfor grensene for tillatt bias. De tilfellene hvor 90% KI inkluderer nullverdi er merket med "0" i hevet skrift.

	Plasmarør mot L Trombinrør
TnT	OK
H-indeks	Ikke OK
I-indeks	OK ⁰
L-indeks	Ikke OK ⁰

Sammenligning av 90% KI mot tillatt bias

For TnT og I-indeks ligger 90% KI for plasmarør mot L Trombinrør innenfor grensene for tillatt bias. For TnT er nullverdi ikke inkludert i 90% KI, noe som innebærer at det er en statistisk signifikant forskjell mellom rørene. Likevel, siden hele konfidensintervallet for TnT ligger innenfor tillatt bias er denne forskjellen ikke så stor at den har klinisk betydning.

For H-indeks og L-indeks ligger 90% KI for forskjellene mellom referanserøret og trombinrørene utenfor grensene for tillatt bias. Dette indikerer at forskjellen mellom metodene er så stor at den har klinisk betydning.

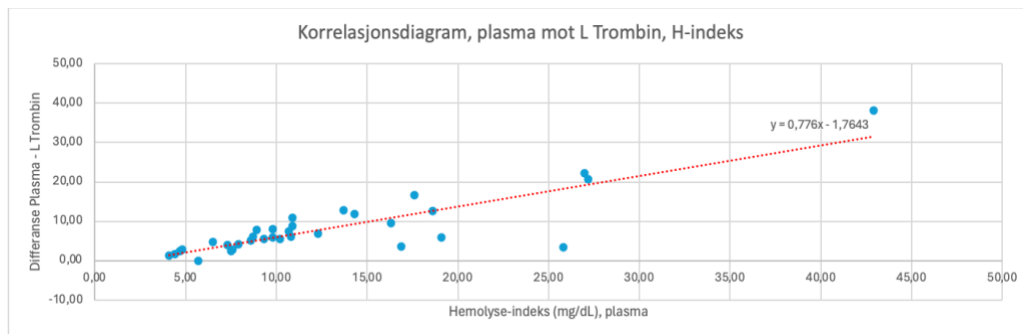
Tabellen viser at 90% KI for L-indeks inkluderer nullverdien. Imidlertid er konfidensintervallet så bredt at det overskrider de tillatte grensene for bias på begge sider.

Sammenligning av prosentvis forskjell mot tillatt bias

Resultatene knyttet til den prosentvise forskjellen mellom metodene (oppsummert i vedlegg 18) sammenlignet med absolutt tillatt bias (vedlegg 2) viser at for TnT og I-indeks er den prosentvise forskjellen mellom plasmarør og trombinrør innenfor tillatt bias.

Korrelasjonsanalyse

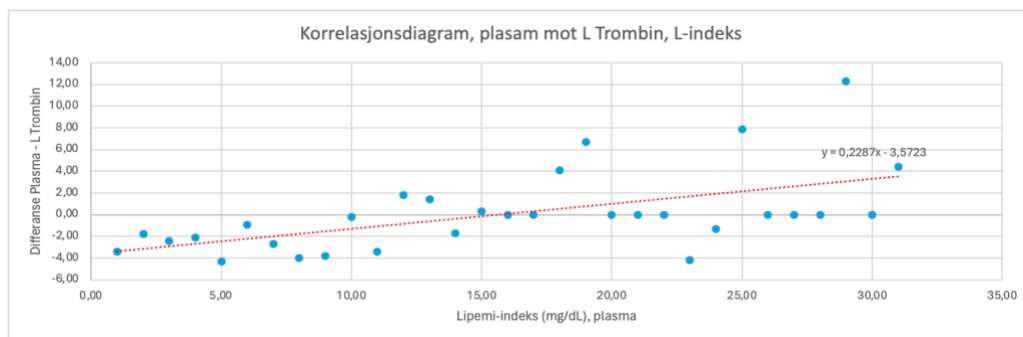
Figur 22 representerer korrelasjonsdiagrammet for H-indeks i plasmarør mot L Trombinrør.



Figur 22: Korrelasjonsanalyse for H-indeks, Plasmarør mot L Trombinrør, $N(\text{plasma}) = 33$, $N(\text{L Trombin}) = 23$

Diagrammet viser at H-indeks verdiene i plasmarøret har liten sammenheng med differanseverdier mellom plasmarør og L Trombinrør. Endringen per enhetsøkning i H-indeks verdier er 0,77 for plasmarør mot L Trombinrør.

Figur 23 representerer korrelasjonsdiagrammet for L-indeks i plasmarør mot L Trombinrør.



Figur 23: Korrelasjonsanalyse for L-indeks, Plasmarør mot L Trombinrør, $N(\text{plasma}) = 24$, $N(\text{L Trombin}) = 2$

Korrelasjonsdiagrammene viser at L-indeks verdiene i plasmarøret har liten sammenheng med differanseverdier mellom plasmarør og L Trombinrør. Endringen per enhetsøkning i L-indeks verdier er 0,228 for plasmarør mot L Trombinrør.

4. Diskusjon

For å verifisere om hurtigkoagulerende trombinrør er egnet til bruk i laboratoriet for medisinsk biokjemi ved St. Olavs hospital, ble det utført to eksperimentelle forsøk.

4.1 Forsøk 1

Formålet med forsøkt 1 var å finne ut om det forelå en statistisk signifikant og klinisk relevant forskjell mellom tradisjonelle referanserør og de nye hurtigkoagulerende serumrørene (trombinrør) i måling av bestemte analytter, bestående av glukose, natrium, kalium, klorid, kreatinin, LD, ALAT, ASAT, total bilirubin, fosfat, total kalsium, osmolalitet og H-indeks.

Statistiske vurderinger ble foretatt for de biokjemiske analyttene, og resultatene viser at nivåforskjellene for følgende analytter ikke er klinisk signifikante: glukose, natrium, klorid, LD, ALAT, ASAT, total bilirubin, kreatinin, total kalsium og I-indeks.

For noen av disse analyttene, bestående av natrium (L Trombinrør), LD, ALAT, total bilirubin (L Trombinrør), kreatinin, I-indeks (L Trombinrør i forsøk 1) og TnT, er nullverdien ikke inkludert i konfidensintervallet. Likevel, etter vurdering av konfidensintervallet i forhold til tiltatt bias, er det bekreftet at kravet om at konfidensintervallet ligger innenfor tillatt bias er oppfylt. Dette betyr at selv de mest ekstreme verdiene av den gjennomsnittlige forskjellen for de overnevnte analyttene er innenfor akseptable grenser fra et klinisk perspektiv. For fosfat, H-indeks og L- indeks (L Trombinrør) var 90% KI utenfor tillatt bias, noe som indikerer at usikkerheten på estimatet er så stor at forskjellen gir en klinisk signifikant betydning. Dermed er trombinrøret ikke egnet for måling av de sistnevnte analyttene. For kalium, osmolalitet, L-indeks (H Trombinrør) omfatter 90% KI for forskjellene mellom referansemetoden og testmetoden tillatt bias, noe som innebærer at det ikke foreligger tilstrekkelig bevis for å konkludere med at metodene ikke er forskjellige for disse analyttene.

Det er utført en lignende studie som inkluderer sammenligning av plasmarør som referansemetode mot trombinrør produsert av Greiner Bio-One som testmetode for måling av flere biokjemiske analytter. Resultatene i denne studien viser at forskjellene mellom rørene er statistisk signifikante for kalium, LD, total bilirubin og fosfat (58). I en annen studie er serumrør som referansemetode sammenlignet mot

RST rør (Rapid Serum Tube - trombinbelagt rør utviklet av Becton Dickinson (BD) Diagnostics) som testmetode (59). Studien viser at trombinrøret er egnet for noen analytter inkludert glukose, ASAT, kalium og fosfat. I tillegg er det utført lignende studie som inkluderer sammenligning av serumrør mot RST rør for måling av seks ulike analytter bestående av glukose, ASAT, ALAT, kalsium, LD og kalium. Resultatene i denne studien viser at forskjellene mellom rørene er statistisk og klinisk signifikant for glukose og LD (60).

Resultatene fra disse tre studiene, (58), (59) og (60), skiller seg fra det vi har oppnådd, noe som kan skyldes flere faktorer. Først og fremst har både (59) og (60), i motsetning til vår oppgave, anvendt serumrør som referanse-metode. Dette kan ha betydelig innvirkning på resultatene. For det andre har alle tre studiene, i motsetning til vår oppgave, benyttet et større antall prøver henholdsvis 40, 90 og 97 prøver, noe som avviker fra antall prøver på 25 på vår oppgave. En annen forskjell ligger i sentrifugeringshastigheten, hvor det ble benyttet en hastighet på 1500, 1500 og 1800 g på de tre studiene, noe som avviker fra hastigheten på 2200 g som ble anvendt i vår oppgave. Det er viktig å påpeke at laboratoriene bruker ulike kliniske retningslinjer og standarder for å definere grensene for tillatt bias. Dette alene kan i stor grad forklare hvorfor våre resultater avviker fra resultatene oppnådd i de over-nevnte studiene.

Når det gjelder korrelasjonsanalyse, viser resultatene at for kalium, LD, total kalsium, osmolalitet, H-indeks og L-indeks har forskjellene i rørene en liten sammenheng med konsentrasjon i referanserøret. Det er viktig å legge merke til at rådata knyttet til disse analyttene har en lav variasjonsbredde, noe som begrenser muligheten til å trekke endelig konklusjon om korrelasjon ved hjelp av korrelasjonsanalyse. Dette kan skyldes begrenset antall prøver, noe som gjør at selv en uteligger i datasettet påvirker regresjonslinjen på en betydelig måte. Det kan også skyldes egenskapene til trombin tilsatt i prøverøret som skaper en systematisk innvirkning på måleresultatene ved både høye og lave konsentrasjoner av overnevnte analytter.

Sammenligning av trombinrørene mot hverandre viser at rørvolum ikke har betydelig innvirkning på de fleste analyttene, med unntak av L-indeks. En nærmere vurdering av L-indeks er nødvendig for å forstå årsaken til denne forskjellen.

4.2 Forsøk 2

Formålet med forsøk 2 var å undersøke om det forelå en statistisk signifikant og klinisk relevant forskjell i analyseresultatene for TnT og serumindeks mellom tradisjonelle referanserør og trombinrør etter at disse ble sendt gjennom rørpostsystemet ved avdelingen for medisinsk biokjemi.

Resultatene viser at nivåforskjellene for TnT og I-indeks mellom de to rørene under transport ikke er klinisk signifikante. Dermed er trombinrøret egnet for disse analyttene. Dette gjelder imidlertid ikke for H-indeks og L-indeks, da 90% KI for disse analyttene ligger utenfor tillatt bias, noe som indikerer at forskjellen mellom de to rørene er så stor at det kan ha en klinisk betydning. Dermed er trombinrøret ikke egnet for måling av disse analyttene.

Flere studier, blant annet (59) og (61) har vist at hurtigkoagulerende trombinrør kan redusere svartiden, noe som er spesielt nyttig i akutte situasjoner. Blodet koagulerer raskere i et trombinrør, noe som igjen kan føre til raskere analyse ved laboratoriet. I akutte tilfeller som for eksempel ved måling av hjertemarkøret TnT kan dette være ideelt for å effektivisere behandlingstid. Ifølge (62) bruker flere poliklinikker plasmarør istedenfor serumrør for å unngå lang svartid, noe som potensielt kan føre til feilaktige resultater. Derfor kan trombinrør være et god alternativ til plasmarør.

5. Konklusjon

Interessen for hurtigkoagulerende trombinrør har vært stor i det medisinsk biokjemiske laboratoriet.

På bakgrunn av resultatene vi har oppnådd i denne oppgaven, er trombinrøret ikke egent for måling av fosfat, H-indeks og L-indeks. Når det gjelder kalium, osmolalitet og L-indeks, på grunn av det begrensede antallet prøver i studien, kan vi ikke utelukke at det ligger en forskjell som kan være klinisk betydelig.

For de analyttene hvor korrelasjonsanalysen antydte at forskjellene i målte verdier mellom referanserøret og trombinrøret kunne være avhengig av analyttens konsentrasjon i prøven, inkludert kalium, LD, total kalsium, osmolalitet, H-indeks og L-indeks, kan det konkluderes med at trombinrøret muligens ikke gir like nøyaktige resultater over hele konsentrasjonsområdet.

Ved sammenligning av resultatene oppnådd med trombinrørene kan det konkluderes med at begge prøverørene kan brukes om hverandre for de fleste analyttene, med unntak av L-indeks, som krever videre undersøkelse.

Alle disse observasjonene tilsier at det kan være nødvendig med ytterligere studier for å avgjøre betydningen av forskjellene. Dette kan inkludere utvidet prøvestørrelse etterfulgt av en mer omfattende statistisk analyse. I tillegg anbefales det å vurdere forskjellige prøveopparbeidelser, slik som sentrifugeringstid og -hastighet, da disse faktorene kan ha innvirkning i måleresultatene mellom to metoder. Det er avgjørende for laboratoriet å nøye bestemme disse faktorene, noe som kan være essensielt i forhold til måling av viktige laboratorieanalyser.

Bidrag

Student Negar Olfati har bidratt med teoridel (glukose, LD, ASAT, total bilirubin, fosfat, kreatinin, serum indeks), material og metode, laboratoriearbeid, innsamling av data, resultatbearbeidelse, utforming og redigering av figurer, tabeller og formler, diskusjon, konklusjon, kildehenvisninger og vedlegg.

Student Tayebe Abbasi har bidratt med teoridel (natrium, kalium, klorid, ALAT, total kalsium, osmolalitet, Troponin-T), material og metode, laboratoriearbeid, innsamling av data, resultatbearbeidelse, utforming og redigering av figurer, tabeller og formler, diskusjon, konklusjon, kildehenvisninger og vedlegg.

Negar Olfati

15.05.24

Tayebe Abbasi

15.05.24

6. Referanseliste

1. EVALUATION OF VACUETTE® CAT SERUM FAST SEPARATOR BLOOD COLLECTION TUBE FOR ROUTINE CHEMISTRY ANALYTES [Internett]. Greiner Bio-One; Tilgjengelig på: https://www.gbo.com/fileadmin/media/GBO-International/02_Downloads_Preanalytics/SALES_White_Papers/WP_CAT_Serum_Fast_Separator_Tube_Routine_Chemistry_Analytes_rev00.pdf
2. Dr Gary W.M., Gavin K. & Dr Andrew D. B. Fundamentals of Biomedical Science Haematology. 6. utg. Oxford university press; 2016.
3. William E. Winter, MD, Sherri D. Flax, MD, Neil S. Harris, MD. Coagulation Testing in the Core Laboratory. Lab Med [Internett]. 8. november 2017;48:295–313. Tilgjengelig på: <https://academic.oup.com/labmed/article/48/4/295/4604599?login=true>
4. Carl A. Burtis, David E. Bruns. tietz fundamentals of clinical chemistry and molecular diagnostics. 7. utg.
5. I. Bishop, Michael L. II. Fody, Edward p. III. Schoeff, Larry E. Clinical chemistry, Principles, Techniques, Correlation. 7. utg. 2013.
6. Nasjonal brukerhåndbok i Medisinsk biokjemi. Glukose, B/P [Internett]. 2021. Tilgjengelig på: <https://www.brugerhandboken.no/index.php?action=showtopic&book=biokjemi&topic=2731ba46bd01915df012>
7. Mihir N. Nakrani; Robert H. Wineland; Fatima Anjum. Physiology, Glucose Metabolism [Internett]. StatPearls Publishing LLC.; 2023. Tilgjengelig på: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560599/>
8. EQS, kvalitetssystem. Glukose i plasma og serum [Internett]. St. olavs hospital, Eqspublic, laboratoriemedisin; 2023. Tilgjengelig på: https://data.stolav.no/eqspublic/laboratoriemedisin/docs/doc_47517/index.html
9. Balboni, F., Burbui, S., & Lippi, G. Glucose variation in centrifuged serum and lithium-heparin gel tubes stored for up to 96 hours at room temperature or 4 °C. Scand J Clin Lab Invest [Internett]. 2018; Tilgjengelig på: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00365513.2018.1517221>
10. Robert J. Hubert, Karin C. VanMeter. GOULD'S Pathophysiology for the Health Professions. 6. utg. Elsevier; 2018.
11. Sand O mfl. Menneskekroppen : fysiologi og anatomi. 2. utg. Gyldendal akademisk.; 2018.
12. James C. How does potassium ions enter a cell? 28. februar 2017; Tilgjengelig på: <https://socratic.org/questions/how-does-potassium-ions-enter-a-cell>
13. Nasjonal brukerhåndbok i Medisinsk biokjemi. Kalium, P [Internett]. 2021. Tilgjengelig på: <https://www.brugerhandboken.no/index.php?action=showtopic&topic=0d1754ea656512219f19>
14. Jens Petter Berg, Tor Arne Hagve. Klinisk biokjemi og fysiologi. 6. utg. Gyldendal Norsk Forlag AS; 2019.
15. Nasjonal brukerhåndbok i Medisinsk biokjemi. Natrium, P [Internett]. 2021. Tilgjengelig på: <https://www.brugerhandboken.no/index.php?action=showtopic&topic=20ffcf3779225e5cc51>
16. Carl A. Burtis, David E. Bruns. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 7. utg. 2015.
17. Kenrick Berend, Leonard Hendrik van Hulsteijn, Rijk O.B. Gans. Chloride: The queen of

- electrolytes? 23. desember 2011;23. Tilgjengelig på: [https://www.ejinme.com/article/S0953-6205\(11\)00277-9/abstract](https://www.ejinme.com/article/S0953-6205(11)00277-9/abstract)
18. Nils Smith-Erichsen, Johan Kofstad, Baard Ingvaldsen. Syre-base-forstyrrelser hos intensivpasienter 1471–4. Tidsskr Legeforening [Internett]. 2010;(15, 2010; 130: 1471–4). Tilgjengelig på: <https://tidsskriftet.no/sites/default/files/pdf2010--1471-4.pdf>
 19. Klorid, P [Internett]. Nasjonal brukerhåndbok i Medisinsk biokjemi; 2022. Tilgjengelig på: <https://www.brugerhandboken.no/index.php?action=showtopic&topic=245bc23552c86f5c9ccc>
 20. Portal Regional da BVS, Informação e Conhecimento para a Saúde. The role of lactate dehydrogenase(LD) as a tumor marker [Internett]. Tilgjengelig på: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/wpr-172283>
 21. LD i plasma og serum [Internett]. EQS, kvalitetssystem; 2023. Tilgjengelig på: https://data.stolav.no/eqspublic/Stolav-Medisinsk_biokjemi/docs/doc_47492/index.html
 22. Moriles KE, Azer SA. Alanine Amino Transferase [Internett]. 2022. Tilgjengelig på: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559278/>
 23. Nasjonal brukerhåndbok i Medisinsk biokjemi. ALAT, P [Internett]. 2021. Tilgjengelig på: <https://www.brugerhandboken.no/index.php?action=showtopic&topic=61dcc37a7276aa1430ae>
 24. Kevin E.M; Samy A.A. Alanine Amino Transferase. 10. desember 2022; Tilgjengelig på : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32644704/>
 25. Mitchell R. McGill. The past and present of serum aminotransferases and the future of liver injury biomarkers. 2016; Tilgjengelig på: https://www.excli.de/vol15/McGill_15122016_proof.pdf
 26. EQS, kvalitetssystem. ALAT i plasma og serum [Internett]. 2024. Tilgjengelig på: https://data.stolav.no/eqspublic/laboratoriemedisin/docs/doc_46740/index.html
 27. Dagmara Otto-Ślusarczyk 1, Wojciech Graboń 1, Magdalena Mielczarek-Puta 1. [Aspartate aminotransferase--key enzyme in the human systemic metabolism]. mars 2016; Tilgjengelig på: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27117097/>
 28. EQS, kvalitetssystem. ASAT i plasma og serum [Internett]. 2024. Tilgjengelig på: https://data.stolav.no/eqspublic/laboratoriemedisin/docs/doc_47064/index.html
 29. Bilirubin, total, P [Internett]. Nasjonal brukerhåndbok i Medisinsk biokjem; 2021. Tilgjengelig på: <https://www.brugerhandboken.no/index.php?action=showtopic&topic=2f0b1354f29bb522dba2>
 30. Allan G., Robert A.C, Michael J.M., Denis St J O'Reilly & Rajeev S. Clinical Biochemistry, AN ILLUSTRATED COLOUR TEXT. 5. utg. CHURCHILL LIVINGSTONE ELSEVIER; 2013.
 31. Fosfat, P [Internett]. Nasjonal brukerhåndbok i Medisinsk biokjemi; 2021. Tilgjengelig på: <https://www.brugerhandboken.no/index.php?action=showtopic&topic=cbbc1ab927300426ba7c>
 32. Kreatinin, P [Internett]. Nasjonal brukerhåndbok i Medisinsk biokjemi; 2021. Tilgjengelig på: <https://www.brugerhandboken.no/index.php?action=showtopic&topic=3a8ea3b21c9df1acf399>
 33. Geoffrey S. Baird. Ionized calcium. 11. april 2011;412:696–701. Tilgjengelig på: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009898111000131?via%3Dihub>
 34. Kalsium, fritt, P [Internett]. Nasjonal brukerhåndbok i Medisinsk biokjemi; 2023. Tilgjengelig på: <https://www.brugerhandboken.no/index.php?action=showtopic&topic=ed9293ee1afc7f963d02>
 35. EQS, kvalitetssystem. Kalsium, total i plasma og serum [Internett]. 2024. Tilgjengelig på: https://data.stolav.no/eqspublic/laboratoriemedisin/docs/doc_47553/index.html
 36. Nasjonal brukerhåndbok i Medisinsk biokjemi. Kalium, P [Internett]. 2021. Tilgjengelig på: <https://www.brugerhandboken.no/index.php?action=showtopic&topic=0d1754ea656512219f19>
 37. Fadi F.S, and David M.K. What Is Hypercalcemia? The Importance of Fasting Samples. 18. oktober 2018;3. Tilgjengelig på: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3901605/>
 38. Nasjonal brukerhåndbok i Medisinsk biokjemi. Osmolalitet, P [Internett]. 2022. Tilgjengelig på: <https://www.brugerhandboken.no/index.php?action=showtopic&topic=4eea2363bab344b16e77>

39. Nasjonal brukerhåndbok i Medisinsk biokjemi. Troponin T, hjertespesifikk, P [Internett]. 2021. Tilgjengelig på: <https://www.brugerhandboken.no/index.php?action=showtopic&topic=5c0d2caa3d9242fa85fe>
40. A. M. Gordon, E. Homsher, and M. Regnier. Regulation of Contraction in Striated Muscle. Am Physiol Soc [Internett]. 4. januar 2000;80(2):555–924. Tilgjengelig på: <https://journals.physiology.org/doi/epdf/10.1152/physrev.2000.80.2.853>
41. Jeffrey L.A., Elliott M.A., Francis M.F. & Pierre T. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non–ST-Elevation Myocardial Infarction—Executive Summary. Elsevier Inc [Internett]. 20. oktober 2015;50. Tilgjengelig på: ACCAHA_2007_Guidelines_for_the_Management_of_Patie.pdf
42. Manuela S.M., Adam J.N., & Michael B.S. Troponin testing in the primary care setting. 11.112017;46. Tilgjengelig på: <https://www.racgp.org.au/afp/2017/november/troponin-testing>
43. Nora Nikolac. Lipemia: causes, interference mechanisms, detection and management. Univ Dep Chem Med Sch Univ Hosp Sestre Milosrdnice [Internett]. 15. februar 2014;24. Tilgjengelig på: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3936974/>
44. Clement K.M. Ho a,b,* , Claire Chen c , Johnson W.S. Setoh a , Willie W.T. Yap c , , Robert C.W. Hawkins a,. Optimization of hemolysis, icterus and lipemia interference thresholds for 35 clinical chemistry assays. Pract Lab Med [Internett]. 2021;25. Tilgjengelig på: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352551721000329?via%3Dihub>
45. Roche. cobas® pro integrated solutions, <ISE | c 503 | e 801> [Internett]. 2021. Tilgjengelig på: 220331_cobas_pro_UG_3-1_NO_KG.pdf
46. Atellica® Solution [Internett]. Germany: siemens-healthineers; 2021. Tilgjengelig på: Atellica_Solution_Operator_s_Guide,_SW_1.25,_NO,_11597123_DXDCM_09017fe98061783f-1651673677247
47. FISKE ASSOCIATES. Fiske®Model 210 Micro-Osmometer. Service Manual [Internett]. Tilgjengelig på: <https://docplayer.net/31702380-Fiske-model-210-micro-osmometer-service-manual.html>
48. The Advanced Micro- Osmometer, Model 3320, User's guide [Internett]. AdvancedInstruments; 2005. Tilgjengelig på: <https://docplayer.net/44526839-The-advanced-micro-osmometer-model-3320.html>
49. Nancy A. Brunzel. Fundamentals of Urine & Body Fluid Analysis. 5. utg. Elsevier Inc; 2023.
50. Med Kjemi AS. SERUMRØR MED OG UTEN SEPARASJONGEL [Internett]. Tilgjengelig på: <https://med-kjemi.no/produkter/provetaking/venos-provetaking/serumror-med-og-uten-separasjonsgel/>
51. PLASMA MED OG UTEN SEPARASJONGEL [Internett]. Tilgjengelig på: <https://med-kjemi.no/produkter/provetaking/venos-provetaking/plasmaror-med-og-uten-separasjonsgel/>
52. Jill Hviding. Heparin-rør med gel [Internett]. 2023. (metodebok.no). Tilgjengelig på: <https://metodebok.no/index.php?action=topic&item=KsFzsqu6>
53. Gunnar G. Løvås. Statistikk for universiteter og høyskoler. 4. utg. Oslo: Universitetsforl.; 2018.
54. A-LYTE Integrated Multisensor (IMT Na K Cl) [Internett]. Siemens Healthineers; 2019. Tilgjengelig på: <https://doclib.siemens-healthineers.com/rest/v1/view?document-id=671789>
55. Bilirubin, total i plasma og serum [Internett]. EQS, kvalitetssystem; 2024. Tilgjengelig på: https://data.stolav.no/eqspublic/laboratoriemedisin/docs/doc_47137/index.html
56. Kreatinin i plasma og serum [Internett]. EQS, kvalitetssystem, St. Olavs hospital; 2024. Tilgjengelig på: https://data.stolav.no/eqspublic/laboratoriemedisin/docs/doc_47529/index.html
57. Troponin T, hjertespesifikk i plasma og serum [Internett]. EQS, kvalitetssystem, St. Olavs hospital; 2023. Tilgjengelig på:

https://data.stolav.no/eqspublic/laboratoriemedisin/docs/doc_47186/index.html

58. Goce D., Julie J., Paul P.M, Kong-N.Z., Nigel B. Evaluation of the Greiner Bio-One serum separator BCA Fast Clot tube. 26. november 2017;55. Tilgjengelig på:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28076307/>

59. Fatma U., Gonul E., Abdullah E.A., & Şeyda Ö. Do rapid serum tubes provide comparable test results or improved stability when compared with serum separator tubes? 2015;4. Tilgjengelig på:

https://www.researchgate.net/publication/286440149_Do_rapid_serum_tubes_provide_comparable_test_results_or_improved_stability_when_compared_with_serum_separator_tubes

60. M. Kocijancic, J. Cargonja & A. Delic-Knezevic. Evaluation of the BD Vacutainer® RST blood collection tube for routine chemistry analytes: clinical significance of differences and stability study. 2014;24. Tilgjengelig på: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4210257/>

61. Yasemin U Budak 1 ,K. Huysal,M. Bulut,M. Polat. Evaluation in an emergency department of rapid separator tubes containing thrombin for serum preparation prior to hs-cTnT and CK-MB analyses. I. Tilgjengelig på: <https://eur03.safelinks.protection.outlook.com/GetUrlReputation>

62. Ng WY, Yeo CP. Thrombin-accelerated quick clotting serum tubes: an evaluation with 22 common biochemical analytes. Adv Hematol [Internett]. 2013;2013:769479. Tilgjengelig på: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3638693/>

7. Vedlegg

Vedlegg 1: Samtykkeskjema

Samtykkeskjema for deltakelse i bachelorprosjekt ved forsøk 1.

Dette er et bachelorprosjekt om å ta i bruk en ny type blodprøverør, hurtigkoagulerende trombinrør, ved avdeling for medisinsk biokjemi. Dette innebærer å sammenligne det nye røret opp mot standard serum- og plasmarør. I dette prosjektet vil vi analysere følgende analytter: glukose, natrium, kalium, klor, laktatdehydrogenase, aspartataminotransferase, bilirubin, fosfat, HIL-Indeks, kreatinin, og total kalsium.

For å gjennomføre prosjektet trenger vi 25 venøse blodprøver (fire prøverør per deltaker). Ved å skrive under dette skjemaet gir du tillatelse til å delta i bachelorprosjektet. Det stilles ingen helsekrav for deltakelse i prosjektet, og du som deltaker kan når som helst velge å trekke ditt samtykke til videre deltakelse i studien. Alle opplysninger om analyseverdiene vil bli behandlet anonymt. Du har også muligheten til å etterspørre dine egne prøveresultater, dersom du ønsker det.

Ditt samtykke er verdifullt for oss og bidrar til vitenskapelig forskning innen medisinsk biokjemi. Vi takker på forhånd for din deltakelse.

Jeg har lest informasjonen over og samtykker herved til å delta i forsøket.

Navn _____ Dato/ sted _____

Vedlegg 2: Tillatt bias

Oversikt over tillatt systematisk feil (tillatt bias) hentet fra prosedyren tilgjengelig ved St. Olavs hospital/Laboratoriemedisinsk klinikk/avdeling for medisinsk biokjemi. Siste kolonne (tillatt bias - absolutt verdi) er utarbeidet av bioingeniørstudentene ved bruk av formel 7 kapittel 2.5.

Analyse	Tillatt bias (%)	Tillatt bias (abs)	Måleenhet
Natrium i plasma og serum	±0,50 %	±0,69	mmol/L
Kalium i plasma og serum	±2,30 %	±0,09	mmol/L
Klorid i plasma og serum	±0,6 %	±0,64	mmol/L
Laktat dehydrogenase (LD) i plasma og serum	±6,20 %	±10,01	U/L
Alanin aminotransferase (ALAT) i plasma og serum	±14,00 %	±3,05	U/L
Aspartat aminotransferase (ASAT) i plasma og serum	±7,80 %	±1,43	U/L
Glukose i plasma og serum	±3,90 %	±0,19	mmol/L
Kreatinin i plasma og serum	±4,70 %	±3,00	µmol/L
Fosfat i plasma og serum	±5,40 %	±0,06	mmol/L
Kalsium, total i plasma og serum	±1,40 %	±0,033	mmol/L
Bilirubin, total i plasma og serum	±8,30 %	±0,81	µmol/L
Osmolalitet i plasma og serum	±0,30 %	±0,87	mosmol/Kg
Troponin T, hjertespesifikk (cTnT) i plasma og serum	±10 %	±2,24	Ng/L

Vedlegg 3: Glukose

3.1 Rådata for alle fire typer rør for glukose (mmol/L), N = 25

Prøvetakingsøyeblikk	Bachelor, Plasma	Bachelor, H Trombin	Bachelor, L Trombin	Bachelor, Serum
13/03/2024 08:00	5	5	5	5
13/03/2024 08:15	5,4	5,3	5,3	5,1
13/03/2024 08:30	6,9	6,6	6,7	6,4
13/03/2024 08:45	6,1	6,2	6,1	6,1
14/03/2024 09:00	5,1	4,8	4,6	4,5
14/03/2024 09:15	4,2	4,2	4,1	4
14/03/2024 09:30	3,2	3,2	3,1	3,3
14/03/2024 09:45	5,1	5,2	5,1	5
14/03/2024 10:00	4,2	4,2	4,2	4
14/03/2024 10:15	4,3	4,3	4,4	4,2
14/03/2024 10:30	5,3	5,3	5,5	5,2
14/03/2024 10:45	5,4	5,5	5,5	5,6
14/03/2024 11:00	5,2	5,2	5,3	5,1
14/03/2024 11:15	4,6	4,5	4,6	4,3
14/03/2024 11:30	5,1	5,1	5,1	5
14/03/2024 11:45	5,9	5,9	5,9	5,7
14/03/2024 12:00	4,7	4,7	4,8	4,7
14/03/2024 12:15	5,2	5,1	5,2	5
14/03/2024 12:30	5	5	4,4	4,4
14/03/2024 12:45	5	4,9	4,9	4,7
14/03/2024 13:00	4,9	4,8	4,9	4,8
14/03/2024 13:15	3,1	2,9	3	3
14/03/2024 13:30	4,4	4,6	4,7	4,5
14/03/2024 13:45	4,6	4,5	4,5	4,5
14/03/2024 14:00	6,3	6,3	6,3	6,5

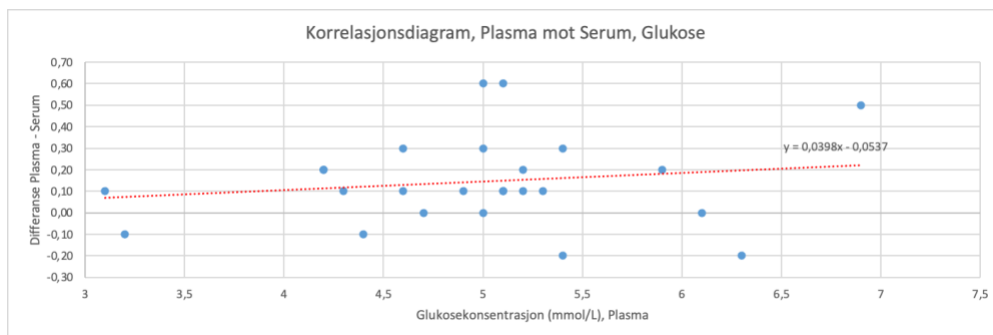
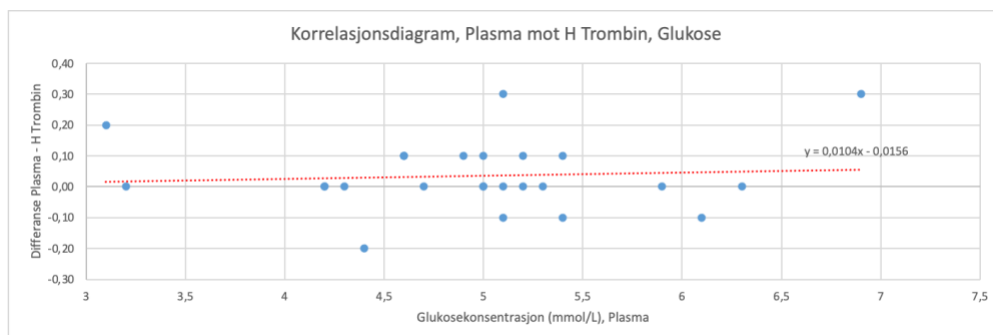
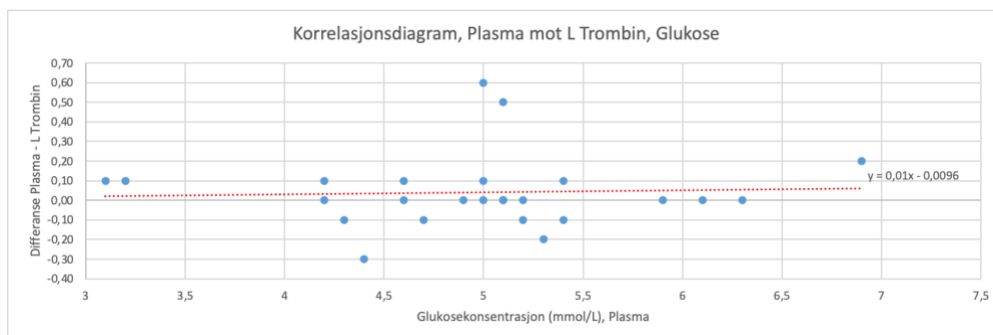
3.2 Statistiske resultater for alle fire typer rør for glukose (mmol/L), N = 25

	Plasmarør	H Trombinrør	L Trombinrør	Serumrør
Minimum	3,1	2,9	3	3
Maksimum	6,9	6,6	6,7	6,5
Variasjonsbredde	3,8	3,7	3,7	3,5
Gjennomsnitt	4,97	4,93	4,93	4,82
Median	5	5	4,9	4,8

3.3 Sammenligning av glukosemålinger (mmol/L): Plasmarør mot L Trombinrør, H Trombinrør og serumrør, N =25. Tabellen illustrerer gjennomsnittlig differanse, standardavvik for differansene, 90% konfidensintervaller (90% KI_lav og 90% KI_høy) og prosentvis forskjell. Tillatt bias = $\pm 3,90\%$.

	Plasmarør mot L Trombinrør	Plasmarør mot H Trombinrør	Plasmarør mot Serumrør
Gjennomsnittlig differanse	0,04	0,04	0,14
Standardavvik for differansene	0,19	0,12	0,21
90% KI_lav	-0,02	0,00	0,07
90% KI_høy	0,10	0,07	0,21
Prosentvis forskjell	0,83	0,75	2,84

3.4 Korrelasjonsanalyser for glukose i plasmarør mot henholdsvis L Trombinrør, H Trombinrør og serumrør.



Vedlegg 4: Kalium

4.1 Rådata for alle fire typer rør for kalium (mmol/L), N = 25

Prøvetakingsøyeblikk	Bachelor, Plasma	Bachelor, H Trombin	Bachelor, L Trombin	Bachelor, Serum
13/03/2024 08:00	3,50	3,70	3,70	3,80
13/03/2024 08:15	4,00	4,30	4,20	4,20
13/03/2024 08:30	3,50	3,70	3,70	3,70
13/03/2024 08:45	3,60	3,80	3,70	3,70
14/03/2024 09:00	3,90	4,10	4,00	4,10
14/03/2024 09:15	4,40	4,60	4,60	4,70
14/03/2024 09:30	3,80	4,10	4,10	4,30
14/03/2024 09:45	3,90	4,30	4,10	4,50
14/03/2024 10:00	3,60	3,70	3,70	3,80
14/03/2024 10:15	4,10	4,40	4,40	4,50
14/03/2024 10:30	4,20	4,40	4,70	4,60
14/03/2024 10:45	4,30	4,40	4,40	4,60
14/03/2024 11:00	4,20	4,50	4,40	4,40
14/03/2024 11:15	3,50	3,70	3,70	3,80
14/03/2024 11:30	3,60	3,90	4,00	4,20
14/03/2024 11:45	3,80	4,10	4,00	4,10
14/03/2024 12:00	4,00	4,30	4,30	4,30
14/03/2024 12:15	4,10	4,20	4,20	4,40
14/03/2024 12:30	3,50	3,80	3,80	3,80
14/03/2024 12:45	3,90	3,90	3,80	3,80
14/03/2024 13:00	3,50	3,90	4,00	4,10
14/03/2024 13:15	3,60	3,80	3,80	3,80
14/03/2024 13:30	3,20	3,50	3,40	3,30
14/03/2024 13:45	3,90	4,10	4,20	4,20
14/03/2024 14:00	3,80	4,00	4,00	4,10

4.2 Statistiske resultater for alle fire typer rør for kalium (mmol/L), N = 25

	Plasmarør	H Trombinrør	L Trombinrør	Serumrør
Minimum	3,20	3,50	3,40	3,3
Maksimum	4,4	4,60	4,7	4,7
Variasjonsbredde	1,2	1,10	1,3	1,4
Gjennomsnitt	3,82	4,1	4,04	4,11
Median	3,8	4,10	4	4,1

4.3 Sammenligning av kaliummålinger (mmol/L): Serumrør mot L Trombinrør, H Trombinrør og serumrør, N =25. Tabellen illustrerer gjennomsnittlig differanse, standardavvik for differansene, 90% konfidensintervaller (90% KI_lav og 90% KI_høy) og prosentvis forskjell. Tillatt bias = $\pm 2,30$ %

	Serumrør mot L Trombinrør	Serumrør mot H Trombinrør	Serumrør mot Plasmarør
Gjennomsnittlig differanse	0,08	0,06	0,30
Standardavvik for differansene	0,11	0,13	0,16
90% KI_lav	0,04	0,02	0,24
90% KI_høy	0,11	0,11	0,35
Prosentvis forskjell	1,76	1,41	7,07

Vedlegg 5: Natrium

5.1 Rådata for alle fire typer rør for natrium (mmol/L), N = 25

Prøvetakingsøyeblikk	Bachelor, Plasma	Bachelor, H Trombin	Bachelor, L Trombin	Bachelor, Serum
13/03/2024 08:00	138,00	140,00	140,00	139,00
13/03/2024 08:15	139,00	140,00	140,00	140,00
13/03/2024 08:30	137,00	137,00	137,00	137,00
13/03/2024 08:45	140,00	140,00	140,00	140,00
14/03/2024 09:00	141,00	140,00	141,00	141,00
14/03/2024 09:15	138,00	137,00	138,00	138,00
14/03/2024 09:30	137,00	137,00	137,00	137,00
14/03/2024 09:45	139,00	139,00	139,00	140,00
14/03/2024 10:00	139,00	139,00	138,00	138,00
14/03/2024 10:15	138,00	138,00	138,00	139,00
14/03/2024 10:30	138,00	138,00	138,00	139,00
14/03/2024 10:45	141,00	141,00	141,00	138,00
14/03/2024 11:00	139,00	139,00	139,00	139,00
14/03/2024 11:15	139,00	139,00	139,00	139,00
14/03/2024 11:30	138,00	136,00	138,00	140,00
14/03/2024 11:45	138,00	139,00	137,00	137,00
14/03/2024 12:00	137,00	137,00	138,00	137,00
14/03/2024 12:15	138,00	139,00	139,00	138,00
14/03/2024 12:30	138,00	139,00	139,00	138,00
14/03/2024 12:45	139,00	140,00	140,00	140,00
14/03/2024 13:00	138,00	139,00	139,00	138,00
14/03/2024 13:15	139,00	140,00	139,00	139,00
14/03/2024 13:30	137,00	137,00	137,00	136,00
14/03/2024 13:45	140,00	140,00	141,00	139,00
14/03/2024 14:00	139,00	139,00	139,00	139,00

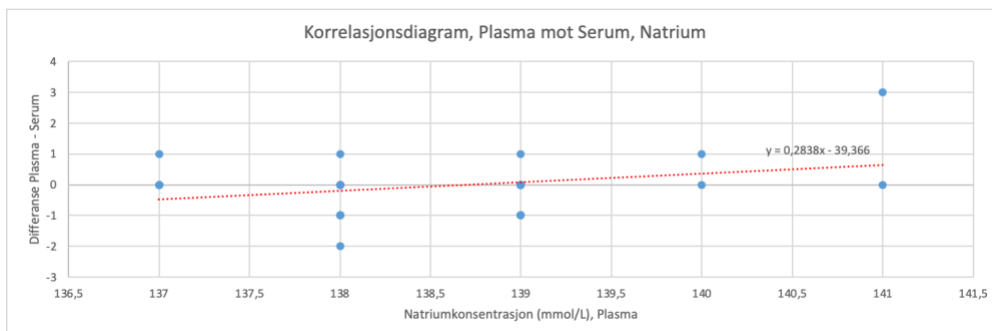
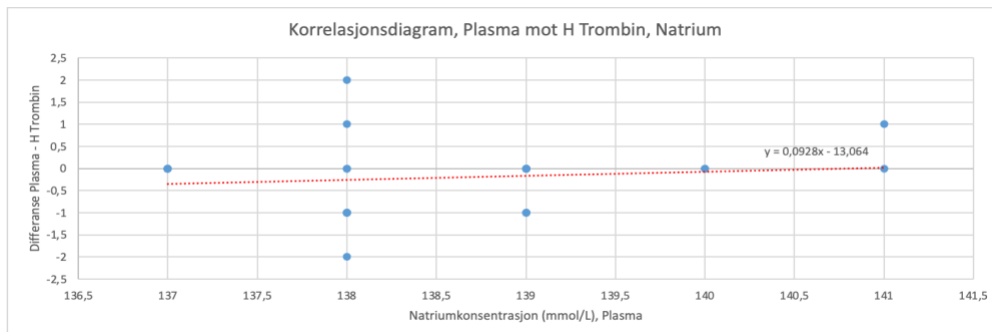
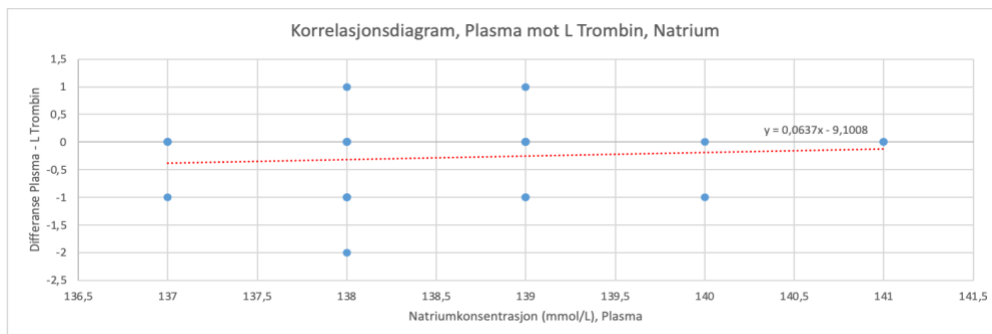
5.2 Statistiske resultater for alle fire typer rør for natrium (mmol/L), N = 25

	Plasmarør	H Trombinrør	L Trombinrør	Serumrør
Minimum	137	136	137	136
Maximum	141	141	141	141
Variasjonsbredde	4	5	4	5
Gjennomsnitt	138,56	138,76	138,84	138,6
Median	138	139	139	139

5.3 Sammenligning av natriummålinger (mmol/L): Plasmarør mot L Trombinrør, H Trombinrør og serumrør, N =25. Tabellen illustrerer gjennomsnittlig differanse, standardavvik for differansene, 90% konfidensintervaller (90% KI_lav og 90% KI_høy) og prosentvis forskjell. Tillatt bias = $\pm 0,50$ %

	Plasmarør mot L Trombinrør	Plasmarør mot H Trombinrør	Plasmarør mot Serumrør
Gjennomsnittlig differanse	-0,28	-0,2	-0,04
Standardavvik for differansene	0,68	0,82	0,98
90% KI_lav	-0,50	-0,47	-0,36
90% KI_høy	-0,06	0,07	0,28
Prosentvis forskjell	-0,20	-0,14	-0,03

5.4 Korrelasjonsanalyse for natrium. Plasmarør mot L Trombinrør, H Trombinrør og Serumrør.



Vedlegg 6: Klorid

6.1 Rådata for alle fire typer rør for klorid (mmol/L), N=25

Prøvetakingstidspunkt	Bachelor, Plasma	Bachelor, H Trombin	Bachelor, L Trombin	Bachelor, Serum
13/03/2024 08:00	107	106	106	106
13/03/2024 08:15	107	106	106	106
13/03/2024 08:30	103	103	103	103
13/03/2024 08:45	106	105	104	105
14/03/2024 09:00	108	107	107	107
14/03/2024 09:15	107	107	107	107
14/03/2024 09:30	104	104	104	104
14/03/2024 09:45	107	107	107	108
14/03/2024 10:00	105	104	105	105
14/03/2024 10:15	106	107	106	106
14/03/2024 10:30	107	108	107	106
14/03/2024 10:45	108	109	109	111
14/03/2024 11:00	106	106	106	106
14/03/2024 11:15	107	107	107	106
14/03/2024 11:30	107	109	109	108
14/03/2024 11:45	103	103	104	103
14/03/2024 12:00	107	107	107	107
14/03/2024 12:15	106	105	105	105
14/03/2024 12:30	105	105	105	105
14/03/2024 12:45	107	107	107	107
14/03/2024 13:00	106	106	107	107
14/03/2024 13:15	106	105	106	105
14/03/2024 13:30	103	103	103	103
14/03/2024 13:45	106	107	107	106
14/03/2024 14:00	106	106	106	106

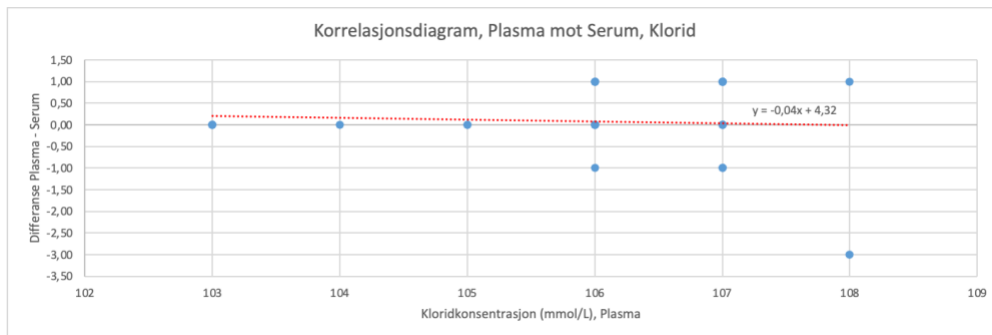
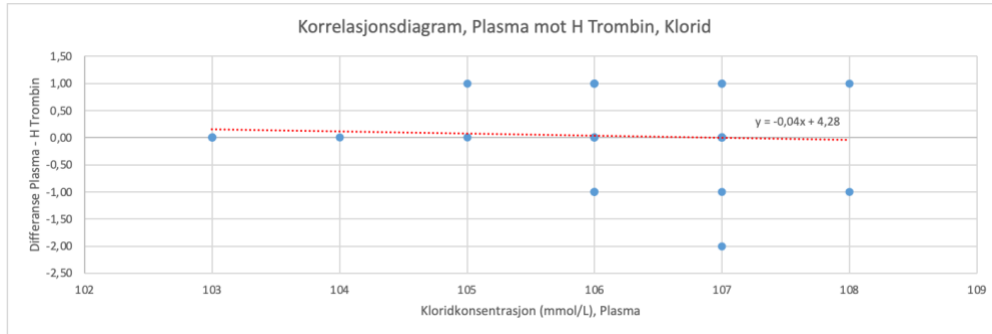
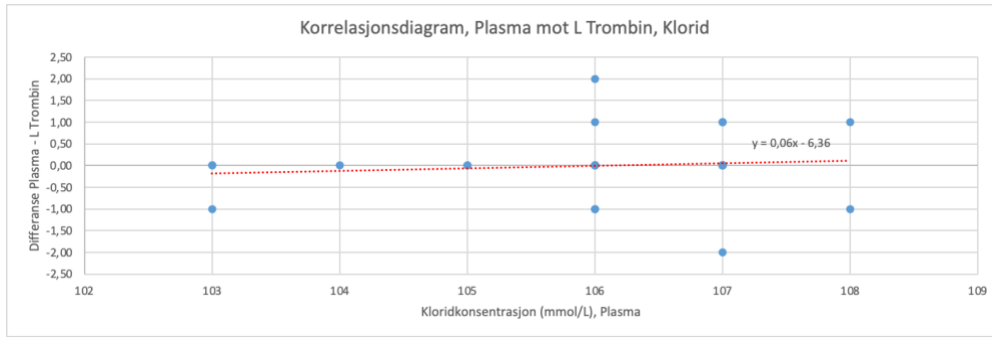
6.2 Statistiske resultater for alle fire typer rør for klorid (mmol/L), N=25

	Plasmarør	H Trombinrør	L Trombinrør	Serumrør
Minimum	103	103	103	103
Maximum	108	109	109	111
Variasjonsbredde	5	6	6	8
Gjennomsnitt	106	106	106	105,9
Median	106	106	106	106

6.3 Sammenligning av kloridmålinger (mmol/L): Plasmarør mot L Trombinrør, H Trombinrør og serumrør, N =25. Tabellen illustrerer gjennomsnittlig differanse, standardavvik for differansene, 90% konfidensintervaller (90% KI_lav og 90% KI_høy) og prosentvis forskjell. Tillatt bias = $\pm 0,60\%$

	Plasmarør mot L Trombinrør	Plasmarør mot H Trombinrør	Plasmarør mot Serumrør
Gjennomsnittlig differanse	0,00	0,04	0,08
Standardavvik for differansene	0,82	0,79	0,91
90% KI_lav	-0,27	-0,22	-0,22
90% KI_høy	0,27	0,30	0,38
Prosentvis forskjell	0,00	0,04	0,08

6.4 Korrelasjonsanalyse for klorid. Serumrør mot L Trombin, H Trombin og Serum.



Vedlegg 7: Kreatinin

7.1 Rådata for alle fire typer rør for kreatinin ($\mu\text{mol/L}$), N= 25

Prøvetakingstidspunkt	Bachelor, Plasma	Bachelor, H Trombin	Bachelor, L Trombin	Bachelor, Serum
13/03/2024 08:00	53	54	54	53
13/03/2024 08:15	62	62	62	61
13/03/2024 08:30	52	54	53	54
13/03/2024 08:45	68	68	69	67
14/03/2024 09:00	58	59	59	59
14/03/2024 09:15	67	68	67	71
14/03/2024 09:30	55	54	57	55
14/03/2024 09:45	51	61	52	54
14/03/2024 10:00	69	72	70	71
14/03/2024 10:15	62	62	63	62
14/03/2024 10:30	63	64	64	64
14/03/2024 10:45	70	71	72	70
14/03/2024 11:00	79	81	80	78
14/03/2024 11:15	58	58	59	58
14/03/2024 11:30	69	70	71	72
14/03/2024 11:45	66	67	66	65
14/03/2024 12:00	74	75	75	73
14/03/2024 12:15	85	89	86	84
14/03/2024 12:30	73	75	74	74
14/03/2024 12:45	60	61	63	62
14/03/2024 13:00	60	59	59	58
14/03/2024 13:15	66	68	66	68
14/03/2024 13:30	41	40	42	43
14/03/2024 13:45	63	63	63	62
14/03/2024 14:00	73	75	73	71

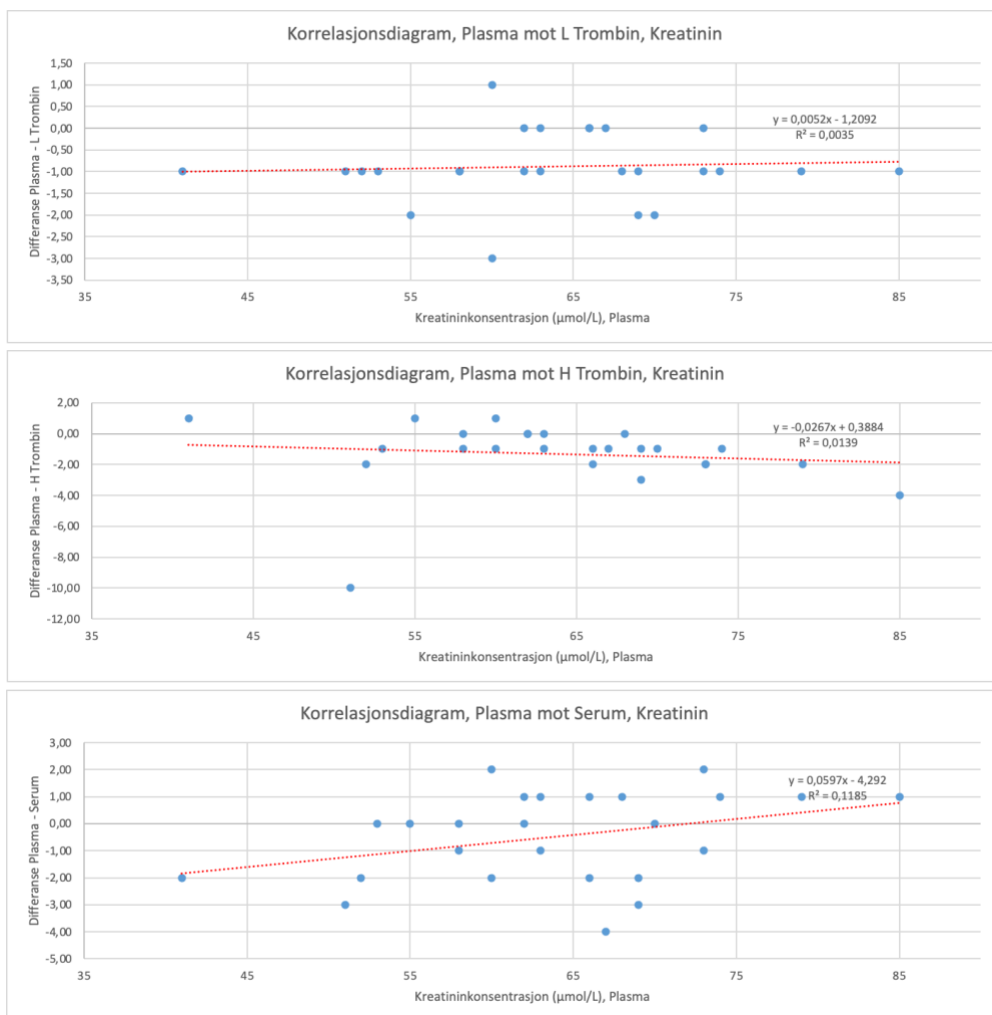
7.2 Statistiske resultater for alle fire typer rør for kreatinin ($\mu\text{mol/L}$), N = 25

	Plasmarør	H Trombinrør	L Trombinrør	Serumrør
Minimum	41	40	42	43
Maksimum	85	89	86	84
Variasjonsbredde	44	49	44	41
Gjennomsnitt	63,88	65,2	64,76	64,36
Median	63	64	64	64

7.3 Sammenligning av kreatinintmålinger ($\mu\text{mol/L}$) Plasmarør mot L Trombinrør, H Trombinrør og serumrør, N =25. Tabellen illustrerer gjennomsnittlig differanse, standardavvik for differansene, 90% konfidensintervaller (90%KI_lav og 90% KI_høy) og prosentvis forskjell. Tillatt bias = $\pm 4,70\%$

	Plasmarør mot L Trombinrør	Plasmarør mot H Trombinrør	Plasmarør mot Serumrør
Gjennomsnittlig differanse	-0,88	-1,32	-0,48
Standardavvik for differansene	0,83	2,17	1,66
90% KI_lav	-1,15	-2,04	-1,03
90% KI_høy	-0,61	-0,60	0,07
Prosentvis forskjell	-1,43	-2,07	-0,91

7.4 Korrelasjonsanalyse for kreatinin. Plasmarør mot L Trombinrør, H Trombinrør og Serumrør



Vedlegg 8: LD

8.1 Rådata for alle fire typer rør for LD (U/L), N = 25

Prøvetakingsøyeblikk	Bachelor, Serum	Bachelor, H Trombin	Bachelor, L Trombin
13/03/2024 08:00	143	144	145
13/03/2024 08:15	172	161	166
13/03/2024 08:30	131	127	130
13/03/2024 08:45	148	144	144
14/03/2024 09:00	142	137	143
14/03/2024 09:15	162	165	165
14/03/2024 09:30	183	171	176
14/03/2024 09:45	226	213	209
14/03/2024 10:00	183	177	178
14/03/2024 10:15	159	161	159
14/03/2024 10:30	146	135	136
14/03/2024 10:45	202	187	185
14/03/2024 11:00	171	167	168
14/03/2024 11:15	149	142	140
14/03/2024 11:30	173	164	167
14/03/2024 11:45	145	142	142
14/03/2024 12:00	141	135	138
14/03/2024 12:15	199	199	194
14/03/2024 12:30	156	155	165
14/03/2024 12:45	155	154	153
14/03/2024 13:00	143	148	145
14/03/2024 13:15	157	158	160
14/03/2024 13:30	144	142	140
14/03/2024 13:45	174	172	173
14/03/2024 14:00	135	131	129

8.2 Statistiske resultater for alle fire typer rør for LD (U/L), N = 25

	Serumrør	H Trombinrør	L Trombinrør
Minimum	131	127	129
Maximum	226	213	209
Variasjonsbredde	95	86	80
Gjennomsnitt	161,6	157,2	158
Median	156	155	159

8.3 Sammenligning av LD (U/L) målinger: Serumrør mot L Trombinrør og H Trombinrør, N =25. Tabellen illustrerer gjennomsnittlig differanse, standardavvik for differansene, 90% konfidensintervaller (90% KI_lav og 90% KI_høy) og prosentvis forskjell. Tillatt bias = $\pm 6,20\%$

	Serumrør mot L Trombinrør	Serumrør mot H Trombinrør
Gjennomsnittlig differanse	3,56	4,32
Standardavvik for differansene	5,85	5,26
90% KI_lav	1,63	2,59
90% KI_høy	5,49	6,05
Prosentvis forskjell	2,01	2,55

Vedlegg 9: ALAT

9.1 Rådata for alle fire typer rør for ALAT (U/L), N (plasma)= 24, N (andre prøverørtyper) = 25

Prøvetakingsøyeblikk	Bachelor, H Trombin	Bachelor, L Trombin	Bachelor, Plasma	Bachelor, Serum
13/03/2024 08:00	12	14	12	13
13/03/2024 08:15	18	18	16	17
13/03/2024 08:30	10	11	10	10
13/03/2024 08:45	13	13	12	13
14/03/2024 09:00	17	17	14	15
14/03/2024 09:15	15	15	15	17
14/03/2024 09:30	21	20	18	19
14/03/2024 09:45	34	33	32	33
14/03/2024 10:00	21	20	20	21
14/03/2024 10:15	30	30	29	30
14/03/2024 10:30	33	32	31	32
14/03/2024 10:45	22	23	20	23
14/03/2024 11:00	52	51	51	52
14/03/2024 11:15	33	34	32	33
14/03/2024 11:30	14	13	12	13
14/03/2024 11:45	38	44	38	37
14/03/2024 12:00	16	17	17	15
14/03/2024 12:15	44	44	42	43
14/03/2024 12:30	16	17	15	16
14/03/2024 12:45	12	12	12	13
14/03/2024 13:00	21	20	20	19
14/03/2024 13:15	31	30	30	29
14/03/2024 13:30	12	11	10	11
14/03/2024 13:45	16	16	15	16
14/03/2024 14:00	10	10	< 9	10

9.2 Statistiske resultater for alle fire typer rør for ALAT (U/L), N (plasma)= 24, N (andre rørtyper) = 25

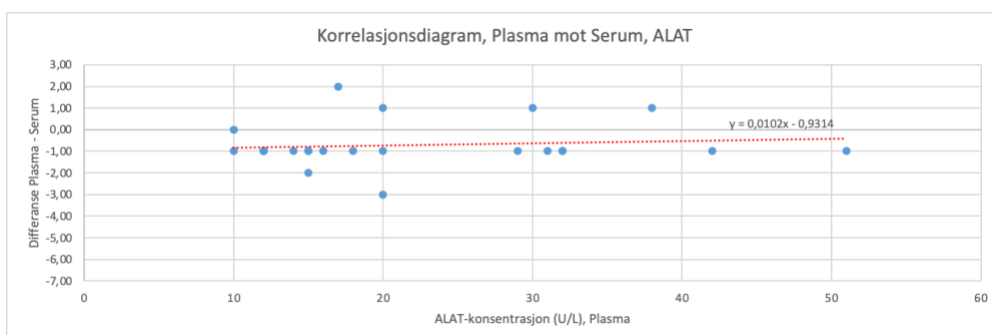
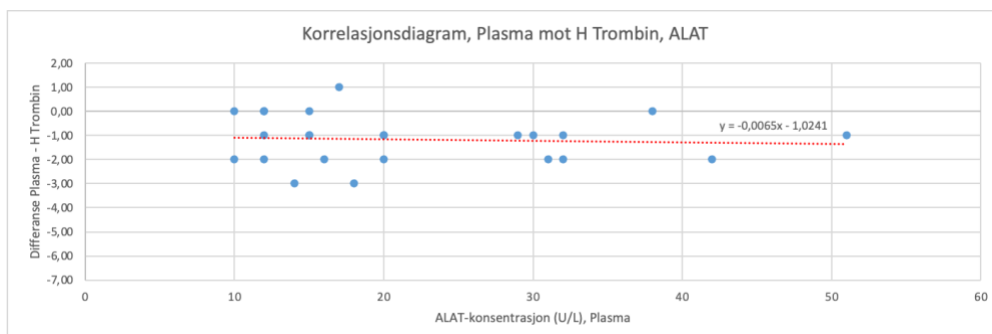
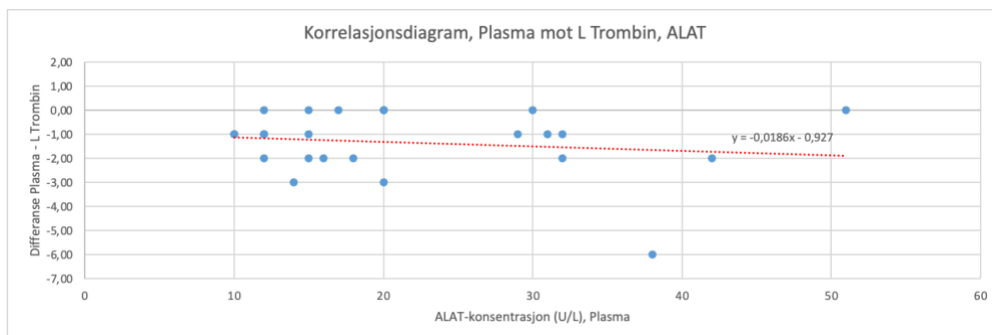
	Plasmarør	H Trombinrør	L Trombinrør	Serumrør
Minimum	10	10	10	10
Maximum	51	52	51	52
Variasjonsbredde	41	42	41	42
Gjennomsnitt	21,80	22,44	22,6	22
Median	17,5	18	18	17

9.3 Sammenligning av ALAT-målinger (U/L): Plasmarør mot L Trombinrør, H Trombinrør og serumrør, N =25.

Tabellen illustrerer gjennomsnittlig differanse, standardavvik for differansene, 90% konfidensintervaller (90% KI_lav og 90% KI_høy) og prosentvis forskjell. Tillatt bias = $\pm 14\%$

	Plasmarør mot L Trombinrør	Plasmarør mot H Trombinrør	Plasmarør mot Serumrør
Gjennomsnittlig differanse	-1,33	-1,17	-0,71
Standardavvik for differansene	1,37	1,01	1,04
90% KI_lav	-1,79	-1,50	-1,06
90% KI_høy	-0,87	-0,83	-0,36
Prosentvis forskjell	-7,08	-6,35	-4,31

9.4 Korrelasjonsanalyse for ALAT. Plasmarør mot L Trombinrør, H Trombinrør og Serumrør



Vedlegg 10: ASAT

10.1 Rådata for alle fire typer rør for ASAT (U/L), N (plasma)= 24, N (andre rørtyper) = 25

Prøvetakingsøyeblikk	Bachelor, Plasma	Bachelor, H Trombin	Bachelor, L Trombin	Bachelor, Serum
13/03/2024 08:00	14	13	13	12
13/03/2024 08:15	16	15	16	15
13/03/2024 08:30	14	13	12	12
13/03/2024 08:45	14	14	14	13
14/03/2024 09:00	18	17	17	17
14/03/2024 09:15	22	26	24	21
14/03/2024 09:30	19	21	19	19
14/03/2024 09:45	23	24	23	24
14/03/2024 10:00	27	27	26	26
14/03/2024 10:15	25	25	23	24
14/03/2024 10:30	25	25	25	25
14/03/2024 10:45	23	22	23	24
14/03/2024 11:00	27	27	27	26
14/03/2024 11:15	22	22	22	22
14/03/2024 11:30	< 8	13	15	14
14/03/2024 11:45	16	15	15	14
14/03/2024 12:00	11	9	15	10
14/03/2024 12:15	26	26	26	26
14/03/2024 12:30	15	16	17	15
14/03/2024 12:45	13	14	13	13
14/03/2024 13:00	13	13	12	12
14/03/2024 13:15	21	22	21	20
14/03/2024 13:30	11	11	10	10
14/03/2024 13:45	14	14	14	14
14/03/2024 14:00	11	10	10	11

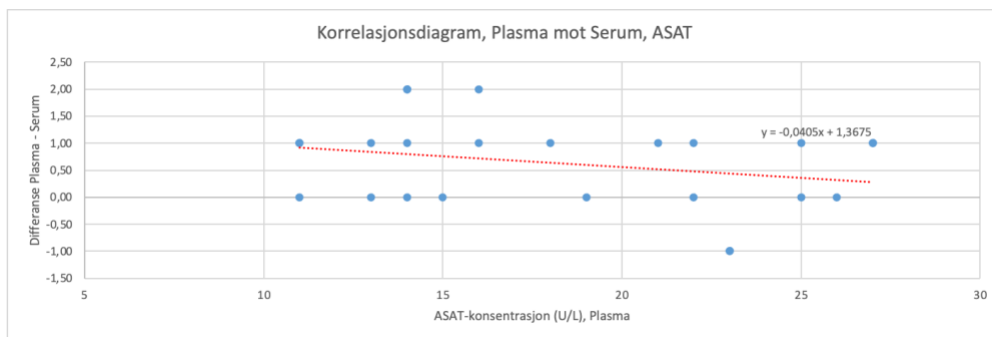
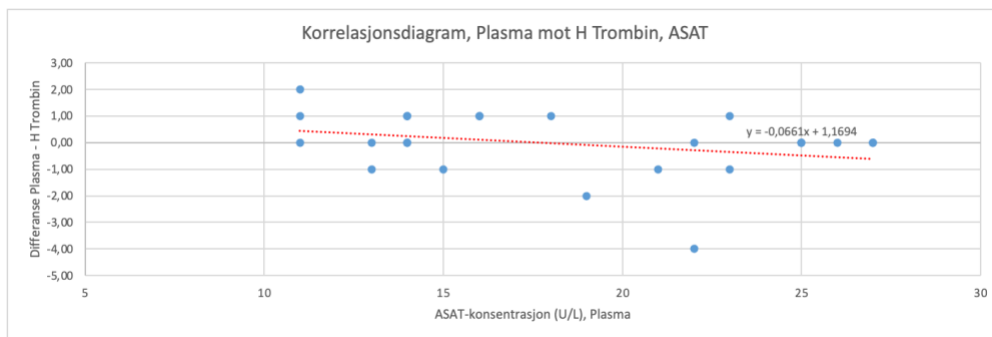
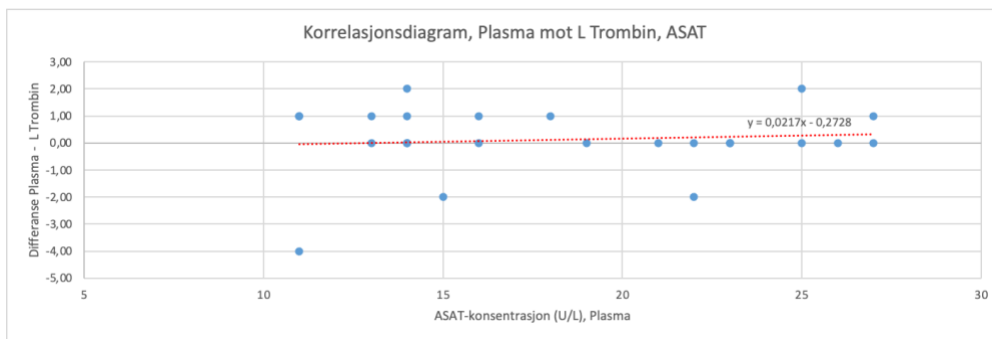
10.2 Statistiske resultater for alle fire typer rør for ASAT (U/L), N (plasma)= 24, N (andre rørtyper)= 25

	Plasmarør	H Trombinrør	L Trombinrør	Serumrør
Minimum	11	9	10	10
Maximum	27	27	27	26
Variasjonsbredde	16	18	17	16
Gjennomsnitt	18,33	18,16	18,08	17,56
Median	17	16	17	15

10.3 Sammenligning av ASAT målinger (U/L): Plasmarør mot L Trombinrør, H Trombinrør og serumrør, N =25. Tabellen illustrerer gjennomsnittlig differanse, standardavvik for differansene, 90% konfidensintervaller (90% KI_lav og 90% KI_høy) og prosentvis forskjell. Tillatt bias = $\pm 7,80\%$

	Plasmarør mot L Trombinrør	Plasmarør mot H Trombinrør	Plasmarør mot Serumrør
Gjennomsnittlig differanse	0,13	-0,04	0,63
Standardavvik for differansene	1,30	1,23	0,82
90% KI_lav	-0,31	-0,46	0,35
90% KI_høy	0,56	0,37	0,90
Prosentvis forskjell	0,50	0,49	4,08

10.4 Korrelasjonsanalyse for ASAT. Plasmarør mot L Trombinrør, H Trombinrør og Serumrør



Vedlegg 11: Total bilirubin

11.1 Rådata for alle fire typer rør for total bilirubin ($\mu\text{mol/L}$), N = 25

Prøvetakingsøyeblikk	Bachelor, Plasma	Bachelor, H Trombin	Bachelor, L Trombin	Bachelor, Serum
13/03/2024 08:00	14	14	14	14
13/03/2024 08:15	12	12	12	12
13/03/2024 08:30	10	9	10	9
13/03/2024 08:45	10	10	11	10
14/03/2024 09:00	8	8	9	8
14/03/2024 09:15	8	8	8	7
14/03/2024 09:30	5	5	5	5
14/03/2024 09:45	8	8	8	8
14/03/2024 10:00	9	9	9	9
14/03/2024 10:15	15	15	16	15
14/03/2024 10:30	9	9	10	9
14/03/2024 10:45	5	5	5	5
14/03/2024 11:00	14	14	14	14
14/03/2024 11:15	5	5	6	5
14/03/2024 11:30	11	11	11	11
14/03/2024 11:45	8	8	8	8
14/03/2024 12:00	8	8	9	8
14/03/2024 12:15	7	7	7	7
14/03/2024 12:30	4	3	4	3
14/03/2024 12:45	15	15	16	15
14/03/2024 13:00	7	7	8	7
14/03/2024 13:15	13	13	13	13
14/03/2024 13:30	10	10	11	10
14/03/2024 13:45	6	6	7	6
14/03/2024 14:00	23	23	23	22

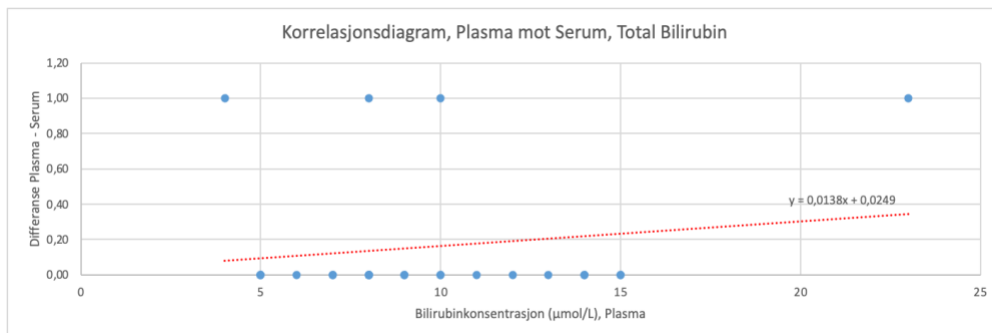
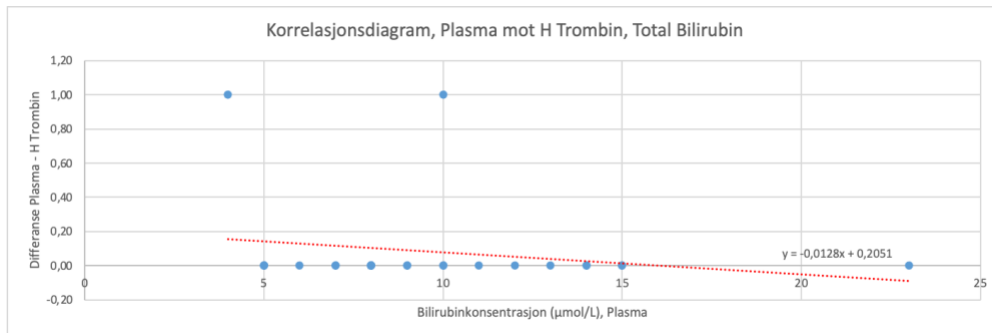
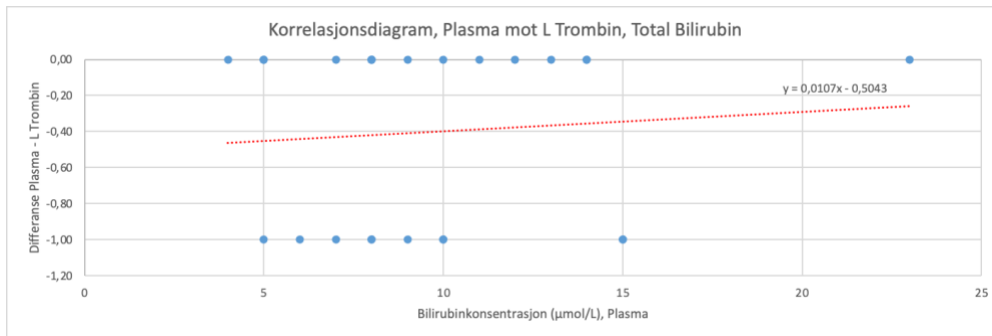
11.2 Statistiske resultater for alle fire typer rør for total bilirubin ($\mu\text{mol/L}$), N = 25

	Plasmarør	H Trombinrør	L Trombinrør	Serumrør
Minimum	4	3	4	3
Maksimum	23	23	23	22
Variasjonsbredde	19	20	10,16	19
Gjennomsnitt	9,76	9,68	19	9,6
Median	9	9	9	9

11.3 Sammenligning av målinger av total bilirubin ($\mu\text{mol/L}$): Plasmarør mot L Trombinrør, H Trombinrør og serumrør, N =25. Tabellen illustrerer gjennomsnittlig differanse, standardavvik for differansene, 90% konfidensintervaller (90% KI_lav og 90% KI_høy) og prosentvis forskjell. Tillatt bias = $\pm 8,30\%$

	Plasmarør mot L Trombinrør	Plasmarør mot H Trombinrør	Plasmarør mot Serumrør
Gjennomsnittlig differanse	-0,40	0,08	0,16
Standardavvik for differansene	0,50	0,28	0,37
90% KI_lav	-0,56	-0,01	0,04
90% KI_høy	-0,24	0,17	0,28
Prosentvis forskjell	-4,82	1,40	2,07

11.4 Korrelasjonsanalyse for total bilirubin. Plasmarør mot L Trombinrør, H Trombinrør og Serumrør



Vedlegg 12: Fosfat

12.1 Rådata for alle fire typer rør for fosfat (mmol/L), N = 25

Prøvetakingsøyeblikk	Bachelor, Plasma	Bachelor, H Trombin	Bachelor, L Trombin	Bachelor, Serum
13/03/2024 08:00	0,83	0,88	0,86	0,89
13/03/2024 08:15	1,22	1,31	1,31	1,3
13/03/2024 08:30	0,66	0,74	0,74	0,75
13/03/2024 08:45	1,08	1,16	1,16	1,15
14/03/2024 09:00	1,25	1,32	1,32	1,31
14/03/2024 09:15	1,1	1,16	1,16	1,12
14/03/2024 09:30	0,96	1,09	1,05	1,09
14/03/2024 09:45	0,99	1,1	1,09	1,08
14/03/2024 10:00	1,2	1,25	1,25	1,23
14/03/2024 10:15	1,03	1,11	1,12	1,12
14/03/2024 10:30	1,09	1,15	1,16	1,15
14/03/2024 10:45	1,29	1,35	1,37	1,37
14/03/2024 11:00	1,07	1,15	1,15	1,13
14/03/2024 11:15	1,18	1,26	1,25	1,28
14/03/2024 11:30	1,04	1,13	1,14	1,07
14/03/2024 11:45	0,99	1,07	1,14	1,15
14/03/2024 12:00	1,2	1,28	1,27	1,26
14/03/2024 12:15	0,91	0,94	0,97	0,95
14/03/2024 12:30	1,07	1,18	1,21	1,19
14/03/2024 12:45	0,77	0,82	0,81	0,81
14/03/2024 13:00	1,01	1,14	1,13	1,12
14/03/2024 13:15	1,12	1,22	1,2	1,2
14/03/2024 13:30	0,69	0,77	0,77	0,75
14/03/2024 13:45	1,09	1,2	1,19	1,19
14/03/2024 14:00	1,2	1,23	1,24	1,26

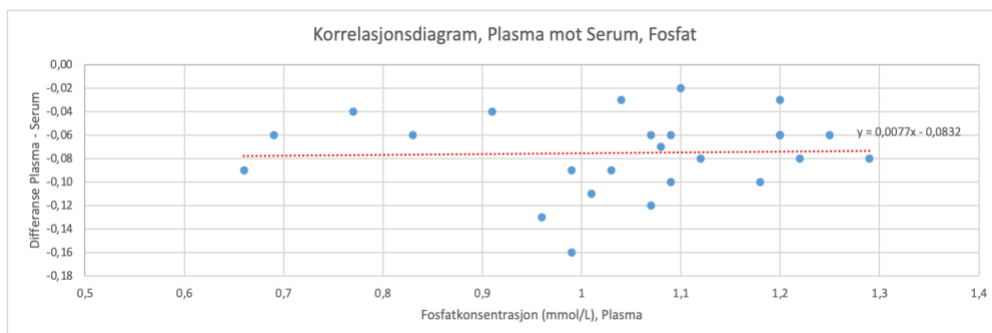
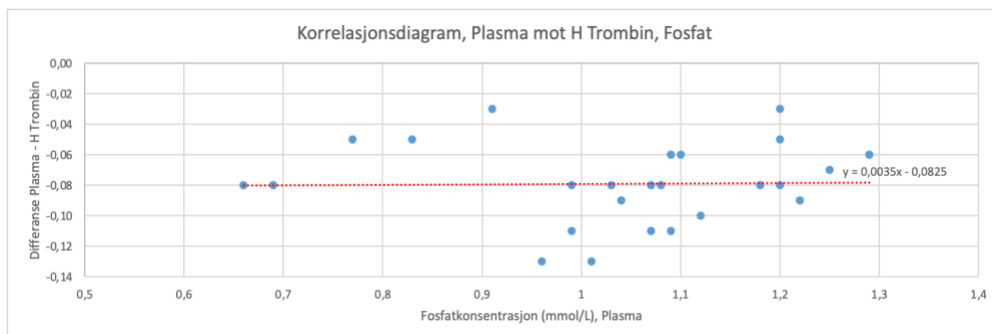
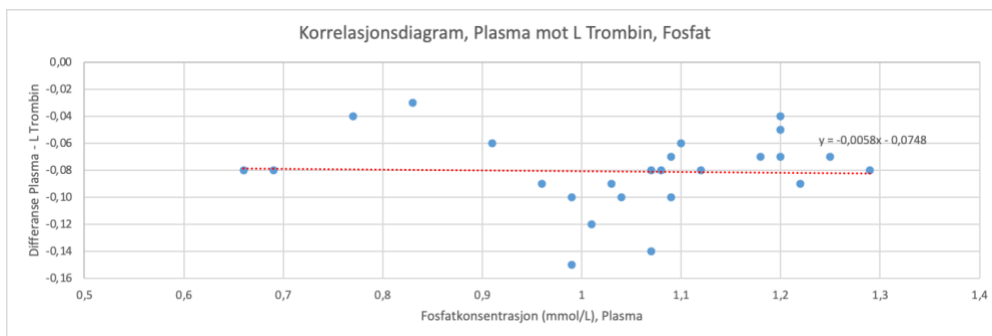
12.2 Statistiske resultater for alle fire typer rør for fosfat (mmol/L), N = 25

	Plasmarør	H Trombinrør	L Trombinrør	Serumrør
Minimum	0,66	0,74	0,74	0,75
Maksimum	1,29	1,35	1,37	1,37
Variasjonsbredde	0,63	0,61	0,63	0,62
Gjennomsnitt	1,04	1,12	1,12	1,12
Median	1,07	1,15	1,16	1,15

12.3 Sammenligning av fosfatmålinger (mmol/L): Plasmarør mot L Trombinrør, H Trombinrør og serumrør, N =25. Tabellen illustrerer gjennomsnittlig differanse, standardavvik for differansene, 90% konfidensintervaller (90% KI_lav og 90% KI_høy) og prosentvis forskjell. Tillatt bias = $\pm 5,40\%$

	Plasmarør mot L Trombinrør	Plasmarør mot H Trombinrør	Plasmarør mot Serumrør
Gjennomsnittlig differanse	-0,08	-0,08	-0,08
Standardavvik for differansene	0,03	0,03	0,03
90% KI_lav	-0,09	-0,09	-0,09
90% KI_høy	-0,07	-0,07	-0,06
Prosentvis forskjell	-7,94	-7,78	-7,44

12.4 Korrelasjonsanalyse for fosfat. Plasmarør mot L Trombinrør, H Trombinrør og Serumrør



Vedlegg 13: Total kalsium

13.1 Rådata for alle fire typer rør for Total Kalsium (mmol/L), N = 25

Prøvetakingsøyeblikk	Bachelor, Plasma	Bachelor, H Trombin	Bachelor, L Trombin	Bachelor, Serum
13/03/2024 08:00	2,23	2,26	2,27	2,21
13/03/2024 08:15	2,46	2,44	2,44	2,43
13/03/2024 08:30	2,46	2,44	2,44	2,43
13/03/2024 08:45	2,46	2,48	2,48	2,43
14/03/2024 09:00	2,42	2,46	2,47	2,43
14/03/2024 09:15	2,25	2,26	2,27	2,29
14/03/2024 09:30	2,48	2,41	2,49	2,38
14/03/2024 09:45	2,38	2,39	2,37	2,41
14/03/2024 10:00	2,53	2,58	2,55	2,56
14/03/2024 10:15	2,39	2,42	2,39	2,38
14/03/2024 10:30	2,36	2,33	2,38	2,37
14/03/2024 10:45	2,46	2,44	2,46	2,46
14/03/2024 11:00	2,56	2,59	2,6	2,57
14/03/2024 11:15	2,38	2,37	2,37	2,39
14/03/2024 11:30	2,43	2,48	2,42	2,49
14/03/2024 11:45	2,52	2,53	2,47	2,45
14/03/2024 12:00	2,36	2,37	2,34	2,35
14/03/2024 12:15	2,41	2,44	2,43	2,42
14/03/2024 12:30	2,41	2,43	2,52	2,41
14/03/2024 12:45	2,39	2,39	2,4	2,36
14/03/2024 13:00	2,41	2,4	2,36	2,36
14/03/2024 13:15	2,47	2,47	2,46	2,44
14/03/2024 13:30	2,54	2,51	2,49	2,48
14/03/2024 13:45	2,42	2,45	2,44	2,45
14/03/2024 14:00	2,35	2,4	2,42	2,37

13.2 Statistiske resultater for alle fire typer rør for total kalsium (mmol/L), N = 25

	Plasmarør	H Trombinrør	L Trombinrør	Serumrør
Minimum	2,23	2,26	2,27	2,21
Maximum	2,56	2,59	2,6	2,57
Variasjonsbredde	0,33	0,33	0,33	0,36
Gjennomsnitt	2,42	2,43	2,43	2,41
Median	2,42	2,44	2,44	2,42

13.3 Sammenligning av total kalsium målinger (mmol/L): Plasmarør mot L Trombinrør, H Trombinrør og serumrør, N =25. Tabellen illustrerer gjennomsnittlig differanse, standardavvik for differansene, 90% konfidensintervaller (90% KI_lav og 90% KI_høy) og prosentvis forskjell. Tillatt bias = $\pm 1,40\%$

	Plasmarør mot L Trombinrør	Plasmarør mot H Trombinrør	Plasmarør mot Serumrør
Gjennomsnittlig differanse	-0,01	-0,01	0,01
Standardavvik for differansene	0,04	0,03	0,04
90% KI_lav	-0,02	-0,02	0,00
90% KI_høy	0,01	0,00	0,02
Prosentvis forskjell	-0,35	-0,35	0,33

Vedlegg 14: Osmolalitet

14.1 Rådata for alle fire typer rør for Osmolalitet (mosmol/kg), N = 25

Prøvetakingsøyeblikk	Bachelor, Serum	Bachelor, L Trombin
13/03/2024 08:00	288	291
13/03/2024 08:15	299	299
13/03/2024 08:30	289	293
13/03/2024 08:45	292	295
14/03/2024 09:00	290	292
14/03/2024 09:15	290	294
14/03/2024 09:30	293	294
14/03/2024 09:45	293	293
14/03/2024 10:00	290	292
14/03/2024 10:15	287	287
14/03/2024 10:30	293	292
14/03/2024 10:45	298	298
14/03/2024 11:00	290	294
14/03/2024 11:15	288	292
14/03/2024 11:30	294	294
14/03/2024 11:45	295	294
14/03/2024 12:00	290	290
14/03/2024 12:15	291	295
14/03/2024 12:30	288	285
14/03/2024 12:45	292	290
14/03/2024 13:00	289	289
14/03/2024 13:15	286	287
14/03/2024 13:30	283	287
14/03/2024 13:45	291	292
14/03/2024 14:00	288	289

14.2 Statistiske resultater for serumrør og L Trombinrør for osmolalitet (mosmol/kg), N = 25

	Serumrør	L Trombinrør
Minimum	283	285
Maximum	299	299
Variasjonsbredde	16	14
Gjennomsnitt	290,7	291,9
Median	290	292

14.3 Sammenligning av osmolalitet målinger (mosmol/kg): Serumrør mot L Trombinrør, N =25. Tabellen illustrerer gjennomsnittlig differanse, standardavvik for differansene, 90% konfidensintervaller (90% KI_lav og 90% KI_høy) og prosentvis forskjell. Tillatt bias = $\pm 0,30\%$

	Serumrør mot L Trombinrør
Gjennomsnittlig differanse	-1,24
Standardavvik for differansene	2,07
90% KI_lav	-1,92
90% KI_høy	-0,56
Prosentvis forskjell	-0,43

Vedlegg 15: H-indeks

15.1 Rådata for alle fire typer rør for H-Indeks tilhørende forsøk 1

Prøvetakingsøyeblikk	Bachelor, Plasma	Bachelor, H Trombin	Bachelor, L Trombin	Bachelor, Serum
13/03/2024 08:00	6	2,1	1,9	3,6
13/03/2024 08:15	7,3	1,7	3,8	6,6
13/03/2024 08:30	7,2	2,9	4,7	4
13/03/2024 08:45	8,2	1,4	2,4	1,5
14/03/2024 09:00	12,1	4,8	5,9	7,4
14/03/2024 09:15	4,3	2,3	1,3	0,3
14/03/2024 09:30	11,7	< 0	4,1	5,8
14/03/2024 09:45	4,9	7,2	< 0	20,1
14/03/2024 10:00	5,7	1,2	2	2,3
14/03/2024 10:15	3,9	1	1,4	3,6
14/03/2024 10:30	7,6	1,6	3,5	7,8
14/03/2024 10:45	6,1	1	1	3,2
14/03/2024 11:00	4,4	0,4	1,8	2,5
14/03/2024 11:15	2,1	1,7	0	3,9
14/03/2024 11:30	3	< 0	< 0	2,6
14/03/2024 11:45	20,2	6,4	7,9	6,1
14/03/2024 12:00	6,7	1,2	2,2	3,9
14/03/2024 12:15	5,6	2,3	1	6,3
14/03/2024 12:30	3,6	1,5	5,6	2,5
14/03/2024 12:45	2,3	2,8	2,7	4,5
14/03/2024 13:00	2,3	2	2	1,5
14/03/2024 13:15	3	2	3,6	3,4
14/03/2024 13:30	3,8	2,5	2	3,8
14/03/2024 13:45	8,4	3,3	6,1	6,1
14/03/2024 14:00	5	3,7	2,7	4,8

15.2 Statistiske resultater for alle fire typer rør for H-indeks (mg/dL), N (plasma)= 23, N (serum) = 25, N (H Trombin) =23

	Plasmarør	H Trombinrør	L Trombinrør	Serumrør
Minimum	2,1	0,4	0	0,3
Maximum	20,2	7,2	7,9	20,1
Variasjonsbredde	18,1	6,8	7,9	19,8
Gjennomsnitt	6,22	2,48	3,03	4,72
Median	5,6	2	2,4	3,9

15.3 Sammenligning av H-indeks målinger (mg/dL): Serumrør mot L Trombinrør, H Trombinrør og Plasmarør, N(plasma)= N(serum) = 25, N (L Trombin) = N (H Trombin) =23. Tabellen illustrerer gjennomsnittlig differanse, standardavvik for differansene, 90% konfidensintervaller (90% KI_lav og 90% KI_høy) og prosentvis forskjell. Tillatt bias = $\pm 10\%$

	Serumrør mot L Trombinrør	Serumrør mot H Trombinrør	Serumrør mot Plasmarør
Gjennomsnittlig differanse	1,12	2,29	-1,49
Standardavvik for differansene	2,00	2,90	4,81
90% KI_lav	0,43	1,29	-3,08
90% KI_høy	1,81	3,28	0,09
Prosentvis forskjell	5,24	13,39	-107,5

Vedlegg 16: I-indeks

16.1 Rådata for alle fire typer rør for I-indeks tilhørende forsøk 1

Prøvetakingsøyeblikk	Bachelor, Plasma	Bachelor, H Trombin	Bachelor, L Trombin	Bachelor, Serum
13/03/2024 08:00	23,95	23,94	23,94	23,94
13/03/2024 08:15	23,94	23,94	23,94	23,94
13/03/2024 08:30	22,23	20,52	20,52	20,52
13/03/2024 08:45	23,94	15,39	23,94	15,39
14/03/2024 09:00	13,68	13,68	13,68	13,68
14/03/2024 09:15	11,97	11,97	11,97	15,39
14/03/2024 09:30	15,39	8,55	15,39	8,55
14/03/2024 09:45	11,97	13,68	10,26	13,68
14/03/2024 10:00	17,1	17,1	17,1	17,1
14/03/2024 10:15	23,94	23,94	23,94	23,94
14/03/2024 10:30	18,81	18,81	18,81	18,81
14/03/2024 10:45	11,97	11,97	11,97	11,97
14/03/2024 11:00	22,23	22,23	22,23	22,23
14/03/2024 11:15	10,26	10,26	10,26	10,26
14/03/2024 11:30	11,97	11,97	11,97	10,26
14/03/2024 11:45	15,39	11,97	13,68	13,68
14/03/2024 12:00	11,97	11,97	11,97	11,97
14/03/2024 12:15	10,26	10,26	8,55	8,55
14/03/2024 12:30	18,81	18,81	18,81	18,81
14/03/2024 12:45	18,81	18,81	18,81	18,81
14/03/2024 13:00	8,55	8,55	8,55	8,55
14/03/2024 13:15	13,68	15,39	13,68	13,68
14/03/2024 13:30	30,78	29,07	29,07	29,07
14/03/2024 13:45	25,65	25,65	25,65	25,65
14/03/2024 14:00	37,62	37,62	37,62	35,91

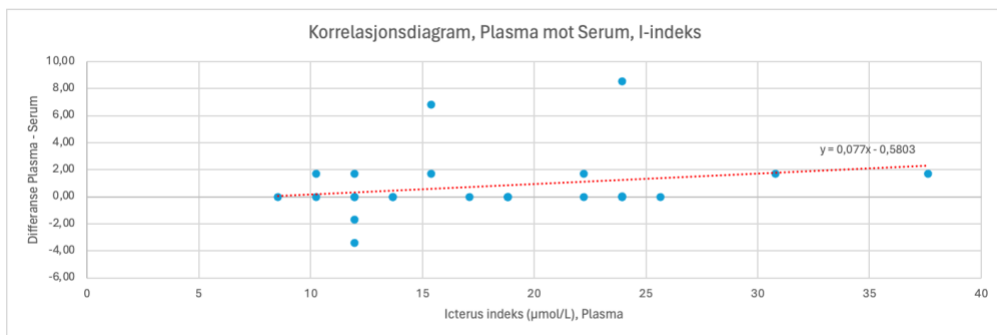
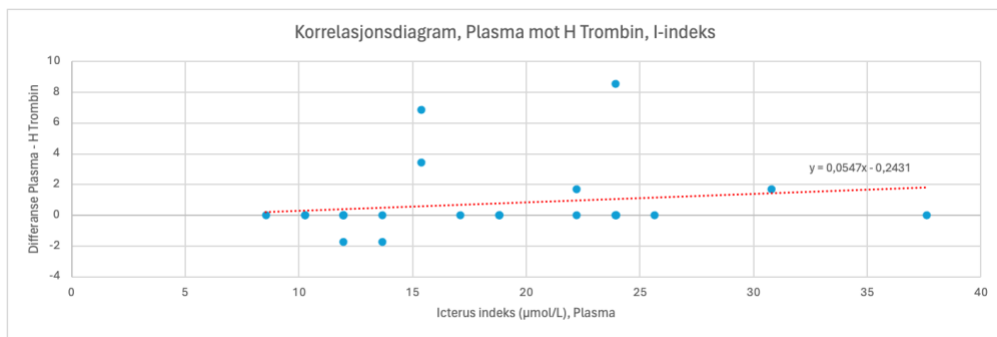
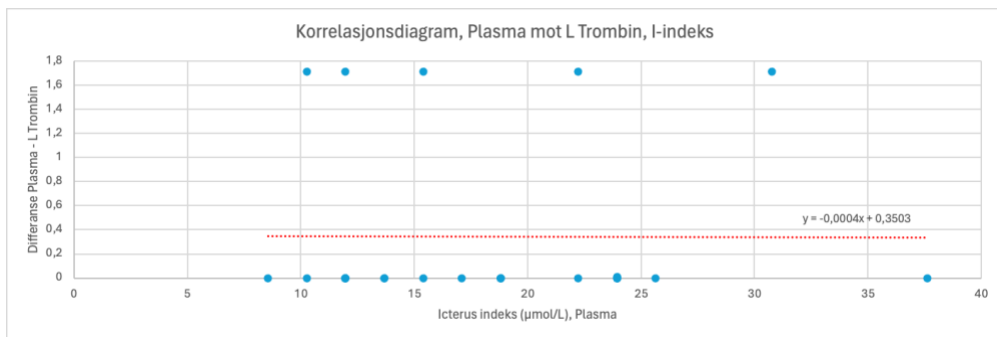
16.2 Statistiske resultater for alle fire typer rør for I-indeks ($\mu\text{mol/L}$), N = 25

	Plasmarør	H Trombinrør	L Trombinrør	Serumrør
Minimum	8,55	8,55	8,55	8,55
Maximum	37,62	37,62	37,62	35,91
Variasjonsbredde	29,07	29,07	29,07	27,36
Gjennomsnitt	18,2	17,44	17,85	17,37
Median	17,1	15,39	17,1	15,39

16.3 Sammenligning av I-indeks ($\mu\text{mol/L}$) målinger: Plasmarør mot L Trombinrør, H Trombinrør og serumrør, N =25. Tabellen illustrerer gjennomsnittlig differanse, standardavvik for differansene, 90% konfidensintervaller (90% KI_lav og 90% KI_høy) og prosentvis forskjell. Tillatt bias = $\pm 10\%$

	Plasmarør mot L Trombinrør	Plasmarør mot H Trombinrør	Plasmarør mot Serumrør
Gjennomsnittlig differanse	0,34	0,75	0,82
Standardavvik for differansene	0,70	2,32	2,37
90% KI_lav	0,11	-0,01	0,04
90% KI_høy	0,57	1,51	1,60
Prosentvis forskjell	2,21	3,56	3,89

16.4 Korrelasjonsanalyse for I-indeks. Plasmarør mot L Trombinrør, H Trombinrør og Serumrør



Vedlegg 17: L-indeks

17.1 Rådata for alle fire typer rør for L-indeks tilhørende forsøk 1

Prøvetakingsøyeblikk	Bachelor, Plasma	Bachelor, H Trombin	Bachelor, L Trombin	Bachelor, Serum
13/03/2024 08:00	0,5	< 0	1,9	1,9
13/03/2024 08:15	< 0	< 0	2	< 0
13/03/2024 08:30	10,2	10,9	13,2	12,7
13/03/2024 08:45	1,3	2	1,3	1,6
14/03/2024 09:00	< 0	< 0	< 0	< 0
14/03/2024 09:15	1,5	1,7	3,4	0,6
14/03/2024 09:30	0,1	9,7	< 0	6,7
14/03/2024 09:45	10	7,2	22,4	8,2
14/03/2024 10:15	0,4	2,5	1,5	0,6
14/03/2024 10:30	4,3	8,7	8,4	5,8
14/03/2024 10:45	4,6	6	6,8	5,3
14/03/2024 11:00	< 0	< 0	< 0	0,6
14/03/2024 11:15	2,5	5	5,2	5,8
14/03/2024 11:30	1	0	< 0	< 0
14/03/2024 11:45	< 0	13,2	16,5	16
14/03/2024 12:00	< 0	3	3,2	3,3
14/03/2024 12:15	3,9	1,6	5,7	4,3
14/03/2024 12:30	6,6	7,2	6,2	6,8
14/03/2024 12:45	9,5	8,4	9,2	8,3
14/03/2024 13:00	< 0	< 0	1,4	1,8
14/03/2024 13:15	2,5	1,8	2,7	4,8
14/03/2024 13:30	1,7	2	2,3	0,9
14/03/2024 13:45	8,2	6,7	7,1	8
14/03/2024 14:00	< 0	< 0	0,6	3,4

17.2 Statistiske resultater for alle fire typer rør for L-indeks (mg/dL), N (plasma)= 17, N (H Trombin) = 18, N (L Trombin) =20, N (serum)=21

	Plasmarør	H Trombinrør	L Trombinrør	Serumrør
Minimum	0,1	0	0,6	0,6
Maximum	10,2	13,2	22,4	16
Variasjonsbredde	10,1	13,2	21,8	15,4
Gjennomsnitt	4,05	5,42	6,05	5,11
Median	2,5	5,5	4,3	4,8

17.3 Sammenligning av L-indeks (mg/dL) målinger: Plasmarør mot L Trombinrør, H Trombinrør og serumrør, N (plasmarør)= 17, N (H Trombinrør) = 18, N (L Trombinrør) =20, N (serumrør)=21. Tabellen illustrerer gjennomsnittlig differanse, standardavvik for differansene, 90% konfidensintervaller (90% KI_lav og 90% KI_høy) og prosentvis forskjell. Tillatt bias = $\pm 10\%$

	Plasmarør mot L Trombinrør	Plasmarør mot H Trombinrør	Plasmarør mot Serumrør
Gjennomsnittlig differanse	-1,97	-0,82	-0,91
Standardavvik for differansene	3,22	2,98	2,07
90% KI_lav	-3,34	-2,04	-1,76
90% KI_høy	-0,61	0,40	-0,06
Prosentvis forskjell	-76,9	-638,4	-445,30

Vedlegg 18: Forsøk 2

18.1 Rådata TnT, H-indeks, I- indeks, L-indeks fra forsøk 2

Prøve-ID	TnT- plasma (ng/L)	TnT- Trombin (ng/L)	H-indeks, Plasma (mg/dL)	H-indeks, Trombin (mg/dL)	I-indeks, plasma (mumol/dL)	I-indeks, Trombin (mumol/dL)	L-indeks, plasma (mg/dL)	L-indeks, Trombin (mg/dL)
1 - kl 08:00	10,00	10,00	8,90	1,10	8,55	8,55	2,90	6,30
2 - kl 08:10	60,00	60,00	7,50	5,00	8,55	8,55	4,40	6,20
3 - 08:20	10,00	10,00	12,30	5,50	11,97	11,97	2,60	5,00
4 - 08:30	24,00	26,00	27,00	4,80	11,97	10,26	7,60	9,70
5 - 08:40	24,00	25,00	8,70	2,60	11,97	11,97	0,00	4,30
6 - 08:50	14,00	15,00	10,20	4,60	18,81	18,81	2,90	3,80
7 - 09:00	10,00	10,00	6,50	1,80	10,26	10,26	2,90	5,60
8 - 09:10	10,00	10,00	19,10	13,20	29,07	30,78	1,80	5,80
9 - 09:20	30,00	31,00	16,90	13,20	11,97	11,97	63,30	67,10
10 - 09:30	12,00	13,00	8,60	3,40	11,97	11,97	0,00	0,20
11 - 09:40	29,00	31,00	9,30	3,70	17,10	17,10	7,30	10,70
12 - 09:50	10,00	10,00	10,90	0,00	10,26	11,97	7,40	5,60
13 - 10:00	42,00	46,00	4,70	2,20	17,10	18,81	1,40	0,00
14 - 10:10	< 10	< 10	9,8	3,9	18,81	20,52	7,9	9,6
15 - 10:20	20	22	17,6	0,9	8,55	8,55	3,7	3,4
16 - 10:30	10	10	4,4	2,7	10,26	11,97	0,6	< 0
17 - 10:40	34	42	9,8	1,8	25,65	25,65	< 0	4,4
18 - 10:50	< 10	< 10	27,2	6,6	13,68	13,68	5	0,9
19 - 11:00	< 10	< 10	14,3	2,4	8,55	10,26	20,9	14,2
20 - 11:10	20	21	7,3	3,4	23,94	23,94	< 0	< 0
21 - 11:20	17	18	10,7	3,3	8,55	10,26	3,8	3,8
22 - 11:30	23	23	42,9	4,7	8,55	6,84	< 0	6,6
23 - 11:40	< 10	< 10	25,8	22,3	8,55	6,84	64,7	68,9
24 - 11:50	45	47	7,9	3,7	11,97	11,97	6,5	7,8
25 - 08:00	27	28	16,3	6,8	6,84	8,55	26	18,1
26 - 08:10	40	41	10,8	4,7	17,1	15,39	< 0	0,3
27 - 08:20	44	47	5,7	< 0	8,55	8,55	< 0	0,4
28 - 08:30	10	10	7,6	4,8	11,97	11,97	< 0	< 0
29 - 08:40	10	< 10	18,6	5,9	17,1	18,81	18,7	6,4
30 - 08:50	< 10	< 10	4,1	2,8	27,36	29,07	< 0	1,2
31 - 09:00	19	18	13,7	0,9	8,55	10,26	8	3,6
32 - 09:10	11	11	10,9	2,1	30,78	29,07	< 0	2,3
33 - 09:20	12	11	4,8	2	11,97	11,97	< 0	< 0

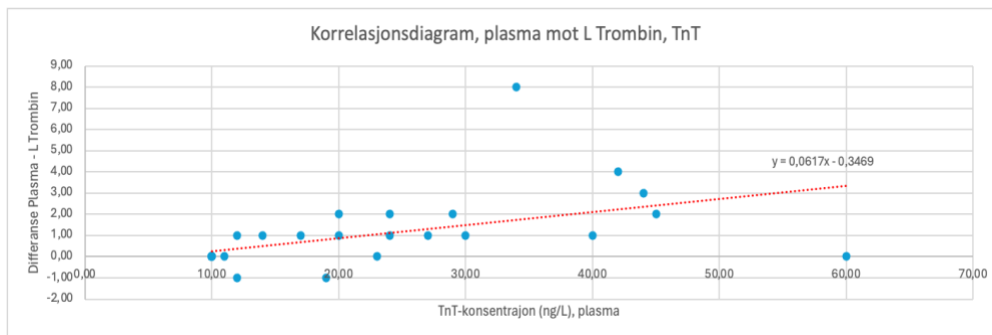
18.2 Statistiske resultater for plasmarør og L Trombinrør for TnT, H-indeks, I- indeks, L-indeks fra forsøk 2.

	TnT-plasma (ng/L)	TnT-Trombin (ng/L)	H-indeks Plasma (mg/dL)	H-indeks Trombin (mg/dL)	I-indeks plasma (mumol/dL)	I-indeks, Trombin (mumol/dL)	L-indeks, plasma (mg/dL)	L-indeks, Trombin (mg/dL)
Minimum	10,00	10,00	4,10	0,00	6,84	6,84	0,00	0,00
Maximum	60,00	60,00	42,90	22,30	30,78	30,78	64,70	68,90
Variasjonsbredde	50,00	50,00	38,80	22,30	23,94	23,94	64,70	68,90
Gjennomsnitt	22,39	23,93	12,75	4,59	14,15	14,46	11,26	9,73
Median	19,50	21,00	10,20	3,55	11,97	11,97	4,70	5,60
Antall målinger (n)	27	32	33	23	33	33	24	29

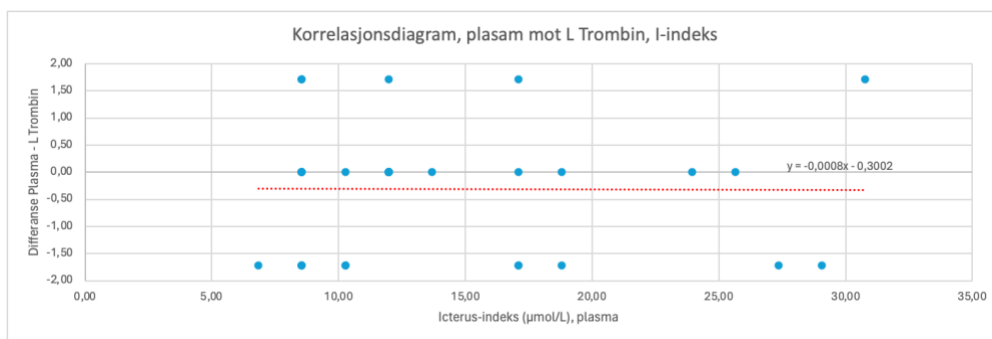
18.3 Sammenligning av metodene (Plasmarør mot L Trombinrør) fra forsøk 2. Tabellen illustrerer gjennomsnittlig differanse, standardavvik for differansene, 90% konfidensintervaller (90% KI_lav og 90% KI_høy) og prosentvis forskjell. Tillatt bias alle analyser = $\pm 10\%$

	TnT	H-indeks	I-indeks	L-indeks
Gjennomsnittlig differanse	1,07	8,38	-0,31	0,12
Standardavvik for differansene	1,80	7,48	1,17	4,35
90% KI_lav	0,51	6,21	-0,65	-1,37
90% KI_høy	1,64	10,56	0,02	1,61
Prosentvis forskjell	3,56	310,56	-2,72	-15,59

18.4 Korrelasjonsanalyse for TnT. Plasmarør mot L Trombinrør, N (plasma)= 27, N (L Trombin) = 32



18.5 Korrelasjonsanalyse for I-indeks, Plasmarør mot L Trombinrør, N = 33



Vedlegg 19: Prosedyre for serumindeks

Serumindeks ved Siemens Atellica CH930 ved avdeling for medisinsk biokjemi, St. Olavs hospital

10.05.2024, 10:12

Dokument «Serumindeks på Atellica CH930. AMB», ID 4635 - EQS

Serumindeks på Atellica CH930. AMB

Forfatter: Randi Nersund

Gyldig fra: 09.04.2024

Revisjon: 5.0

Godkjent av: Tonje Marie Kjosnes Thorgersen

Revisjonsfrist: 09.04.2026

ID: 4635

Hensikt og omfang

Prøvens egenfarge/turbiditet kan påvirke analyseresultatet fotometrisk/kjemisk, eller ved at rødfargen (hemolysen) kan relateres til utslippsgrad av analytter fra røde blodlegemer. Hemolyse kan komme av prøvetaking/oppbevaring/prøvebehandling eller pga intravaskulær hemolyse.

Konsentrasjonen av flere analytter vil stige ved hemolyse, på grunn av utslipp fra erythrocytter: Kalium, LD, fosfat, ASAT, ALAT, folat, NSE.

Fotometrisk interferens: Prøvens egenfarge/turbiditet interfererer med metoden, og kan gi både for høye og for lave resultat avhengig av analyseprinsipp

Adenylat kinase fra erythrocytter kan gi for høye resultat for CK og CK-MB (øker aktiviteten)

Bilirubin (icterus) kan interferere både på grunn av fargen og ved at bilirubin interfererer med analysereaksjonen. Kan gi både for høye og for lave resultat avhengig av analyseprinsipp

Serumindeksmetoden gir en indikasjon på prøvens egenfarge ved å semikvantitativt måle konsentrasjon av hemoglobin, bilirubin og turbiditet.

Analyse av serumindeks utføres i serum og plasma på Atellica CH 930, for alle analysene som analyseres på Atellica CH930, Atellica IM1600 og cobas pro e801.

Analyse av serumindeks skal sikre at det unngås at feil analyseresultat blir rapportert for prøver hvor grenser for serum-indeks er overskredet.

Prosedyren beskriver hvordan serumindeks måles og beregnes. For detaljerte aksjonsformer, henvises det til prosedyrer for de enkelte instrumentene.

Ansvar

Bioingeniør

Oppstartdato

Analyseinstrument	Periode
Hitachi 917	Januar 1998 – oktober 2005
Modular P 800	Oktober 2005 – 22.09.16
cobas 6000-c 501	21/3-2013 – 24.06.16
Advia Chemistry XPT	23.05.16 – 05.09.23
Atellica CH930	Juni 2023-dd.

Analyseprinsipp

Hemolyse-indeks: Måler semikvantitativt hemolysegraden i mg/dL hemoglobin

Icterus-indeks: Måler semikvantitativt icterus-graden i mg/dL bilirubin

Lipemi-indeks: Måler semikvantitativt turbiditeten, kalibrert mot intralipid i mg/dL.

Prøven tilsettes rensset vann (type 1). Absorbansen avleses i blandingen ved 6 forskjellige bølgelengder, fordelt på 3 par (hovedbølgelengde/bibølgelengde):

Turbiditet (lipemi) ved 658/694 nm

Hemolyse ved 571/596 nm

Icterus ved 478/505 nm.

Ved hjelp av kalibreringsfaktorer omregnes absorbansene til numeriske indeks-verdier. Hemolyse-indeks korrigeres for interferens av lipemi og icterus-indeks korrigeres for interferens av hemolyse og lipemi

Analysemateriale

Serum eller plasma

Analyseinstrument

Atellica CH930

Reagenser

Renset vann (type 1) fra hovedrenseanlegget i Laboratoriesenteret.

Kalibratører.

Kalibreringsfaktorer er etablert ved analyse av prøver med kjente konsentrasjoner av hemoglobin, bilirubin og intralipid.

Kontrollmateriale

Kontroller analyseres ukentlig på begge instrumenter. Se prosedyre [Kontrollmaterialer \(prosesskontroller\)](#) tilfaging og bruk; Atellica CH/IM og cobas pro e801. AMB.

Utførelse

Instrumentet aspirerer 50 µL prøvemateriale, som fortynnes 1:5 (50 µL prøve + 200 µL vann). Renset vann type 1 tilføres instrumentet automatisk fra hovedrenseanlegget i Laboratoriesenteret. Absorbansen måles ved aktuelle bølgelengder ved 37 °C.

Beregning av serumindeks-verdier:

Ved hjelp av kalibreringsfaktorer (A-F) omregnes absorbansene til numeriske verdier. Faktorverdiene er ikke oppgitt av Siemens.

Lipemi-indeks = $A_0 + (A * \text{abs lipemi})$.

Hemolyse må korrigeres for evt. lipemi som interfererer med hemolyse-målingen.

Korrigert hemolyse = $\text{abs hemolyse} - D * \text{abs lipemi}$

Hemolyse-indeks = $B_0 + B * (\text{abs hemolyse} - D * \text{abs lipemi})$

Icterus må korrigeres for både hemolyse og lipemi, som interfererer med icterus-målingen.

Korrigert icterus = $\text{abs icterus} - E * (\text{abs hemolyse} - D * \text{abs lipemi}) - F(\text{abs lipemi})$

Icterus-indeks = $C_0 + C * (\text{abs icterus} - E * (\text{abs hemolyse} - D * \text{abs lipemi}) - F(\text{abs lipemi}))$

HIL-konsentrasjonene beregnes etter lineær korreksjon av indeksverdiene.

Hemolyse-konsentrasjon (mg/dL) = Hemolyse intercept + (Hemolyse Slope * Hemolyse-indeks)

Icterus-konsentrasjon (mg/dL) = Icterus Intercept + (Icterus Slope * Icterus-indeks)

Lipemi-konsentrasjon (mg/dL) = Lipemi Intercept + (Lipemi Slope * Lipemi-indeks)

Icterus rapporteres i mg/dL fra instrumentet og omregnes til µmol/L i Beaker.

Icterus (µmol/L) = Icterus (mg/dL) * 17,1

Grenseverdier for den enkelte analytt er konfigurert i Beaker på bakgrunn av anbefalte grenseverdier oppgitt av leverandøren eller på bakgrunn av egne forsøk. Man vil få varsel i Beaker hvis indeksgrenser for den enkelte analytt er overskredet.

Måleområde

	Måleområde
Hemolyse-indeks	0-1000 mg/dL
Icterus-indeks	0-1368 µmol/L
Lipemi-indeks	0-3000 mg/dL

Aksjonsformer

Ved for høy H-indeks


Pga prøvetaking eller oppbevaring


For analyser som ikke kommenteres automatisk, prøver vi å finne alternativt prøvemateriale med mindre hemolyse. Hvis det ikke er mulig, kommenteres resultatet med at hemolyse er påvist og at resultat kan være falskt for høyt, lavt, eller påvirket.

Sjekk aksjonsformer for hver enkelt analyse, nærmere beskrevet i prosedyrer:

 [Atellica CH930 Analyseoversikt. AMB,](#)

 [cobas pro e801. Analyseoversikt. AMB og](#)

 Du har ikke tilgang til dokument med ID 47695

Ved mistanke om intravaskulær hemolyse, se  [Atellica CH930 Analyseoversikt. AMB.](#)


Ved for høy L indeks

Lipemiske prøver ultrasentrifugeres før reanalyse, med unntak av noen analyser som kommenteres.

Hvis ultrasentrifugen er ute av drift, kan prøven kan evt. behandles med 1.1.2 - Trichlorotrifluoroethan. Se [Bruk av Trichlorotrifluoroethan \(Lipoclean\)](#).

Sjekk aksjonsformer for hver enkelt analyse, nærmere beskrevet i prosedyrer:

 [Atellica CH930 Analyseoversikt. AMB,](#)


 [cobas pro e801. Analyseoversikt. AMB og](#)


 Du har ikke tilgang til dokument med ID 47695


Ved for høy Ikterus-indeks

Prøver rapporteres med kommentar om at resultat kan være falskt for høyt[↑], lavt[↓] eller påvirket -.

Sjekk aksjonsformer for hver enkelt analyse, nærmere beskrevet i prosedyrer:

 [Atellica CH930 Analyseoversikt. AMB,](#)

 [cobas pro e801. Analyseoversikt. AMB og](#)

 Du har ikke tilgang til dokument med ID 47695

Bruk av Trichlorotrifluoroethan (Lipoclean):

Benyttes kun hvis ultrasentrifuge er ute av drift.

Bruk glass-rør: Prøven fortynnes 1+2 med 1.1.2 - Trichlorotrifluoroethan, blandes på Whirlmikser i ca. 2 min. og sentrifugeres i 10 min på 3000G.

1.1.2-Trichlorotrifluoroethan, Fluka 91440 eller Merck 108440, brukes til å behandle lipemiske prøver. 1.1.2-Trichlorotrifluoroethan er et klorfluorkarbon, KFK, og ozonreducerende stoff. Utslipp av KFK fører til nedbryting av ozonlaget i stratosfæren. Bruk avtrekk ved tilberedning av prøvene. Se sikkerhetsdatablad for mer informasjon

Se sikkerhetsdatablad for mer informasjon

Merck 108440.1000:

St.Olavs Hospital art.nr.: 5501162

Leverandør: VWR International A/S

Analytisk kvalitet

Ikke etablert.

Feilkilder

- Det er dårlig korrelasjon mellom Lipemi-indeks/turbiditet og triglyceridkonsentrasjon i en lipemisk prøve. Lysspredningen avgjøres av størrelsen og antall partikler i prøven. Det er oftest lipider som gir turbiditet i prøvene, men det er mange forskjellige lipider samtidig, ikke bare triglycerider.
- Høye konsentrasjoner av immunglobuliner kan gi falskt positive resultater for L-indeks.

- o Sterk lipemi kan gi falskt positive resultater for H-indeks

Litteratur

1. Atellica_Solution_Online_Help,_SW_1.27, I:\STOLAV - Laboratoriemedisin\Medisinsk biokjem\Generell biokjem\Arkiv Generell biokjem\Instrumenter\Atellica

