

STUDIMI I METODAVE ANALITIKE TË PËRCAKTIMIT TË ELEKTROLITEVE NË PACIENTË ME INSUFICIENCË RENALE KRONIKE

RIDVANA MEDIU.¹, NEVILA HETA.², STILIAN BUZO.¹

¹Kolegji Universitar LOGOS, Tiranë, Fakulteti i Shkencave të Aplikuara

²Shërbimi i Laboratorëve UHC “Nënë Tereza” Tiranë

e-mail: tridvana@yahoo.com

Përmbledhje

Për përcaktimet rutinë laboratorike në diagnozën klinike përdoren një numër i madh metodash në ditët e sotme. Sëmundjet kronike të veshkave përbëjnë një problem të shëndetit publik në mbarë botën. Ato shoqërohen me sëmundshmëri dhe vdekshmëri të lartë. Në botë më shumë se 10% e popullsisë së rritur manifeston ndonjë formë të dëmtimit të veshkave. Rreth 90% e personave që vuajnë nga sëmundjet kronike të veshkave mbeten të pafundshëm. Në vendin tonë çdo vit regjistrohen rreth 400 raste të reja me sëmundje kronike të veshkave. Qëllimi i punimit ishte studimi dhe vlerësimi i metodave fotometrike të analizës si dhe metodës së automatizuar me elektroda jonoselektive ISE të përcaktimit të elektrolitëve në gjak në pacientë me insuficiencë renale kronike (IRK). Në studim u përfshinë 21 pacientë të diagnostikuar me IRK dhe nën trajtim mjekësor të paraqitur pranë Klinikës Diagnostike Orthodhokse Tiranë. Serumet u analizuan për përqendrimin e parametrave biokimike, si dhe elektrolitet Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- . Në studim u provua që të dy metodat kanë një korrelim të mirë me njëra tjetrën dhe nëse zbatohen në përputhje me kushtet e tyre instrumentale dhe analitike, rezultatet janë mjaft të përafërta.

Fjalëkyçe: IRK, elektrolit, elektroda jonoselektive ISE, metodë fotometrike.

Abstract

Nowadays, a large number of methods are used for routine laboratory determinations in clinical diagnosis. Chronic kidney disease is a public health problem worldwide. They are associated with high morbidity and mortality. In the world more than 10% of the adult population manifests any form of kidney damage. About 90% of people suffering from chronic kidney disease remain unidentified. In our country, about 400 new cases of chronic kidney disease are registered every year. The aim of our study was to do an agreement analysis of two different laboratory methods used to measure electrolytes in serum patients with chronic renal insufficiency; the photometric methods of analysis and the automated ion selective electrode method (ISE electrodes). The study included 21 patients diagnosed with chronic renal insufficiency and under medical treatment presented at the Tirana Orthodox Diagnostic Clinic. The serum was analyzed for the concentration of biochemical parameters, and electrolyte Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- . In this study it was proved that both methods have a good correlation with each other and if implemented in accordance with their instrumental and analytical conditions, the result.

Key words: Chronic renal insufficiency, electrolyte, ion selective electrode (ISE electrodes), the photometric methods.

Hyrje

Përcaktimi i përqëndrimit të elektrolitëve në lëngjet biologjike paraqet një rëndësi të madhe për mjekësinë në përgjithësi, terapinë intensive dhe reanimacionin në veçanti. (Kolpepaj & Buzo 2007; Buzo 1993). Elektrolitët luajnë rol vendimtar në rregullimin e disa proceseve thelbësore në organizëm ku përmendim rregullimin e bilancit të ujit dhe shpërndarjes së tij, rregullimin e ekuilibrit osmotik dhe acido-bazik nëpërmjet menaxhimit të bikarbonateve plazmatike, rregullimin e potencialit elektrik të membranave qelizore, ndikojnë në veprimtarinë neuromuskulare (Du Bose, 2008 ;Brommer *et al.*1981). Sëmundjet kronike të veshkave çdo ditë e më shumë po bëhen një problem i shëndetit publik në mbarë botën.

Në botë më shumë se 10% e popullsisë së rritur apo 1 në 10 persona, paraqet ndonjë formë të dëmtimit të veshkave. Sipas studimeve 90% e atyre që vuajnë nga sëmundjet kronike të veshkave mbeten të paidentifikuar. (O'Hare *et al.* 2007). Në vendin tonë çdo vit regjistrohen rreth 400 raste të reja me sëmundje kronike të veshkave (Lakrori, 2015). Gjithashtu insuficiencat kronike renale janë problem social dhe ekonomik për të sëmurët, familjet e tyre dhe gjithë shoqërinë. Evoluimi i vazhdueshëm i metodave analitike të matjes së parametrave biokimikë në lëngjet biologjike paraqet një sfidë për teknikat në laboratorët klinike dhe biokimikë.

Elektrolitet bazë e lëngjet biologjike janë Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{+2} , Mg^{+2} , P^{+3} etj. Natriumi (Na^+), është elektroliti kryesor i mjedisit jashtëqelizor. Në organizëm gjenden afërsisht 4,000 mmol natrium. Organizmi i njeriut me anë të ushqimit, merr nga mjedisi i jashtëm 4-6 gr natrium në ditë, në trajtën e klorurit të natriumit NaCl . Pas disocimit të tij në jone Na^+ dhe jone Cl^- , jonet e natriumit përthithen në traktin tretës (digjektiv). Përthithja ndodh pa ndonjë kontroll aktiv, me anë të një mekanizmi të ngjashëm me pompën natriumkalium-ATP-azë. Përmbajtja e natriumit në organizëm mbahet në nivele relativisht konstante me anë të rregullimit renal. Në veshka me anë të mekanizmit të ripërthithjes së kationeve të natriumit Na^+ , në nivelin e tubujve renalë kontrollohet dhe rregullohet përqëndrimi i natriumit në hapësirën ujore plazmatike. Këto mekanizma bëjnë që përqëndrimi i natriumit në organizmin normal të luhatet nga 135-145 mmol/L (Bonardi *et al.* 1999; Kruse *et al.*1984).

Kaliumi (K^+) është kationi më thelbësor i lëngjeve brendaqelizore. Përqëndrimi brendaqelizor i kaliumit ndryshon dukshëm në funksion të aktivitetit të tij metabolik. Rezervat e kaliumit në organizëm janë shumë më të vogla se sa ato të natriumit dhe mund të pësojnë ndryshime, që çojnë në patologji serioze (Fraser *et al.* 1989). Kaliumi ushtron funksione të rëndësishme si aktivizimi i shumë proceseve enzimatike, rregullimi i ngacmueshmërisë së fibro qelizave në përgjithësi dhe atyre të miokardit në veçanti, përcimi i impulsit nervor etj. Me anë të ushqimit, organizmi merr 26

mmol kalium në 24 orë. Përqëndrimi plazmatik normal i kaliumit në përgjithësi është 3.5-5.3 mmol/L.

Kalciumi (Ca^{2+}) është substanca minerale më e rëndësishme për organizmin. Mesatarisht një individ i rritur përmban në organizëm rreth 1200 g kalcium. Rreth 1% e kësaj sasive kalciumi ndodhet në gjak, në hapësirën ujore plazmatike. Pjesa tjetër, rreth 99% ndodhet e depozituar në indin kockor dhe gjendet në një ekuilibër dinamik me sasinë e kalciumit të pranishëm në hapësirën ujore plazmatike (Barnett *et al.* 1973). Kloruret (Cl^-) përfaqësojnë anionin kryesor të mjedisit jashtë qelizor. Kloruret kanë funksionin e aktivatorit në lidhje me mjaft enzima, ku më e rëndësishmja është amilaza. Joni klor Cl^- shoqëron jonin natrium Na^+ në zhvendosjet e këtij të fundit nëpërmjet membranave qelizore. Kjo dukuri është e nevojshme për të ruajtur elektroneutralitetin e plazmës. Joni klor Cl^- luan një rol të rëndësishëm në hapësirën ujore plazmatike, për të mbajtur vlerat normale të presionit osmotik.

Sëmundja Renale Kronike (SRK) nënkupton një dëmtimin kronik dhe progresiv të veshkave. Insuficiencia renale zhvillohet kur veshkat nuk janë më të afta të rregullojnë balancën e ujit dhe përbërësve të tjerë kimikë në gjak. Ky dëmtim zhvillohet në mënyrë të ngadaltë dhe të fshehtë, çka sjell që shpesh të sëmurët diagnostikohen në një stad të përparuar të sëmundjes.

Qëllimi i studimit tonë ishte të vlerësonte gjithashtu performancën diagnostike të elektroliteve në pacientet me insuficiencë renale kronike. Për të përcaktuar metodën që paraqet saktësi të rezultateve dhe praktikitet në zbatim, në kushtet e analizimit të laboratoreve mjeksorë në vendin tonë, u krye matja e përqëndrimit të elektroliteve Na^+ , Cl^- dhe Ca^{2+} në serum njëkohësisht me anë të Elektrolitmetrit EasyLyte® i cili bazohet në teknologjinë Cartridge, si dhe me metodë fotometrike me anë të fotometrit **HumaLyzer Primus** (Leskoviku *et al.* 1982).

Në praktikë ndërmjet laboratoreve dhe metodave të ndryshme të matjes verehen diskordanca në rezultatet e analizave të marra nga matjet. Në studimin tonë, rezultatet e fituara nga matja e përqëndrimit të elektrolitit në të njëjtën mostër gjaku me të dy metodat u krahasuan me qëllim evidentimin e ndryshimeve në rezultatet e fituara dhe nëse këto diskordanca janë të lidhura me metodën e përdorur apo me aplikimin jokorrekt të tyre në praktikën laboratorike.

Materiali dhe metodat

Në studim u përfshinë 21 pacientë të diagnostikuar me insuficiencë renale dhe nën trajtim mjeksor te cilet u paraqitën për ekzaminime biokimike pranë Laboratorit Klinik Biokimik në Klinikën Orthodoxe Tiranë. Serumet u përftuan nga gjak venoz, në gjendje esëll duke respektuar procedurën standarte të marrjes dhe ruajtjes së mostrës. Kriteri përjashtues për përfshirjen në studim ishte shtatezania, hemoliza dhe nëse pacienti manifestonte sëmundje të tjera shoqeruese të diagnostikuara. Pacientët e përfshirë në studim aprovuan përdorimin e të dhënave të tyre klinike për

qellim studimi. Marrja e mostrave të gjakut dhe analizimi i tyre u krye në periudhën Prill 2017-Qershor 2017.

Serumet e grupit të kontrollit u analizuan në Laboratorin Klinik Biokimik pranë Fakultetit të Shkencave të Aplikuara, Departamenti "Teknikë e Lartë në Laboratorë Mjekësorë" Kolegji Universitar " Logos", si edhe në Laboratorët e Klinikës Orthodoxe Tiranë. Mostrat e gjakut u analizuan për parametrat klinik dhe biokimik (hemograma, glicemia, provat e funksionit renal dhe funksionit hepatic). Përqëndrimi i elektroliteve Na^+ , Ca^{2+} Cl^- u përcaktua njëkohësisht me të dy metodat analitike. Për metodën fotometrike të analizës u përdor spektrofotometri **Huma Lyzer Primus** si dhe kite analitike të firmes Human.Për teknikën ISE të analizimit u përdor elektrolitmetri EasyLyte® i cili bazohet në përdorimin e elektrodave jono-selektive, elektrodës së referimit dhe potenciometrit elektronik. Përqëndrimi i elektrolitit në moster llogaritet duke u bazuar në varësinë lineare që ekziston midis përqëndrimit të jonit dhe intesitetit të ngjyrës në spektrofotometri, ndërsa në elektrolitmetrat softi llogaritës është formula e Nernst-it e cila paraqet një varësi lineare të logaritmit të aktivitetit të joneve me potencialin e elektrodës .

Rezultatet dhe diskutimi

Të dhënat e fituara nga matja e përqëndrimit të elektroliteve në serumin e 21 pacientëve me të dy metodat u analizuan me anë të përpunimit statistikor. Shpërndarja e vlerave të fituara për elektrolitet e matur është paraqitur në figurën 1.

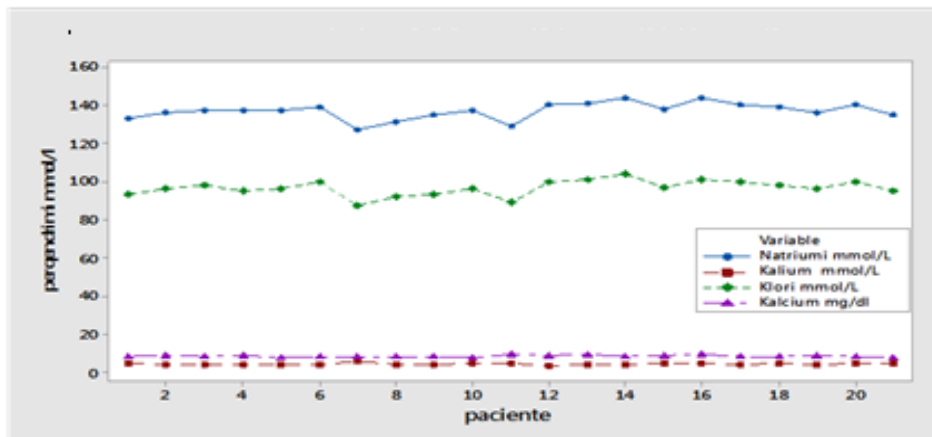


Figura 1. Shpërndarja e vlerave të matura për elektrolitët Na^+ / K^+ / Cl^- - me elektrolitmetrin EasyLyte®, si dhe Ca total me fotometri në paciente me IRK.

Rezultatet e fituara nga matjet u analizuan në bazë të përpunimit statistikor duke përdorur Descriptive Statistic (statistical software SPSS for Windows). (Laze P. 2008) Me anë të këtij përpunimi u llogarit mesatarja e vlerave, shmangia standarte, vlera minimale dhe ajo maksimale, si dhe u krye interpretimi i rezultateve. Rezultatet e fituara paraqiten në Tabelën 1.

Tabela 1. Përpunimi statistikor i të dhënave analitike të fituara nga percaktimi i elektroliteve të matura me elektrolitmetrin EasyLyte® sipas Descriptive Statistics

parametri	Nr.	mesatarja	Media n	StD	Varianca	CV %	Minimum	Maksimum	Skewness	Kurtosis
Na ⁺	21	136.9	137.00	4.33	18.79	3.17	127.0	144.0	-0.58	.045
K ⁺	21	4.32	4.15	0.47	0.22	3.13	3.54	5.74	1.41	3.37
Cl ⁻	21	96.52	96	4.17	17.36	2.31	87	104	-0.54	0.23
Ca ⁺²	21	8.43	8.3	0.53	0.28	1.59	1.7	9.6	0.84	0.13

Nga studimi statistikor vihet re që vlera mesatare për elektrolitet në pacientë me IRK. luhet në intervalin e vlerave normale me tendencë të vlerave të ulura. Vlera mesatare për Na⁺ është 136.90 mmol/L, K⁺ 4.32 mmol/L, Cl⁻ 96.52 mmol/L. Nga rezultatet e fituara për parametrin kalcium total të matur me metodë fotometrike të analizës gjithashtu u vu re një vlerë mesatare e ulët 8.4 mg/dl, referuar kjo vlerave të referencës për këtë parametër 8.5-10.4 mg/dL.

Vlera maksimale e matur për Ca 9.6 mg/dL, vlera minimale e matur për kalciumin 1.7 mg/dL. Nga të dhënat e mësipërme vërehet që parametrat Na⁺ /K⁺ /Cl⁻ paraqesin një deviacion të standardit të ulët dhe koeficient të variancës < 25% gjë që tregon për një përpikmëri të metodës dhe dendësi të frekuencës së vlerave rreth vlerës mesatare. Parametrat e mësipërm i pergjigjen shpërndarjes normale. p-value për Na⁺ 0.318 , K⁺ 0.04, Cl⁻ 0.036 dhe Ca 0.168 (p-value > 0.05). Grafikisht kjo shpërndarje e vlerave është paraqitur në Figurën 2. dhe Figuren 3.

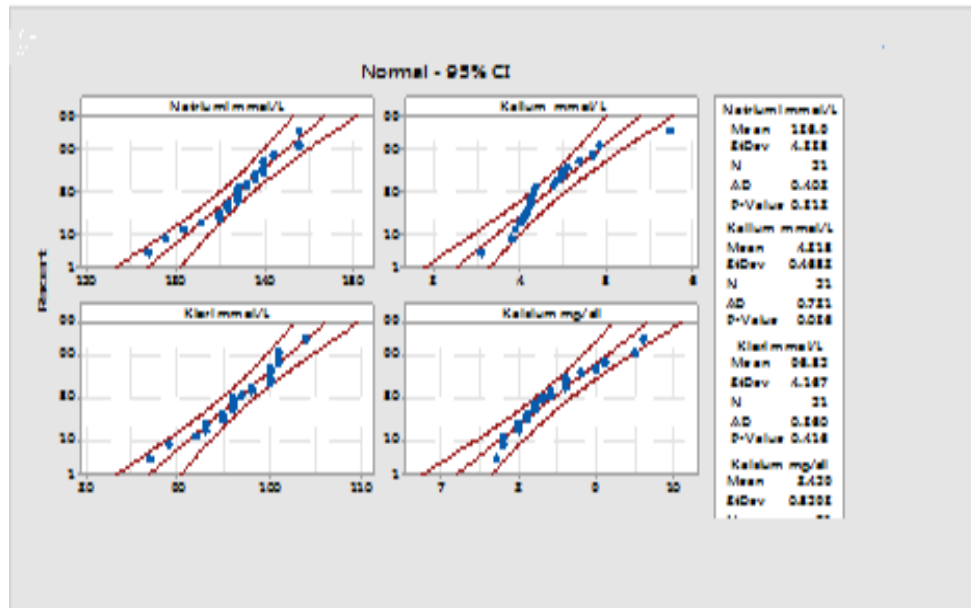


Figura 2. Propabiliteti i shpërndarjes lognormal për vlerat Na^+ / K^+ / Cl^- dhe Ca në pacientë me IRK.

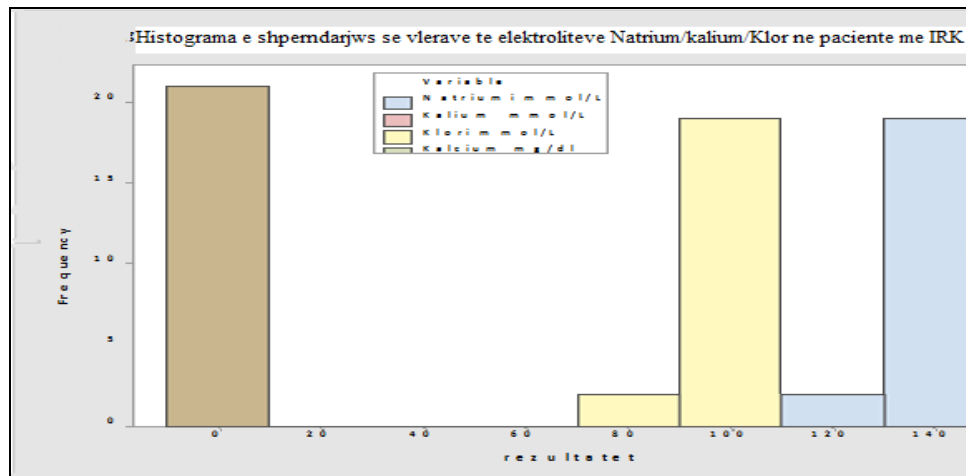


Figura 3. Histogramë i shpërndarjes për vlerat e Na^+ / K^+ / Cl^- dhe Ca në pacientë me IRK.

Shpërndarja e vlerave për elektrolitët Na^+ dhe Cl^- te marrë në studim paraqiten në Figurën 4.dhe Figurën 5.përkatesisht.

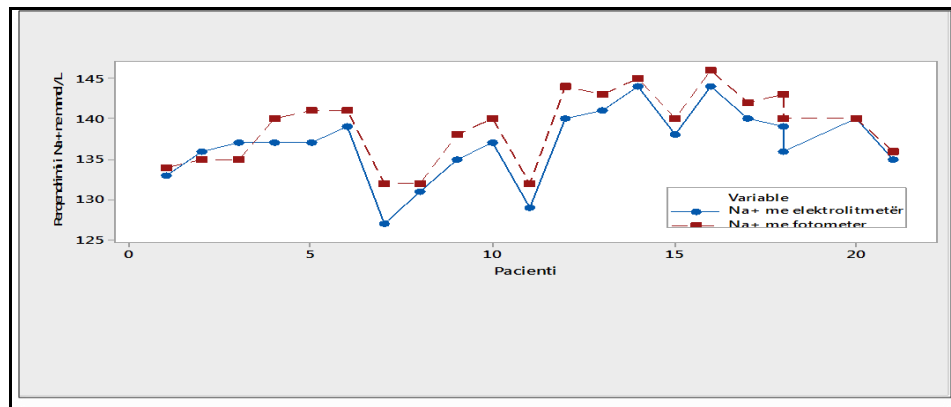


Figura 4. Shpërndarja e vlerave të Na^+ të matura njëkohësisht me dy metoda analitike në pacientë me IRK.

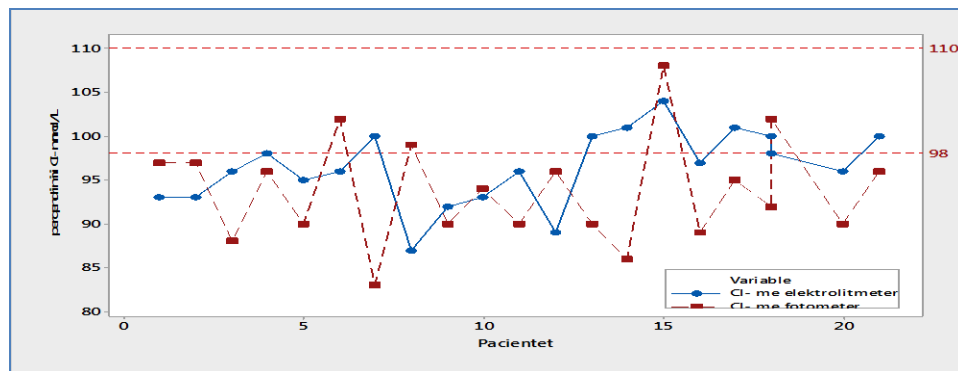


Figura 5. Shpërndarja e vlerave të Cl^- të matura njëkohësisht me dy metoda analitike në pacientë me IRK.

Të dhënat e përpunimit statistikor të rezultateve të fituara nga matjet e elektrolitëve të marre në studim paraqiten në Tabelën 2.0 .

Tabela 2.0. Rezultatet e fituara nga Descriptive statistics, për elektrolitin Na^+ dhe Cl^- të matur me dy metoda analitike. (Confidence level 95%)

Parametri	Nr	Mesatarja	Mediana	StD	Varianca	CV %	Minimimi	Maksimumi	Skewness	Kurtosis
Na^+ /ISE	21	136.9	137.0	4.33	18.79	3.17	127.0	144.0	-0.58	0.45
Na^+ /fotometri	21	139.0	140.0	4.35	18.90	3.13	132.0	146.0	0.30	0.98

Cl/ISE	21	96.52	96.0	4.17	17.36	4.32	87.0	104.0	0.54	0.23
Cl/fotometri	21	94.14	93.0	5.76	33.23	6.12	86.0	106.0	0.63	0.09

Nga studimi I parametrave statistikore të përfutur vihet re se të dy metodat dallohen për ndryshime të vogla të vlerave të variancës, devijimit standard, skweness, kurtosis. Vërehet se metoda me elektroda ISE ka vlera të mesatares dhe medianës më të larta se metoda fotometrike për elektrolitin Cl⁻ ndërsa për elektrolitin Na⁺ rezultatet e mesatare dhe medianës janë më të larta në metodën e elektrodave ISE. Për të parë nëse këto ndryshime janë apo jo të rëndësishme u krye përpunimi statistikor ANOVA me anë të të cilit krahasohen variancat e të dy metodave, si dhe kriteri i studentit me anë të të cilit krahasohen vlerat mesatare të përfutura nga të dy metodat. Rezultatet paraqiten në Tabelën 3.0 dhe Tabelën 3.1 respektivisht.

Tabela 3.0. Rezultatet sipas përpunimit statistikor Anova për elektrolitin Na⁺ të matur me dy metodat analitike.

Anova: Single Factor						
SUMMARY						
Groups	Count	Sum	Average	Variance		
Na+/elektrolitmeter	21	2875	136.905	18.7905		
Na+ / fotometer	21	2919	139	18.9		
ANOVA						
Source of Variation	SS	Df	MS	F	P-value	F crit
Between Groups	46.09524	1	46.0952	2.44599	0.1257	4.0848
Within Groups	753.8095	40	18.8452			
Total	799.90476	41				

Tabela 3.1 Rezultatet e përpunimit Anova për elektrolitin Cl⁻ të matur me dy metoda analitike

Anova: Single Factor.				
SUMMARY				
Groups	Count	Sum	Average	Variance
Cl/ISE	21	2027	96.5238	17.33
Cl /fotometri	21	1970	93.8095	35.46
ANOVA				

Source of Variation	SS	df	MS	F	P-value	F crit
Between Groups	77.357	1	77.357	2.92	0.095	4.08
Within Groups	1056.5	40	26.412			
Total	1133.4	41				

Nga të dhënat e fituara nga përpunimi statistikor si dhe analiza e variancave me metodën ANOVA Single Factor për rezultatet e matjeve të fituara nga dy teknikat rezulton për elektrolitin Na^+ $F_{\logarituar} = 2.44 < F_{kritike} = 4.08$, P-value $0.13 > 0.05$ dhe për elektrolitin Cl^- $F_{\log} 2.92 < F_{crit} 4.08$ si dhe p-value $0.09 > 0.05$. Nga ku arrijmë në konkluzionin se nuk ka ndryshime të rëndësishme ndërmjet variancave të dy metodave, si dhe ndryshimi ndërmjet mesatareve të rezultateve të përfuara nga teknikat e mësipërme nuk është sinjifikant, pranohet hipoteza H_0 , pra teknikat e mësipërme të përdorura nuk paraqesin ndryshime sinjifikative. Krahasimi i vlerave të mesatare të përfuara nga të dy metodat u arrit me anë të testit statistikor “t test” (kriteri i studentit). Rezultatet janë paraqitur në tabelën 3.2 dhe tabelën 3.3

Tabela 3.2 Të dhënat statistikore të t-test për elektrolitin Na^+ të matur me dy metoda

t-Test: Paired Two Sample for Means		
	TSE	Na^+ /fotometri
Mean	136.9047619	139
Variance	18.79047619	18.9
Observations	21	21
Pearson Correlation	0.918007666	
Hypothesized Mean Difference	0	
Df	20	
t Stat	-5.461731271	
P(T<=t) one-tail	1.20035E-05	
t Critical one-tail	1.724718218	
P(T<=t) two-tail	2.4007E-05	
t Critical two-tail	2.085963441	

Tabela 3.3 Të dhënat statistikore nga t-test elektrolitin Cl^- të matur me dy metodat

t-Test: Paired Two Sample for Means		
	Cl -me elektrometer	Cl -me fotometer
Mean	96.52380952	93.80952381
Variance	17.36190476	35.46190476
Observations	21	21
Pearson Correlation	-0.034064291	
Hypothesized Mean Difference	0	
Df	20	

t Stat	1.684651393
P(T<=t) one-tail	0.053799069
t Critical one-tail	1.724718218
P(T<=t) two-tail	0.107598138
t Critical two-tail	2.085963441

Nga të dhënat e paraqitura në tabelat e mësipërme vihet re që nuk ka ndryshime sinjifikative ndërmjet vlerave mesatare të përqendrimit të elektroliteve të matura me të dy metodat, ($t_{\text{stat}} = |-5.46| < t_{\text{crit}} = 1.72$ (one tail) për Natriumin dhe ($t_{\text{stat}} = |1.68| < t_{\text{crit}} = 1.72$ për klorin. Sipas rezultateve të dy metodat janë ekujvalente në përcaktimet laboratorike të elektrolitëve në serum. Ky konkluzion i nxjerrë nga dy testet statistikore të Fisherit dhe Studentit konfirmohet në paraqitjen e regresionit linear të rezultateve të treguar grafikisht në Figurën 6. dhe 7. përkatësisht.

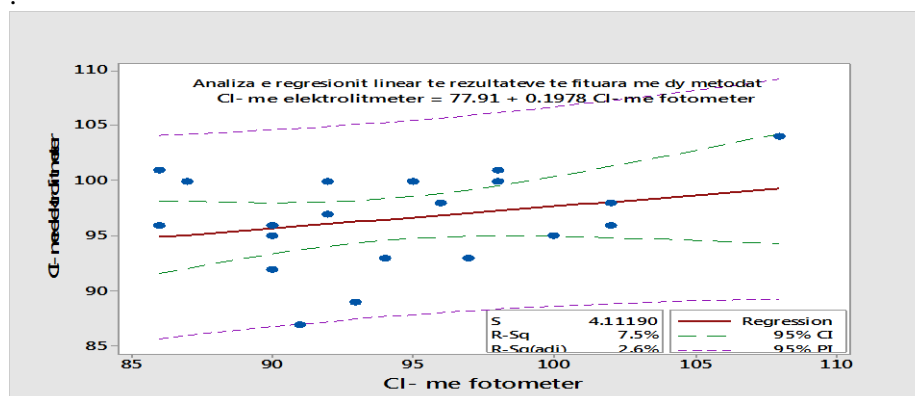


Figura 6. Ekuacioni i regresionit linear për elektrolitin Cl^- të matur me dy metodat analitike

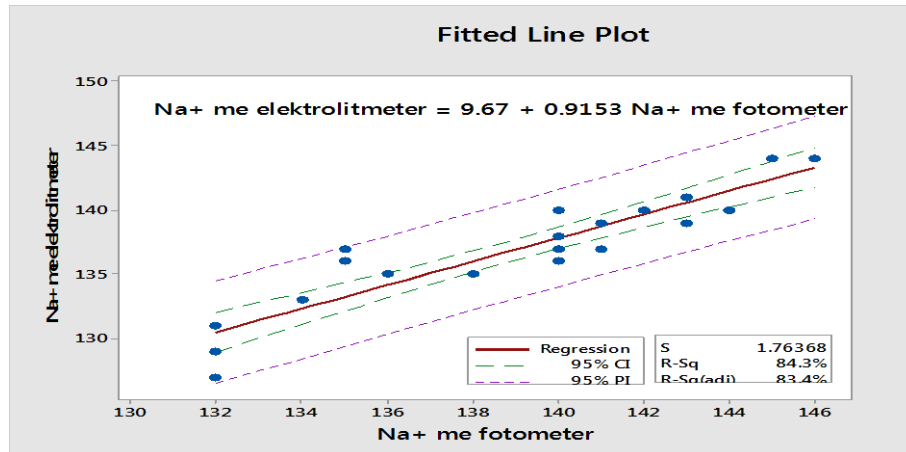


Figura 7. Ekuacioni i regresionit linear për elektrolitin Na^+ të matur me dy metodat analitike

Nga paraqitja grafike e mësimerme vihet re që metodat kanë një korelim të mirë me njera tjetrën, $r^2 = 0.84$ dhe $r^2 = 0.75$ për Na^+ për Cl^- respektivisht per CI 95% ,që bën të mundur përdorimin e tyre në matjen e elektroliteve në gjak me një përputhshmëri të mirë te rezultateve. Për të fituar performace optimale gjithashtu është e nevojshme të ndiqen me saktësi të gjithë hallkat e procedurave analitike të analizës dhe të kontrollit të cilësisë në laborator.

Përfundime.

Përqëndrimi I elektroliteve Na^+ dhe Ca^{+2} në pacientë me semundje renale kronike paraqet vlera më të ulura se ato të referencës duke mbështetur kështu edhe gjetjet në literaturë. Ky përqendrim mund të matet njevlefshmerisht me të dy metodat analitike, të potenciometrise me elektroda ISE si dhe Fotometrisë. Metodat mund te aplikohen njekohesisht në laborator,ose të përshtaten me njera tjetrën duke përdorur ekuacionin e regresionit linear, bazuar në mundësinë dhe kushtet që ofron cdo laborator mjeksor.

Literatura

Buzo S. (1993): Studimi eksperimental klinik i ekuilibrit acido-bazik, oksimetrisë dhe balancit elektrolitik, Dezertacion Universiteti i Tiranës, Fakulteti Mjekësisë, Katedra Farmakologji, Fiziologji, Biokimi. Tiranë

Kolpepaj R., Buzo S. (2007): Biokimia Klinike. Tiranë, 76- 106

Leskoviku S., Liti M., Buzo S., Shteto K. (1982): Metodat e hulumtimit në biokiminë klinike, Tiranë, 5-105

Koch DD., Peters T. (1999): Selection and evaluation of methods. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd ed, CA. BURTIS and ER. ASHWOOD (Eds.), W.B. Saunders Company, Philadelphia: 320-335

DuBose TD Jr. (2008): Disorders of acid-base balance. In: Brenner BM, ed. Brenner and Rector's The Kidney. 8th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; Chap 14

Brommer F., Coburn JW. (1981): Disorders of mineral metabolism. New York. Academic Press

O'Hare AM, Choi AI, Bertenthal D, Bacchetti P, Garg AX, Kaufman JS, et al. Age affects outcomes in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Oct. 18(10):2758-65. [[Medline](#)]

Lakrori Jeta 2015 semundjet kronike te veshkave .kujdesi.
www.ishp.gov.al/wp-content/.../Dita_Boterore_e_Veshkave.pdf

Bonardi R., Deambrogio V., Oliaro A. (1999): Interpretazione dei dati di Laboratorio, Torino

Kruse K., Kracht U., Kruse U. (1984): Reference values for urinary calcium excretion and screening for hypercalciuria in children and adolescents. *Eur J Pediatr* : 143: 25-31

Fraser CG., Harris EK. (1989): Generation and application of data on biological variation in clinical chemistry. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 27:409-437

Barnett RN., Skodon SB., Goldberg MH. (1973): Performance of kits used for clinical chemical analysis of calcium in serum, *Amer. J. Clin. Path.*, 59: 836-845

Laze P. (2008). Njohuri bazë në kimiometri