

# Hipoalbüminemik Hastalarda Albümin Ölçümünde BCG ve BCP Yöntemlerinin Karşılaştırılması

## *Comparison of BCG and BCP Methods for Albumin Analysis in Hypoalbuminemic Patients*

İdris Mehmetoğlu\* Aysel Kıyıcı\*\* Sevil Kurban\* Müfide Öncel\*\*

\* Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

\*\* Mevlana Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

**Başvuru Tarihi:** 08 Mayıs 2015

**Kabul Tarihi:** 11 Ağustos 2015

### ÖZET

**Amaç:** Klinik laboratuvarlarda albümin ölçümünde boya bağlama esasına dayanan yöntemler olan bromcresol green (BCG) ve bromcresol purple (BCP) yıllardır yaygın olarak kullanılmaktadır. Yöntemler arasında fark olduğu ve bu farkın hipoalbüminemik bireylerde daha da belirgin olduğu öne sürülmektedir. Biz de çalışmamızda hipoalbümineminin belirgin olduğu yoğun bakım ve hemodiyaliz hastalarında serum albümin ölçümünde BCG ve BCP yöntemlerini karşılaştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmada hemodiyaliz ve yoğun bakım ünitelerinde izlenmekte olan 24 hemodiyaliz ve 20 yoğun bakım hastasının serum örnekleri kullanıldı. Hastaların rutin kontrolleri sırasında biyokimya laboratuvarına gelen kan örnekleri önce laboratuvarında rutin kullanımda olan BCG yöntemi ile analiz edildi. Daha sonra ise uygun koşullarda saklanan serum örneklerinde albümin analizi BCP yöntemi ile tekrarlandı. Yöntemler arası fark için Bland Altman grafiği ve Passing Bablok regresyon analizi kullanıldı.

**Bulgular:** Hemodiyaliz grubunun ortalama serum albümin düzeyleri BCG ve BCP yöntemleri ile sırasıyla  $3.05 \pm 0.60$  g/dL ve  $2.42 \pm 0.67$  g/dL iken; yoğun bakım hastalarında  $3.35 \pm 0.32$  g/dL ve  $2.55 \pm 0.43$  g/dL olarak bulundu. Her iki grupta da BCG ile ölçülen albümin konsantrasyonları BCP'ye göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0.0001$  ve  $p=0.0001$ ).

**Sonuç:** Hipoalbüminemik bireylerde serum albümin düzeylerini BCG yöntemi, BCP yöntemine göre daha yüksek ölçmektedir. Bu durum albumin düzeyi izlenmesinde ve albumin replasman tedavisi için karar vermede dikkate alınmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** serum albümin; bromkrezol yeşil; bromkrezol mor; yoğun bakım; hemodiyaliz.

## ABSTRACT

**Background:** Bromcresol green (BCG) and Bromcresol Purple (BCP) which are dye-binding based methods are widely used in serum albumin analysis in clinical laboratories for many years. It was suggested that discrepancies exist between these methods and these discrepancies are especially more obvious in hypoalbuminemic patients. We aimed to compare BCG and BCP methods for serum albumin analysis in patients from intensive care and hemodialysis units.

**Material and Methods:** Serum samples of 24 patients from hemodialysis and 20 from critical care units were used in this study. Blood samples received by clinical biochemistry laboratory for routine controls were firstly analyzed with BCG method. Albumin analysis was repeated with BCP method in the same samples. Bland Altman graphics and Passing Bablok regression analysis were used to test the difference between these two methods.

**Results:** Mean serum albumin concentrations were  $3.05 \pm 0.60$  g/dL and  $2.42 \pm 0.67$  g/dL with BCG and BCP methods in hemodialysis patients, respectively, while  $3.35 \pm 0.32$  g/dL and  $2.55 \pm 0.43$  g/dL in patients from critical care unit. Serum albumin concentrations determined with BCG method were significantly higher than BCP in both groups ( $p=0.0001$  and  $p=0.0001$ ).

**Conclusion:** In hypoalbuminemic individuals BCG method overestimates serum albumin concentrations compared to BCP. This fact should be taken into account in monitoring albumin levels and deciding to albumin replacement.

**Key Words:** serum albumin; bromcresol green; bromcresol purple; intensive care units; hemodialysis.

## GİRİŞ

Sağlıklı bireylerde normal serum albümin konsantrasyonu yaklaşık  $3.5-5.0$  g/dL'dir. Yoğun bakım hastalarında ise azalmış serum albümin konsantrasyonu yani hipoalbüminemi sık görölen bir durumdur. Erişkin hastalarda  $3.4$  g/dL'nin altındaki albümin konsantrasyonları olarak tanımlanan hipoalbüminemi sıklığı hastaneye başvuru sırasında % 21 iken hastaneye yatış sonrası mevcut hipoalbümineminin ilerlemesi ve yeni hipoalbüminemi gelişimi sıklıkla karşılaşılan durumlardır. Hipoalbüminemisi olan yoğun bakım hastalarında mortalite ve morbiditede artış, yoğun bakım üniteleri ve hastanede kalma sürelerinde uzama artık bilinen gerçeğlerdir (1). Yapılan çalışmalarda hastaneye yatan hastalarda, serum albumin konsantrasyonu  $3.4$  g/dL'den düşük olanlarda mortalite hızının % 24,6 ve  $2$  g/dL'den düşük olanlarda ise % 62 olduğu bildirilmiş (2), ayrıca hipoalbümineminin taburculuk sonrası devam etmesinin de kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (3, 4). Vincent ve ark. 90 kohort çalışma ile yaptıkları meta-analizde, hipoalbümineminin akut hastalıklarda düzeğe bağlı olarak kötü prognozun belirleyicisi olduğunu ve serum albümin konsantrasyonunda  $1$  g/dL düşüşün mortalite

riskini % 137, morbidite riskini % 89 artırdığını; yoğun bakımda yatış süresini % 28, hastanede yatış süresini ise % 71 uzattığını bildirmişlerdir (1). İyileşme göstergesi olarak öneminden dolayı serum albümin konsantrasyonu, Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (APACHE) III ve IV skorum sisteminin parametreleri arasına dahil edilmiştir (5, 6). Hastaların durumlarının kötüye gidişi ile hipoalbüminemi arasındaki ilişki, hekimleri hipoalbüminemik hastalara ekzojen albümin vermeye yöneltmiştir. Hastalara ekzojen albümin verilmesi ile hastaların serum albümin düzeyleri yükseltilmeye çalışılmakta, bu da hastaların serum albümin düzeylerinin periyodik takibini gerektirmektedir. Böbrek yetmezlikli hastalarda da mortalite ve morbidite oranlarının belirlenmesinde serum albümin düzeyleri önemli bir belirteç olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu hastalardaki serum albümin düzeylerinin takibi hem hastalığın seyri hakkında klinisyeni uyarırken hem de hipoalbüminemiyi düzeltmek için verilen ekzojen albümin sonrası serum albümin düzeylerinde beklenen yükselmeyi görebilme açısından önemlidir (7).

Klinik laboratuvarlarda albümin ölçümünde boya bağlama esasına dayanan yöntemler

olan Bromcresol Green (BCG) ve Bromcresol Purple (BCP) yıllardır yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunlardan BCG yöntemi, kullanımı en yaygın olan yöntemdir. Ancak daha önce düşük serum albümin düzeyleri olan değişik hasta gruplarında yapılan çalışmalarda, BCG yönteminde boyanın  $\alpha_2$  ve  $\beta_2$  globülinleri de bağladığı ve bu nonspesifik bağlanmanın pozitif interferans yaptığı gösterilmiştir (8,9).

Serum albümin ölçümünde bu iki yöntemin performansını karşılaştırmaya yönelik çalışmalar daha çok son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda yapılmıştır. Ancak literatürde bu konuda yoğun bakım hastalarında yapılmış bir çalışma yoktur. Biz de çalışmamızda yoğun bakım hastaları ve hemodiyaliz hastalarında serum albümin düzeyi ölçümünde BCG ve BCP yöntemlerini karşılaştırarak aynı hasta grubunda ve gruplar arasında ölçülen değerler arasında anlamlı farklar olup olmadığını ortaya koymayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Hemodiyaliz ve Göğüs Hastalıkları Yoğun Bakım Üniteleri'nde izlenmekte olan 24 hemodiyaliz ve 20 yoğun bakım hastası dahil edildi. Her iki grup için de karaciğer hastalığı, kanser ve romatolojik hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Hemodiyaliz hastaları en az 5 yıldır diyalize giren hastalardan seçildi. Yoğun bakım hastaları ise akut enfeksiyon tablosu olmadan solunum sıkıntısı nedeniyle 2-5 gün yoğun bakımda takip edilen hastalar arasından seçildi. Hastaların rutin kontrolleri sırasında Biyokimya Laboratuvarı'na gelen kan örneklerinde serum albümin ölçümü önce laboratuvarda rutin kullanımında olan BCP yöntemi (ALBm, Beckman Coulter, ABD) ile Beckman Synchron LX20 (Beckman Coulter, ABD) analizörlerinde yapıldı. Daha sonra ise +4°C'de saklanan serum örneklerinde albumin analizi BCG yöntemi (Albumin, Thermo Scientific, ABD) ile tek seferde aynı analizörlerde tekrarlandı.

BCP yöntemi için üretici firma tarafından verilen ölçüm aralığı 1.0–7.0 g/dL'dir. Üretici

firma tarafından verilen yöntemin çalışma içi CV değerleri düşük düzeyli (2.2 g/dL) ve yüksek düzeyli (5.1 g/dL) serum havuzları için sırası ile % 1.9 ve % 1.6'dır. Çalışmalar arası CV değerleri ise aynı düzeylerdeki serum havuzları için sırasıyla % 2.1 ve % 1.6'dır.

BCG yöntemi için üretici firma tarafından verilen ölçüm aralığı 1.5-6.0 g/dL'dir. Üretici firma tarafından verilen yöntemin çalışma içi CV değerleri düşük düzeyli (2.9 g/dL) ve yüksek düzeyli (5.35 g/dL) serum havuzlarının ikisi için % 0.8'dir. Çalışmalar arası CV değerleri ise aynı düzeylerdeki serum havuzları için sırasıyla % 1,5 ve % 1.3'dür.

## İstatistiksel Analiz

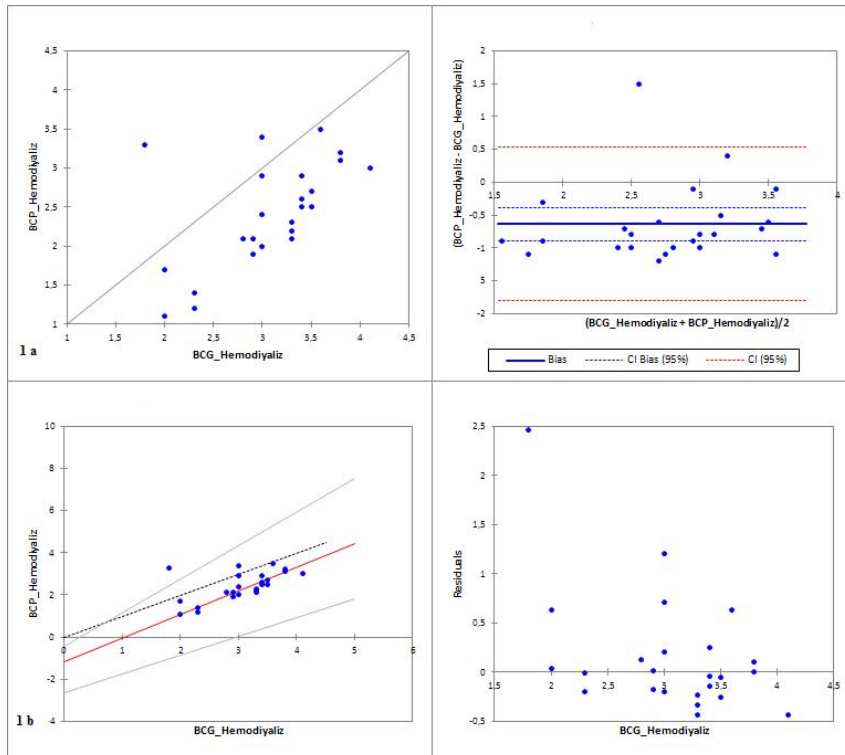
Her iki grupta albümin düzeyleri için BCG ve BCP yöntemleri ile elde edilen sonuçların tanımlayıcı istatistikleri yapıldı. BCG ve BCP yöntemleri arasındaki farkın karşılaştırılması için Bland Altman Grafiği ve Passing Bablok regresyon analizi kullanıldı.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

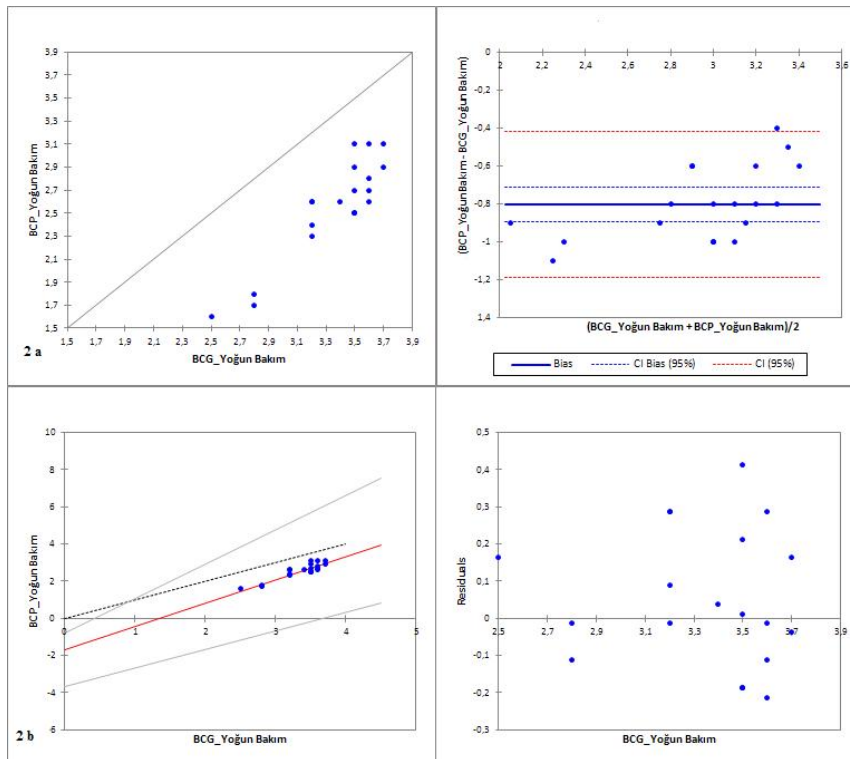
Çalışmaya katılan tüm hastaların hipoalbüminemisi vardı, ortalama serum albümin düzeyleri BCG yöntemi ile  $3.19 \pm 0.51$  g/dL ve BCP yöntemi ile  $2.47 \pm 0.57$  g/dL bulundu. Hemodiyaliz grubunun ortalama serum albümin düzeyleri BCG ve BCP yöntemleri ile sırasıyla  $3.05 \pm 0.60$  g/dL ve  $2.42 \pm 0.67$  g/dL iken; yoğun bakım hastalarında ise  $3.35 \pm 0.32$  g/dL ve  $2.55 \pm 0.43$  g/dL olarak bulundu.

Hemodiyaliz grubunda BCG yöntemi ile ölçülen albümin konsantrasyonları BCP yöntemine göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p = 0.0001$ ). Bu grupta BCG ve BCP yöntemleri arasındaki fark, Bland Altman grafiği ve Passing Bablok regresyonu ile Şekil 1'de gösterilmiştir.

Yoğun bakım hastalarında da yine BCG yöntemi ile ölçülen albümin konsantrasyonları BCP yöntemine göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p = 0.0001$ ). Bu grupta BCG ve BCP yöntemleri arasındaki fark, Bland Altman grafiği ve Passing Bablok regresyonu ile Şekil 2'de gösterilmiştir.



**Şekil 1.** Hemodiyaliz hastalarında BCG ve BCP yöntemi ile ölçülen albümin değerleri (1a. Bland Altman grafiği, 1b. Passing Bablok regresyon grafiği)



**Şekil 2.** Yoğun Bakım hastalarında BCG ve BCP yöntemi ile ölçülen albümin değerleri (2a. Bland Altman grafiği, 2b. Passing Bablok regresyon grafiği)

## TARTIŞMA

BCG ve BCP, albümin ölçümünde yaygın olarak kullanılan boya bağlama esasına dayanan yöntemlerdir. Bu yöntemler arasında fark olduğunu bildiren farklı çalışmalar vardır. Biz de hipoalbuminemi olan hemodiyaliz ve yoğun bakım ünitesindeki hastalarda albümin ölçümünde kullanılan BCG ve BCP yöntemlerini karşılaştırdığımız çalışmamızda her iki grupta da BCG yöntemi ile elde edilen albümin konsantrasyonlarını BCP yöntemine göre anlamlı olarak yüksek bulduk. Hemodiyaliz hastalarında daha önce yapılan benzer çalışmalarda da BCG yöntemi ile elde edilen albümin düzeylerinin BCP'ye göre yüksek olduğu gösterilmiştir. Yoğun bakım hastalarında ise bu konuda daha önce yapılmış bir çalışmaya rastlayamadık, bu yüzden bizim verilerimiz bu konudaki ilk verilerdir.

Albümin ölçümünde boya bağlama esasına dayanan yöntemler klinik laboratuvarlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemlerde albüminin boya bağlanma afinitesinin türlere göre farklılıklar göstermesi, örneğin çeşidi (serum ya da plazma), ortamın pH'sı, reaksiyon süresi gibi faktörler sonuçlar üzerinde etkili olmaktadır (10,11).

Serum albümin düzeyinin hemodiyaliz ve yoğun bakım hastalarında takibine verilen önem ile kıyaslandığında serum albümin ölçüm yöntemlerindeki problemlerin giderilmesine yönelik çalışmalar çok azdır. İngiltere'de Renal Birlik tarafından farklı ölçüm yöntemleri göz önüne alınarak bölgesel referans aralıkları kullanımı önerilmiş ve Renal Kayıt Sistemi bunu ilk raporunda ayrıntılı olarak sunmuştur (12). Serum albüminin doğru ölçümü ile ilgili klinik biyokimyacılar yaklaşık 40 yıldır uğraşmaktadırlar. BCG'yi kullanan otomatize boya bağlama esasına dayanan albümin ölçüm yönteminin geliştirilmesi epeyce ses getirmiştir. Bununla birlikte 14 yıl sonra yöntemi geliştiren araştırmacıdan biri diğer plazma proteinlerine olan spesifik olmayan bağlanma nedeni ile yöntemin hatalı sonuç verdiğinden o kadar emin olmuştur ki Klinik Patoloji departmanlarına yöntemi bir daha kullanmamalarını tavsiye etmiştir. Buna

rağmen BCG yöntemi serum albümin ölçümünde birçok ülkede halen en sık kullanılan yöntem olmaya devam etmektedir (13).

Hemodiyaliz hastalarında albümin ölçümündeki yöntem farklılıkları ile ilgili çalışmalar vardır, ancak hepsinin sonuçları benzer değildir. 1980'lerdeki bir çalışmada araştırmacılar, BCP yönteminin hemodiyaliz hastalarında serum albüminini daha düşük ölçtüğünü ve bunun üremik hastalarda bulunan bir çeşit toksinin BCP'nin albümine bağlanmasını interfare etmesine bağlı olduğunu belirtmişlerdir (14). Ancak daha sonra yapılan daha büyük çaplı ve çok sayıda araştırmada ise BCP yönteminin immünonefelometrik yöntemle daha iyi korele olduğu, sorunun BCP yönteminin albümini düşük ölçümünden ziyade, BCG yönteminin yanlış olarak yüksek ölçümünden kaynaklandığı ortaya konmuştur. Bu durumun da çoğunlukla hipoalbuminemi hemodiyaliz hastalarında görüldüğü, normal serum albümin düzeyi olanlarda her iki yöntemin nefelometrik yöntemle korelasyonlarının benzer olduğu belirtilmiştir. Hatta dış kalite kontrol programı üreticilerine bu farklılık nedeniyle bu iki yöntemi kullanan katılımcı laboratuvarların farklı gruplar altında değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir (8,9). Clase ve ark. 535 hastayı 6 gruba ayırarak her bir grubun serum albümin düzeylerini BCG ve BCP yöntemi ile ölçmüşler ve BCG lehine her grupta ortamları 0.55 g/dL'lik yükseklik tespit etmişlerdir. BCG yöntemi ile doğru sonuç elde edebilmek için BCP yöntemi ile ölçüm üzerine 0.55 g/dL eklenmesi gerektiği konusunda fikir birliğine varılmıştır. Bu formülasyonun uygulanmasında renal hasta grubu ile renal olmayan hasta grubu arasında bir fark olmadığı belirtilmiştir (15). Elektroimmunoassay (EIA) yöntemi ile BCG ve BCP yöntemlerini karşılaştıran bir çalışmada, diyalizde olmayan hastalarda BCP yöntemi ile EIA yöntemi arasında 0,06 g/dL'lik bir fark bulunurken; diyaliz hastalarında ise bu farkın 0.7 g/dL olduğu görülmüştür (16). Beyler ve ark'na göre bu düşüklük hemodiyaliz hastalarıyla sınırlı olup kronik böbrek yetmezlikli olup peritoneal diyalizle tedavi olan hastalarda gözlenme-

mektedir (17). Joseph ve ark. hemodiyaliz ve periton diyaliz hastalarında yaptıkları çalışmada BCG yönteminin her iki grupta da nefelometrik sonuçla uyumlu olduğunu, BCP yönteminin ise düşük ölçtüğünü ve bu farkın hemodiyaliz hastalarında daha belirgin olduğunu ileri sürmüşlerdir (8).

BCG yönteminde boyanın  $\alpha_2$  ve  $\beta_2$  globülinlerine de bağlandığı ve bu nonspesifik bağlanmanın pozitif interferans yaptığı gösterilmiştir (8,9). Benzer bir çalışmada BCG'nin alfa-1 ve alfa-2 globülinlerini de bağladığı ve BCG yönteminin biasının bu globülinlerin konsantrasyonları ile doğru orantılı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, alfa-2 globülin düzeylerinin arttığı nefrotik sendromlu bireylerde bu biasın önemi vurgulanmıştır (18). Nefrotik sendromlu hastalarda yapılan bir diğer çalışmada albümin konsantrasyonları BCG yönteminde BCP'ye göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve bu farkın ciddi hipoalbuminemi olanlarda daha belirgin olduğu görülmüştür. Yöntemler arasındaki farkın o bireylerin serum alfa-2 makroglobülin konsantrasyonları ile korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (19). Aynı araştırmacıların yaptığı bir başka çalışmada da BCP'nin inflamasyonla birlikte giden malnütrisyonla nutrisyonel durumu BCG'ye göre daha iyi yansıttığı belirtilmiştir (20). Hemodiyaliz hastalarındaki bu farkın hemodiyaliz işleminin kendisinden mi yoksa albüminde oluşan karbamilasyondan mı kaynaklandığının araştırıldığı çalışmanın sonucunda ise BCP'nin yöntemle daha iyi korelasyon gösterdiği ve BCG ve BCP arasındaki farkın ise esas olarak albüminin karbamilasyonundan kaynaklandığı rapor edilmiştir (21). BCP yönteminin ise albümin dışı proteinlerle interferans oluşturmadığı ancak bilirübinle interferans oluşturduğu gözlenmiştir (22).

Yoğun bakım hastalarında da serum albümin ölçümü önemliken literatürde bu grupta ölçüm yöntemlerini karşılaştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. BCG ve BCP yöntemlerinin performans karşılaştırmaları hemodiyaliz hastaları dışında kronik karaciğer hastalığı, siroz ve malnütrisyonu olan bireylerde gerçekleştirilmiş ve yine BCP'nin nefelomet-

rik yöntemle korelasyonunun BCG'ye göre daha iyi olduğu bulunmuştur (20, 23, 24). Ancak Ulusal Klinik Biyokimya Akademisi (NACB) karaciğer hastalıklarının tanı ve takibinde BCG yönteminin kullanılmasını önermiş, BCP ve elektroforezin hatalı sonuç verebileceğini vurgulamıştır (25).

Sonuç olarak hastanın durumu hakkında belirleyici bir parametre olduğu, klisyenlerce takibi yapıp buna göre hastaya ekzojen albümin verildiği için; serum albümin ölçümü ile ilgili yöntemler arası uyumsuzluğun giderilmesi konusunda klinik biyokimyacılara çok önemli görevler düşmektedir. Bunun için her iki yöntem arası farkın nedenini tam olarak aydınlatmaya yönelik ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. Ancak hipoalbuminemik bireylerde albümin ölçümünde BCP yönteminin kullanımı daha uygun olacaktır. Ayrıca bu yöntemler için farklı referans aralıklarının belirlenmesi ve kullanımının da tartışılması gerektiğini düşünüyoruz.

#### KAYNAKLAR

1. Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Hypoalbuminemia in acute illness: Is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg* 2003; 237(3):319-34.
2. Reinhardt GF, Myscowski JW, Wilkens DB, Dobrin PB, Mangan JE Jr, Stannard RT. Incidence and mortality of hypoalbuminemic patients in hospitalized veterans. *J Parenter Enteral Nutr* 1980;4(4):357-9.
3. Sullivan DH, Roberson PK, Bopp MM. Hypoalbuminemia 3 months after hospital discharge: significance for long-term survival. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(7):1222-6.
4. Hermann FR, Safran C, Levkoff Giz, Minaker KL. Serum albumin level on admission a predictor of death, length of stay and readmission. *Arch Intern Med* 1992;152:125-30.
5. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG, et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest* 1991; 100:1619-36.
6. Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, Malila FM. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: hospital mortality assessment for today's critically ill patients. *Crit Care Med* 2006;34(5):1297-310.
7. Parikh C, Yalavarthy R, Gurevich A, Robinson A, Teitelbaum I. Discrepancies in serum albumin measurements vary by dialysis modality. *Ren Fail* 2003;25(5):787-96.

8. Joseph R, Tria L, Mossey RT, Bellucci AG, Mailloux LU, Vernace MA, et al. Comparison of methods for measuring albumin in peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 27(4):566-72.
9. Carfray A, Patel K, Whitaker P, Garrick P, Griffiths GJ, Warwick GL. Albumin as an outcome measure in haemodialysis in patients: the effect of variation in assay method. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:1819-22.
10. Meng QH, Krahn J. Lithium heparinised blood-collection tubes give falsely low albumin results with an automated bromocresol green method in haemodialysis patients. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46(3):396-400.
11. Suzuki Y. Theoretical analysis concerning the characteristics of a dye-binding method for determining serum protein based on protein error of pH indicator: effect of buffer concentration of the color reagent on the color development. *Anal Sci* 2005; 21(2):83-8.
12. Burtis CA, Ashwood ER. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. 3 rd ed. Pennsylvania. WB Saunders; 1999. p. 529-30.
13. Mabuchi H, Nakahashi H. Underestimation of serum albumin by the bromocresol purple method and a major endogenous ligand in uremia. *Clin Chim Acta* 1987; 167(1):89-96.
14. Clase CM, St. Pierre MW, Churchill DN. Conversion between bromocresol green -and bromocresol purple-measured albumin in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:1925-9.
15. Wells FE, Addison GM, Postlethwaite RJ. Albumin analysis in serum of haemodialysis patients: discrepancies between bromocresol purple, bromocresol green and electroimmunoassay. *Ann Clin Biochem* 1985; 22(Pt 3):304-9.
16. Beyer C, Boekhout M, van Iperen H. Bromocresol purple dye-binding and immunoturbidimetry for albumin. Measurement in plasma or serum of patients with renal failure. *Clin Chem* 1994; 40(5):844-5.
17. Xu Y, Wang L, Wang J, Liang H, Jiang X. Serum globulins contribute to the discrepancies observed between the bromocresol green and bromocresol purple assays of serum albumin concentration. *Br J Biomed Sci* 2011; 68(3):120-5.
18. Ueno T, Hirayama S, Sugihara M, Miida T. The bromocresol green assay, but not the modified bromocresol purple assay, overestimates the serum albumin concentration in nephrotic syndrome through reaction with  $\alpha$ 2-macroglobulin. *Ann Clin Biochem* 2015 pii: 0004563215574350. [Epub ahead of print]
19. Ueno T, Hirayama S, Ito M, Nishioka E, Fukushima Y, Satoh T, et al. Albumin concentration determined by the modified bromocresol purple method is superior to that by the bromocresol green method for assessing nutritional status in malnourished patients with inflammation. *Ann Clin Biochem* 2013; 50:576-84.
20. Kok MB, Tegelaers FP, van Dam B, van Rijn JL, van Pelt J. Carbamylation of albumin is a cause for discrepancies between albumin assays. *Clin Chim Acta* 2014;434:6-10.
21. Bush V, Reed RG. Bromocresol purple dye-binding methods underestimate albumin that is carrying covalently bound bilirubin. *Clin Chem* 1987; 33(6):821-3.
22. Uchida Y, Okuzumi Y, Fujishiro M, Kawamura K, Shibasaki M, Shimetani N, et al. [Controversies in the determination of serum albumin concentration in chronic liver diseases] *Kinsho Byori* 2006; 54(10):1008-12.
23. Watanabe A, Matsuzaki S, Moriwaki H, Suzuki K, Nishiguchi S. Problems in serum albumin measurement and clinical significance of albumin microheterogeneity in cirrhotics. *Nutrition* 2004; 20(4):351-7.
24. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seff LB. PMID: 1504385 Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. *Clin Chem* 2000; 46(12):2027-49.

---

**Yazışma adresi:**

Müfde Öncel  
 Mevlana Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
 Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Konya  
 E-mail: moncel@mevlana.edu.tr

---