

SPİNA BİFİD ALI ÇOCUKLARDA DIETİLEN TRIAMİN PENTA- ASETİK ASİT KLİRENSİ TEMEL ALINARAK SERUM SİSTATİN C VE KREATİNİN DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

THE COMPARISON OF CREATININE AND CYSTATIN C FOR DETECTION OF RENAL FAILURE IN SPINA BIFIDA PATIENTS

Sevinç Çabukoğlu*, Harika Alpay**, Neşe Karaaslan Bıyıklı***, Onid A. Noşari****, Güler Topçu*****

* Marmara Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, ** Marmara Üniversitesi Hastanesi Pediatrik Nefroloji Kliniği, *** Marmara Üniversitesi Hastanesi Pediatrik Nefroloji Kliniği, **** Marmara Üniversitesi Hastanesi Nükleer Tıp Bölümü, ***** Marmara Üniversitesi Hastanesi Klinik Biyokimya Bölümü

ÖZET

Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde glomerüler filtrasyon hızının (GFH) indirekt belirleyicisi olarak serum kreatininin ölçülmesi pratik ancak her zaman kesin olmayan bir yöntemdir. Sistatin C, sisten proteinaz inhibitörü olup 1985' den itibaren GFH ölçütü olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızın amacı, kas kitlesi azalmış ve bununla ilişkili olarak kreatinin üretimi azalmış spina bifida hasta grubunda serum sistatin C ile serum kreatinin düzeylerinin klinik değerlendirmede karşılaştırılmaları ve dietilen triamin penta-asetik asit (DTPA) GFH ile korelasyonlarının araştırılmasıdır.

Kırk üç spina bifida hastası DTPA klirens sonuçlarına göre 3 gruba ayrılmıştır; Grup I- GFH 30-49 ml/dk/1.73 m² (n: 5), Grup II- GFH 50-79 ml/dk/1.73 m² (n: 12), Grup III- GFH³ 80 ml/dk/1.73 m² (n: 26). GFH'si 80 ml/dk/1.73 m² 'den düşük olanlar kronik böbrek yetersizliği (KBY) olarak kabul edilmiştir. Çalışma grubunun yaş ortalaması 40 ± 20.8 aydır. DTPA klirensine göre KBY olan 17 hastadan yalnız ikisinin serum kreatininini 1 mg/dl üzerinde (% 11) ve 8 hastanın serum sistatin C düzeyi yüksek (% 47) bulunmuştur. Çalışmamızda GFH 80 ml/dk/1.73 m² ye denk gelen değer in üst sınırı serum kreatinin için 0.4 mg/dl, sistatin C için 1.1 mg/L saptanmıştır.

Sonuç olarak, hastaların serum kreatinin ve sistatin C değerlerinin birbirleri ile istatistiksel olarak anlamlı ve paralel bir ilişki gösterdikleri görülmüştür (r=0.84). Serum kreatinin-DTPA GFH (r=-0.52) ve serum sistatin C-DTPA GFH (r=-0.501) korelasyonları karşılaştırıldığında ise korelasyon katsayıları arasında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Maliyeti düşük ve pratik ölçüm yöntemleri bulunan sistatin C'nin de hastaların böbrek fonksiyonlarını idem amacıyla özellikle kas kitlesi azalmış vakalarda güvenle kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

«

Anahtar kelimeler: kreatinin, sistatin C, glomerüler filtrasyon hızı, çocuklar, spina bifida.

SUMMARY

Glomerular filtration rate (GFR) is considered as the best marker of renal function. Although serum creatinine concentration is mostly used as an indirect marker of GFR, practically it's not the most accurate method. Cystatin C, a cysteine proteinase inhibitor has been proposed as an indicator of GFR since 1985. The aim of this study was to compare the clinical value of serum cystatin C and creatinine in spina bifida patients whose muscle mass and related creatinine production is low. Serum creatinine, cystatin C levels were determined and diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA) clearance tests were performed in 43 spina bifida patients. Serum creatinine and cystatin C levels were compared by using DTPA clearance as the gold standard method. Patients were divided into 3 groups according to DTPA clearance; Group I patients with GFR 30-49 ml/min/1.73 m² (n: 5), Group II patients with GFR 50-79 ml/min/1.73 m² (n: 12), Group III patients with GFR³ 80 ml/min/1.73 m² (n: 26). Children with GFR lower than 80 ml/min/1.73 m² were accepted as chronic renal failure patients. The mean age of the study population was 40 ± 20.8 months (1 - 9 years). In 17 chronic renal failure patients by DTPA clearance, only two of them had serum creatinine greater than 1 mg/dl (11 %). Serum cystatin C levels of these patients were high in 8 patients (47 %). The upper limit of GFR that correspond to 80 ml/min/1.73 m² in our study was 0.4 mg/dl for creatinine and 1.1 mg/L for cystatin C. A highly significant correlation (r=0.84) was found between serum creatinine and cystatin C. The difference between the correlation coefficients of cystatin C-DTPA (r=-0.50, p<0.001) and creatinine-DTPA (r=-0.52, p<0.0001) was not statistically significant. To compare the diagnostic values Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis was performed and the areas under the curves (AUC) were found similar. In this study it is concluded that cystatin C can also be used as an indicator of GFR safely in clinical practice especially in those patients with reduced muscle mass.

Key words: creatinine, cystatin C, glomerular filtration rate, children, spina bifida

Giriş:

Spina bifidalı hastalarda nörojenik mesane, işeme fonksiyon bozukluğu, veziko-üreteral reflü ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları, kronik piyelonefrit ve kronik böbrek yetersizliğine zemin hazırlamaktadır (1, 2, 3). Hastaların böbrek fonksiyonları serum kreatinin düzeyleri ile izlenmekle birlikte çalışmalarda serum kreatinin düzeyinin, hastanın yaşı, kas kitlesi, cinsiyeti, besinlerle aldığı protein miktarı gibi faktörlerden etkilendiği, tübüler sekresyona uğradığı ve tübüler sekresyon oranının hem bireysel hem de bireyler arası farklılıklar gösterdiği saptanmıştır (4, 5). Bu nedenle, glomerüler filtrasyon hızı (GFH) göstergesi olarak,

tem olarak DTPA klirensi kullanılmıştır. Eş zamanlı olarak serum sistatin C, kreatinin, BUN ve üre düzeylerinin ölçümü yapılmıştır. Ayrıca kreatinin klirensi ve Schwartz klirensi ile GFH ölçümlerine bakılmıştır.

Olgular, DTPA klirensi değerine göre 30-49 ml/dk/1.73m² arasında olan hastalar Grup I, 50-79 ml/dk/1.73m² arasında olanlar Grup II, 80 ml/dk/1.73m² büyük-eşit olanlar Grup III olmak üzere gruplandırılmıştır (Tablo 1). Renal yetersizliğin başladığı GFH noktası 80 ml/dk/1.73m² olarak kabul edilmiştir.

Sonuçlar:

Tablo 1: Çalışma grubunun böbrek fonksiyon testleri ve klirens sonuçları

	DTPA klirensine göre grupların laboratuvar parametrelerinin ortalamaları. Değerler ortalama+SD olarak verilmiştir.			Parametrelerin ortalamalarının gruplar arası farkları		
	Grup I	Grup II	Grup III	Grup I - II	Grup I -III	Grup II -III
Hasta sayısı= n	5	12	26			
S e r u m kreatinin	0.80±0.63	0.23±0.03	0.21±0.02	0.5718*	0.5864*	0.0146
Serum BUN	26.60±17.06	11.75±4.22	10.53±2.70	14.8500*	16.0615*	1.2115
Serum üre	57±36.46	24.75±9.09	22.69±5.76	32.2500*	34.3077*	2.0577
Serum sistatin C	1.87±0.88	0.93±0.45	0.80±0.15	0.9460*	1.0691*	0.1231
Kreatinin klirensi	55.47±34.35	126.47±69.91	122.08±144.04	-71.0020*	-66.6103*	4.3917
Schwartz klirensi	136.41±80.67	229.17±185.66	238.15±178.37	-92.7635	-101.7418*	-8.9783
DTPA klirensi	31.84±11.90	69.61±9.33	101.11±21.54	-37.7767*	-69.2715*	-31.4949*

üretim hızı sabit olan, serum düzeyi değişikliklerden etkilenmeyen, glomerüllerden serbestçe süzülen ve tübüler reabsorbsiyon ve sekresyona uğramayan ideale yakın bir protein olan sistatin C düzey ölçümü gündeme gelmiştir (6, 7, 8, 9).

Bu çalışmada, kas kitlesi azalmış spina bifidalı çocuklarda dietilen triamin penta-asetikasit (DTPA) klirensi ile glomerüler filtrasyon hızının hesaplanması ve serum sistatin C ile kreatinin değerlerinin, GFH'yi yansıtmaları açısından güvenilirliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatrik Nefroloji Bölümü tarafından izlenen, ürodinamiyle gösterilmiş mesane fonksiyon bozukluğu bulunan, nöromusküler tutulumu olan, idrar yolu enfeksiyonu dışında enfeksiyon bulgusu ve malignite bulgusu olmayan, 1 yaşını doldurmuş 43 spina bifidalı çocuk alınmıştır. Büyüme gelişme değerlendirmesi için tüm çocukların tartı ve boy persantilleri değerlendirilmiş ve 3. persantilin altında bulunmuştur. Olguların 21'i erkek, 22'si kız olup yaş ortalamaları 40±20.8 aydır (yaş aralığı 1-9 yıl).

Hastalarda GFH ölçümü için altın standart yön-

Çalışmadaki 41 hastanın serum kreatinin değeri lmg/dl den düşük, kronik böbrek yetersizliği olan iki hastanın ise 1.04 mg/dl ve 1.81 mg/dl olarak saptanmıştır (ortalama 0.24±0.27 mg/dl). Serum sistatin C değeri ortalaması 0.85±0.50 mg/L olup, kronik böbrek yetersizliği olan iki olgununki 2.42 ve 3.16 mg/L bulunmuştur. Serum BUN değerlerinin ortalaması 11±7.93 mg/dl, üre değerlerinin ortalaması 24±16.97 mg/dl, Schwartz klirensi ortalaması 208.54±85.10 ml/dk/1.73m², kreatinin klirensi ortalaması 116.44±56.01 ml/dk/1.73m², DTPA klirensi ortalaması ise 84.8±29.6 ml/dk/1.73m² olarak saptanmıştır.

DTPA klirensine göre 17 (%39.5) hastanın GFH değerleri 80 ml/dk/1.73m²'nin altında saptanmıştır. Bunlardan ikisi (% 11), serum kreatinin değerleri poliklinik takipleri sırasında da lmg/dl 'den yüksek olan kronik böbrek yetersizliği ile izlenen hastalardır. Diğer 15 hasta ise, poliklinik takiplerinde serum kreatinin değerleri normal sınırlarda, hatta 0.5 mg/dl'nin altında izlenen hastalardır. Serum sistatin C düzeyleri ise sekiz hastada (% 47) yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda GFH' si 80 ml/dk/1.73m² altında olup, serum kreatinin değerleri normal sınırlarda olan 15 hastanın altısında

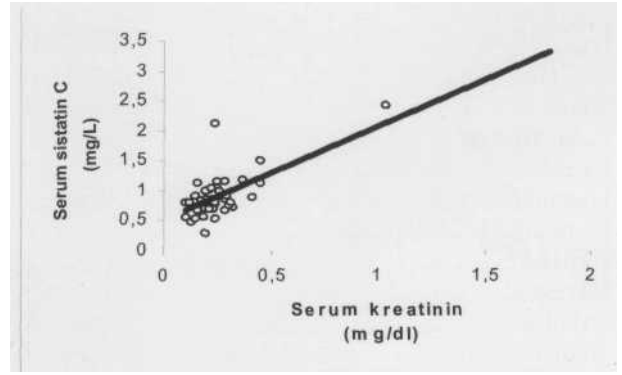
(%40), (üçü grup I, üçü grup II) serum sistatin C'nin 1.1mg/L'nin üzerinde olarak yükselmiş olduğu görülmüştür. Ayrıca hastaların DTPA GFH sintigrafisi çekimleri geriye dönük incelendiğinde, bu 15 hastanın 10'unda böbreklerin tek ya da çift taraflı olarak atrofik, skarlı ve madde tutmalarında gecikme olduğu görülmüştür.

Tek yönlü Anova testi uygulandığında parametrelerin ortalama değerlerinin gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösterdiği görülmüştür ($p < 0.05$). Bunun üzerine Tukey çoklu karşılaştırma testi yapılarak ortalama değerleri farklılık gösteren grupların hangileri olduğu belirlenmiştir. Grup I - II ve Grup I -III arası farkların anlamlı olduğu, Grup II -III arası farkların ise anlamlı olmadığı görülmüştür (**Tablo 1**).

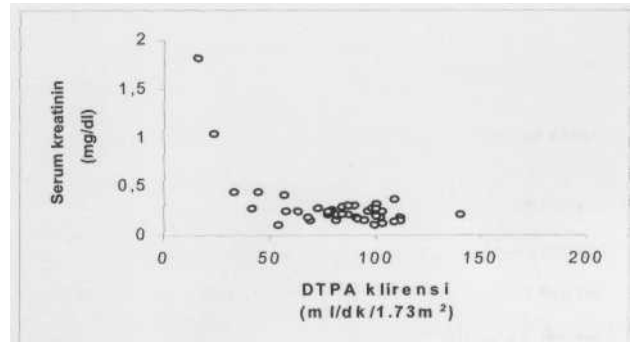
Çalışmadaki parametreler SPSS istatistik programında Pearson korelasyon testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Serum kreatinin ve sistatin C arasında yüksek korelasyon ($r=0.84$) saptanması her ikisinin de GFH göstergesi olarak benzer özelliklere sahip oldukları görüşünü desteklemektedir (**Grafik 1**). Hastaların serum kreatinin ve sistatin C değerleri DTPA GFH değerleri ile karşılaştırıldığında hiperbolik korelasyon eğrileri elde edilmiş ve korelasyon katsayıları (r) arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Kreatinin-DTPA GFH ilişkisi için r değeri -0.52 , $p < 0.0001$ (**Grafik 2**), sistatin C-DTPA GFH ilişkisi için r değeri -0.501 , $p < 0.001$ (**Grafik 3**) olarak saptanmıştır. Serum kreatinin ve sistatin C düzeyleri ile GFH arasında ters bir ilişki olduğu için her ikisinin de resiprokal değerleri alınarak incelendiğinde doğrusal korelasyon çizgileri elde edilmiştir. Kreatinin klirensi ve Schwartz klirensinin DTPA GFH ile korele oldukları ancak kreatinin ve sistatin C ye göre daha zayıf ilişki gösterdikleri görülmüştür. Korelasyon katsayıları sırasıyla 0.43 ($p < 0.001$), 0.47 ($p < 0.005$) olarak bulunmuştur.

Serum kreatinin ve sistatin C değerleri için non parametrik 'Receiver Operating Characteristic (ROC)' eğrileri grafik 4 A, B'de görülmektedir. Bu eğrilerin altındaki alanlar (EAA) hesaplanarak her iki parametrenin 80 ml/dk/1.73m^2 'den düşük GFH değerlerini yansıtmadaki diagnostik etkileri karşılaştırılmıştır ve her iki alan arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Serum kreatinin için EAA 0.6369 , serum sistatin C için EAA 0.6917 olarak ölçülmüştür.

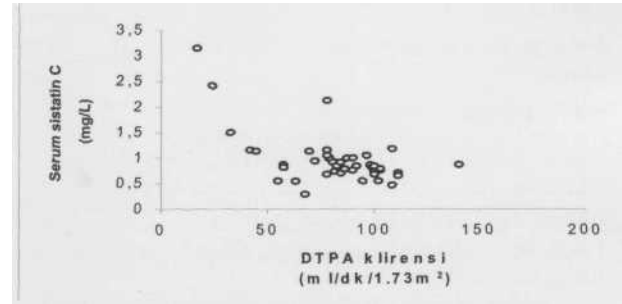
Tablo 2'de serum kreatinin ve sistatin C'nin duyarlılık, özgüllük, (+) kestirim ve (-) kestirim değerleri görülmektedir. Serum sistatin C'nin duyarlılığı serum kreatininine göre, serum kreatininin özgüllüğü de serum sistatin C'nin göre daha yüksek ölçülmüş, ancak aralarındaki farkın anlamlı olmadığı görülmüştür ($p > 0.05$). Her iki parametrenin (+) ve (-) kestirim değerlerinin de benzer oldukları ve aralarındaki farkın anlamlı olmadığı saptanmıştır ($p > 0.05$).



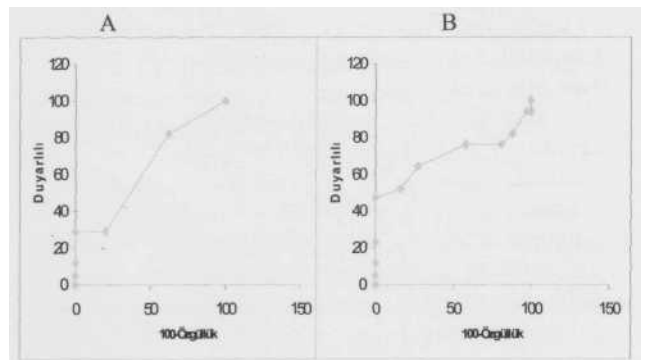
Grafik 1: Serum kreatinin ve sistatin C'nin korelasyonu
R= 0.84, $p < 0.0001$



Grafik 2: Serum kreatinin ve DTPA klirensi korelasyonu.
R=-0.52, $p < 0.0001$



Grafik 3: Serum sistatin C ve DTPA klirensi korelasyonu.
R=-0.50, $p < 0.001$



Grafik 4: A-) Serum kreatinin için ROC eğrisi, EAA=0.6369 B-) Serum sistatin C için ROC eğrisi, EAA = 0.6917

Tablo 2: Serum kreatinin ve sistatin C'nin performans karakteristikleri.

	Üst sınır değeri	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	(+) Kestirim değeri (%)	(-) Kestirim değeri (%)
Serum sistatin C	1.10 mg/L	32.86 (21.17-44.56)*	80.96 (67.59-94.34)	85.16 (75.85-94.47)	61.23 (64-54.30)
Serum kreatinin	0.40mg/dl	18.52 (5.59-31.45)*	90.42 (77.71-103.12)	86.05 (71.93-100.17)	59.63 (52.45-66.80)

* %95 güvenilirlik aralıkları.

serum kreatinin için 0.4 mg/dl olarak saptanmıştır.

TARTIŞMA :

Spina bifida, etkilenen nöral yapılara bağlı olarak gelişen veziko-üreteral reflü, nörojenik mesane ve tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonları nedeniyle böbreklerin sürekli risk altında olduğu bir hastalıktır (1, 2, 3). Kliniklerde, diğer hastalarda olduğu gibi, spina bifidalı çocukların böbrek fonksiyonları da serum kreatinin düzeylerine bakılarak değerlendirilmektedir. Çalışmalarda kreatininin bir GFH göstergesi olarak olumsuz özelliklerinin olduğu gösterilmiştir (4, 10, 11). Bu olumsuz özelliklerin başında, kreatininin tübüler sekresyona uğraması ve hem bireyler arası hem de aynı bireyde zamanla değişkenlik göstermesi gelmektedir (11, 12). Yaş ve cinsiyete bağlı olarak gelişen bu değişkenliğin başlıca nedeni, kreatininin kas dokusunda üretilen bir protein olmasıdır (4). Ayrıca diyet, inflamasyon gibi parametrelerden de etkilenmektedir (4, 12).

Bir sistatin proteinaz inhibitörü olan sistatin C, GFH'nin ölçülmesinde alternatif bir yaklaşım olarak önerilmektedir. Sistatin C'nin üretim hızı sabittir ve glomerüllerden serbestçe süzülür. Tübüler sekresyon ya da reabsorbsiyona uğramamaktadır (6, 8).

Karşılaştırmalı birçok çalışmada serum sistatin C'nin tanısal değeri serum kreatinininkinden daha üstün bulunmuştur (10, 13, 14, 15). Yaşlan 1-16 yıl arasında değişen ve çeşitli renal problemlere bağlı olarak Cr-EDTA GFH ölçümü istenen 69 çocuğun serum sistatin C ve kreatinin düzeylerinin Cr-EDTA klirensiyle korelasyonları karşılaştırılmış ve sistatin C'nin daha iyi korelasyon kurduğu görülmüştür (16).

Sistatin C'nin tanısal değerinin kreatinine oranla daha üstün bulunmadığı çalışmalarda ise, genellikle böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi açısından eşdeğer oldukları sonucuna varılmıştır (7,17,18,19).

Bu çalışmada, 43 spina bifidalı çocuğun serum sistatin C ve kreatinin düzeylerinin DTPA klirensi ile korelasyonları incelenmiş ve her ikisinin de DTPA GFH ile anlamlı korelasyon kurduğu, ancak korelasyon katsayıları arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızdaki gibi sistatin C ve kreatininin GFH ile korelasyonlarının eşdeğer bulunduğu birçok çalışmada, ROC eğrileri ile diagnostik etkinlikleri karşılaştırılmış ve sistatin C nin diagnostik etkisinin anlamlı şekilde daha iyi olduğu saptanmıştır (16, 19, 20). Rosenthal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, glomerülonefrit, tübulo-interstisyel nefrit ve diyabetik nefropati gibi değişik renal hastalığı olan 226 hastada, serum sistatin C'nin ve kreatininin etkinlikleri karşılaştırılmış ve sistatin C'nin duyarlılığı ve özgüllüğü kreatinine oranla anlamlı olarak daha üstün bulunmuştur (21). Bizim çalışmamızda kreatinin ve sistatin C'nin 80 ml/dk/1.73m² altındaki GFH' yi belirleme konusundaki diagnostik güçleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda serum sistatin C ve kreatinin değerlerinin birbirleriyle çok iyi korelasyon gösterdikleri saptanmıştır. Bu da hızlı, otomatik, maliyeti düşük ve biyokimya laboratuvarlarına kolaylıkla adapte edilebilen ölçüm yöntemleri olan sistatin C'nin de rutin uygulamada güvenle kullanılabilceği görüşünü desteklemektedir.

Hastaların GFH değerlerine göre gruplandırılarak incelendiği bir çok çalışmada, özellikle sınırda böbrek yetersizliği olan hastalarda (grup II) serum sistatin C düzeyinin kreatinine oranla daha erken yükselmeye başladığı gösterilmiştir (17, 22, 23). Bunun nedenlerinden biri, kreatininin böbrek dışı eliminasyona uğraması ve böbrek fonksiyonlarında bozulma başladığında böbrek dışı eliminasyon oranındaki artış olabilir. Buna bağlı olarak, böbrek fonksiyonlarındaki bozulmayla birlikte serum kreatininin düzeyindeki yükselme yavaş-

KAYNAKLAR

1. Golden JA, Bonneman CG. Neural tube defects. In: Goetz (ed), *Textbook of Clinical Neurology*. WB Saunders, Philadelphia 1999, pp 515-518.
2. Özas N, Çabukoğlu C, Erol B. Genel kavramlar., Özek MM. Sinir sistemi sorunları., Tarcan T, İlker Y. Ürolojik sorunlar. Özas N, Yalçın S (yazarlar). *Spina Bifida Tedavi ve Rehabilitasyon*. 2000, ssl-114.
3. Brown S, Marshall D, Patterson D, et al. Chronic pyelonephritis in association with neuropathic bladder. *Eur J Pediatr Surg* 1999; 9(1): 29-30.
4. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 1992; 38(10): 1933-1953.
5. Morris MC, Allanby CW, Toseland P, et al. Evaluation of a height/plasma creatinine formula in the measurement of glomerular filtration rate. *Arch Dis Child* 1982; 57: 611-615.
6. Randers E, Erlandsen EJ. Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function - a review. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37(4): 389-395.
7. Simonsen O, Grubb A, Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a marker of the glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest* 1985; 45: 97,101.
8. Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol* 1992; 38 (1): 20-27.
9. Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A, et al. Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem J* 1990; 268: 287-294.
10. Khyse-Andersen J, Schmidt K, Nordin G, et al. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem* 1994; 40(10): 1921-1926.
11. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, et al. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney Int* 1985; 28: 830-838.
12. Kasiske BL, Keane WF. Laboratory assessment of renal disease clearance, urinalysis, and renal biopsy. In: Brenner BM (ed), *The Kidney*. WB Saunders, Philadelphia 1996, pp 1137-1149.
13. Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, et al. Cystatin C - A new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height. *Pediatrics* 1998; 101(5): 875-880.
14. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: A more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 1995; 47: 312-318.
15. Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G, et al. Serum concentration of cystatin C, factor D, and beta 2-microglobulin as a measure of glomerular filtration rate. *Acta Med Scand* 1985; 218: 499-503.
16. Kilpatrick ES, Keevil BG, Addison GM. Does adjustment of GFR to extracellular fluid volume improve the clinical utility of cystatin C? *Arch Dis Child* 2000; 82:499-502.
17. Tian S, Kusano E, Ohara T, et al. Cystatin C measurement and its practical use in patients with various renal diseases. *Clin Nephrol* 1997; 48(2): 104-108.
18. Bökenkamp A, Özden N, Dieterich C, et al. Cystatin C and creatinine after successful kidney transplantation in children. *Clin Nephrol* 1999; 52(6): 371-376.
19. Stickle D, Cole B, Hock K, et al. Correlation of plasma concentrations of cystatin C and creatinine to inulin clearance in a pediatric population. *Clin Chem* 1998; 44 (6): 1334-1338.
20. Randers E, Erlandsen EJ, Pedersen OL, et al. Serum cystatin C as an endogenous parameter of the renal function in patients with normal to moderately impaired kidney function. *Clin Nephrol* 2000; 54(3): 203-209.
21. Rosenthal SH, Trabuld S, Pietruck F, et al. Cystatin C: Efficacy as screening test for reduced glomerular filtration rate. *Am J Nephrol* 2000; 20: 97-102.
22. Chantrel F, Agin A, Offner M, et al. Comparison of cystatin C versus creatinine for detection of mild renal failure. *Clin Nephrol* 2000; 54(5):374-381.
23. Nilsson-Ehle P, Grubb A. New markers for the determination of GFR: Iohexol clearance and cystatin C serum concentrations. *Kidney Int* 1994; 46(47): 17-19.
24. Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, et al. Reference values for cystatin C serum concentrations in children. *Ped Nephrol* 1998; 12:125-129.
25. Finney H, Newman D J, Thakkar H, et al. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and the older children. *Arch Dis Child* 2000; 82: 71-75.
26. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children and adolescents. *Ped Nephrol* 1987; 34: 571-590.