

# Sistatin C dan Hubungannya dengan Fungsi Ginjal pada Anak

Sudung O. Pardede

*Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia  
Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta*

## ABSTRAK

Sistatin C atau *human  $\gamma$ -trace* adalah suatu protein kation yang terdiri dari 120 asam amino dengan berat molekul 13,3 kilodalton. Sistatin C diproduksi secara konstan oleh semua sel yang mempunyai nukleus dan dieliminasi melalui filtrasi glomerulus sehingga dapat digunakan sebagai indikator yang baik untuk menilai laju filtrasi glomerulus (LFG). Produksi sistatin C tidak dipengaruhi oleh proses inflamasi, jenis kelamin, dan penyakit di luar ginjal, serta tidak bergantung pada umur kecuali pada umur di bawah 1 tahun. Konsentrasi sistatin C paling tinggi didapatkan pada umur 1 hari diikuti penurunan yang cepat selama 4 bulan pertama dan setelah umur 1 tahun kadar sistatin C menjadi konstan. Sistatin C merupakan petanda endogen baru terhadap fungsi ginjal dan hubungannya dengan LFG lebih baik daripada kreatinin. Konsentrasi kreatinin dan sistatin C serum berbanding terbalik dengan LFG dan terdapat korelasi linier yang kuat antara resiprokal kadar kreatinin ( $1/\text{kreatinin}$ ) dan resiprokal sistatin C ( $1/\text{sistatin C}$ ), tetapi korelasi ini lebih kuat pada hubungan antara resiprokal kadar sistatin C dengan LFG pada pasien dengan penurunan fungsi ginjal. Efisiensi diagnostik sistatin C paling baik (98%) didapatkan jika digunakan batas atas titik potong kadar sistatin C 1,31 mg/l, dan spesifisitas 100% diperoleh jika batas atas titik potong kadar sistatin C 1,58 mg/l; sedangkan untuk kreatinin efisiensi diagnostik maksimum (88%) didapatkan jika digunakan batas titik potong kadar kreatinin 91  $\mu\text{ mol/l}$ .

## PENDAHULUAN

LFG merupakan parameter yang penting dalam menilai fungsi ginjal dan kreatinin serum merupakan zat yang paling sering digunakan untuk menilai LFG. Di lain pihak kadar kreatinin serum dalam sirkulasi merefleksikan produksi kreatinin, sehingga mengurangi nilai kreatinin sebagai petanda untuk menilai fungsi ginjal terutama pada ana-anak.<sup>(1,2)</sup>

Perkembangan terapi yang sangat pesat di bidang nefrologi seperti pemakaian obat antiinflamasi, transplantasi ginjal termasuk pengobatan terhadap rejeksi, serta pemakaian obat-obatan yang cenderung nefrotoksik menyebabkan perlunya pemeriksaan yang cepat, sederhana, dan mudah untuk menilai fungsi ginjal.<sup>(3,4)</sup>

Berbagai kekurangan kreatinin membuat para peneliti mencari petanda lain untuk menilai LFG yang secara klinik lebih baik. Klirens inulin dan  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  merupakan pemeriksaan yang ideal tetapi mahal dan membutuhkan waktu lama sehingga penggunaannya secara klinik tidak praktis.<sup>(1-4)</sup>

Beberapa protein dengan berat molekul rendah telah diteliti sebagai petanda LFG<sup>(3-4)</sup> dan salah satu di antaranya adalah sistatin C yang ditemukan di berbagai cairan tubuh manusia. Berbagai penelitian melaporkan bahwa pemeriksaan sistatin C serum atau plasma lebih baik dari kreatinin serum sebagai petanda LFG.<sup>(5-10)</sup> Dibandingkan pemeriksaan sistatin C plasma merupakan prosedur pemeriksaan yang dapat memenuhi kekurangan kreatinin.<sup>(3,4)</sup>

## Petanda laju filtrasi glomerulus

Untuk menilai LFG telah digunakan beberapa pemeriksaan seperti pengukuran kreatinin dan ureum plasma, klirens kreatinin, klirens inulin, dan klirens  $^{51}\text{Cr-EDTA}$ .<sup>(1,3,11)</sup>

Kreatinin adalah petanda endogen LFG yang disintesis terutama dalam otot skelet dan sebagian kecil disintesis di hati, pankreas, dan ginjal. Sintesis kreatinin relatif konstan tetapi dapat terjadi peningkatan kreatinin pada kerusakan otot.<sup>(1,2,11)</sup> Pada anak, massa otot bertambah secara linier dengan pertumbuhan dan kreatinin berhubungan dengan tinggi badan, massa otot, dan jenis kelamin sehingga akan berpengaruh dalam penilaian fungsi ginjal pada anak.<sup>(1,2)</sup> Kadar kreatinin akan meningkat sesuai dengan penambahan umur. Sebagian kecil kreatinin disekresi pada tubulus. Beberapa obat seperti simetidin, probenesid, dan trimetoprim dapat meningkatkan kreatinin serum.<sup>(1,22)</sup> Klirens kreatinin merupakan cara yang lebih baik dapat dipercaya, sehingga kadar kreatinin merupakan pemeriksaan yang sering digunakan untuk menghitung LFG; tetapi pengumpulan urin terutama pada anak membuat pemeriksaan ini tidak mudah.

Untuk menilai LFG, pemeriksaan ureum lebih buruk dibandingkan dengan kreatinin karena ureum dipengaruhi oleh banyak faktor di luar ginjal. Beberapa keadaan yang dapat menyebabkan peningkatan kadar ureum adalah masukan protein yang tinggi, perdarahan saluran cerna, dan peningkatan katabolisme protein seperti infeksi, luka bakar, dan pemberian kortikosteroid. Penurunan ureum dapat disebabkan oleh masukan protein yang berkurang, penyakit hati, dan malnutrisi berat. Selain itu ureum akan direabsorpsi di tubulus sehingga kadar ureum urin lebih rendah daripada ureum yang difiltrasi glomerulus.

Kadar kreatinin dan ureum serum baru meningkat jika LFG kurang dari 30% dari nilai normal sehingga kreatinin dan ureum tidak dapat digunakan untuk mendeteksi kerusakan ginjal yang dini.<sup>(1,11)</sup>

Insulin merupakan petanda eksogen yang ideal untuk pemeriksaan LFG karena inulin difiltrasi bebas oleh glomerulus, tidak direabsorpsi, tidak disekresi, dan tidak terikat pada protein plasma. Klirens inulin merupakan baku emas untuk pengukuran LFG tetapi pelaksanaannya sulit.<sup>(4,11,12)</sup>  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  juga merupakan petanda eksogen yang ideal untuk pemeriksaan LFG tetapi secara klinis pemakaiannya terbatas karena metodenya susah, rumit dan bersifat radioaktif.<sup>(4)</sup>

Menurut hipotesis, protein dengan berat molekul rendah akan difiltrasi dengan bebas melalui glomerulus dan kemudian direabsorpsi, dimetabolisme, dan diekskresi.<sup>(4)</sup> Umumnya protein dengan berat molekul rendah ini dipengaruhi oleh infeksi, faktor diet, dan penyakit hati.<sup>(3,4)</sup> Peranan protein berat molekul rendah seperti mikroglobulin  $\alpha$ -1 (protein HC), mikroglobulin  $\beta$ -2, dan protein pengikat retinol (retinol binding protein) dalam menilai LFG telah diteliti, tetapi tidak satu pun yang memuaskan karena adanya pengaruh faktor non renal terhadap zat tersebut dalam sirkulasi.<sup>(4)</sup> Mikroglobulin  $\alpha$ -1 serum, berasal dari hati dan sebagian besar berikatan dengan IgA dan albumin sehingga tidak difiltrasi secara bebas, terbukti tidak lebih baik daripada kreatinin. Produksi mikroglobulin  $\beta$ -2 bervariasi, terutama dihasilkan oleh limfosit dan dipengaruhi oleh reaksi imun.<sup>(9,10)</sup> Mikroglobulin  $\beta$ -2 merupakan petanda yang baik

untuk menilai LFG dan sensitivitasnya lebih baik daripada kreatinin serum dalam mendeteksi penurunan LFG,<sup>(12-14)</sup> tetapi mikroglobulin  $\beta$ -2 akan meningkat pada penyakit infeksi dan beberapa keganasan terutama penyakit limfoproliferatif.<sup>(15)</sup> Mikroglobulin  $\beta$ -2 tidak dipengaruhi oleh umur dan jenis kelamin.<sup>(14)</sup>

Iohexol adalah medium kontras sinar X dengan berat molekul rendah, bersifat nonionik, didistribusikan ke dalam ruang ekstraselular dan dieliminasi dari plasma melalui filtrasi glomerulus. Farmakokinetiknya identik dengan  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  sehingga merupakan petanda yang ideal untuk LFG. Iohexol telah terbukti aman dan nontoksik untuk pemeriksaan angiografi dan urografi. Pemeriksaan iohexol secara klinis lebih praktis dan aman dan dilakukan dengan *high performance liquid chromatography*.<sup>(4)</sup>

## SISTATIN C

Sistatin C atau *human  $\gamma$ -trace* adalah *non-glycosylated basic protein* yang berfungsi sebagai inhibitor terhadap sistem protease dan tersebar luas di dalam cairan tubuh.<sup>(4,9,10)</sup> Sistatin C, suatu protein kation yang terdiri dari 120 asam amino dengan berat molekul rendah yaitu 13,3 kilodalton, diproduksi secara konstan oleh semua sel yang mempunyai nukleus dan dieliminasi secara eksklusif melalui filtrasi glomerulus sehingga dapat digunakan sebagai indikator yang baik untuk LFG. Sebagian protein dengan berat molekul rendah, sistatin C dapat dengan mudah melewati membran basalis glomerulus dan kemudian dikatabolisme di sel tubulus ginjal.<sup>(6,7,8,16)</sup>

Kombinasi berat molekul yang rendah dan *production rate* sistatin C yang stabil membuat pengukuran kadar sistatin C sangat penting dalam menentukan LFG.<sup>(3,9,10)</sup> Sistatin C merupakan petanda endogen yang baru terhadap fungsi ginjal dan hubungannya dengan LFG lebih baik daripada kreatinin.<sup>(4,9,10)</sup> Pada pasien normal atau dengan penurunan fungsi ginjal derajat sedang kadar sistatin C plasma lebih informatif dibandingkan dengan kadar kreatinin.<sup>(4)</sup> Karena sistatin C tidak dipengaruhi oleh komposisi tubuh, maka sistatin C dapat digunakan untuk menilai fungsi ginjal pada pasien dengan kelainan yang mempengaruhi kadar kreatinin seperti anoreksia, penyakit hati, dan penyakit neuromuskular.<sup>(10)</sup>

Berteli dkk (1997) melaporkan bahwa setelah 48 jam kelahiran, kadar sistatin C akan menurun secara bermakna. Sistatin C tidak dapat melewati sawar plasenta dan pada neonatus diproduksi sendiri oleh neonatus tersebut. Tidak ada korelasi antara kadar sistatin C ibu dengan neonatus seperti pada kreatinin.<sup>(17)</sup> Sistatin C juga merupakan petanda yang sensitif dan sangat berguna untuk mengetahui permeabilitas membran peritoneum pada pasien dengan dialisis peritoneal mandiri berkesinambungan.<sup>(18)</sup>

Meskipun sistatin C telah dikenal sebagai petanda LFG yang potensial sejak 20 tahun yang lalu, tetapi saat itu pemeriksaannya sulit dan memakan waktu yang lama sehingga jarang dikerjakan. Dengan perkembangan metode immunoturbidimetri, saat ini sistatin C telah dapat diperiksa dengan standard laboratorium yang berlaku.<sup>(9,10)</sup>

## Hubungan sistatin C dengan faktor tertentu

Heparin dan EDTA dapat mempengaruhi sistatin C sehing-

ga pemeriksaan sistatin C lebih baik menggunakan serum daripada plasma.<sup>(7,8,14)</sup> Peranan EDTA terhadap sistatin C belum jelas, tetapi diduga berperan dalam reaksi imunoadregasi. Peranan heparin juga belum dapat dikerjakan.<sup>(7,13)</sup>

Molekul sistatin C sangat stabil terhadap pengaruh fisik dan kimiawi.<sup>(10)</sup> Sistatin C serum tidak dipengaruhi oleh berat badan, tinggi badan, jenis kelamin, komposisi tubuh,<sup>(9,10,13,14)</sup> dan tidak bergantung pada umur kecuali pada umur di bawah 1 tahun.<sup>(9,10,14)</sup> Meskipun kadar sistatin C tidak dipengaruhi jenis kelamin,<sup>(13,16)</sup> tetapi Pergande dan Jung (1993) mendapatkan nilai yang lebih tinggi pada lelaki.<sup>(5)</sup> Proses inflamasi<sup>(16)</sup> dan kelainan di luar ginjal tidak mempengaruhi sistatin C.<sup>(13,19)</sup> Hiperbilirubinemia mempunyai hubungan dengan kadar sistatin C yang tinggi,<sup>(10)</sup> tetapi menurut Newmann dkk, (1994) kadar sistatin C tidak dipengaruhi oleh ikterus atau hemolisis.<sup>(7)</sup> Sistatin C juga tidak dipengaruhi oleh faktor reumatoid. Kadar trigliserida > 10 mmol/liter akan menghambat pemulihan kadar sistatin C.<sup>(13)</sup>

### Nilai normal

Beberapa penulis melaporkan kadar normal sistatin C pada orang dewasa. Menurut Kyhse-Andersen dkk, (1994) kadar normal sistatin C pada LFG 80 ml/menit/1,73 m<sup>2</sup> adalah 0,61-0,21 mg/l;<sup>(6)</sup> menurut Norlund dkk, nilai normal sistatin C adalah 0,7-1,21 mg/l;<sup>(19)</sup> sedangkan menurut Newman dkk, (1995) titik potong nilai maksimal sistatin C pada pasien dengan LFG < 72 ml/menit/1,73 m<sup>2</sup> adalah 1,25 mg/l.<sup>(13)</sup> Pergande dan Jung (1993) melaporkan batas atas nilai normal yang lebih tinggi yaitu 2,75 mg/l pada lelaki dan 2,29 mg/l pada perempuan, tetapi perbedaan ini mungkin karena perbedaan materi kalibrator.<sup>(5)</sup> Newman dkk, (1995) melaporkan bahwa rerata kadar sistatin C pada perempuan (1,17 mg/l) lebih kecil daripada lelaki (1,24 mg/l) atau rerata kadar sistatin C pada lelaki lebih tinggi 6% daripada rerata kadar sistatin C pada perempuan, sedangkan untuk kadar kreatinin perbedaannya 17%.<sup>(13)</sup>

Selama tahun pertama, kadar sistatin C berbanding terbalik dengan logaritma umur dan setelah umur 1 tahun kadar sistatin C pada anak tanpa kelainan ginjal tetap konstan.<sup>(9,10)</sup> Menurut Bokenhamp dkk (1998), kadar sistatin C normal pada anak adalah 0,7-1,38 mg/l<sup>(9)</sup> sedangkan menurut Helin dkk, (1998) nilai normal sistatin C untuk anak di atas 1 tahun adalah 0,63-1,33 mg/l.<sup>(20)</sup> Tidak terdapat perbedaan kadar sistatin C pada lelaki (1,06±0,161 mg/dl) dan perempuan (1,04±0,204 mg/dl).

Nilai normal ini menggambarkan bahwa kadar sistatin C pada anak lebih tinggi dari nilai pada dewasa, tetapi belum ada bukti yang dapat menjelaskannya.<sup>(9,10)</sup>

Konsentrasi sistatin C paling tinggi didapatkan pada umur 1 hari dengan rentang nilai 1,64-1 mg/l diikuti penurunan yang cepat selama 4 bulan pertama.<sup>(9,10)</sup> Penelitian lain melaporkan bahwa pada neonatus normal, kadar sistatin C serum pada umur 24 jam pertama berkisar antara 1,55-2,98 mg/l (median 2,2 mg/l) dan akan turun perlahan sehingga pada umur 72 jam didapatkan nilai dengan rentang 1,38-2,67 mg/l (median 1,82 mg/l).<sup>(21)</sup> Tingginya kadar sistatin C pada neonatus yang diikuti dengan penurunan yang cepat sampai umur 1 tahun kemungkinan disebabkan oleh faktor kematangan ginjal atau LFG yang rendah.<sup>(9,10)</sup>

### Pemeriksaan sistatin C

Sistatin C lebih sensitif daripada kreatinin sebagai petanda perubahan fungsi ginjal karena sistatin C akan meningkat lebih dini dan lebih tinggi dibandingkan dengan kreatinin serum.<sup>(9,10,13)</sup> Beberapa penelitian pada dewasa menunjukkan bahwa korelasi antara sistatin C dengan LFG lebih kuat atau minimal sama dengan korelasi kreatinin dengan LFG<sup>(6,8,13)</sup> dan hasil yang sama juga telah dilaporkan pada anak.<sup>(9,10,20)</sup>

Hubungan antara sistatin C dengan kreatinin tidak begitu baik tetapi hubungannya dengan resiprokal kreatinin serum (1/kreatinin) merupakan kurve linier.<sup>(9,10,13)</sup> Penelitian terhadap dewasa dan anak menunjukkan bahwa hubungan resiprokal sistatin C (1/sistatin C) dengan LFG lebih baik daripada hubungan 1/kreatinin dengan LFG.<sup>(6,8,13)</sup>

Untuk mengetahui hubungan antara kreatinin dengan sistatin C apakah bergantung pada umur atau tidak, maka dilakukan koreksi kadar kreatinin terhadap tinggi badan dengan menghitung rasio kreatinin/tinggi badan. Setelah dilakukan koreksi, tidak terlihat hubungannya pada anak di atas 1 tahun sedangkan pada anak usia muda, terdapat korelasi bermakna antara sistatin C dengan rasio kreatinin/tinggi badan.<sup>(9,10)</sup>

Filler dkk (1999) melakukan penelitian terhadap 381 anak berumur 1,7-18 tahun dengan berbagai kelainan ginjal yang terdiri dari 216 anak dengan LFG normal (>90 ml/menit/1,73m<sup>2</sup>) dan 165 anak dengan LFG yang menurun (<90 ml/menit/1,73 m<sup>2</sup>). Pada penelitian ini terdapat korelasi positif antara klirens <sup>51</sup>Cr-EDTA dengan LFG yang dihitung menurut formula Schwartz. Selain itu terdapat juga korelasi positif antara klirens <sup>51</sup>Cr-EDTA dengan resiprokal sistatin C, resiprokal mikroglobulin β-2, resiprokal kreatinin, dan dengan rasio tinggi badan/kreatinin. Untuk mengevaluasi validitas diagnostik sistatin C, mikroglobulin β-2, kreatinin, dan rasio tinggi badan/kreatinin, dilakukan analisis *receiver operating characteristics*. Berdasarkan analisis ini terbukti bahwa nilai diagnostik sistatin C tidak berbeda bermakna dengan mikroglobulin β-2 dan LFG menurut formula Schwartz. Analisis ini menunjukkan bahwa sistatin C tidak lebih baik daripada mikroglobulin β-2, kreatinin, dan rasio tinggi badan/kreatinin dalam menilai LFG pada pasien normal maupun dengan fungsi ginjal yang menurun.

**Tabel 1. Sensitivitas, spesifisitas, dan efisiensi diagnostik sistatin C, mikroglobulin β-2, dan formula Schwartz untuk menilai LFG<sup>(14)</sup>**

Parameter	Titik potong	Sensitivitas	Spesifitas	Efisiensi
Sistatin C	1,38 mg/l	0,67	0,95	0,86
Mikroglobulin beta-2	2,27 mg/l	0,59	0,94	0,83
Formula Schwartz	90 ml/mmt/1,73 m <sup>2</sup>	0,84	0,91	0,89

Jika digunakan batas atas nilai normal kadar sistatin C adalah 1,38 mg/l, maka untuk menilai LFG didapatkan sensitivitas, spesifitas, dan efisiensi diagnostik sistatin C secara berturut-turut 67%, 95% dan 86%. Untuk mikroglobulin β-2 dengan batas atas nilai normal 2,27 mg/l, didapatkan sensitivitas, spesifisitas, dan efisiensi diagnostik secara berturut-turut 59%, 94%, dan 83%.<sup>(14)</sup>

Ylinen dkk (1999) membandingkan sistatin C dan kreatinin untuk menilai fungsi ginjal pada anak dengan mengguna-

kan LFG berdasarkan  $^{51}\text{Cr-EDTA}$  sebagai baku emas. Penelitian dilakukan terhadap 52 anak dengan kelainan ginjal berumur 2-16 tahun. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kadar kreatinin dan sistatin C serum berbanding terbalik dengan LFG dan terdapat korelasi linier yang kuat antara resiprok kalar kreatinin dan resiprok sistatin C dengan LFG, tetapi korelasi ini lebih kuat pada hubungan antara resiprok kalar sistatin C dengan LFG. Akurasi diagnostik sistatin C lebih baik daripada kreatinin untuk menilai LFG dan sensitivitas maupun spesifisitas sistatin C lebih baik dibandingkan kreatinin. Pada penelitian ini didapatkan nilai sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif (NPP), nilai prediksi negatif (NPN), dan efisiensi diagnostik antara sistatin C dan kreatinin terhadap penurunan LFG dengan menggunakan titik potong yang berbeda (**tabel 2**).

**Tabel 2. Efisiensi diagnostik sistatin C dan kreatinin terhadap penurunan LFG pada titik potong yang berbeda<sup>(3)</sup>**

	Titik potong %	Sensitivitas %	Spesifitas %	NPP %	NPN %	Efisiensi %
Sistatin C (mg/l)	1,31 1,55	100 63	97 100	95 100	100 83	98 87
Kreatinin (umol/l)	91 114 56	74 53 100	97 100 55	93 100 56	86 79 100	88 83 71

Untuk menilai penurunan LFG, nilai sensitivitas, spesifisitas, dan efisiensi diagnostik sistatin C yang paling baik (98%) didapatkan jika digunakan titik potong batas atas kadar sistatin C 1,31 mg/l, sedangkan jika dipakai titik potong batas atas kadar sistatin C yang lebih tinggi yaitu 1,58 mg/l; maka didapatkan sensitivitas dan efisiensi diagnostik yang lebih rendah. Nilai sensitivitas, spesifisitas, dan efisiensi diagnostik sistatin C ini lebih baik dibandingkan dengan kreatinin. Efisiensi diagnostik yang paling baik (88%) untuk kreatinin didapatkan jika digunakan titik potong batas atas kadar kreatinin 91 umol/l tetapi dengan sensitivitas 74% dan spesifisitas 97%. Jika titik potong batas atas kreatinin dinaikkan menjadi 114 umol/l, maka didapatkan efisiensi diagnostik 83%, sensitivitas 53%, dan spesifisitas 100% sedangkan jika titik potong batas atas kreatinin diturunkan menjadi 56 umol/l, maka didapatkan efisiensi diagnostik 71%, sensitivitas 100%, dan spesifisitas 55%.<sup>(3)</sup>

## KESIMPULAN

Sistatin C serum merupakan parameter diagnostik yang lebih daripada kreatinin serum untuk menilai fungsi ginjal pada anak. Metode turbidimetri merupakan pemeriksaan yang relatif mudah dan praktis untuk memeriksa sistatin C serum. Tampaknya, pemeriksaan sistatin C merupakan pemeriksaan yang sangat bermanfaat dan sederhana untuk identifikasi penurunan LFG pada anak (sensitivitas tinggi) dan menyingkirkan anak dengan LFG normal (spesifisitas tinggi).

## KEPUSTAKAAN

- Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr. Clin North Am* 1986; 34: 571-90.
- Perrone RD, Medias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insight into old concepts. *Clin Chem* 1992; 38: 1933-53.
- Ylinen EA, Ala-Houhala M, Harmoinen APT, Knip M. Cystatin C as a marker for glomerular filtration rate in pediatric patients. *Pediatr Nephrol*. 1999; 13: 506-9.
- Nilsson-Ehle P, Grubb A. New markers for determination of GFR: iohexol clearance and cystatin C serum concentration. *Kidney Int* 1994; 46 (Suppl 47): S17-9.
- Pergande M, Jung K. Sandwich enzyme immunoassay of cystatin C in serum with commercially available antibodies. *Clin Chem* 1993; 39: 1885-90.
- Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, Andersen B, Nilsson-Ehle P, Lindstrom V, Grubb A. 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: 1921-6.
- Newmann DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb A, Price CP. Serum cystatin C: A replacement for creatinine as a biochemical marker of GFR. *Kidney Int* 1994; 46: Suppl 47: S20-1.
- Jung K, Jung M. Cystatin C. A promising marker of glomerular filtration rate to replace creatinine. *Nephron* 1995; 70: 370-1.
- Bokenhamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Brodehl J. Reference values for cystatin C serum concentration in children. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 125-9.
- Bokenhamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J. Cystatin C - a new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height. *Pediatrics* 1998; 101: 875-81.
- Mole DR, Mason PD. Assessment of renal function. *Medicine* 1999; 99: 5-9.
- Nolte S, Mueller B, Pringskeim W. Serum  $\alpha$  1-microglobulin and  $\beta$  2-microglobulin for the estimation of fetal glomerular renal function. *Pediatr Nephrol*. 1991; 5: 573-7.
- Newmann DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb A, Price CP. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 1995; 47: 312-8.
- Filler G, Priem F, Vollmer I, Gellermann J, Jung K. Diagnostic sensitivity of serum cystatin for impaired glomerular filtration rate. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 501-5.
- Bataille R, Durie BGM, Grenier D, Grenier J. Serum  $\beta$ -2 microglobulin and survival duration in multiple myeloma: a simple marker for staging. *Br J Haematol* 1983; 55: 439-47.
- Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol* 1992; 38: S20-7/
- Bertelli L, Mussap M, Fanos V, Moggi G, Ruzanne N, Cataldi L, dkk. Assessment of serum cystatin C levels in healthy pregnant women and in their newborns respectively. *Pediatr Nephrol* 1997: C62.
- Iarux C, Bonzel KE, Bald M, Rubbrt-Lauterbach, Boehm W, Wingen AM. Cystatin C - A medium sized endogenous substrate for testing peritoneal permeability. *Pediatr Nephrol* 1997: C76.
- Norlund L, Fex G, Lanke J, Schenk H Von, Nilsson J-E, Leksell H, Grubb A. Reference intervals for the glomerular filtration rate and cell formation markers: serum cystatin and serum 2-microglobulin/cystatin C-ratio. *Scand J Clin Lab Invest* 1997; 57: 463-70.
- Helin I, Axenram M, Grubb A. Serum cystatin C as a determination of glomerular filtration rate in children. *Clin Nephrol* 1998; 49: 221-5.
- Cataldi L, Mussap M, Plebani M, Bertelli L, Pesce M, Fanos V. Serum cystatin C in the newborn : Reference values for a new index for the glomerular filtration rate (GFR). *Pediatr Nephrol* 1996; 10: P27.