Dilek Gencil Kaya,
Perihan Ergin Özcan,
Achmet Ali, Günseli Orhun,
Evren Şentürk,
İbrahim Özkan Akıncı,
Nahit Çakar

Akut Böbrek Hasarının Erken Tanısında Sistatin C

Cystatine C in the Early Diagnosis of Acute Kidney Injury

Geliş Tarihi/Received: 10.12.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 25.12.2013
Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Journal of the Turkish Society of Intensive Care, published by Galenos Publishing.
ISSN: 1300-5804

Dilek Gencil Kaya, Perihan Ergin Özcan,
Ahmet Ali, Günseli Orhun, Evren Şentürk, İbrahim
Özkan Akıncı (✉), Nahit Çakar
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı,
İstanbul, Türkiye

E-posta: iozkana@gmail.com
Tel.: +90 212 414 20 00/31742

ÖZET Amaç: Uzayan Yoğun Bakım tedavisi nedeniyle trakeostomize edilen olgularda erken (<10 gün) ve geç (>10 gün) trakeostomi zamanlamasının yoğun bakım kalışı, enfeksiyon ve mortalite üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: 01 Haziran 2009 – 1 Mayıs 2010 tarihleri arasında İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi YBÜ’de, 24 saatten uzun süre yatan, 18 yaş üzeri, kronik böbrek yetersizliği olmayan, daha önceden böbrek nakli yapılmamış hastalarda Akut böbrek hasarı (ABH) gelişimi “Acute Kidney Injury (AKI)” sınıflaması ile takip edildi. Kan kreatinin, sistatin C ve 24 saatlik idrar çıkışı takipleri yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya dâhil edilen 48 hastanın %14’ünde ilk 24 saat içinde ABH gelişmiştir. Tüm hastaların %89,6’sında çeşitli düzeylerde ABH gelişirken, YBÜ’den çıkışta hastaların sadece %4,1’inde Evre III ABH mevcuttu. Serum kreatinin ile sistatin C düzeyleri arasında pozitif korelasyon bulunmasına rağmen erken tanı konusunda bir fark gözlenmedi.

Sonuç: ABH, YBÜ’ye alınan hastaların büyük bir kısmında hemen geliştiği için sistatin C’den hasarı erken tespit öngörüsünde yeterli bilgi edinilemedi. AKI evresi yükseldikçe serum sistatin C düzeylerinin de artmasından dolayı YBÜ’de ABH’nin izleminde serum sistatin C düzeyinin takibi oldukça değerli olabilir. Ancak bu konuyla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Akut böbrek hasarı, renal biyomaker, yoğun bakım

SUMMARY Objective: To evaluate development of acute kidney injury (AKI) in intensive care unit (ICU) patients and serum cystatine C levels in the early prediction of AKI.

Material and Method: This study was performed in ICU clinic of İstanbul University Faculty of Medicine, between June 2009 and May 2010. Patients, who stayed in ICU more than 24 hours and do not have histories of chronic renal failure and renal transplantation and who were older than 18 years were followed up due to development of AKI by AKI classification. Blood creatinine levels, cystatine C levels and 24 hours urine output values were followed-up.

Results: In 48 patients included in the study, 14% developed AKI within first 24 hours. AKI was present in various degrees in 89.6% of all patients, while Stage III AKI was present in 4.1% of the patients after ICU stay. Positive correlation was present between serum creatinine and cystatine C levels; however there was no difference in terms of early diagnosis.

Conclusion: Since AKI was developed very early in patients admitted to ICU, adequate information could not be obtained for cystatine C in the early prediction of the injury. Since serum cystatine C levels increase with the increase of level of AKI, follow-up of serum cystatine C levels may be quite valuable in the follow-up of AKI patients in ICU. However larger numbers of studies are required on this subject.

Key Words: Acute kidney injury, renal biomarker, intensive care unit

Giriş

Akut böbrek hasarı (ABH), yoğun bakım hastalarında sık karşılaşılan mortalite ve morbiditeyi arttırarak klinik seyri olumsuz yönde etkileyen bir tablodur. Erken teşhis ve altta yatan sorunun ortadan kaldırılması ile tedavi edilebilir veya önlenabilir olması nedeniyle yoğun bakım çalışanlarının ilgi odağındadır.

ABH, tedavisinde her zaman olumlu sonuçlara ulaşamadığımız, hem hasta hem de YBÜ çalışanları için çok zahmetli bir klinik tablodur. Bu tablo çoğu zaman hızlı ve sinsi bir şekilde seyreder. Ancak bu süreç aynı zamanda önlenabilir olma özelliğini de taşır (1). Bugün AKI sınıflaması sayesinde böbrek hasarını tanımlayabiliyor ve sınıflandırabiliyor olmak büyük önem taşımaktadır (2,3). Ancak ABH tanısını hızla koyabilmek, hatta daha ABH gelişmeden saatler, günler öncesinden öngörebilmek daha da önemlidir.

Serum ve idrar biyomarkerları şimdiye kadar geniş popülasyonlarda iyi sonuçlar göstermişlerdir. Ancak miyokard infarktüsünde olduğu gibi, biyomarker panel kombinasyonlarının yaratılmasına ve onaylanmasına ihtiyaç duyulmaktadır. ABH'nin erken tanısında (serum sistatin C ve idrar NGAL), yerleşmiş ABH hastalarının teşhisinde (serum sistatin C, idrar IL-18 ve KIM-1), diyaliz ve mortalite için ihtiyaç duyulan risk derecelendirilmesinde (idrar KIM-1, NAG ve IL-18) gibi biyomarker serileri beklenmektedir. Eğer bu paneller onaylanırsa ve güçlü sonuçlar gösterilirse, ABH'nin sonuçlarını iyileştirme ve tedavisi için yapılacak klinik çalışmalarda araştırmacılara rehberlik edecektir.

Bu çalışmada, ABH tanısı için yeni bir marker olarak gösterilen serum sistatin C düzeylerinin YBÜ hastalarında ABH gelişimini ve erken dönemde tanısındaki yerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Klinik çalışma, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Ana Bilim Dalı YBÜ'de 01 Haziran-2009 ile 31 Mayıs 2010 tarihleri arasında ileriye dönük, gözlemsel olarak yapıldı. Çalışmada, yoğun bakım hastalarında ABH gelişiminin klinik skorlama sistemleri ve biyokimyasal testler ile tanısı ve takip edilmesi planlandı. Çalışma grubunu, 24 saatten uzun süre YBÜ'de yatan, 18 yaş üzeri, kronik böbrek yetmezliği olmayan, daha önceden böbrek nakli yapılmamış hastalar oluşturmaktadır. Birden fazla kez YBÜ'ye yatan hastaların ilk girişteki verileri alındı. YBÜ'den çıktıktan sonraki ilk 72 saat içinde tekrar yoğun bakıma yatırılan hastaların ise takibine devam edilmiştir. Takip süresi 30 gün ile sınırlandırıldı.

Çalışmaya alınan hastaların, cerrahi veya medikal hangi problem nedeniyle YBÜ'ye alındığı, demografik özellikleri, varsa mevcut ek hastalığı, yapay solunum süreleri, sağkalım

sonuçları, YBÜ'de kalış süreleri, "Acute Physiologic Chronic Health Evaluation (APACHE) II" ve "Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)" skorları kaydedildi.

Hastalarda böbrek hasarı gelişimi ve derecesini belirlemek amacıyla AKI sınıflaması kullanıldı. Her gün 24 saatlik toplam idrar miktarı ölçülerek, sabah serum sistatin C ve kreatinin düzeyleri için kan alındı. Serum sistatin C düzeyleri "Particle-Enhanced Immunonefelometry" ile BN ProSpec plazma protein analizöründe Altay Reaktif N-Lateks Sistatin C kiti (Dade-Behring, Almanya) kullanılarak (referans aralığı: 0,50-0,96 mg/L) çalışıldı. Elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, ABD) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (Ortalama, standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında, normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Grup içi serum kreatinin ve sistatin C değerlendirilmesinde Friedman test, ikili grup içi karşılaştırmalarda ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi ve Fisher's Exact ki-kare testi, parametreler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman's korelasyon analizi kullanıldı. Sistatin C "cut off" noktasını saptamada tanı tarama testleri ve ROC analizi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya, 48 hasta dâhil edildi ve toplam 25 (%52) hastada çeşitli ek hastalık [19 hasta hipertansiyon (HT), 16 hasta diabetes mellitus (DM), 12 hasta iskemik kalp hastalığı (IKH)] saptandı. İlk 24 saatlik izlem süresi içerisinde yedi hastada ABH (Evre I: 3, Evre II: 3, Evre III: 1) gelişti. Takip süreci içerisinde ilk 24 saat sonrasında ise 36 (Evre I: 20, Evre II: 8, Evre III: 8) hastada ABH geliştiği görüldü. Yoğun bakım tedavisi sonrasında sadece 11 hastada ABY (Evre I:6, Evre II:3, Evre III: 2) saptandı. Akut böbrek yetmezliği gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik ve tanımlayıcı özellikleri, Tablo 1'de belirtildi. Bu iki grubun mekanik ventilasyon uygulanan günleri, YBÜ'de kalış süreleri, mortalite oranları arasındaki ve sistatin C düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 1).

ABH gelişen 43 hastanın 40 (%93)'ünde sistatin C düzeyleri yüksek bulundu ve ABH evrelerine göre serum sistatin C düzeyleri Tablo 2'de verildi. Serum sistatin C düzeyi ile ABH gelişmesi ($r = 0,688$, $p = 0,001$) ve serum kreatinin değeri ($r = 0,566$, $p = 0,001$) arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Akut böbrek yetmezliği gelişmesi için %82 duyarlılık ve %100 özgüllük ile riskli serum sistatin C düzeyi 1,21 mg/L bulundu (Şekil 1).

İlk 24 saat içerisinde ABH gelişen yedi hastanın birinci, ikinci ve 13. günlerde ölçülen sistatin C düzeyleri,

Tablo 1. Akut böbrek yetmezliği tanısı alan ve almayan hastaların demografik özellikleri

	ABH (+) (n=43)	ABH (-) (n=5)	p
Cinsiyet (K/E) ^a	20 (%46,55) / 23 (%53,6)	4 (%80) 1 (%20)	0,188
Yaş (yıl) ^b	57,36±16,42	36,50±14,36	0,005*
Yoğun bakım endikasyonu türü (C /M) ^a	16 (%37,3) / 27 (%62,7)	0 (%0) / 5 (%100)	0,159
Giris SOFA ^b	7,00±3,02	6,00±2,36	0,551
Giris APACHE II ^b	19,43±5,58	16,0±0,3	0,184
YBÜ'de kalış süresi (gün) ^b	12,33±9,06	5,33±1,9	0,045*
Mekanik ventilasyon süresi (gün) ^b	10,62±9,30	1,83±1,60	0,002*
Sistatin C yüksekliği ^a	40 (%93)	3 (%60)	0,005*
Yoğun bakım akibeti (yaşayan/eksitus) ^a	17 (%39,5) / 26 (%60,5)	5 (%100) / 0(%0)	0,006*

K: Kadın, E: Erkek, C: Cerrahi, M: Medikal.

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, APACHE II: Acute Physiologic Chronic Health Evaluation.

Veriler hasta sayısı ve yüzde ya da ortalama standart sapma olarak verilmiştir. Ki-kare testi ^(a) ve Mann-Whitney U testi ^(b) kullanılmıştır. *: p<0,05.

Tablo 2. Akut böbrek yetmezliği evrelerine göre serum sistatin C düzeyleri

Akut böbrek yetmezliği evresi	Sistatin C düzeyi (mg/L)
Evre 0	1,29±0,37
Evre 1	1,71±0,79
Evre 2	2,86±0,62
Evre 3	2,64±0,62

Veriler ortalama ve standart sapma olarak verilmiştir

Şekil 1. Sistatin C düzeyi için ROC eğrisi

ABH gelişmeyen gruba göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,05$). İlk 24 saat sonrasında ABH gelişen ve gelişmeyen hastaların serum sistatin C değerleri sırası

Şekil 2. Sistatin C ve vazopresör ajan kullanım süreleri arasındaki ilişki

ile $1,64\pm0,56$ mg/L , $0,79\pm0,27$ mg/L olarak bulundu ve ABH gelişen hastalarda sistatin C değeri anlamlı yüksek saptandı ($p<0,001$). Çalışmaya alınan hastalarda ABH gelişmeyen hasta grubunda mortaliteye rastlanmadı; fakat AKI sınıflamasına göre ABH saptanan hastalarda ölüm oranı %61,9 olarak bulundu. İlk 24 saat içerisinde ABH gelişen hastaların mortalite oranı %71,4, ilk 24 saat sonrasında ABH gelişen hastaların mortalite oranı ise %55,5 olarak saptandı. YBÜ'ye girişte ölçülen serum sistatin C düzeyi ile SOFA skoru arasında pozitif korelasyon bulundu ($r=0,307$, $p=0,034$). Ayrıca hemodinamik stabilizasyon için vazopresör kullanılan hastalarda, serum sistatin C düzeyinin vazopresör kullanım süresi ile pozitif korelasyon gösterdiği saptandı (Şekil 2).

Tartışma

Hastaların %14,6'sında, YBÜ'ye alındıktan sonraki ilk 24 saat içinde ABH gelişti ve bu hastaların tamamında serum sistatin C düzeyi yüksek bulundu. Yapay solunum ve YBÜ'de kalış süresinin ABH gelişen hastalarda daha uzun seyrettiği izlendi. ABH gelişmeden önceki serum sistatin C ve serum kreatinin değişimlerini ABH gelişimine kadar incelediğimizde, serum kreatininin yüksek olduğu gün serum sistatin C'nin de mutlaka yüksek olduğu görüldü.

Sistatin C için rölatif riskin en büyük olduğu nokta 1,21 mg/dL olarak saptanmıştır. Bu noktada duyarlılık %82,86; özgüllük %100, pozitif kestirim değeri %100 ve negatif kestirim değeri %50, ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) %93,3 olarak bulundu.

Servise gelişte ABH (+) olan hastalar AKI sınıflamasına göre %6,3 Evre I, %6,3 Evre II ve %2,1 Evre III grubunda yer almışlardı. İlk 24 saatte ABH gelişen tüm hastalarda, cinsiyet açısından kadın oranının daha fazla, yatış nedenleri arasında cerrahi patolojinin daha sık ve yaş ortalamasının daha yüksek olduğu izlendi. İlk 24 saatte ABH gelişen hastalarda ek hastalık mevcudiyeti ve özellikle İKH sık iken, sonradan gelişen hastalarda HT ön plana çıktı. ABH gelişen hastalarda muhtemelen böbreğin kontrol edemediği bozulmuş sıvı dengesi (sıvı yükünün daha fazla olması) nedeniyle mekanik ventilasyon süresi ve buna bağlı olarak YBÜ'de kalış süresinin daha yüksek olduğu gözlemlendi. Ostermann ve ark. 22,203 erişkin YBÜ hastası ile yaptıkları çalışmada, hastaların %35,4'ünün AKI sınıflamasına girdiğini ve bunların %19,1'inin AKI I, %3,8'inin AKI II, %13,5'inin AKI III gruplarına dâhil olduğunu gösterdiler. Ayrıca bizim çalışmamızdaki gibi, hastanede kalış ve mekanik ventilasyon süresinin ABH gelişenlerde daha yüksek olduğunu gösterdiler (4).

ABH gelişen ve gelişmeyen olguların serum sistatin C düzeylerini karşılaştırdığımızda, ABH gelişenlerde sistatin C düzeylerinin daha yüksek olduğu tespit edildi. Wasen ve ark. da 1246 hasta ile yaptıkları çalışmada, bizim çalışmamızdaki gibi, sistatin C ile kreatinin düzeylerindeki yükselmenin ABH gelişimiyle anlamlı derecede ilişkili olduğunu gösterdiler (5). Nejat ve ark. da 444 YBÜ hastasında yaptıkları çalışmada, ABH (+) olgularda plazma sistatin C düzeyinin daha yüksek olduğunu gösterdiler (6). ABH evresi yükseldikçe serum sistatin C düzeylerinin de arttığını gözlemledik. Bugüne kadar bu konu ile yapılmış herhangi bir çalışmaya rastlamadık.

Mortalite açısından ABH(+) olan ve olmayan hasta gruplarını karşılaştırdığımızda, ABH(+) olgularda mortalitenin anlamlı derecede yüksek olduğunu ve ABH evresi yükseldikçe mortalitenin de arttığını gözlemledik.

Ostermann ve ark. da ABH olmayan hastalarda mortalite oranı daha düşük (%10,7) iken, AKI'yi Evre I'de %20,1, Evre II'de %25,9 ve Evre III'te %49,6 bularak ABH evresi ile mortalitenin arttığını gösterdiler (4). Benzer şekilde Joannidis

ve ark. 303 hasta ile, Barrentes ve ark., 471 hasta ile yaptıkları çalışmalarda, AKI sınıflamasının YBÜ'de kalış süresi ve mortalite için belirleyici olduğunu gösterdiler (7,8).

Mortalite açısından sistatin C yüksekliği (+) olan hastalar ile olmayanları karşılaştırdığımızda ise hasta sayımızın azlığı nedeniyle anlamlı bir sonuç elde edemedik. Max Bell ve ark. ise 845 YBÜ hastası ile yaptıkları çalışmada, serum sistatin C'nin mortalite ile korele olduğunu tespit ettiler (9) Nejat ve ark. da 444 YBÜ hastasında bizim çalışmamızda olduğu gibi, serum sistatin C ile mortalite arasında korelasyon göremediler (6).

Sistatin C'nin ABH'yi kreatininine göre ne kadar önce öngördüğünü incelediğimizde ise, hastaların çoğunda ABH erken dönemde geliştiğinden (hastaların YBÜ öncesi dönemde sistatin C değerlerine bakılmadığından), bu anlamda sistatin C'nin ABH'yi ne kadar önce öngördüğünü değerlendirme fırsatını bulamadık. Rosenthal ve ark., 85 hasta ile yaptıkları çalışmada, serum sistatin C düzeyindeki %50 artışın ABH'yi serum kreatininine göre $1,5 \pm 0,6$ gün erken öngördüğünü gösterdiler. Ancak bizim çalışmamızdan farklı olarak onlar, ABH'yi RIFLE kriterleri ile sınıflandırdılar (10).

Cerrahi nedenler ile YBÜ'ye yatırılan ve çalışma kriterlerine uyan 16 hastanın tümünde ABH (+) ve serum sistatin C düzeyi yüksek bulundu. Serum sistatin C düzeyleri komplike olmuş cerrahi hastalarında ABH'yi erken tanımda uyarıcı olabilir. Ancak bu konu ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızdaki verilerle serum sistatin C için "cut off" değerini 1,21 mg/L, AUC'yi %93,3 olarak saptadık. Artunç ve ark. da 127 hasta ile yaptıkları çalışmada, renal disfonksiyon için serum sistatin C "cut off" değerini 1,3 mg/L olarak buldular (11). Villa ve ark. da 50 YBÜ hastasında yaptıkları çalışmada, serum sistatin C'nin kreatinine göre glomerüler filtrasyon hızı ile daha iyi korelasyon gösterdiğini söylediler ve serum sistatin C için AUC'yi %95 olarak buldular (12).

Çalışmamızın sonuçları göstermiştir ki AKI kriterleri kullanılarak yapılan değerlendirmede, hastaların %14,6'sında YBÜ'ye alındıktan sonraki ilk 24 saat içinde ABH gelişmiştir. ABH gelişen hastaların %95,2'sinde, ABH ilk 24 saatte gelişenlerin ise tamamında serum sistatin C yüksekliği saptanmıştır. Ancak YBÜ'ye alınan hastalarımızın büyük bir kısmında ABH hemen geliştiği için sistatin C'nin hasarı erken tespit öngörüsü için yeterli bilgi edilemedi. Risk grubundaki hastalarda YBÜ'ye yatırılmadan önce bulundukları kliniklerde sistatin C takibine başlamanın yararını incelemek daha doğru olacaktır.

ABH evresi yükseldikçe serum sistatin C düzeylerinin de yükselmesi, ABH'nin izleminde serum sistatin C düzeyinin takibini oldukça değerli kılmaktadır. Ancak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sistatin C ve diğer proteinlerle başarılı sonuçlar alındıkça bu belirteçlerin de AKI sınıflamasına dâhil edilebileceğine inanmaktayız. Yeni terminoloji, yeni biyolojik göstergeler ve birlikte birçok branşın yer aldığı çalışmalar geleceğimizi aydınlatacaktır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

- Galley HF. Can acute renal failure be prevented? *J R Coll Surg Edinb* 2000;45(1):44-50.
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8(4):R204-12.
- Correlation between the AKI classification and outcome. Marlies Ostermann¹, Rene Chang and The Riyadh ICU Program Users Group. *Departments of Critical... Critical Care* 2008, 12:R144.
- Ostermann M, Chang R; Riyadh ICU Program Users Group. Correlation between the AKI classification and outcome. *Crit Care* 2008;12(6):R144.
- Wasén E, Isoaho R, Mattila K, Vahlberg T, Kivelä SL, Irjala K. Irjala Estimation of glomerular filtration rate in the elderly: a comparison of creatinine-based formulae with serum Cystatin C. *J Intern Med* 2004;256(1):70-8.
- Nejat M, Pickering JW, Walker RJ, Westhuyzen J, Shaw GM, Frampton CM, et al. Urinary Cystatin C is diagnostic of acute kidney injury and sepsis, and predicts mortality in the intensive care unit. *Crit Care* 2010;14(3):R85.
- Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, Schusterschitz N, Moreno R, Druml W, et al. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med* 2009;35(10):1692-702.
- Barrantes F, Tian J, Vazquez R, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Acute kidney injury criteria predict outcomes of critically ill patients. *Crit Care Med* 2008;36(5):1397-403.
- Bell M, Granath F, Mårtensson J, Löfberg E, Ekblom A, Martling CR and of KING (Karolinska Intensive care Nephrology Group). Cystatin C is correlated with mortality in patients with and without acute kidney injury. *Nephrol. Dial. Transplant.* (2009) 24 (10): 3096-3102.
- Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, Goring F, Pietruck F, Janssen O, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004;66(3):1115-22. 9 ve 10.
- Artunc FH, Fischer IU, Risler T, Erley CM. Improved estimation of GFR by serum cystatin C in patients undergoing cardiac catheterization. *Int J Cardiol* 2005;102(2):173-8.
- Villa P, Jiménez M, Soriano MC, Manzanares J, Casasnovas P. Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients. *Crit Care* 2005;9(2):R139-43.