

Akut Lösemili Hastalarda Serum Sistatin C ve Prognostik Önemi

Serum Cystatin C in Patients with Acute Leukemia and its Prognostic Importance

Güldane CENGİZ SEVAL¹, Tuba CANDAR², Meltem AYLI³, Çağlar COŞARDERELİOĞLU⁴, Selda DEMİRTAŞ², Gülsüm ÖZET⁵, Simten DAĞDAŞ⁵, Murat ALBAYRAK⁶, Harika OKUTAN⁶

¹ Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴ Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁵ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

⁶ Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Kanser hastalarında yüksek sistatin C düzeylerinin kötü prognozla ilişkisini gösteren çalışmalar vardır. Biz de bu çalışmamızda; akut lösemi hastalarında, serum sistatin C düzeylerinin ne yönde etkilendiğini, serum sistatin C düzeylerinin tümör yükü, hastalık aktivitesi ve prognoz ile ilişkisini öngörmede kullanılabilecek bir belirteç olup olamayacağını ortaya koymayı amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: Bu çok merkezli ve prospektif çalışmaya; Şubat 2012-Ocak 2013 tarihleri arasında tanı konulan de novo 4 akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve 20 akut miyeloblastik lösemi (AML) hastası dahil edildi. Bu hastalardan tanı anında alınan kan örneklerinden sistatin C düzeyleri çalışıldı.

Bulgular: Bu çalışmaya yaşları 19 ila 85 arasında değişen (ortanca yaş, 48 yıl) toplam 24 hasta dahil edildi. Kontrol grubu olarak da sağlıklı, tam kan sayımı ve rutin biyokimyasal verileri normal olan 24 birey kullanıldı. Hastaların 18 (%75)'i erkek, 6 (%25)'si kadın idi. Bu hastaların %84'ünde (n= 20) AML tanısı mevcuttu. Sistatin C değerleri hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (1.29 ± 0.45 mg/L vs. 0.93 ± 0.10 mg/L; $p= 0.001$). Yüksek sitogenetik riskli hastaların bazal sistatin C düzeyleri; standart riskli hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel fark gözlenmedi (1.41 ± 0.57 mg/L vs. 1.20 ± 0.34 , $p= 0.653$).

Sonuç: Bu çalışma ile akut lösemi tanılı hastalarda tanı anında serum sistatin C düzeylerinin renal fonksiyonlardan bağımsız olarak tümör yükü ile paralel olarak arttığı ilk kez ortaya konulmuştur. Serum sistatin C düzeyleri tedavi yanıtı ve hastalık prognozunu gösteren sitogenetik verilerle birlikte kullanılabilecek bir parametre olabilir. Ancak daha fazla hasta sayısı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Lösemi; Sistatin C; Kreatinin; Kreatinin klerensi

ABSTRACT

Objective: Serum cystatin C may be over-expressed in some tumour cells and its high serum levels are associated with the poor outcome of disease. The aim of this study was to evaluate the serum levels of cystatin-C in acute leukemia patients, explore possible correlations with prognosis.

Patients and Methods: Serum samples of patients with newly diagnosis of acute leukemia have been collected at the time of diagnosis from February 2012 until January 2013.

Yazışma Adresi

Uzm. Dr. Güldane CENGİZ SEVAL

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Hematoloji Bilim Dalı, Ankara- Türkiye

Geliş: 20.12.2016 - Kabul: 24.01.2017

E-posta: guldanecengiz@gmail.com

Results: A total of 24 patients with acute leukemia (median age 48 years; range 19-85 years; 6 women, 18 men) were enrolled the study. The control group consisted of 24 healthy adults with similar age and gender. 84% of patients (n= 20) were diagnosed with AML. Serum cystatin C was increased in acute leukemia patients compared to healthy controls [mean: 1.29 ± 0.45 mg/L vs. 0.93 ± 0.10 mg/L, $p= 0.001$]. Patients who had high cytogenetic risk (n=10) had similar values of cystatin C (mean= 1.41 ± 0.57 mg/L) compared to patients with standard cytogenetic risk (mean= 1.20 ± 0.34 ; $p= 0.653$).

Conclusion: The level of serum cystatin C is not only a sensitive marker of renal function, but also reflects tumor burden and may deliver prognostic information in acute leukemia. Further prospective studies have to clarify the role of serum cystatin C as a new prognostic marker.

Key Words: Leukemia; Cystatin C; Creatinine; Creatinine clearance

GİRİŞ

Sistatin C; 122 aminoasitli, 13 kDa ağırlığında nonglikolize polipeptidli bir sistein proteinaz inhibitörüdür (1). 20. kromozom üzerinde lokalize olan bir "Housekeeping gen" ürünü olup tüm çekirdekli hücrelerde sabit bir hızda üretilir (1). Protein katabolizmasının kontrolünde, hormon sentezinin ve kemik resorpsiyonun düzenlenmesinde, inflamasyon, antijen sunumu ve T hücre bağımlı immün yanıt regülasyonunda rol almaktadır (2,3).

Sistatin C'nin belirgin bir diurnal ritmi yoktur. Bütün çekirdekli hücrelerden sabit üretim hızı, renal glomerüllerden serbestçe süzülmesi ve hemen hemen tümünün proksimal tübüllerden geri emilmesi ve kreatininden farklı olarak vücut kas kitlesinden etkilenmemesi nedeniyle glomerüler filtrasyon hızı (GFR)'nin değerlendirilmesi için daha duyarlı bir parametre olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (4).

Sistatin C'nin kanser dahil birçok hastalığın proteolitik sistem değişikliği ile ilişkili olduğu ve birçok malignitede de yüksek sistatin C düzeylerinin zararlı tümör ilişkili proteolitik aktiviteyi artırdığı ileri sürülmüştür (5). Kolorektal, akciğer, melanoma karsinomları, multipl miyeloma (MM) ve Hodgkin dışı lenfoma tanısı olan hastalarda, yüksek serum sistatin C seviyelerinin kötü prognozla ilişkisini gösteren çalışmalar vardır (6,7).

Sistatin C'nin hepatosellüler kanser olgularında serum seviyesinin yükseldiği ve bir tümör belirteci olarak kullanılabileceği, nozofarengeal karsinomlarda da tanısal ve prognostik değer taşıdığı ve kötü prognostik bir belirteç olduğu bildirilmektedir (8,9). Seksen iki renal fonksiyonları normal sınırlarda olan kanser tanılı hasta ile sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırmalı çalışmasında ise kanser grubunda sistatin C düzeylerinin yüksek bulunduğu, bu nedenle kanserli hastalarda renal fonksiyonları göstermede iyi bir belirteç olamayacağı sonucuna varılmıştır (10).

In vitro çalışmalarla da birçok tümör hücresinde sistatin C varlığı gösterilmiştir ve temel hücreden malign hücreye dönüşümün sistatinlerin ekspresyonundaki azalma ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. P-53 mutasyonu olan meme kanseri hücre dizilerinde sistatin C sunumunun azaldığı gösterilmiştir (11). Yine benzer bir çalışma özefagus karsinomu hücre dizilerinde yapılmış ve tümöral hücrelerde

azalmış sistatin C sunumunun gösterilmesinin yanı sıra bunun özefagus karsinom hücrelerinin invazyon kabiliyetini inhibe edebileceği yönünde bir sonuç bildirilmiştir (12).

Bu nedenle, sistatin C seviyelerinin malignite tanılı, normal renal fonksiyonları olan hastaların takibinde, kemoterapi yanıt değerlendirmede, hastalık sonuçlarını ve prognozu ön görmede kullanılabileceği yönünde görüşler vardır.

Literatürde akut lösemi ile sistatin C düzeyleri arasındaki ilişkiye dair veri sınırlıdır. Türkiye'den yapılmış bir çalışmada 19 akut lösemi hastasının pretransplant ve posttransplant sistatin C düzeyleri araştırılmıştır. Bu çalışmada nefrotoksik ilaç kullanımı ile sistatin C yüksekliğindeki paralellığe dikkat çekilmiştir (13).

Biz de bu çalışmamızda; akut lösemi hastalarında, serum sistatin C düzeylerinin ne yönde etkilendiğini, serum sistatin C düzeylerinin tümör yükü, hastalık aktivitesi ve prognoz ile ilişkisini öngörmede kullanılabilecek bir belirteç olup olamayacağını ortaya koymayı amaçladık.

HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Şubat 2012- Ocak 2013 tarihleri arasında Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı ve Ankara Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji kliniklerinde tanı konulan de novo akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve akut miyeloblastik lösemi (AML) hastaları dahil edildi. Hastane Etik Kurulu onayı ve hastaların yazılı onam formları alındı.

Serum kreatinin seviyeleri normal olan ve herhangi bir nefrotoksik ilaç kullanmayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bilinen böbrek hastalığı, otoimmün hastalığı, astımı ve tanı konulmuş lösemi dışında başka bir malignitesi olan hastalar çalışma grubuna alınmadı.

Hastalardan tedavi öncesinde 10 mL kan alındı. Oda sıcaklığında pıhtılaşan kan örnekleri 3000 rpm'de santrifüj edilerek serumlarına ayrıldı. Her hastanede ayrılan serumlar -20°C'de dondurulduktan sonra analiz için ve daha uzun süre saklanmak üzere uygun koşullarda Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne transfer edilerek -80°C'de saklandı. Serum sistatin C düzeyleri N-Latexcystatin-C kit kullanılarak BN-Pro-Spect (DadeBehring) otomatik analizör ile nefelometrik yöntemle kantitatif olarak ölçüldü.

Yaş'a göre serum üre, kreatinin ve kreatinin klerensi normal değerleri için Nicholsan ve Pesce'nin, plazma sistatin C değerlerinin yaş'a göre dağılımı için de Harmoinen ve arkadaşları tarafından bildirilen referanslar kullanıldı (14,15).

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde kişisel bilgisayarda SPSS software, release 21.0. (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanıldı. Değerlendirmelerde Student's t-testi, Mann-Whitney U testi, Paired t testi, Ki-kare testi ve Fisher-Exact testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri önemli istatistiksel fark olarak kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmaya yaşları 19 ila 85 arasında değişen (ortanca yaş, 48 yıl) toplam 24 hasta dahil edildi. Kontrol grubu olarak da sağlıklı, tam kan sayımı ve rutin biyokimyasal verileri normal olan 24 birey kullanıldı. Hastaların 18 (%75)'i erkek, 6 (%25)'i kadın idi. Bu hastaların %84 (n= 20)'ünde AML tanısı mevcuttu, bu olguların FAB sınıflamasına göre dağılımı Tablo 1'de görülmektedir. WHO sınıflamasına göre; ALL tanılı 4 hastanın 3'ü Pre-B-ALL, 1'i de T-ALL tanısına sahipti. Hastaların diğer demografik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. AML tanılı hastalar remisyon-indüksiyon tedavisini 7 gün süreyle sitarabin 100 mg/m²/gün devamlı infüzyon ve 3 gün süreyle de 60-90 mg/m²/gün daunorubisin veya 12 mg/m²/gün idarubisin olarak aldı. ALL tanılı hastalar ise takip edildiği merkezin deneyimine göre seçilmiş olan kemoterapi protokolü ile tedavi edildi.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

Hasta sayısı (n= 24)	
Yaş (ortanca yıl)	48 yıl (19-85 yıl)
Cinsiyet (erkek/kadın), n	18/6
Hastalık tanısı, n	
AML	20
AML-M2	10
AML-M3	1
AML-M4	7
AML-M5	1
ALL	4
Pre-B ALL	3
T-ALL	1
LDH (U/L)	568.9 ± 336.2*
Hemoglobin (g/dL)	9.5 ± 3.1*
Hematokrit (%)	30 ± 6.7*
Lökosit (10 ³ /μL)	31811.3 ± 3945.6*
Nötrofil (10 ³ /μL)	5006 ± 1565.9*
Trombosit (10 ³ /μL)	60875 ± 9467.4*
Kemik iliğinde blast oranı (ortanca %)	%80 (20-90)*

AML: Akut miyeloblastik lösemi, ALL: Lenfoblastik lösemi.

* Ortalama ± SD.

Tablo 2. Hastaların serum BUN, kreatinin, kreatinin klerensi ve sistatin C değerleri

Hasta Sayısı (n= 24)	
BUN (mg/dL)	40.3 ± 16.2*
Kreatinin (mg/dL)	0.8 ± 0.2*
Glomerüler filtrasyon hızı (mL/dakika/1.73 m ²)	162.3 ± 182.7*
Serum sistatin C (mg/dL)	1.29 ± 0.45*

* Ortalama ± SD.

Çalışmaya katılan hastaların serum BUN, sistatin C ve kreatinin klerensi değerleri Tablo 2'de görülmektedir. Sistatin C değerleri hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (1.29 ± 0.45 mg/L vs. 0.93 ± 0.10 mg/L; $p = 0.001$). Serum sistatin C düzeyleri ile cinsiyet, yaş ve hastalık tanısı arasında ilişki saptanmadı.

Tanı anında kemik iliğinde > %50 (n= 18) ve %20-50 (n= 6) arası blast infiltrasyonu izlenen hastalar arasında sistatin C düzeylerinin benzer olduğu görüldü (1.42 ± 0.29 vs. 1.25 ± 0.50, $p = 0.440$). Ayrıca yüksek riskli sitogenetik özelliği sahip hasta grubunda (n= 10) sistatin C düzeyleri, standart riskli sitogenetik özelliğe sahip hasta grubu (n= 14) ile benzer bulunmuştur (1.41 ± 0.57 mg/L vs. 1.20 ± 0.34, $p = 0.653$). Birinci indüksiyon kemoterapisi sonrası yapılan kemik iliği biyopsisi ile değerlendirmede, remisyon elde edildiği saptanan 16 hastada (%67), tedavi öncesi sistatin C düzeylerinin refrakter grup ile benzer olduğu görüldü (1.22 ± 0.39 vs. 1.43 ± 0.56, $p = 0.293$).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışma ile serum sistatin C düzeylerinin renal fonksiyonları normal olan, akut lösemi tanılı hastalarda, hastalıkla ilişkili olarak yükselen, hastalık aktivitesi ve kötü prognostik sitogenetik verilerle paralel bir belirteç olabileceği ilk kez gösterilmiştir.

Serum sistatin C düzeyi, GFR'nin endojen sensitif bir belirteçidir. Yüksek serum değerlerinin artmış serum kreatinin ve azalmış GFR düzeyleri ile korelasyon gösterdiği birçok çalışmada gösterilmiştir (16). Bütün bu olasılıkları gözde alarak biz çalışmamıza serum kreatinin değerleri normal sınırlar içinde ve GFR > 100 mL/dakika/1.73 m² olan ve nefrotoksik ilaç kullanmayan hastaları dahil ettik. Böylece tümör yükü ile serum sistatin C düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyebilmemiz mümkün oldu.

2012 yılında Nückel ve arkadaşları; yüksek doz melfalan ve ardından olog periferik kök hücre nakli ile tedavi edilen, 68 yeni tanı MM hastasının tedavi öncesi sistatin C düzeylerini araştırmışlardır (7). Ortanca serum sistatin C düzeylerini, 66 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu gözlenmiştir (1.07 mg/L vs. 0.74 mg/L, $p = 0.002$) (7). Bizim çalışmamızda da 24 akut lösemi hastasının tanı anındaki serum sistatin C düzeyleri 1.29 ± 0.45 mg/L ve 24 sağlıklı kontrol grubunda ise 0.93 ± 0.10 mg/L olarak bulundu ($p = 0.001$).

2001 yılında Finney ve arkadaşları tarafından 60 MM hastasının dahil edildiği bir çalışmada; malignite ve hastalık yükü ile serum sistatin C düzeyleri arasında ilişki gösterilememiştir (17). Ancak daha sonra Terpos ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; ileri evre MM hastalarında ilk kez serum sistatin C düzeylerinin yüksek ve sağkalımı etkileyen bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (18). Bizim çalışmamızda da akut lösemi hastaları sitogenetik özelliklerine göre gruplandırıldı. Fakat yüksek sitogenetik riskli hastaların bazal sistatin C düzeyleri ile standart riskli hasta grubunun bazal değerleri arasında istatistiksel fark gözlenmemiştir (1.41 ± 0.57 mg/L vs. 1.20 ± 0.34 , $p=0.653$). Ayrıca bir diğer kötü prognoz belirteci olarak, birinci indüksiyon tedavisi sonrası primer refrakter hastalığı bulunanların tanı anındaki serum sistatin C düzeylerinin de her iki grupta benzer olduğu görülmüştür (1.43 ± 0.56 vs. 1.22 ± 0.39 , $p=0.293$). Yapılan çalışmalarda; tanı anındaki sistatin C yüksekliği; NHL tanılı hastalarda kötü prognoz ile ilişkilendirilmişken MM tanılı hastalar için sonuçlar değişkenlik göstermektedir (6). Biz de çalışmamızda sistatin C'nin akut lösemi hastalarında prognostik önemini gösteremedik. Ancak bu, hasta gruplarımızdaki sayıların az olması ve takip sistatin C düzeylerimizin olmaması ile açıklanabilir.

2013 yılında yayınlanan bir araştırmada; non-Hodgkin lenfoma tanılı hastaların izleminde sistatin C takibi yapılabileceği ve serum sistatin C düzeyinde yükselmenin nüks belirteci olabileceği gösterilmiştir (6). Alt grup değerlendirilmesinde ise agresif nodal lenfoması olan hastalarda sistatin C düzeylerinin İPİ skoru, beta-2 mikroglobulin ve hastalık evresi ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur (6). Bizim çalışmamızda tanı anındaki sistatin C düzeylerinin sitogenetik prognostik belirteçlerle ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlılığının gösterilememesi gruplardaki hasta sayısının düşük olması ile ilişkilendirilebilir.

Sonuç olarak; bu çalışma ile akut lösemi tanılı hastalarda tanı anında serum sistatin C düzeylerinin renal fonksiyonlardan bağımsız olarak tümör yükü ile paralel olarak arttığı ilk kez ortaya konulmuştur. Serum sistatin C düzeyleri tedavi yanıtı ve hastalık prognozunu gösteren sitogenetik verilerle birlikte kullanılabilir bir parametre olabileceği düşünülebilir. Ancak daha fazla hasta sayısı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

YAZAR KATKISI

Literatür taranması: GCS, TC, MA, SD; Verilerin toplanması: Bütün yazarlar; İstatistiğinin yapılması: GCS; Makale nin yazılması: GCS, MA

KAYNAKLAR

1. Abrahamson M, Barrett AJ, Salvesen G, Grubb A. Isolation of six cysteine proteinase inhibitors from human urine. Their physicochemical and enzyme kinetic properties and concentrations in biological fluids. *J Biol Chem* 1986;261:11282-9.
2. Henskens YMC, Veerman ECL, Amerongen AVN. Cystatins in health disease. *Biol Chem Hoppe Seyler* 1996;377:71-86.
3. Pierre P, Mellman I. Developmental regulation of invariant chain proteolysis controls MHC class II tracking in mouse dendritic cells. *Cell* 1998;93:1135-45.
4. Simonsen O, Grubb A, Thyssell H. The blood serum concentration of cystatin C (γ -trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest* 1985;45:97-101.
5. Kos J, Krasovec M, Cimerman N, Nielsen HJ, Christensen IJ, Brünner N. Cysteine proteinase inhibitors stefin A, stefin B, and cystatin C in sera from patients with colorectal cancer: relation to prognosis. *Clin Cancer Res* 2000;6:505-11.
6. Softic A, Begic L, Halilbasic A, Vizin T, Kos J. The predictive value of cystatin C in monitoring of B Non-Hodgkin Lymphomas: relation to biochemical and clinical parameters. *ISRN Oncol* 2013; 2013: 752792; 6.
7. Nüchel H, Langer C, Herget-Rosenthal S, Wichert M, Assert R, Döhner H, et al. Prognostic significance of serum cystatin C in multiple myeloma. *Int J Hematol* 2012;95:545-50.
8. Li H, Sferruzza A, Qu KZ, Afdhal NH, Lai M, Radcliff JS, et al. Utility of four tumor markers, alone and in combination, for detection of hepatocellular carcinoma: AFP, AFP-L3, DCP, and Cystatin. *J Clin Oncol* 2008;26:4585.
9. Yuan J, Xu M, Li J, Li N, Chen LZ, Feng QS, et al. Prognostic value of cystatin C in patients with nasopharyngeal carcinoma: a retrospective study of 1063 patients. *Clinics (Sao Paulo)* 2016; 71:338-43.
10. Nakai K, Kikuchi M, Fujimoto K, Kaneko Y, Omori S, Nakai K, et al. Serum levels of cystatin C in patients with malignancy. *Clin Exp Nephrol* 2008;12:132-9.
11. Mori J, Tanikawa C, Funauchi Y, Lo PH, Nakamura Y, Matsuda K. Cystatin C as a p53-inducible apoptotic mediator that regulates cathepsin L activity. *Cancer Sci* 2016;107:298-306.
12. Yan Y, Zhou K, Wang L, Zhou Y, Chen X, Fan Q. Expression of cystatin C and its effect on EC9706 cells in esophageal carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;1:8.
13. Demirtaş S, Akan O, Can M, Elmali E, Akan H. Cystatin C can be affected by nonrenal factors: a preliminary study on leukemia. *Clin Biochem* 2006;39:115-8.
14. Nicholson JF, Pesce MA. Reference ranges for laboratory tests and procedures. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2006:2396-427.
15. Harmoinen A, Ylinen E, Ala-Houhala M. Reference intervals for cystatin C in pre- and full-term infants and children. *Pediatr Nephrol* 2000;15:105-8.
16. Randers E, Erlandsen EJ, Pedersen OL, Hasling C, Danielsen H. Serum Cystatin C as an endogenous parameter of the renal function in patients with normal to moderately impaired kidney function. *Clin Nephrol* 2000;54:203-9.
17. Finney H, Williams AH, Price CP. Serum cystatin C in patients with myeloma. *Clinica Chimica Acta* 2001;309:1-6.
18. Terpos E, Katodritou E, Tsiftakis E, Kastritis E, Christoulas D, Pouli A, et al. Greek Myeloma Study Group. Cystatin-C is an independent prognostic factor for survival in multiple myeloma and is reduced by bortezomib administration. *Haematologica* 2009;94:372-9.