

LAPORAN PENELITIAN

Perbandingan Cystatin C Serum dan Kreatinin Serum untuk Deteksi Cedera Ginjal Akut pada Pasien Sepsis di Ruang Rawat Intensif Rumah Sakit Haji Adam Malik Medan

Heru Kurniawan, Achsanuddin Hanafie, Chairul M Mursin

Departemen/SMF Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/
Rumah Sakit Umum Pusat H. Adam Malik Medan

Abstrak

Perubahan mendadak laju filtrasi glomerulus (LFG) pada pasien sakit kritis dengan sepsis tidak diikuti secara paralel dengan perubahan kreatinin serum. Tujuan dari penelitian ini adalah membandingkan kegunaan dari cystatin C serum dan kreatinin serum sebagai penanda biologis fungsi ginjal pada pasien sepsis di ruang rawat intensif (RRI). Sebuah studi *cross-sectional* dilakukan pada pasien dewasa usia 18–65 tahun di RRI RSUP Haji Adam Malik. Kreatinin serum, cystatin C serum dan *creatinin clearance* (CrCl) 24 jam urin diobservasi pada 24 pasien sepsis. CrCl 24 jam urin yang disesuaikan dengan luas permukaan tubuh digunakan sebagai “baku emas” untuk menentukan LFG. Kreatinin serum, cystatin C serum dan CrCl 24 jam urin (nilai rata-rata ± standar deviasi [range]) adalah $1,53 \pm 1,13$ mg/dL (0,3–4,2 mg/dl), $1,71 \pm 1,1$ mg/L (0,6–4,48 mg/L), dan $66,33 \pm 37,77$ ml/min/1,73 m² (4–137 mL/min/1,73 m²). 17 dari total 24 pasien mengalami CGA. Cystatin C serum memiliki nilai sensitivitas dan spesifisitas sebesar 82,4% dan 85,7%. Sedangkan kreatinin serum memiliki nilai sensitivitas dan spesifisitas sebesar 52,9% dan 85,7%. Cystatin C secara diagnostik lebih superior dibandingkan kreatinin serum dengan *area under the curve* (AUC) 0,874 untuk cystatin C serum dan 0,785 untuk kreatinin serum. Cystatin C serum dengan nilai *cutt-off* 1,03 mg/L dan kreatinin serum dengan *cutt-off* 1,0 mg/dL memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang sama yaitu 82,4% dan 85,7%. Cystatin C adalah penanda biologis yang akurat dalam mendeteksi perubahan akut pada LFG, dan terbukti lebih superior dibandingkan kreatinin serum dalam mendiagnosa CGA pada pasien sakit kritis.

Kata Kunci: Cedera ginjal akut, *creatinin clearance* 24 jam urin, cystatin C serum, kreatinin serum, sepsis

Comparative of Serum Cystatin C and Serum Creatinin for Detection Acute Kidney Injury on Septic Patients in Icu Haji Adam Malik Hospital Medan

Abstract

Sudden changes in glomerular filtration rate (GFR) septic critically ill patients are not instantly followed by parallel changes in serum creatinine. The aim of the present study was to compare the utility of serum cystatin C and serum creatinin as a marker of renal function in these patients. A cross-sectional study was conducted in adult patients among 18-65 years in the intensive care unit Haji Adam Malik hospital. Serum creatinine, serum cystatin C and 24-hour creatinine clearance (CrCl) were observed in 24 critically ill patients with sepsis. Twenty-four-hour body surface adjusted CrCl was used as a control because it is the ‘gold standard’ for determining GFR. Serum creatinine, serum cystatin C and CrCl (mean ± standard deviation [range]) were 1.53 ± 1.13 mg/dL (0.3–4.2 mg/dl), 1.71 ± 1.1 mg/l (0.6–4.8 mg/l), and 66.33 ± 37.77 mL/min per 1.73 m² (4–137 mL/min per 1.73 m²), respectively. Of the total 24 patients, 17 patients had AKI. Serum cystatin C has a sensitivity of 82,4% and spesificity value of 85,7%. Serum creatinin has a sensitivity and spesificity value of 52,9% and 85,7%. Cystatin C was diagnostically superior to creatinine (area under the curve [AUC] for cystatin C 0.874 and for creatinine 0,785. Serum cystatin C with *cutt-off* value 1,03 mg/L and serum creatinin with *cutt-off* value 1,0 mg/dl has the same sensitivity and spesificity of 82,4% and 85,7%, respectively. Cystatin C is an accurate marker of subtle changes in GFR, and it may be superior to creatinine when assessing this parameter in clinical practice in critically ill patients.

Key words: Acute kidney injury, serum creatinin, serum cystatin C, sepsis 24-hour creatinine clearance

Pendahuluan

Cedera ginjal akut (CGA) di ruang rawat intensif (RRI) sering dijumpai dan insidennya akhir-akhir ini meningkat dan berhubungan dengan peningkatan yang substansial dalam morbiditas dan mortalitas.^{1,2} CGA terjadi pada sekitar 7% dari seluruh pasien rawat inap dan sekitar 36% sampai 67% pada pasien kritis tergantung pada definisi yang digunakan.^{3,4} Berdasarkan studi pada lebih dari 75.000 orang dewasa dengan sakit kritis, CGA yang lebih parah terjadi pada 4% sampai 25% dari seluruh pasien yang masuk RRI, dengan sepsis sebagai penyebab utama.³⁻⁵

Saat ini klinisi masih sering menggunakan kriteria kreatinin dan *output* urin untuk menggambarkan ringan berat disfungsi ginjal. Sayangnya, kreatinin merupakan indikator yang kurang dapat diandalkan selama perubahan akut pada fungsi ginjal. Pertama, konsentrasi kreatinin serum tidak mungkin berubah sampai sekitar 50% dari fungsi ginjal telah hilang. Kedua, kreatinin serum tidak akurat menggambarkan fungsi ginjal sampai keadaan stabil telah tercapai, yang mungkin memerlukan beberapa hari. Penggunaan kreatinin serum untuk memperkirakan laju filtrasi glomerulus (LFG) sangat terbatas, hal ini dikarenakan minimnya kondisi *steady state* pada pasien sakit kritis. Selain itu, keadaan sepsis itu sendiri dapat menyebabkan terjadinya penurunan produksi kreatinin sehingga membuat interpretasi kreatinin semakin terbatas penggunaannya dalam deteksi dini CGA.⁶

Saat ini terdapat beberapa penanda biologis yang telah digunakan untuk deteksi awal CGA seperti cystatin C, *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL)*, *Kidney injury molecule-1*, Interleukin-18, dan lainnya. Penanda biologis ini memiliki kelebihan dan kekurangan masing-masing.⁴ Cystatin C adalah anggota dari superfamili cystatin sistein protease inhibitor dengan berat molekul rendah 13,3 kDa yang disintesis oleh semua sel berinti pada tingkat produksi yang konstan.⁷ Cystatin C secara bebas disaring di glomerulus dan direabsorpsi serta dikatabolisme oleh sel epitel tubulus, sehingga hanya dalam jumlah yang sangat kecil dapat dijumpai dalam urin. Kadar cystatin C serum tidak dipengaruhi oleh massa otot, diet, usia dan

gender seperti halnya yang terjadi pada kreatinin.

Telah banyak penelitian yang dilakukan untuk mengevaluasi kegunaan cystatin C dalam mendeteksi CGA pada berbagai keadaan seperti pada pasca operasi jantung, pasca transplantasi ginjal dan sirosis hepatis.⁸⁻¹⁰ Namun masih sedikit penelitian yang membandingkan kegunaan cystatin C serum dan kreatinin serum dalam mendiagnosa CGA pada pasien sepsis di RRI. Selain itu, diantara beberapa penelitian yang mengungkapkan nilai diagnostik cystatin C dalam mendeteksi CGA pada pasien sakit kritis di RRI menunjukkan hasil yang berbeda. Sehingga pada penelitian ini kami bertujuan membandingkan nilai diagnostik cystatin C serum dan kreatinin serum dalam mendiagnosa CGA pada pasien sepsis di RRI.

Bahan dan Metode

Total 24 pasien yang berisiko berkembang menjadi CGA dengan sepsis, berusia 18–65 tahun yang di rawat di RRI RSUP Haji Adam Malik Medan antara Februari dan Maret 2014 diikuti dalam penelitian ini. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah pasien dengan penyakit tiroid, sedang dalam terapi kortikosteroid, mendapatkan terapi zat-zat nefrotoksik, mendapatkan obat cimetidin dan trimetoprim, pasca operasi jantung, dengan penyakit sirosis hepatis dan pasien dengan penyakit ginjal kronis.

Pasien yang menjadi sampel penelitian, paling cepat 2 jam setelah masuk RRI dimulai pengumpulan urin dengan menampung setiap volume urin dalam jerigen penampung urin selama 24 jam kedepan. Pada keesokan harinya setelah dilakukan pengumpulan urin selama 24 jam, dilakukan pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan kreatinin serum dan cystatin C serum. *Creatinin clearance* (CrCl) 24 jam urin dikalkulasi dengan menggunakan formula : $CrCl \text{ (mL/min)} = (\text{volume urin} \times \text{kreatinin urin}) / (\text{kreatinin serum} \times 1440)$. Nilai kreatinin serum diperoleh menggunakan metode laboratorium standar. Nilai CrCl 24 jam urin selanjutnya akan disesuaikan dengan luas permukaan tubuh (mL/min/1,73m^2). Sedangkan nilai cystatin C didapatkan dengan menggunakan *particle enhanced immunonephelometry*. Nilai normal

kreatinin serum adalah 0,6–1,3 mg/dL, dan nilai normal cystatin C adalah 0,6–1,0 mg/l. CGA didefinisi sebagai nilai CrCl dibawah 80 mL/min/1,73 m².

Hasil

Penelitian diikuti oleh 24 pasien dengan rata-rata umur 42, 96 tahun (SD=15,81 tahun) dan 58,3% responden adalah laki-laki. Rata-rata BSA responden penelitian ini adalah 1,65 (SD=0,1). Sebanyak 12 responden (50%) merupakan pasien dengan sepsis berat dengan rata-rata kadar kreatinin serum 1,53 mg/dl (SD=1,13 mg/dl), rata-rata kadar cystatin C serum adalah 1,71 mg/dl (SD=1,1 mg/dl) dan rata-rata kadar kreatinin Cl urin 66,33 mg/dl (SD=37,77 mg/dL). Dari 24 pasien yang menjalani penelitian didapati 17 pasien (70,8%) mengalami CGA, sedangkan sisanya 7 pasien (29,2%) tidak mengalami CGA.

Dengan menggunakan *cut off* 1,0 mg/L maka diperoleh nilai sensitifitas dan spesifisitas Cystatin C terhadap CGA adalah 82,35% dan 85,71%. Nilai prediksi positif dan nilai prediksi negatif adalah 93,33% dan 66,67%. Sedangkan rasio kemungkinan positif adalah 5,76 dan rasio kemungkinan negatif adalah 0,21.

Sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif (NPP), nilai prediksi negatif (NPN), rasio kemungkinan positif (RKP) dan rasio

kemungkinan negatif (RKN) Cystatin C serum dalam studi ini memiliki kemampuan untuk mendeteksi seorang penderita akan mengalami cedera ginjal akut atau tidak. Dari hasil analisis menggunakan kurva *Receiver operating characteristic* (ROC) diperoleh bahwa area di bawah kurva (AUC) ROC adalah 0,874 (95% CI: 69,2%–100%; p=0,005). Juga dengan menggunakan prosedur ROC, diperoleh nilai *cut off* untuk cystatin C serum adalah 1,03 mg/L. Dengan menggunakan *cut-off point* 1,03 mg/L maka didapatkan nilai sensitivitas Cystatin C serum adalah 82,4% dan spesifisitas 85,7%. (Tabel 2)

Nilai diagnostik kreatinin serum, dengan menggunakan nilai *cut-off* 1,3 mg/L maka diperoleh nilai sensitifitas dan spesifisitas kreatinin serum terhadap CGA adalah 52,9% dan 85,7%. Nilai prediksi positif dan nilai prediksi negatif adalah 90% dan 42,9%. Sedangkan rasio kemungkinan positif adalah 3,7 dan rasio kemungkinan negatif adalah 0,55.

Kreatinin serum dalam studi ini memiliki kemampuan untuk memprognosis seorang penderita akan mengalami cedera ginjal akut atau tidak. Hasil dari analisis menggunakan kurva ROC diperoleh bahwa area di bawah kurva (AUC) ROC adalah 0,785 (95% CI: 0% –100%; p=0,005). Juga dengan menggunakan prosedur ROC, diperoleh nilai Cut Off untuk kreatinin

Tabel 1 Karakteristik Demografi Pasien

Karakteristikdemografi Pasien	n=24
Usia, rata-rata (SD), tahun	42,96 (15,81)
Jenis kelamin, n (%)	
Laki-laki	14 (58,3)
Perempuan	10 (41,7)
BSA	1,65 (0,1)
Jenis sepsis, n (%)	
Sepsis	11 (45,8)
Sepsis berat	12 (50)
Syokberat	1 (4,2)
Kreatinin Serum, rata-rata (SD)	1,53 (1,13)
Cystatin C Serum, rata-rata (SD)	1,71 (1,1)
Cr ClUrin 24 jam, rata-rata (SD)	66,33 (37,77)

Tabel 2 Sensitivitas, Spesifisitas, Nilai Prediksi Positif (NPP), Nilai Prediksi Negatif (NPN), Rasio Kemungkinan Positif (RKP) dan Rasio Kemungkinan Negatif (RKN) dari Cystatin C Serum (COP 1,0 mg/l) terhadap CGA

Cystatin C	CGA		Sensitivitas	Spesifisitas	NPP	NPN	RKP	RKN
	Positif	Negatif						
Positif	14	1	82,4%	85,71	93,33%	66,67%	5,76	0,21
Negatif	3	6						

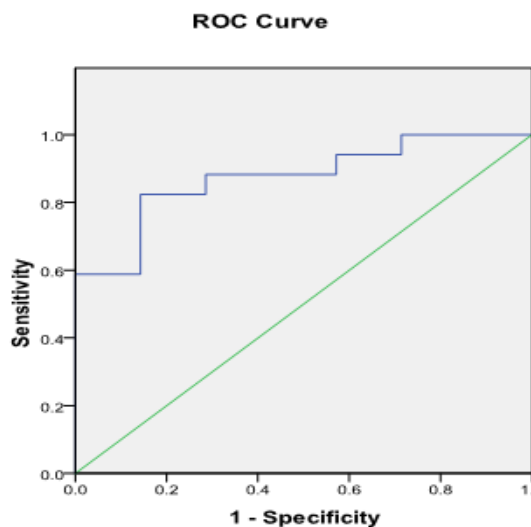
serum adalah 1,0 mg/l. Dengan menggunakan *cut off point* 1,0 mg/l maka didapatkan nilai sensitivitas kreatinin serum adalah 82,4% dan spesifisitas 85,7%.

Pembahasan

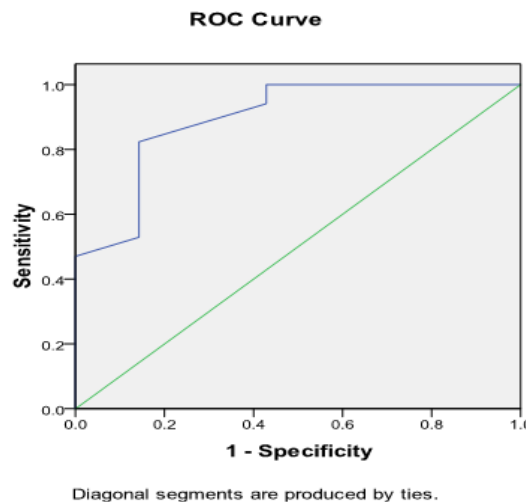
Monitoring fungsi ginjal merupakan hal yang sangat penting dalam manajemen pasien sakit kritis di ruang rawat intensif. Laju filtrasi Glomerulus (LFG) yang dinilai melalui beberapa substrat atau penanda biologis, menjadi parameter baku emas untuk memonitoring fungsi ginjal. Penanda biologis yang ideal untuk mendiagnosa CGA harusnya terjangkau, cepat dan mudah untuk mengukur, di produksi dalam tingkat yang stabil, dan dapat menentukan tingkat keparahan disfungsi, khusus untuk ginjal, meningkat di tahap awal disfungsi, dengan sensitivitas dan

spesifisitas yang tinggi. Sampai saat ini belum ada penanda biologis yang dapat memenuhi seluruh persyaratan menjadi penanda biologis yang ideal.

Kreatinin saat ini adalah penanda biologis yang paling sering digunakan untuk memantau fungsi ginjal dikarenakan pemeriksaannya yang mudah dan murah. Keterbatasan dan kekurangan kreatinin serum dalam mendeteksi penurunan fungsi ginjal terutama pada perubahan akut fungsi ginjal membuat kreatinin menjadi indikator fungsi ginjal yang kurang dapat diandalkan. Cystatin C merupakan penanda biologis yang diproduksi didalam tubuh dalam tingkat yang konstan, tidak dipengaruhi oleh massa otot dan faktor diet, dan mengalami filtrasi secara bebas di glomerulus serta reabsorpsi oleh tubulus proksimal. Atas alasan ini, cystatin C menjadi penanda biologis baru yang menjanjikan untuk deteksi CGA lebih baik dari kreatinin.



Gambar 1 Kurva ROC dari Cystatin C serum terhadap CGA



Gambar 2 Kurva ROC dari Kreatinin Serum terhadap CGA

Tabel 3 Sensitivitas, Spesifisitas, Nilai Prediksi Positif (NPP), Nilai Prediksi Negatif (NPN), Rasio Kemungkinan Positif (RKP) dan Rasio Kemungkinan Negatif (RKN) dari Kreatinin Serum (COP 1,3 mg/dl) terhadap CGA

Kreatinin Serum	CGA		Sensiti Fitas	Spesifi sitas	NPP	NPN	RKP	RKN
	Positif	Negatif						
Positif	9	1	52,9%	85,7%	90%	42,9%	3,7	0,55
Negatif	8	6						

Pada penelitian ini, nilai sensitivitas cystatin C serum lebih tinggi bila dibandingkan dengan kreatinin serum, dimana sensitivitas cystatin C adalah 82,4% dan kreatinin serum 52,9%. Kedua penanda biologis ini memiliki spesifisitas yang sama yaitu sebesar 85,7%. Sehingga dari penelitian ini, pemeriksaan cystatin C serum memiliki kemampuan yang lebih baik untuk tujuan skrining CGA. Hasil yang hampir sama dikemukakan oleh Le Bricon dkk pada penelitiannya dimana untuk mendeteksi disfungsi ginjal (LFG < 80 mL/min/1,73 m²), sensitivitas dan spesifisitas cystatin C sebesar 88% dan 97%, sedangkan pada kreatinin 48% dan 100%.¹¹

Laju filtrasi glomerulus pada pasien sakit kritis dapat berubah dengan cepat disebabkan oleh hipoperfusi ginjal karena syok atau sepsis. Pada fase akut perubahan LFG tersebut sering kali tidak disertai dengan peningkatan kreatinin serum karena kreatinin membutuhkan waktu untuk mencapai keadaan *steady-state*. Hal ini yang menjadikan keterbatasan kreatinin untuk mendeteksi disfungsi ginjal akut. Hal ini juga yang menjelaskan nilai diagnostik yang kurang memuaskan dari kreatinin pada penelitian ini dengan nilai AUC 0,785. Nilai diagnostik kreatinin serum yang kurang baik ini sesuai dengan beberapa penelitian lain, seperti yang dikemukakan Patricia Villa dkk dengan nilai AUC kreatinin serum 0,694.¹² Hal yang sama juga ditunjukkan oleh penelitian Mi Yeon Chung dkk dalam penelitiannya yang menunjukkan nilai AUC kreatinin serum sebesar 0,698.¹⁰

Dalam penelitian ini kami menemukan hasil nilai diagnostik yang baik pada cystatin C dalam memprediksi CGA dari nilai *creatinin clearance* (LFG) urin 24 jam. Hal ini ditunjukkan dengan nilai diagnostik dari Cystatin C dengan AUC 0,874. Hasil yang serupa juga diperlihatkan

pada penelitian Pierre Delanaye dkk, dimana kemampuan cystatin C serum memiliki kemampuan yang lebih baik dalam mendeteksi penurunan LFG (LFG < 80 ml/min/1,73 m²) dibandingkan dengan kreatinin serum.¹³

Nilai diagnostik Cystatin C yang baik dalam mendeteksi CGA juga dijumpai pada penelitian Patricia Villa yang menunjukkan nilai AUC sebesar 0,927.¹² Pada penelitian Muge Aydogdu dkk didapatkan bahwa cystatin C menunjukkan kemampuan yang juga baik dalam memprediksi CGA pada pasien sepsis dengan nilai AUC 0,82.¹⁴ Selanjutnya pada penelitian Mi Yeon Chung dkk, nilai diagnostik cystatin C itu sendiri kurang baik dengan AUC 0,735, tapi cystatin C memiliki nilai diagnostik yang lebih baik daripada kreatinin dalam mendiagnosa CGA.¹⁰

Dengan menggunakan prosedur *receiver operating characteristic* (ROC), dalam penelitian ini didapatkan nilai *cutt-off* kreatinin serum 1,0 mg/dl dan cystatin C serum sebesar 1,03 mg/L dengan tingkat sensitivitas dan spesifisitas yang sama masing-masing sebesar 82,4% dan 85,7%. Nilai *cutt-off* yang berbeda ditunjukkan oleh penelitian Uzun dkk dimana cystatin C memiliki nilai *cutt-off* sebesar 1,36 mg/L dengan sensitivitas sebesar 98% dan spesifisitas 99%, sedangkan kreatinin memiliki *cutt-off* 103 mikromol/L dengan sensitivitas 80% dan spesifisitas 100%.¹⁵ Pada penelitian lain oleh Artunc dkk yang menilai disfungsi ginjal pada pasien yang menjalani kateterisasi jantung menunjukkan bahwa nilai cystatin C >1,3 mg/L memberikan sensitivitas 88% dan spesifisitas 96%. Sebagai perbandingannya, nilai *cutt-off* untuk kreatinin adalah 1,2 mg/L dengan sensitivitas dan spesifisitas masing-masing sebesar 63% dan 80%.¹⁶

Salah satu kelemahan mengapa cystatin

C masih belum digunakan secara luas adalah masalah harga. Harga pemeriksaan cystatin C memang cukup mahal. Bila dibandingkan dengan harga pemeriksaan kreatinin, harga pemeriksaan cystatin C hampir 5–6 kali lipat lebih tinggi, tetapi bila kita telaah lebih lanjut, apabila CGA dapat dideteksi lebih awal, maka kita dapat melakukan pencegahan dan proteksi fungsi ginjal dari perburukan lebih lanjut, sehingga pasien punya peluang lebih besar untuk terhindar dari penggunaan modalitas terapi pengganti ginjal (TPG), yang pada akhirnya kita berharap terjadinya peningkatan *outcome* pada pasien. Dilihat dari sisi total biaya sebenarnya akan lebih banyak dana yang bisa dihemat bila CGA dapat didiagnosa lebih dini.

Simpulan

Pada penelitian ini, kami membandingkan antara kemampuan Cystatin C serum dengan kreatinin serum dalam mendeteksi CGA. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa cystatin C serum lebih superior dibandingkan dengan kreatinin serum dalam mendeteksi CGA pada pasien sepsis di ruang rawat intensif. Sehingga cystatin C dapat dijadikan penanda biologis alternatif untuk deteksi CGA pada pasien sepsis di RRI dengan nilai diagnostik yang lebih baik. Dengan hasil penelitian ini yang didukung dengan penelitian-penelitian lain yang menunjukkan hasil yang serupa, ketersediaan pemeriksaan cystatin C dan harga yang terjangkau, kedepannya akan membuat cystatin C menjadi penanda biologis pilihan untuk mendeteksi CGA.

Daftar Pustaka

1. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. Changes in the incidence and outcome for early acute kidney injury in a cohort of Australian intensive care units. *Crit Care*. 2007;11:R68.
2. Hoste EA, Clermont G, Kersten A. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: A cohort analysis. *CritCare*. 2006;10:R73.
3. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: The PICARD experience. *Kidney international*. 2004; 66: 1613–21.
4. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R. Acute renal failure in critically ill patients: A multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005;294:813–8.
5. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Critcare*. 2006;34:1913–7.
6. Doi K, Peter ST, Eisner C. Reduced production of creatinine limits its use as a marker of kidney injury in sepsis. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:1217–21.
7. Abrahamson M, Olafsson I, Palsdottir A, Ulvsback M, Lundwall A, Jansson O, dkk. Structure and expression of the human cystatin C gene. *Biochem J*. 1990;268:287–94.
8. Spahillari A, Parikh CR, Sint K, Koyner JL, Patel UD, Edelstein CL, dkk. Serum cystatin C- versus creatinine-based definitions of acute kidney injury following cardiac surgery: a prospective cohort study. *Am J Kidneys Dis*. 2012;60:922–9.
9. Slort PR, Ozden N, Pape L, Offner G, Tromp WF, Wilhelm AJ, dkk. Comparing cystatin C and creatinine in the diagnosis of pediatric acute renal allograft dysfunction. *Pediatr Nephrol*. 2012;27:843–9.
10. Chung MY, Won Jun D, Sung SA. Diagnostic value of cystatin C for predicting acute kidney injury in patients with liver cirrhosis. *KASL*. 2010; 16: 301–7.
11. Le Bricon T, Leblanc I, Benlakehal M, Gay-Bellile C, Erlich D, Boudaoud S. Evaluation of renal function in intensive care: plasma cystatin C vs. creatinine and derived glomerular filtration rate estimates. *Clin Chem*. 2005;43:953–7.