



Preterm ve Term Bebeklerde Serum γ -Glutamil Transferaz Düzeylerinin Referans Değerlerinin Belirlenmesi

Determination of Reference Values of Serum γ -Glutamil Transferase Levels in Preterm and Term Babies

Elif Menekşe¹, Münevver Baş²

¹Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Amasya, Türkiye

²Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Balıkesir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Γ -Glutamil transferaz (GGT) enziminin normal düzeyleri her yaş grubunda değişkendir; bu yüzden artmış GGT seviyeleri yaş için uygun değerlere göre yorumlanır. Özellikle yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ), GGT seviyeleri obstruktif karaciğer hastalıkları veya oksidatif karaciğer hasarı ekarte edilmek istendiğinde sık kullanılan bir değerdir, ancak yenidoğan için normal GGT değerleri belirlenmediği için yorum yapmak zor olabilmektedir. Çalışmamızda amaç; serum GGT değerleri ile gebelik yaşı arasında ilişkiyi araştırmak, ve gebelik yaşının, cinsiyetin, doğum şeklinin serum GGT değerlerini etkileyip etkilemediğini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Amasya Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Ocak 2021 – Aralık 2022 tarihleri arasında yenidoğan yoğun bakım ünitesine 26-42 gebelik hafta arası yatan 200 hastanın karaciğer fonksiyon testlerinden GGT düzeyi, gebelik haftaları, doğum ağırlıkları, cinsiyetleri, doğum şekli (sezeryan veya normal doğum) retrospektif olarak incelendi. Gebelik haftasına göre preterm, geç preterm ve term bebek olmak üzere 3 gruba ayrılarak incelendi. Bazı hastaların ilk 7 gün bakılan GGT ve 8-28 gün arası bakılan iki GGT değeri çalışmaya alındı. Bebeklerin 28. gündünden sonra bakılan GGT değerleri çalışmaya alınmadı.

Bulgular: Bu bebeklerin 95'i kız (%47,5) ve 105'i erkek idi (%52,5). Preterm bebek sayısı 32 (%16), term bebek sayısı 73 (%36,5), geç preterm (34-37 gebelik haftası) sayısı 95 (%47,5) idi. Hastaların 180 (%90) C/S (Sezaryen) ile 20 bebek ise (%10) normal spontan vajinal yol (NSVY) ile doğmuştu. Preterm infantların 1-7 gün arası ortalama GGT (GGT1) değeri 156 ± 58 ; 7-28 gün ortalama GGT (GGT2) değeri 132 ± 48 , geç preterm grup GGT1 ortalama değeri $124,9 \pm 74$ GGT 2 ortalama değeri 122 ± 38 , term bebek GGT1 ortalama değeri 150 ± 83 GGT2 ortalama değeri 119 ± 29 olarak bulundu ve gruplar arası istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($P=0,189$, $P=0,184$). Serum GGT1 ve GGT2 değerleri erkek bebeklerde (146 ± 116 , 133 ± 121) kız bebeklerden (135 ± 80 , 114 ± 64) istatistiksel anlamlı yüksek saptandı ($P=0,00$, $P=0,00$). C/S ile doğan bebeklerin GGT1 ve GGT2 ortalama değerleri (141 ± 102 , 126 ± 90); normal vajinal yolla doğan bebeklerin GGT1 ve GGT2 ortalama değerlerinden (139 ± 85 , 107 ± 68) istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($P=0,00$, $P=0,00$).

Sonuç: Serum GGT değerleri yaş, cinsiyet ve ölçüm tekniğine göre değişkenlik gösterir. Literatürde bulunan çalışmalarda preterm bebeklerde GGT değerleri araştırılmış ama gebelik haftası belirtilmemiştir. Bizim çalışmamızda spesifik gebelik haftası gruplarında GGT değerleri belirlendi ve preterm ve term bebeklerdeki GGT düzeyleri, daha önceki çalışmalara ve kitap bölümlerine göre belirgin olarak yüksek bulundu.

Anahtar Kelimeler: Gama-glutamil transpeptidaz, GGT, neonatal, referans değer

ABSTRACT

Aim: Expected Γ -Glutamyl transferase (GGT) enzyme levels vary by age group; elevated GGT levels are interpreted following age-appropriate values. GGT levels are routinely utilized in neonatal intensive care units (NICU) to eliminate obstructive liver disorders or oxidative liver damage. However, it might be challenging to interpret because typical GGT values have not been established for infants. Therefore, the purpose of our study was to analyze the association between serum GGT levels and gestational age and determine if gestational age, gender, and mode of delivery influence serum GGT levels.

Material and Method: Liver function tests were performed on 200 patients admitted to the neonatal intensive care unit at Amasya Sabuncuoğlu Şerefeddin Training and Research Hospital between January 2021 and December 2022, including GGT levels, weeks of gestation, birth weights, genders, and mode of delivery (cesarean or normal birth). They were classified as preterm, late preterm, or term newborns based on their gestational week. The study includes GGT levels recorded in the first seven days of specific patients and two GGT values measured between 8 and 28 days. The GGT readings of the neonates tested after the 28th day were excluded from the research.

Result: 95 (47.5%) of these infants were female, while 105 (52.5%) were male. There were 32 preterm infants (16%), 73 term infants (36.5%), and 95 late preterm infants (34-37 weeks of gestation). 180 (90%) of the patients were delivered through C/S (Cesarean section), whereas 20 (10%) were born via spontaneous vaginal birth (NSVY). The mean GGT (GGT1) value for preterm infants between 1-7 days was 156 ± 58 ; GGT (GGT2) value for 7-28 days was 132 ± 48 ; the GGT1 value for the late preterm group was 124.9 ± 74 , GGT 2 mean value was 122 ± 38 , term baby GGT1 mean value was 150 ± 83 , GGT2 mean value was 119 ± 29 . There was no statistically significant difference between the groups ($P=0.189$, $P=0.184$). Serum GGT1 and GGT2 levels were substantially higher in male babies (146 ± 116 , 133 ± 121) than in female newborns (135 ± 80 , 114 ± 64) ($P < 0.001$ for both comparisons). The mean GGT1 and GGT2 values of infants born through C/S were 141 ± 102 and 126 ± 90 , respectively, while the mean GGT1 and GGT2 values of infants born via expected vaginal delivery were 139 ± 85 and 107 ± 68 , respectively.

Conclusion: Variations in serum GGT levels depend on age, gender, and measuring procedure. In published investigations, GGT levels of preterm infants were examined, but the gestational week was not mentioned. In our investigation, GGT levels in preterm and full-term infants were shown to be much greater than in prior studies and book chapters.

Keywords: Gamma glutamyl transferase, GGT, neonatal, reference value

Corresponding Author: Elif Menekşe

Address: Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, Amasya, Türkiye

E-mail: elifzehra2008@hotmail.com

Başvuru Tarihi/Received: 13.01.2023

Kabul Tarihi/Accepted: 07.03.2023



GİRİŞ

γ -Glutamil transferaz (GGT) enzimi hepatosit ve biliyer epitelyal hücrelerinde, renal proksimal tübülüslerde, seminal veziküller, pankreas, dalak, kalp ve beyin hücrelerinde yer alır. Yenidoğanda serum GGT aktivitesi erişkinlere göre 6-7 kat daha fazla olup, 5-7 ay içinde erişkin düzeylerine düşer. (1) Serum GGT aktivitesi çok büyük ölçüde karaciğer GGT aktivitesini yansıtır. Yarı ömrü 28 gündür ve alkalen fosfataz'dan (ALP) daha sensitif bir kolestaz göstergesi olarak kabul edilir. (2) GGT'nin ALP'ye göre daha spesifik olmasının sebebi ise kemik patolojilerinde ALP'nin aksine yükselmemesidir. (3)

Klinikte, pediatrik hastaların artmış GGT değerleri nedeniyle karaciğer fonksiyonları açısından araştırılması sık karşılaşılan bir durumdur. (1) Özellikle yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ), GGT seviyeleri obstruktif karaciğer hastalıkları veya oksidatif karaciğer hasarı ekarte edilmek istendiğinde sık kullanılan bir değerdir, ancak yenidoğan için normal GGT değerleri belirlenmediği için yorum yapmak zor olabiliyor. Yüksek GGT değerleri preterm grupta bir patoloji olmadan da görülebilir, ama bu yüksekliğin anlamlı olup olmadığını belirlemek mümkün değil. Preterm bebeklerde GGT değerlerinin yorumlanması için literatürde az sayıda yayın bulunmaktadır; bunlarda da preterm bebeklerde term bebeklere göre daha yüksek GGT değerleri olduğu bildirilmekle beraber referans değerleri net olarak tanımlanmadı. (3,4)

GGT ölçümü için kullanılan otomatik cihazlar genelde hızlı ve ucuzdur; ama sonuçların yorumlanması için doğru referans aralığı belirlenmezse anormal test sonuçları belirlenemez. (5,6) Yenidoğanlarda GGT düzeyi karaciğer fonksiyon testleri arasında sıklıkla kullanılmakla beraber referans aralığı nispeten düşük hasta sayısı ile yapılmış eski çalışmalar ile hesaplanır.

Çalışmamızda amacımız; serum GGT değerleri ile gebelik yaşı arasında ilişkiyi araştırmak, ve gebelik yaşının, cinsiyetin, doğum şeklinin serum GGT değerlerini etkileyip etkilemediğini incelemektir. Ayrıca yenidoğan bebeklerin ilk bir ayı için referans GGT değerlerini belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Amasya Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Ocak 2021 – Aralık 2022 tarihleri arasında yenidoğan yoğun bakım ünitesine 26-41 gebelik haftası arası yatan 200 hastanın karaciğer fonksiyon testlerinden GGT enzim değerleri, gebelik haftaları, doğum ağır-

lıkları, cinsiyetleri, doğum şekli (sezaryan veya normal doğum) retrospektif olarak incelendi. Gebelik haftası 26-41 gebelik haftası arası preterm, 34-37 hafta arası geç preterm ve >37 gebelik haftası olan bebekler term bebek olmak üzere 3 gruba ayrılarak incelendi. Herhangi bir metabolik veya karaciğer hastalığı, kolestazi, kültürle kanıtlanmış enfeksiyonu, serum aminotranferaz enzim düzeyleri yüksek olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bazı hastaların ilk 7 gün bakılan GGT ve 8-28 gün arası bakılan iki GGT değeri çalışmaya alındı. Bebeklerin 28. gündünden sonra bakılan GGT değerleri çalışmaya alınmadı. GGT değerleri Beckman Coulter AU 5800 Biyokimya Otoanalizörü ile kinetik kolorimetrik yöntem kullanılarak değerlendirildi. Elde edilen verilerin istatistiksel analizi için, SPSS 21 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) programı kullanıldı. Datanın dağılım özelliğine göre sürekli değişkenler Student t-test ya da Mann-Whitney U-test ile, kategorik değişkenler ise ki-kare ya da Fisher kesin testi ile değerlendirildi. İki'den fazla grubun incelenmesinde Kruksal Wallis testi kullanıldı. Elde edilen sonuçlar ortalaması±standart sapma şeklinde veya n (%) olarak verildi. P değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

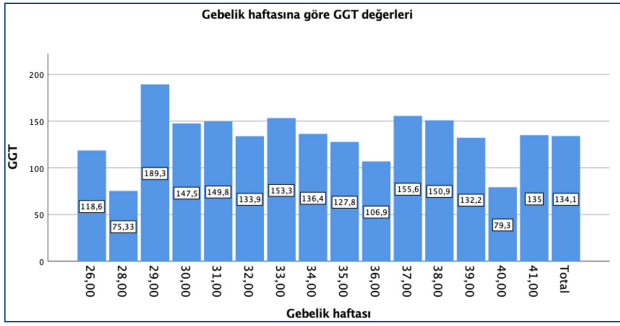
BULGULAR

Ocak 2021 – Aralık 2022 tarihleri arasında YYBÜ'ye yatan 26-42 gebelik arasında doğan bebeğin 200 tanesi, çalışmaya dahil edildi. Bu bebeklerin 95'i kız (% 47,5) ve 105'i erkek idi (% 52,5). Gebelik haftası 3 gruba ayrıldı: preterm (34 > gebelik haftası), geç preterm (34-37 gebelik haftası), term (37< gebelik haftası). Preterm bebek (34 > gebelik haftası) sayısı 32 (%16), term bebek sayısı 73 (%36.5), geç preterm (34-37 gebelik haftası) sayısı 95 (% 47,5) idi. Çalışmaya alınan bebeklerin ortalama doğum ağırlıkları sırası ile preterm bebekler için 1.2009±435 gr geç preterm bebeklerin ortalama ağırlığı 2068±904 term bebeklerin ise ortalama ağırlığı 3.435gr± 575 gramdı. Hastaların 180 (%90) C/S (Sezaryen) ile 20 bebek ise (%10) normal spontan vajinal yol (NSVY) ile doğmuştur. Dermografik özellikleri **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

Preterm infantların 1-7 gün arası ortalama GGT (GGT1) değeri 156± 58; 7-28 gün ortalama GGT (GGT2) değeri 132± 48 , geç preterm grup GGT1 ortalama değeri 124,9± 74 GGT 2 ortalama değeri 122± 38, term bebek GGT1 ortalama değeri 150± 83 GGT2 ortalama değeri 119± 29 olarak bulundu ve gruplar arası istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (P=0,189, P=0,184). Şekil1'de her gebelik haftası için serum GGT değerleri gösterilmektedir.

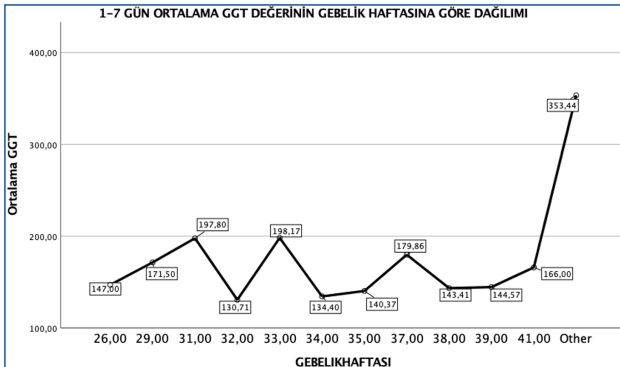
Tablo 1. Hastaların dermografik özellikleri

	Preterm (32)	Geç Preterm (73)	Term (95)	P değeri
Doğum ağırlığı±SD	950±300gr	2000±200	3300±500	P=0.07 P=0.08
Gebelik haftası±SD	29±1,12	35±1,36	39±2,3	P=0.00 P=0.00
Cinsiyet K/E	14/18	38/35	50/45	P=0.08 P=0,06
Doğum Şekli Normal/sezaryan	28/4	7/67	10/95	P=0.03 P=0.00

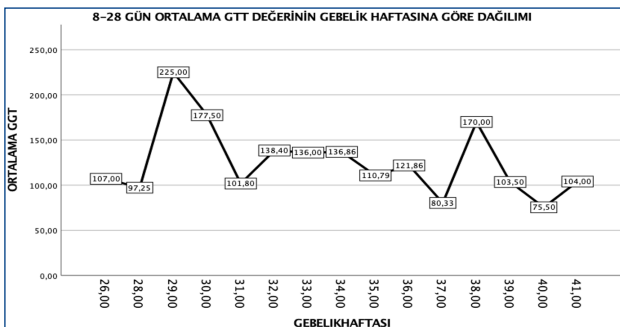


Şekil 1: Her gebelik haftası için serum GGT değerleri

Serum GGT1 ve GGT2 değerleri erkek bebeklerde (146 ± 116 , 133 ± 121) kız bebeklerden (135 ± 80 , 114 ± 64) istatistiksel anlamlı yüksek saptandı ($P=0,00$, $P=0,00$). C/S ile doğan bebeklerin GGT1 ve GGT2 ortalama değerleri (141 ± 102 , 126 ± 90); normal vajinal yolla doğan bebeklerin GGT1 ve GGT2 ortalama değerlerinden (139 ± 85 , 107 ± 68) istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($P=0,00$, $P=0,00$). Ortalama ilk 7 gün GGT değerlerinin gebelik haftasına göre dağılımı şekil 2'de; 8-28 gün ortalama GGT değerlerinin gebelik haftasına göre dağılımı şekil 3'de gösterildi.



Şekil 2: 1-7 gün ortalama GGT değerlerinin gebelik haftasına göre dağılımı



Şekil 3: 8-28 gün ortalama GGT değerlerinin gebelik haftasına göre dağılımı

TARTIŞMA

GGT hücre duvarına bağlı olarak vücutta yaygın bulunan bir enzimdir ama serumda GGT düzeylerinin karaciğer kaynaklı olduğu kabul edilir. (3) Serum GGT değerleri

cinsiyet ve ölçüm tekniğine göre değişkenlik gösterir. Ayrıca her yaş grubunda farklı düzeyler tanımlanmıştır. (7) Yenidoğan döneminde genelde GGT serum değerlerinin sınırlarının belirlenmesi yerine referans aralığının 2,5 ve 97,5 persentiller arasında belirtilmesi klinikte serum GGT sonuçlarının yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. (3) Literatürde bulunan çalışmalarda preterm bebeklerde GGT değerleri araştırılmış ama gebelik haftası belirtilmemiştir. Bir başka çalışmada ise referans değerleri aylık yaşa göre ayrılmıştır. (1) Bizim çalışmamızda spesifik gebelik haftası gruplarına göre GGT değerleri belirlendi. Preterm bebeklerde yapılan çalışmalarda GGT değerlerinin 1. günde dahi term bebeklere göre 1,5 kat yüksek olabildiği gösterilmiştir. (8)

İlk 28 günde bebeklerde GGT düzeylerinde gebelik haftalarına göre belirgin farklılıklar gözlemediğimiz için test sırasındaki gebelik haftasının önemi büyüktür. Daha önce yapılan bir çalışmada ilk 5 günde GGT değerlerinin değişmediği gösterilmiş. (9) Bizim çalışmamızda da term bebeklerde benzer bulgular saptandı.

Bizim çalışmamızda preterm ve term bebeklerdeki GGT düzeyleri, daha önceki çalışmalara göre belirgin olarak yüksek bulundu. (1,10-12). Ayrıca önceki çalışmalar ile ilişkili olarak bizim çalışmamızda preterm ve term bebekler arasında belirgin GGT ölçüm farkı bulunmadı. Bunun sebebi, çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin strese daha hassas olmalarına rağmen daha zayıf cevaplarının olması ve beklenen GGT artışından daha düşük yükselme görülmesi olabilir. Gebelik haftası 32 ve 35. haftalar arasında olan bebeklerde GGT seviyeleri belirgin olarak yüksek olabiliyor. (3) Çalışmamızdaki geç preterm bebek sayısının fazla olması ortalama GGT yüksekliğine sebep olmuş olabilir.

Bizim çalışmamızda sezaryan ile doğan bebeklerin GGT düzeyi vajinal yol ile doğan bebeklere göre belirgin olarak yüksekti. Ancak yapılan bir çalışmada vajinal yol ile doğumlarda artmış GGT seviyeleri görülmüş. (4) Bizim çalışmamızda sezaryan oranının çok yüksek olması literatür ile ilişkili bulgulara sebep olmuş olabilir.

Yapılan bir çalışmada 37. gebelik haftasından büyük bebeklerde kızlarda GGT düzeyleri daha düşük bulunmuştur. (4) Erkek bebeklerdeki yüksek GGT düzeyi başka bir çalışmada daha gözlemlenmiştir. (13) Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak erkeklerde daha yüksek GGT değerleri saptandı.

Güncel yayınlara bakıldığında çeşitli çalışmalarda yenidoğanların dahil olduğu bebeklerde GGT düzeyleri araştırılmış ve üst sınır olarak 100 U/L olarak belirlenmiştir. (14,15) Fakat bu çalışmalarda bizim çalışmamızdan farklı olarak araştırılan bebekler izole olarak yenidoğan değil, yaş aralığı geniş (3 ay-1 yıl). Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalarda izole olarak yenidoğanlarda belirlenen GGT düzeyleri ise çalışmalara dahil olan yenidoğanlarda çeşitli karaciğer hastalıkları varlığında araştırılarak bulunmuş. (16,17)

SONUÇ

Sonuç olarak yenidoğan döneminde (0-4 haftalar arası) GGT düzeyleri erişkin düzeylere göre beş ile yedi kat fazla saptanabilir. Bizim çalışmamızda herhangi bir hastalığı olmayan yenidoğanlar için uygun bir referans olmasa bile yoğun bakım ünitelerinde izlenen yenidoğan bebekler için uygun referans aralığı olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

ETİK BEYANLAR

Etik Kurul Onayı: Çalışma retrospektif olarak planlanmış ve veriler dijital olarak elde edildiğinden etik kurul onayına gerek yoktur.

Aydınlatılmış Onam: Çalışma retrospektif olarak dizayn edildiği için hastalardan aydınlatılmış onam alınmamıştır.

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

Çıkar Çatışması Durumu: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkarıya dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazar Katkıları: Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Cabrera-Abreu JC, Green A. Gamma-glutamyl transferase: value of its measurement in pediatrics. *Ann Clin Biochem* 2002;39:22-5.
- Price CP, Alberti KGMM. Biochemical Assessment of Liver Function. In "Liver and Biliary Disease-Pathophysiology, Diagnosis, Management". Wright R, Alberti KGMM, Karran S, Millward-Sadler GH (eds). London, W.B. Saunders. 1979; 381-416.
- Hirfanoglu IM, Unal S, Onal EE, et al. Analysis of serum g-glutamyl transferase levels in neonatal intensive care unit patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:99-101.
- Rivera A Jr, Bhatia J, Rassin DK. Cord blood gamma glutamyl transferase activity: effect of gestational age, gender, and perinatal events. *Am J Perinatol* 1990;7:110-3.
- Knight JA, Haymond RE. Gamma-glutamyltransferase and alkaline phosphatase activities compared in serum of normal children and children with liver disease. *Clin Chem* 1981;27:48-51.
- Lockitch G, Halstead AC, Albersheim S, et al. Age- and sex-specific pediatric reference intervals for biochemistry analytes as measured with Ektachem-700 analyzer. *Clin Chem* 1988;34:1622-5.
- Ayling RM, Carragher F (2004) Neonatal biochemical reference ranges. In: Rennie JM (ed) Robertson's textbook of neonatology, 4th edn. Elsevier, Oxford, England
- Priolisi A, Didata M, Fazio M, Gioeli RA. Variations of the serum gamma-glutamyl transpeptidase activity in full-term and pre-term babies during their first two weeks of life. *Minerva Pediatrica* 1980;32:291-296
- Szasz G. A kinetic photometric method for serum gamma-glutamyl transpeptidase. *Clin Chem* 1969;15:124-36
- Cartledge PH, Rutter N. Gamma-glutamyltransferase in the newborn. *Early Hum Dev* 1987;15:213-6.
- Moss D, Henderson R. Clinical enzymology. In: Burtis CA, Ashwood ER, eds. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. Philadelphia: WBSaunders; 1999:686-9.
- Dong Bin Kim, Gina Lim, and Ki Won Oh. Determination of reference range of gamma glutamyl transferase in the neonatal intensive care unit. *J Matern Fetal Neonatal Med, Early Online*: 1-3
- Lackmann GM. Reference values for selected enzyme activities in serum from healthy human neonates. *Clin Biochem* 1996;29:599-602.
- Wang SJ, Tan N, Dhawan A. Significance of low or normal serum gamma glutamyl transferase level in infants with idiopathic neonatal hepatitis. *Eur J Pediatr* 2006;165:795-801
- Lu FT, Wu JF, Hsu HY, Ni HY, Chang HM, Chao CI, Chen HL. g-Glutamyl Transpeptidase Level as a Screening Marker Among Diverse Etiologies of Infantile Intrahepatic Cholestasis. *JPGN* 2014;59: 695-701
- Rendon-Macias ME, Villasis-Keever MA, Castenada-Mucino G, Sandoval-Max AM. Improvement in accuracy of gamma-glutamyl transferase for differential diagnosis of biliary atresia by correlation with age. *Turk J Pediatr*. 2008;50(3):253-9
- Chen X, Dong R, Shen Z, Yan W, Zheng S. Value of gamma-glutamyl transpeptidase for diagnosis of biliary atresia by correlation with age. *JPGN*. 2016;63(3):370-3