

To cite this article: Yıldız H. Sepsis ile ilişkili böbrek fonksiyon bozukluğu olan yoğun bakım hastalarında serum gama glutamil transferaz enzim düzeyinin değerlendirilmesi. Ortadoğu Tıp Derg 2020; 12(1): 24-28. <https://doi.org/10.21601/ortadogutipdergisi.621138>

■ Orijinal Makale

Sepsis ile ilişkili böbrek fonksiyon bozukluğu olan yoğun bakım hastalarında serum gama glutamil transferaz enzim düzeyinin değerlendirilmesi

Evaluation of gamma glutamyl transferase enzyme level in intensive care patients with sepsis related kidney function disturbance

Hamit Yıldız ^{1*} 

¹ Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

* Sorumlu Yazar: Hamit Yıldız E-posta: drhyildiz@hotmail.com ORCID: 0000-0001-7858-5123

Gönderim: 6 Temmuz 2019 Kabul: 27 Ağustos 2019

ÖZ

Amaç: Yoğun bakımlarda sık görülen sepsise bağlı akut böbrek hasarının erken tanısında serum gama glutamil transferaz enzim düzeyinin ilişkisi tespit etmektir.

Gereç ve Yöntemler: Bu retrospektif çalışmaya toplam 251 adet denek alındı. Sepsise bağlı akut böbrek hasarlı 134 hasta grup 1'e ve 117 adet sağlıklı gönüllü grup 2'ye alındı.

Bulgular: Serum gama glutamil transferaz enzim düzeyi sepsise bağlı akut böbrek hasarı gelişen hastalarda sağlıklı gönüllülere göre daha yüksek bulundu. Acute Kidney Injury Network (AKIN) evrelemesine göre gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,09).

Sonuç: Sepsisli hastalarda serum gama glutamil transferaz enzim yüksekliği akut böbrek hasarının erken saptanmasında kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: sepsis, gama glutamil transferaz, böbrek fonksiyon bozukluğu

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to determine the relationship between serum gamma glutamyl transferase enzyme level and early diagnosis of acute renal injury due to sepsis in intensive care units.

Material and Methods: A total of 251 subjects were included in this retrospective study. 134 patients with sepsis-induced acute kidney injury were included in group 1 and 117 healthy volunteers in group 2.

Results: Serum gamma glutamyl transferase enzyme levels was found higher in patients with sepsis-induced acute renal injury than healthy volunteers. There was no significant difference between the groups according to Acute Kidney Injury Network (AKIN) staging ($p=0.09$).

Conclusion: High serum gamma glutamyl transferase enzyme levels may be used in early detection of acute renal injury in patients with sepsis.

Keywords: sepsis, gamma glutamyl transferase, kidney function disturbance

GİRİŞ

Sepsis ve sepsise bağlı komplikasyonlar tüm dünyada yoğun bakımlarda mortalitenin önemli bir nedenidir. Yoğun bakım hastalarında insidansı giderek artmaktadır [1,2]. Sepsis, enfeksiyona vücudun verdiği disregüle cevap sonucunda organ disfonksiyonundan hipotansiyon ve çoklu organ yetersizliğinin eşlik ettiği septik şok tablosuna kadar farklı klinik tablo ile prezente olabilir. Sepsis tanı kriterleri 2016 yılında yeniden tanımlanmıştır. Sepsis- 3 tanımı, Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment (SOFA) skorunu belirlemek için parsiyel arteriyel oksijen basıncı, inspire edilen oksijen basıncı, trombosit sayısı, Glaskow Koma Skoru, bilirubin konsantrasyonu, kan basıncı ve böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinden oluşmaktadır [3].

Akut böbrek hasarı hastanede yatan hastalarda artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili klinik sonuçlar üzerinde önemli etkisi olabilmektedir [4,5]. Akut böbrek hasarı yoğun bakım ünitelerinde hastaların yaklaşık %50'sinde görülür [6,7]. Ayrıca akut böbrek hasarı olan yoğun bakım hastalarının yaklaşık %50'sinde de sepsis olduğu tespit edilmiştir [8]. Böbrek yetersizliği çoklu organ yetersizliklerinin önde gelenlerinden biri olup genellikle olumsuz sistemik etkilere neden olur.

Akut böbrek hasarı genelde böbrek fonksiyonlarından hızlı bir düşüş ve buna bağlı olarak azotemiye neden olur [9]. Akut böbrek hasarının tanımı ve sınıflandırmasında bir kavram geliştirilmiştir. Bunlardan biri 2007 yılında yayınlanan AKIN kriterleridir. AKIN kriterleri 48 saatlik dönemde kreatinin düzeyleri veya idrar çıkışı miktarına göre böbrek fonksiyonlarını değerlendiren bir sınıflamadır.

Gama glutamil transferaz (GGT) hücre içine glutatyon aracılı amino asit girişini katalizleyen bir enzimdir. Bu reaksiyonda ekstrasellüler glutatyonun hücre içine girmesi de sağlanır. Serum GGT enziminin esas kaynağı karaciğerdir. Çeşitli karaciğer kaynaklı hastalıklarda veya kronik alkol tüketimi serum GGT yüksekliğinin başlıca nedenleridir. İntrasellüler alanda bulunmasında rağmen en fazla hücre membranında bulunan GGT enzimi, böbrek proksimal tübül hücreleri, pankreas ve ince bağırsak dokularında sıklıkla bulunmaktadır [10]. Serum GGT sadece alkol tüketimi ve hepatobiliyer hastalıkların belirteci olmasının yanında birçok çalışmada artmış serum GGT düzeyi ile kardiyovasküler hastalık, diabetes mellitus, hipertansiyon ve metabolik sendrom ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur [11].

Bu çalışmanın amacı sepsise bağlı akut böbrek hasarı gelişen yoğun bakım hastalarında serum GGT düzeyinin tanısal değeri olup olmadığını değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu retrospektif çalışmaya toplam 134 sepsise bağlı akut böbrek hasarlı hasta ve 117 adet sağlıklı gönüllü alındı. Sepsise bağlı akut böbrek hasarı (ABH) gelişen hastalar grup 1'e ve sağlıklı kontrol grubu hastaları grup 2'ye alındı. Grup 1 hastaları AKIN sınıflamasına göre 3 evreye ayrıldı. 18 yaşından küçük, malignite, romatizmal hastalık, sekonder GGT yüksekliğine neden olabilecek kardiyovasküler hastalık, diabetes mellitus, hipertansiyon ve metabolik sendrom öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların cinsiyet, yaş ve biyokimyasal parametreleri (serum kreatinin, üre, ürik asit, GGT) hastane verilerinden alınıp kaydedildi.

Çalışma için Gaziantep Üniversitesi klinik araştırmalar etik kurulu 318/2019 numaralı izni ile onay alındı ve çalışma

Tablo 1. Çalışma popülasyonunun genel özellikleri

	Grup 1 (n = 134)	Grup 2 (n = 117)	p
Yaş (yıl)	67 (17/91)	64 (16/90)	0,13
Cinsiyet			0,05
Erkek (n)	82	57	
Kadın (n)	52	60	
Sistolik KB (mmHg)	134 (118/162)	135 (118/162)	0,41
Diastolik KB (mmHg)	74.50 (61/93)	76 (61/91)	0,73

Tablo 2. Grupların biyokimyasal parametreler açısından değerlendirilmesi

	Grup 1 (n=134)	Grup 2 (n=117)	p
Serum üre	117 (50,40/595)	44 (9/95)	0,001
Serum kreatinin	1.59 (1,29/15.30)	0.62 (0,18/0,98)	0,001
Ürik asit	6.75 (0,70/26,40)	5.10 (0,10/10,80)	0,001
AST	47 (12/78)	36 (17/88)	0,02
ALT	31 (11/87)	19 (11/97)	0,10
ALP	65 (51/80)	68 (13/121)	0,70
GGT	71 (8/843)	29 (4/250)	0,001

Tablo 3. Grup 1 hastalarının AKIN kriterlerine göre serum GGT düzeyinin değerlendirilmesi

	Evre 1 (n=45)	Evre 2 (n=22)	Evre 3 (=57)	p
GGT	104 (8/843)	44 (11/720)	71 (12/604)	0,09

Helsinki deklarasyonuna uygun olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya alınan deneklerden imzalı bilgilendirilmiş onam formu alındı. Normal dağılıma uyup uymadıkları histogram ve Kolmogrov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Gruplar arasındaki normal dağılıma uymayan devamlı değişkenlerin karşılaştırması için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bağımsız grupların non-parametrik karşılaştırması amacıyla Kruskal Wallis testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan veriler median (minimum/maksimum) olarak verildi. İstatiksel analiz SPSS 24.00 (for Windows) versiyonu kullanıldı. Veriler %95 güven aralığında değerlendirildi ve $p < 0,05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Sepsis grubundaki hastaların yaş medyanı 67 (17/91) ve kontrol grubu hastalarının yaş medyanı 64 (16/90) yıl idi. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,127$). Sepsis hastalarında sistolik ve diastolik kan basıncı medyanı 134 (118/162) mmHg ve 74.50 (61/93) mmHg; kontrol grubunda sistolik ve diastolik kan basıncı medyanı 135 (61/93) mmHg ve 76 (61/91) mmHg idi ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu. Grupların biyokimyasal parametreler açısından değerlendirmesi **Tablo 2**'de verilmekte olup gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p=0,001$). Grup 1 hastalarının AKIN skorlamasına göre serum GGT düzeyinin değerlendirilmesi **Tablo 3**'te verilmekte olup gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0,09$).

TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonuçları sepsise bağlı akut böbrek hasarı gelişen hastalarda serum GGT düzeyi sağlıklı popülasyona göre daha yüksek olduğu ve sepsise bağlı akut böbrek hasarı gelişen yoğun bakım hastalarında AKIN kriterleri ile serum GGT düzeyi arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermektedir.

GGT, memelilerde ana hücre içi antioksidanlardan biri olan hücre dışı indirgenmiş glutatyonun hidrolizinden sorumlu olan ve öncül aminoasitlerin daha sonra yeni hücre içi glutatyon sentezi için kullanılmasını sağlayan enzimdir. Hücre içi glutatyon tükenmesi ve bu nedenle GGT, oksidatif stresin bir belirteci olarak değerlendirilir [12]. Klinik pratikte artmış serum GGT konsantrasyonu alkol tüketimi veya karaciğer hastalığının tespitinde kullanılmaktadır [13,14]. Çeşitli çalışmalarda kronik böbrek yetmezliği hastalarında serum GGT düzeylerinde artış ve idrar GGT miktarında düşüş tespit edilmiştir [15,16]. Bu çalışmada sepsise bağlı gelişen akut böbrek hasarı tespit edilen hastalarda serum GGT düzeylerinde yükselme saptanmıştır.

Sepsis, enfeksiyona düzensiz inflamatuvar yanıtın neden olduğu fizyolojik, biyolojik ve biyokimyasal anormallikleri olan klinik bir sendromdur. Yoğun bakımlarda önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan sepsis insidansı son yıllarda giderek artmaktadır [17]. Artış eğilimi gösteren sepsis insidansının en olası nedenleri ileri yaş, immünsüpresyon ve çoklu ilaç direnci olan enfeksiyonlardır [18-20]. Sepsis insidansının bir diğer ispatlanmamış ama

olası nedeni erken sepsis farkındalığının yetersizliği olduğu düşünülmektedir. Sepsisin yoğun bakımlarda görülme sıklığı mevsimsel olarak kış aylarında artan solunum yolları enfeksiyonları ile artmaktadır [21]. Zaman içinde çeşitli mikroorganizmaların sepsis gelişimine etkisi değişiklik göstermiştir [22,23]. Amerika Birleşik Devletleri'nde sepsisli hastalarda en sık gram pozitif bakteriler tespit ediliyor iken gram negatif bakteriler de sık görülür. Son yıllarda mantar fungal sepsis insidansı artıyor olsa da bakteriyel sepsis kadar sık değildir [24]. Sepsis tanısı konulan hastaların yaklaşık yarısında herhangi bir organizma varlığı tespit edilememektedir [25].

ABH, yoğun bakımlarda mortaliteyi arttıran önemli bir neden olmasına rağmen, yakın zamana kadar bu konuda çoğunluk tarafından kabul edilen bir tanım bulunmamaktaydı. 2004 yılında, RIFLE kriterleri tanımlanmıştır [26]. RIFLE kriterleri daha sonra AKIN (Acute Kidney Injury Network) tarafından değiştirilmiş ve 48 saatlik dönemde kreatinin düzeylerinde 0,3 mg/dL'lik küçük bir artışın bile mortaliteyi arttırdığı görüldüğünden bu miktarda bir değişiklik bile renal hasar olarak belirtilmiştir. AKIN kriterlerine göre hastalar 3 evreye ayrılmaktadır: Evre 1) Serum kreatinin düzeylerinde başlangıca göre 1,5-1,9 kat artış ya da serum kreatinin seviyesinde $\geq 0,3$ mg/dL ($\geq 26,5$ $\mu\text{mol/L}$) artış ya da 6-12 saat idrar çıkışının $< 0,5$ mL/kg olması Evre 2) Serum kreatinin düzeylerinde başlangıca göre 2-2,9 kat artış ya da > 12 saat idrar çıkışının $< 0,5$ mL/kg olması Evre 3) Serum kreatinin düzeylerinde başlangıca göre 3 kat artış ya da serum kreatinin seviyesinde ≥ 4 mg/dL ($\geq 353,6$ $\mu\text{mol/L}$) artış ya da > 24 saat idrar çıkışının $< 0,5$ mL/kg olması ya da anüri > 12 saat ya da renal replasman tedavisi başlanmış olması gerekliliği. Çalışmamızda hastalar AKIN kriterlerine göre ayrılmış fakat evreler arasında serum GGT düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu durum idrar çıkışı olmamasına rağmen akut böbrek hasarında serum GGT düzeyleri yükselse bile böbrek yetmezliğinin şiddetinin belirlenmesinde kullanılamayacağını düşündürmektedir.

Çalışmamızda bazı kısıtlamalar mevcuttur. Birincisi, çalışma retrospektif dosya taraması şeklinde yapılmıştır. Bu nedenle hastaların boy, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi gibi veriler elde edilememiştir. Vücut kitle indeksine bağlı karaciğer yağlanması durumu radyolojik olarak ekarte edilememiştir. İkincisi, yoğun bakım yatışı sırasında sepsis nedeniyle kullanılan çeşitli antibiyotikler ve ilaçların karaciğer toksik etkisi ekarte edilememiştir.

SONUÇ

Yoğun bakım ünitelerinde sepsise bağlı böbrek fonksiyon bozukluğu gelişen hastalarda serum GGT düzeyi normalden yüksek bulunmuştur. Akut böbrek hasarının düzeyi ile serum GGT düzeyi arasında direkt bir ilişki tespit edilememiştir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI / FİNANSAL DESTEK BEYANI

Bu yazıdaki hiçbir yazarın herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazının herhangi bir finansal desteği yoktur.

KAYNAKLAR

1. Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions. Time for change. *Lancet* 2013;381(9868):774-5.
2. Linde-Zwirble WT, Angus DC. Severe sepsis epidemiology: Sampling, selection, and society. *Crit Care* 2004;8:222-6.
3. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW. The third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801-10.
4. Chertow Gm, Levy, EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent association between renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 1998;104:343-8.
5. Hoste EA, Kellum JA. Acute renal failure in the critically ill: Impact on morbidity and mortality. *Contrib Nephrol* 2004;144:1-11.
6. Singbaartl K, Kellum JA. AKI in the ICU: Definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes. *Kidney Int* 2012;81: 819-25.
7. Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med* 2007;35:1837-43.
8. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, ve ark. Acute renal failure in critically ill patients: A multinational, multicenter study. *JAMA* 2005;294:813-8.
9. Roy AK, Mc Gorrian C, Treacy C, Kavanaugh E, Brennan A, Mahon NG, ve ark. A comparison of traditional and novel definitions (RIFLE, AKIN, and KDIGO) of acute kidney injury for the prediction of outcomes in acute decompensated heart failure. *Cardiorenal Med* 2013;3:26-37.

10. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretsch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. *Clin Chem*. 2000 Dec;46(12):2027-49.
11. Targher G. Elevated serum gamma-glutamyltransferase activity is associated with increased risk of mortality, incident type 2 diabetes, cardiovascular events, chronic kidney disease and cancer—a narrative review. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48:147-57.
12. Bulusu S, Sharma M. What does serum gamma glutamyltransferase tell us as a cardiometabolic risk marker? *Ann Clin Biochem*. 2016;53 Pt 3:312-32.
13. Kinner HA, Hot S, Schuller R, Roy J, Israel Y. Identification of alcohol abuse using laboratory tests and a history of trauma. *Ann Intern Med* 1984;101:847-51.
14. Conigrave KM, Saunders JB, Reznik RB, Whitfield JB. Prediction of alcohol-related harm by laboratory test results. *Clin Chem* 1993;39:2266-70.
15. Caravaca F, Azevedo L, Bayo MA, Gonzales-Candia B, Luna E, Caravaca F. High levels of both serum gamma-glutamyl transferase and alkaline phosphatase are independent predictors of mortality in patients with stage 4-5 chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2017 May – Jun;37(3):267-75.
16. Teppala S, Shankar A, Li J, Wong TY, Ducatman A. Association between serum gamma-glutamyltransferase and chronic kidney disease among US adults. *Kidney Blood Press Res*. 2010;33(1):1-6.
17. Serafim R, Gomes JA, Salluh J, Povoia P. A comparison of the Quick-SOFA and Systemic inflammatory response syndrome criteria for the diagnosis of sepsis and prediction of mortality: A systemic review and meta-analysis. *Chest* 2018;153(3):646.
18. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA*. 2014;311(13):1308.
19. Esper AM, Martin GS. Extending international sepsis epidemiology: the impact of organ dysfunction. *Crit Care*. 2009;13(1):120.
20. Blanco J, Muriel-Bombin A, Sagredo V, Taboada F, Gandia F, Tamayo L, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care*. 2008;12(6):R158.
21. Danai Pa, Sinha S, Moss M, Haber MJ, Martin GS. Seasonal variation in the epidemiology of sepsis. *Crit Care Med*. 2007;35(2):410.
22. Uslan DZ, Crane SJ, Steckelberg JM, Cockerill FR, St Sauver JL, Wilson WR, et al. Age and sex-associated trends in bloodstream infection: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Arch Intern Med*. 2007;Apr;167(8):834-9.
23. Pop-Vicas A, Tacconelli E, Gravenstein S, Lu B, D'Agata EM. Influx of multidrug-resistant, gram-negative bacteria in the hospital setting and the role of elderly patients with bacterial bloodstream infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009 Apr;30(4):325-31.
24. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Eng J Med*. 2003;348(16):1546.
25. Gupta S, Sakhuja A, Kumar G, McGrath E, Nanchal RS, Kashani KB. Culture-negative severe sepsis: nationwide trends and outcomes. *Chest*. 2016;150(6):1251.
26. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. 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:R204.

