

Penggunaan Klinis Aktivitas Enzim *Gamma-Glutamyl Transferase* (GGT) Plasma dan Potensinya sebagai *Biomarker* untuk Berbagai Penyakit

Benny Syahputra Gumay¹, Syazili Mustofa²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Biokimia, Biologi Molekuler dan Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

ABSTRAK

Enzim Gamma-Glutamyl Transferase (GGT) adalah transpeptidase yang terdistribusi luas pada berbagai jaringan tubuh. Enzim ini berlokasi di membran sel dan sitoplasma terutama pada hepatosit. Selain itu, ekspresi enzim GGT ditemukan pada ginjal, paru, pankreas, endotel pembuluh darah, sel-sel saraf, dan pada plasma darah. Enzim ini secara rutin digunakan dalam praktik klinis untuk membantu diagnosis cedera hati terutama pada kerusakan hati akibat konsumsi alkohol serta kerusakan pada saluran empedu. Pemeriksaan ini merupakan jenis pemeriksaan yang murah dan cepat. Nilai normal aktivitas GGT plasma adalah 0–40 U/l. Normalnya aktivitas GGT dalam plasma darah rendah, namun apabila terjadi kerusakan hepar dan saluran empedu akan terjadi peningkatan aktivitasnya dalam darah. Berbagai penelitian terbaru menunjukkan adanya hubungan kuat peningkatan aktivitas enzim GGT dalam plasma dengan berbagai penyakit misalnya penyakit kardiovaskular, sindrom metabolik seperti diabetes melitus dan obesitas, penyakit saraf dan neurodegeneratif serta berbagai penyakit lainnya. Mengingat pengukuran aktivitas enzim GGT ini murah dan mudah dilakukan, pengukuran aktivitas enzim ini berpotensi untuk digunakan dalam membantu diagnosis, prognosis, dan evaluasi lebih lanjut berbagai penyakit. Hal ini harus dikaji lebih lanjut agar pengukuran aktivitas enzim ini dalam plasma darah dapat menjadi *biomarker* yang tepat dan akurat untuk berbagai penyakit.

Kata Kunci: Gamma-glutamyl transferase, Gangguan Hati dan Saluran Empedu, Penanda, Penyakit Kardiovaskular, Stres Oksidatif

Clinical Use of Plasma Gamma-Glutamyl Transferase (GGT) Enzyme Activities and Their Potency as Biomarkers for Various Diseases

ABSTRACT

Gamma-Glutamyl Transferase (GGT) enzyme is a widely distributed transpeptidase in various body tissues. This enzyme is located in cell membranes and cytoplasm of hepatocytes. In addition, the expressions of the GGT enzyme is found in the kidneys, lungs, pancreas, blood vessel endothelium, nerve cells, and blood plasma. It has been used routinely in clinic to diagnose liver damage caused by alcoholism. The normal value of plasma GGT activity is 0–40 U / l. Normally, the GGT activity in blood plasma is low, but liver damage or bile ducts obstruction will increase it. There were significant association between the GGT activities in plasma and various diseases such as cardiovascular disease, metabolic syndrome such as diabetes mellitus and obesity, neurological and neurodegenerative diseases and others various diseases. Related to the measurement of GGT enzyme activity is cheap and easy to do, it's very potential to be developed for marker to diagnosis, prognosis, and further evaluation of various diseases. Further studies are needed to apply it for to be an accurate biomarker for various diseases

Keywords: Biomarker, Cardiovascular Disease, Gamma-glutamyl transferase, Liver Disorders and Bile Ducts, Oxidative Stress

Korespondensi: Benny Syahputra Gumay, Alamat Jalan Abdul Muis No. 8 Gedong Meneng Bandar Lampung, Hp 081284175641, Email bennysyahputragumay@gmail.com

PENDAHULUAN

Enzim *Gamma-Glutamyl Transferase* (GGT) atau *Gamma-Glutamyl Transpeptidase* merupakan enzim yang terdistribusi luas dan paling tinggi konsentrasinya pada hepatosit.¹ Enzim ini adalah glikoprotein dalam bentuk kuartener dengan berat molekul 68.000

dalton. Enzim ini dibentuk oleh dua protein yaitu protein dengan rantai panjang dengan berat molekul 46.000 dalton dan protein dengan rantai lebih pendek yaitu seberat 22.000 dalton.³ Pada manusia enzim ini dikode oleh gen GGT yang terletak pada kromosom 22. Enzim ini juga terlibat dalam transfer asam amino melintasi membran sel, metabolisme

leukotrien dan resistensi obat.^{14,28} Selain itu, enzim ini berperan dan bertanggung jawab atas katabolisme *glutathione*.^{2,6} Nilai normal aktivitas GGT plasma adalah 0–40 U/l.⁹

Enzim GGT banyak ditemukan di hepatosit. Peningkatan aktivitas enzim ini dalam plasma darah mengindikasikan adanya kerusakan hepar dan saluran empedu serta dapat juga digunakan sebagai penanda pada kasus kerusakan hepar akibat konsumsi alkohol berlebihan, penyakit perlemakan hati dan inflamasi hati lainnya.^{4,14}

Dari berbagai penelitian peningkatan aktivitas GGT juga dipengaruhi gaya hidup seperti penggunaan alkohol dan merokok.^{7,13,25} Kemudian juga didapat hubungan peningkatan aktivitas enzim GGT pada individu yang mengalami penyakit kardiovaskular atau arterosklerosis, sindrom metabolik, penyakit saraf neurodegeneratif serta kondisi stres oksidatif.³

ISI

Karakteristik Enzim *Gamma-Glutamyl Transferase* (GGT)

Enzim *Gamma-glutamyl transferase* (GGT) merupakan enzim yang ditemukan di banyak organ di seluruh tubuh, terutama di permukaan luar membran berbagai sel kecuali eritrosit dan pada sitoplasma. Enzim GGT adalah glikoprotein dimerik dengan berat molekul 68 kDa yang terdiri atas subunit besar 46 kDa dan subunit kecil 22 kDa. Pada Subunit besar memiliki urutan N-terminal intraseluler, domain hidrofob transmembran serta domain ekstraseluler yang bertanggung jawab terhadap penempelan GGT di permukaan membran seluler. Sedangkan subunit kecil memiliki situs aktif dari enzim. Enzim ini juga terdapat dalam sitoplasma yaitu didalam organel mikrosom.^{17,22}

Enzim ini memiliki tiga fungsi utama. Fungsi pertama enzim ini berperan dalam sintesis protein. Fungsi kedua enzim ini ikut dalam regulasi aktivitas *glutathione* dalam jaringan, dan fungsi ketiga enzim ini

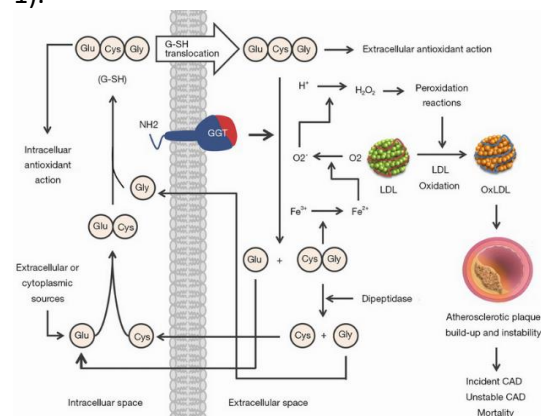
berperan dalam transport asam amino melalui membran sel.¹⁷

Aktivitas enzim GGT melimpah pada hepatosit, kolangiosit dan tubulus proksimal ginjal.²² Ekspresi enzim GGT dapat pula ditemukan pada paru, pankreas, endotel pembuluh darah, sel-sel saraf, dan juga pada plasma darah.³

Enzim GGT ditranslasikan oleh 7 gen GGT yang terletak di kromosom 22 dengan gen GG1 adalah gen yang aktif dan fungsional protein lengkap. Adapun transkripsi gen dikendalikan oleh banyak promotor dan bertanggung jawab untuk keragaman bentuk molekular ataupun spesifisitas jaringan. Enzim ini mengalami proses pembelahan autoproteolitik menjadi subunit besar dan subunit kecil.^{4,22,28}

Enzim ini pada membran sel memiliki subunit yang besar dan memiliki ujung enternal dibagian intraseluler. Enzim ini juga memiliki bagian transmembran yang hidrofobik dan bagian ekstraseluler yang memiliki situs aktif.¹⁷

Enzim ini berperan dan bertanggung jawab atas katabolisme *glutathione*.^{2,6} Proses ini terjadi melalui hidrolisis ikatan *gamma-glutamyl* dari *glutathione* tereduksi dan teroksidasi, selanjutnya terjadi pembelahan menjadi glutamat, sistein (sistin), dan glisin.^{11,22} (Lihat gambar 1).



Gambar 1. Reaksi gamma-glutamil transferase (GGT) dan mekanisme yang diusulkan terkait aktivitas pro-oksidan dan aterogenik. Cys, sistein; Glu, asam glutamat; Gly, glisin; GSH, glutathione; LDL, low-density lipoprotein; oxLDL, LDL teroksidasi.²²

Sisi aktif Enzim GGT yang berada dibagian ekstraseluler berfungsi untuk memecah molekul tripeptida dari *glutathione*. *Glutathione* adalah tripeptida yang bersifat sebagai antioksidan endogen yang terdiri dari tiga asam amino yaitu glutamat, sistein dan glisin. Enzim GGT akan memotong tripeptida menjadi satu glutamat tunggal dan dipeptida (sistein dan glisin). Kemudian asam amino yang telah dihidrolisis tersebut bisa diambil kembali oleh sel melalui transporter asam amino. Sehingga didalam sel, glutamat tersebut dapat digunakan kembali untuk membentuk tripeptida berupa glutathion yang baru. Fungsi penting enzim GGT adalah menjaga ketersediaan asam amino terutama glutamat sebagai bahan baku pembentukan *glutathione* intraseluler. *Glutathione* digunakan untuk menangkal aksi radikal bebas, baik yang dihasilkan oleh reaksi peroksidasi ataupun reaksi fenton.^{5,10,22}

Aktivitas GGT Plasma dan Gangguan Hepatobilier

Enzim GGT memiliki kepentingan diagnostik. Enzim ini sering dimanfaatkan untuk mengetahui fungsi sistem hepatobilier, seperti pada penyakit perlemakan hati (*fatty liver disease*), inflamasi hati, serta alkoholisme.^{4,15} Penyakit-penyakit tersebut telah dapat dideteksi dengan menggunakan aktifitas *biomarker gamma glutamyl transferase* (GGT) melalui mekanisme kerusakan hepatoseluler.¹⁶ Nilai normal aktivitas GGT plasma adalah 0–40 U/l.⁹ Aktivitas GGT yang tinggi pada plasma dapat meningkat bila organ tersebut mengalami cidera, sumbatan ataupun kerusakan. Tingkat aktivitas GGT yang tinggi menunjukkan bahwa kondisi tersebut merusak hati tetapi tidak menunjukkan secara spesifik penyebab kerusakannya. Pemeriksaan enzim ini diperlukan untuk membedakan gangguan hati dan saluran empedu dari gangguan akibat penyakit tulang yang sama-sama mengalami peningkatan alkalin fosfatase.

Peningkatan aktivitas GGT bisa lebih tinggi lagi pada pasien pecandu alkohol berat.¹⁴ Pada salah satu penelitian yang dilakukan oleh akademisi fakultas kedokteran Jagdalpur, Chhattisgarh dengan melihat aktivitas GGT dan rasio AST/ALT pada penderita pecandu alkohol kronis dan hepatitis virus. Didapatkan kesimpulan bahwa aktivitas GGT dan rasio AST/ALT meningkat lebih banyak pada pecandu alkohol kronis dari pada hepatitis virus.¹⁸ Seiring waktu, aktivitas GGT plasma akan turun ketika kerusakan hepar atau seseorang berhenti minum alkohol menjadi kisaran normal.¹⁷

Pemeriksaan aktivitas enzim GGT dilakukan pada pasien yang memiliki gejala penyakit hepar atau saluran empedu. Pemeriksaan ini adalah untuk mengkonfirmasi gangguan hepar dan saluran empedu pada pasien yang juga memiliki peningkatan aktivitas alkalin fosfatase (ALP).¹⁷

Sampel yang digunakan untuk mengukur aktivitas enzim dalam plasma ini adalah darah yang diambil dari vena. Sebelum pengambilan darah vena pasien akan dipuasakan (tidak makan ataupun minum kecuali air) minimal 8 jam. Hal ini dilakukan karena aktivitas GGT akan turun setelah makan. Sehingga membuat hasil pemeriksaan tidak akurat.¹⁷

Aktivitas GGT normal pada plasma darah adalah 0–40 U/l.⁹ Peningkatan sedang aktivitas enzim ini ditemukan pada infeksi hati dan kanker prostat. Sedangkan peningkatan yang sangat tinggi aktivitas enzim ini ditemukan pada alkoholisme, sehingga pemeriksaan ini sangat sensitif untuk mendeteksi penyalahgunaan alkohol.¹⁷

Aktivitas GGT Plasma dan Hubungannya dengan Penyakit Kardiovaskular

Peningkatan aktivitas GGT telah ditemukan kuat berhubungan dengan penyakit kardiovaskular. Enzim ini aktivitasnya ditemukan meningkat pada individu dengan penyakit seperti penyakit jantung koroner (PJK) akibat arteriosklerosis, gagal jantung kongestif, kekakuan arteri, stroke

dan kematian terkait CVD. Bukti eksperimental pada plak arterosklerotik manusia mengungkapkan adanya aktivitas katalitik aktif enzim ini pada plak arterosklerotik dan ditemukan pula hubungan antara indeks ketidakstabilan plak dengan aktivitas GGT. Penelitian secara epidemiologi juga menunjukkan adanya korelasi positif aktivitas GGT dengan penyakit–penyakit kardiovaskular.^{22,36}

Sebuah studi prospektif terhadap 7.613 pria paruh baya di Inggris yang diikuti selama 11,5 tahun dalam jurnal *British Heart Heart Study* menyebutkan bahwa aktivitas GGT dikaitkan dengan serangkaian faktor risiko kardiovaskular terutama PJK dan berbagai penyebab kematian.²² Sedangkan pada penelitian 139 laki-laki dan 41 perempuan dengan sindrom koroner akut di negara Turki memiliki korelasi positif antara aktivitas GGT dan tingkat keparahan arterosklerosis.²³ Selain itu *gamma-glutamyl transferase* juga memiliki hubungan dengan kekakuan arteri pada pasien HIV.³³ Beberapa penelitian membuktikan keterkaitan kejadian stroke dengan peningkatan aktivitas GGT. Namun, masih perlu pembuktian lebih lanjut untuk mengungkap hal ini.^{22,36}

Patofisiologi hubungan antara aktivitas GGT dengan penyakit CVD masih belum sepenuhnya dipahami. Salah satu penjelasan mengenai hal ini adalah bahwa *gamma glutamyl transferase* mungkin memiliki keterkaitan dengan stres oksidatif.¹⁰

Hubungan Aktivitas Enzim GGT dengan Sindrom Metabolik dan Diabetes Melitus

Diabetes melitus adalah salah satu gangguan metabolik yang umum ditemukan pada masyarakat dengan fenotip berupa hiperglikemia. Berbagai penelitian melaporkan bahwa prevalensi dan insidensi sindrom metabolik meningkat seiring dengan peningkatan aktivitas GGT serum. Peningkatan aktivitas gamma-glutamyl transferase secara signifikan terkait dengan indeks massa tubuh yang lebih tinggi, tekanan darah, *low-density lipoprotein* (LDL), kolesterol, trigliserida,

glukosa, dan ketebalan media intima karotis.^{6,10} Penelitian yang dilakukan di Korea yang melibatkan 211.725 sampel, menyarankan bahwa GGT bisa menjadi penanda yang mudah diperiksa untuk prediksi sindrom metabolik pada dewasa.¹⁹ Obesitas adalah salah satu faktor terpenting dalam perkembangan *Non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD). Penjelasan baru-baru ini memberikan bukti baru bahwa peningkatan BMI memberikan efek pada adipositas untuk meningkatkan enzim hati (GGT) melalui stres oksidatif.^{8,14}

Pasien diabetes melitus tipe 2 juga memiliki hubungan yang signifikan terhadap peningkatan aktivitas GGT. Sebuah studi kohor observasional yang melibatkan 1.952 pasien diabetes melitus tipe 2 menunjukkan adanya hubungan aktivitas enzim GGT dengan semua faktor resiko diabetes melitus.²² Hal ini diduga disebabkan oleh lemak intrahepatik yang secara positif terkait dengan aktivitas enzim dalam darah.²⁰ Peningkatan aktivitas GGT pada individu yang mengalami sindrom metabolik secara tidak langsung mencerminkan kondisi stres oksidatif dan peradangan kronis yang berhubungan erat dengan penyakit metabolik.

Hubungan Aktivitas Enzim GGT dengan Penyakit Stres Oksidatif Lainnya.

Peningkatan aktivitas enzim GGT dalam plasma saat ini sedang diteliti sebagai *biomarker* stres oksidatif. Stres Oksidatif adalah kondisi yang ditimbulkan akibat ketidakseimbangan jumlah radikal bebas dengan antioksidan didalam tubuh.³⁴ Peningkatan produksi *Reactive Oxygen Spesies* (ROS) yang dihasilkan oleh berbagai sumber dalam tubuh serta ROS yang berasal dari luar tubuh yang tidak bisa diatasi oleh antioksidan akan berinteraksi dengan lipid, protein, dan DNA menyebabkan perubahan struktural, inflamasi, dan kerusakan sel sehingga menimbulkan implikasi pada berbagai macam penyakit.³⁵ Adapun penyakit stres oksidatif lainnya yang berhubungan dengan peningkatan enzim GGT ini adalah penyakit ginjal, paru,

dan berbagai penyakit keganasan seperti kanker.^{10, 24, 27, 32}

Aktivitas tinggi *gamma-glutamyl transferase* (GGT) dikaitkan dengan peningkatan mortalitas pada populasi umum. Telah diteliti bahwa Aktivitas GGT yang tinggi merupakan prediktor independen mortalitas pada pasien penyakit ginjal kronis (CKD). Namun Nilai prediktif GGT pada pasien CKD jarang diteliti. Aktivitas GGT yang tinggi dikaitkan dengan disfungsi endotel yang ditandai pada pasien dengan CKD.²⁴ Mekanisme potensial mungkin terkait dengan peningkatan stres oksidatif.²⁶

Pada gangguan sistem saluran pernafasan, baru-baru ini ditemukan pasien virus corona (Covid-19) memiliki peningkatan aktivitas enzim GGT plasma yang signifikan berhubungan dengan peningkatan aktivitas GGT. Penelitian ini dilakukan di Beijing China dengan 63 sampel diperoleh hasil bahwa terdapat hubungan positif antara aktivitas GGT dengan Covid-19.²⁷

Aktivitas GGT juga berhubungan dengan kanker.¹⁰ Metastasis kanker pankreas adalah salah satu contoh yang berhubungan dengan peningkatan aktivitas GGT. Enzim GGT pada pasien dengan metastasis kanker pankreas dapat menjadi indikator yang berpotensi dalam menilai angka harapan hidup pada pasien ini.²¹ Begitu juga dengan Kanker esofagus. Berdasarkan studi kohor dari 8.388.256 sampel penderita kanker di Korea menunjukkan peningkatan signifikan aktivitas *gamma-glutamyl transferase*.²⁹ Selanjutnya diantara 322 pasien kanker lambung, penyakit yang paling mematikan di dunia, terdapat 79 % pasien dengan peningkatan aktivitas GGT plasma.³⁰ Peningkatan aktivitas GGT dengan ekspresi mRNA GGT7 dalam subtype molekuler memiliki potensi sebagai penanda pada kanker payudara.²⁸ Hal ini disebabkan karena GGT memainkan peran penting dalam metabolisme *glutathione*.

Hubungan Aktivitas GGT dengan Penyakit Saraf dan Neurodegeneratif

Enzim GGT mempunyai potensi untuk dikembangkan sebagai marker pada penyakit saraf dan neurodegeneratif. Hal ini disebabkan karena enzim ini telah diketahui sebagai penanda untuk stres oksidatif dan arterosklerosis. Hal ini dimungkinkan akibat adanya korelasi antara kerusakan pada sel saraf dan proses stres oksidatif. Salah satu contohnya adalah penyakit Parkinson. Penyakit ini juga turut menjadi perbincangan terhadap peningkatan aktivitas GGT. Enzim GGT mengkatalisasi transfer residu *glutamyl* dari *glutathione* menjadi asam amino yang bisa menjadi penanda beban stres oksidatif.³²

Bukti epidemiologis mendukung hubungan linear dan independen antara konsentrasi enzim GGT dan risiko penyakit Alzheimer. Namun, hubungan asosiasi ini harus dibuktikan lebih lanjut.³¹ Selain itu penelitian di Korea menyimpulkan bahwa aktivitas enzim GGT juga dapat menjadi prediktor independen untuk penyakit demensia.³⁷ Aktivitas enzim ini juga berhubungan dengan kejadian *silent brain infarcts* pada populasi pria sehat.³⁸ Masih perlu dilakukan berbagai penelitian agar GGT bisa menjadi biomarker untuk penyakit neurodegeneratif lainnya.⁴

SIMPULAN

Enzim *Gamma-Glutamyl Transferase* (GGT) saat ini digunakan di klinis terutama sebagai penanda untuk gangguan hepar dan saluran empedu. Mengingat enzim ini terdistribusi luas di jaringan tubuh serta memiliki peran di dalam metabolisme *glutathione* maka peningkatan aktivitas enzim dalam plasma darah sangat mungkin untuk digunakan sebagai penanda dari berbagai dan kondisi stres oksidatif. Misalnya penyakit kardiovaskular, penyakit sindrom metabolik dan diabetes melitus, kondisi inflamasi dan kanker serta penyakit saraf dan neurodegeneratif. Masih terbuka lebar berbagai potensi penelitian lebih lanjut dan usaha lebih lanjut untuk menjadikan peningkatan aktivitas enzim ini

dalam plasma sebagai marker untuk penyakit-penyakit tersebut.

RINGKASAN

Gamma-Glutamyl Transferase (GGT) adalah transpeptidase dengan jaringan distribusi yang luas di berbagai jaringan tubuh. Enzim ini sensitif mendeteksi kerusakan hati serta sumbatan saluran empedu namun tidak spesifik menunjukkan penyebab kerusakannya. Peningkatan aktivitas GGT lebih tinggi lagi pada pasien dengan pengonsumsi alkohol. Enzim GGT berperan dan bertanggung jawab atas katabolisme *glutathione*. Dalam pengeksresiannya GGT dapat pula ditemukan pada ginjal, paru, pankreas, endotel pembuluh darah, sel-sel saraf, dan juga pada plasma darah. GGT baru-baru ini ditemukan sebagai *biomarker* independen yang kuat untuk penyakit kardiovaskular, sindrom metabolik, dan berhubungan dengan penyakit stres oksidatif lainnya seperti penyakit ginjal, paru, saraf, dan berbagai penyakit keganasan kanker. Pengukuran aktivitas enzim GGT plasma berpotensi membantu diagnosis, prognosis, dan evaluasi berbagai penyakit. Namun hal ini perlu pengkajian lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Engin MMN. Approach to Disorders in Liver Function Tests in Children. *Jurnal Medical*. 2019; 1(1): 105
2. Furiyani, Syafril S, Burhanuddin. Hubungan aktivitas serum gamma-glutamyl transferase dengan profil lipid pada Diabetes Melitus-Tipe 2 (DM-2) terkontrol dan tidak terkontrol di Rumah Sakit Umum Pusat Haji, Adam Malik Medan, Indonesia. *Intisari Sains Medis*. 2019; 10(3): 487-491.
3. Mason JE, Starke RD, Kirk JEV. Gamma-Glutamyl Transferase: A Novel. Cardiovascular Risk BioMarker. *PREVENTIVE CARDIOLOGY*. 2010;
4. Haurissa, AE. Gamma Glutamyl transferase Sebagai Biomarker Risiko Penyakit kardiovaskular. *Tinjauan Pustaka CDK-222*. 2014 ; 41(11) : 816-18.
5. Sheikh M, dkk. Association of Serum GGT and Premature Coronary Artery Disease. *Original Article Neth Heart J*. 2017; 25(5) : 439-45.
6. Malnick S, Chertin L, Neuman M,. Gamma Glutamyl Transferase – An Underestimated Marker for Cardiovascular Disease and the Metabolic Syndrome. *J Pharm Pharm Sci*. 2020;
7. Koenig G, Seneff S. Gamma-Glutamyltransferase: A Predictive Biomarker of Cellular Antioxidant Inadequacy and Disease Risk. *Disease Markers*. 2015;
8. Onat A, dkk. Serum γ -Glutamyltransferase: Independent Predictor of Risk of Diabetes, Hypertension, Metabolic Syndrome, and Coronary Disease. *Articel Epidemiology*. 2012; 842–848.
9. Alkozai EM , Lisman T, Porte RJ, Nijsten MW. Early elevated serum gamma glutamyl transpeptidase after liver transplantation is associated with better survival. *F1000Research*. 2014; 3:85.
10. Nakagawa H, dkk. Serum GGT Is Associated With Serum Superoxide Dismutase Activity and Metabolic Syndrome in a Japanese Population. *Original Article J Gastroenterol*. 2012; 47(8) : 187-194.
11. Hanigan MH. Gamma-Glutamyl Transpeptidase: Redox Regulation and Drug Resistance. *Jurnal PMC*. 2014 ; 122: 103–141.
12. Liu CF, Gu YT, Wang HY, Fang NY,. Gamma-Glutamyltransferase Level and Risk ofHypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Jurnal PLOS*. 2012; 7(11).
13. Nivukoski U, dkk. Impacts of unfavourable lifestyle factors on biomarkers of liver function, inflammation and lipid status. *Jurnal PLOS*. 2019. 14(6): e0218463.
14. Kunutsor SK. Gamma-glutamyltransferase—friend or foe within?. *Jurnal Liver Internasional*. 2016;
15. Stahl EC, Haschak MJ, Popovic B, Brown BN,. Macrophages in the Aging Liver

- and Age-Related Liver Disease. *Jurnal Frontiers in Immunology*. 2018;9:2795.
16. Hossan IA, Shah MMR, Rahman MK,. Gamma glutamyl transferase is an independent determinant for the association of insulin resistance with nonalcoholic fatty liver disease in Bangladeshi adults Association of GGT and HOMA-IR with NAFLD. *Jurnal Elsevier*. 2016;
 17. GGT, *Gamma Glutamyl Transferase* Teslabonline [Internet]; 2019 [disitasi tanggal 03 Juli 2020]. Tersedia dari: <https://labtestsonline.org/tests/gamma-glutamyl-transferase-ggt#>
 18. Dange NS, Nagdeote AN, Nandanwar NA,. Ratio ofAST/ALT and serum gamma glutamyl transferase (GGT) activity in chronic alcoholics and acute viral hepatitis. *International Journal of Clinical Biochemistry and Research*. 2016;3(2):186-189.
 19. Lee MY, dkk. Association between Serum Gamma-Glutamyltransferase and Prevalence of Metabolic Syndrome Using Data from the Korean Genome and Epidemiology Study. *Endocrinol Metab*. 2019; 34:390-397.
 20. Kaneko K, dkk. Association of gamma-glutamyl transferase and alanine aminotransferase with type 2 diabetes mellitus incidence in middle-aged Japanese men: 12-year follow up. *Journal of Diabetes Investigation*. 2019; 10: 837–845.
 21. Xiao Y, dkk. Serum gamma-glutamyltransferase and theoverall survival of metastatic pancreaticcancer. *BMC Cancer*. 2019; 19:1020.
 22. Ndrepepa G, Kastrati A. Gamma-glutamyl transferase and Cardiovascular Disease. Review Article. 2016; 4(24) : 481.
 23. Duran M, dkk. Serum gamma-glutamyltransferase and the burden of atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome. *Türk Kardiyol Dern Arş*. 2013;41(4):275-281.
 24. Fontan FC, dkk. 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; 37(3):267–27.
 25. Bulusu S, Sharma M,. What does serumc-glutamyltransferase tell us as acardiometabolic risk marker?. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2016; 53(3) :312–332.
 26. Chen T, Ren Y, Gao Y, Tian H,. Serum Gamma-Glutamyl Transferase and Ferritin SynergisticallyAssociated with the Rate of Chronic Kidney Disease. *Research Article*. 2017;
 27. Sun Y, dkk. Characteristics and prognostic factors of disease severity in patients with COVID-19: The Beijing experience. *Jurnal Elsevier*. 2020;
 28. Gungor DG, Salihoglu EM, Demokan S, Hasan K, Akaydin SY,. Specific Gamma-Glutamyl Transferases in Molecular Subtypes of Breast Cancer. *Athens Journal of Health and Medical Sciences*. 2020; 6: 1-13.
 29. Choi YJ, dkk. Elevated serum gamma-glutamyltransferase is associated with an increased risk of oesophageal carcinoma in a cohort of 8,388,256 Korean subjects. *Jurnal PLOS*. 2017; 12(5): e0177053.
 30. Wang Q, dkk. Tumor and serum gamma-glutamyl transpeptidase, new prognostic and molecular interpretation of an old biomarker in gastric cancer. *Jurnal Impact*. 2017; 8(22).
 31. Kunutsora SK, Laukkanenc JA, Burgessf S,. Genetically elevated gamma-glutamyltransferase and Alzheimer's disease. *Jurnal Elsevier*. 2018; 61–66.
 32. Yoo D, dkk. Serum gamma-glutamyltransferase activity and Parkinson's disease risk in men and women. *Natureresearch*. 2020; 10:1258.
 33. Pedro MA, dkk. The relationship of gamma-glutamyltransferase to arterial stiffness in HIV patients. *Jurnal Revista Medica*. 2018; 9(4):299-304pp.
 34. Poznyak AV, dkk. Oxidative Stress and Antioxidants in Atherosclerosis Development and Treatment. *Biology*. 2020; 9: 60.
 35. Keskin K, dkk. Serum Oxidized Low-Density Lipoprotein Level As a Marker of Oxidative Stress In Patients

- Undergoing Hyperbaric Oxygen Therapy. *Original Article Turk Kardiyol Dern Ars*. 2017; 45(6) : 533-37.
36. Malnick S, Chertin L, Neuman M,. Gamma Glutamyl Transferase—An Underestimated Marker for Cardiovascular Disease and the Metabolic Syndrome. *Pharm Pharm Sci*. 2020;
37. Lee, dkk. Gamma-glutamyl transferase variability and risk of dementia: A nationwide study. *Jurnal Internasional Geriatric Pscychiatry*. 2020; [disitasi tanggal 06 Juli 2020]. Tersedia dari: <https://doi.org/10.1002/gps.5332>
38. Nam KW, dkk. Serum gamma-glutamyl transferase is associated with silent brain infarcts in a healthy population. *Jurnal Elsevier*. 2019; [disitasi tanggal 06 Juli 2020]. Tersedia dari: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.11.005>.