

**GAMMA-GLUTAMYL TRANSFERASE SERUM BERASOSIASI POSITIF
DENGAN PENYAKIT GINJAL KRONIK.
STUDI BERBASIS MASYARAKAT DI KECAMATAN BLAHBATUH GIANYAR BALI**

Nyoman Sutarka, Raka-Widiana IG, Ketut Suwitra

Divisi Ginjal dan Hipertensi, Bagian / SMF Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas
Udayana/Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah, Denpasar

ABSTRAK

Penyakit ginjal kronik (PGK) merupakan masalah global kesehatan masyarakat. Gamma-glutamyl transferase (γ GT) serum banyak diusulkan sebagai marker yang sensitif terhadap stres oksidatif yang diperkirakan berhubungan dengan terjadinya PGK. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui asosiasi antara γ GT serum dan PGK. Dilakukan penelitian potong lintang di Kecamatan Blahbatuh Kabupaten Gianyar Bali dengan jumlah sampel 122 orang yang dipilih secara *simple proportional random sampling*. Sampel yang memenuhi kriteria dimintakan kesediaannya berpartisipasi dengan menandatangani *informed consent*. Diagnosis PGK ditegakkan sesuai kriteria NKF-KDOQI dengan perkiraan laju filtrasi glomerulus dihitung memakai rumus MDRD. Pemeriksaan γ GT serum dengan metode *enzymatic colorimetric*. Data yang terkumpul dianalisis dengan SPSS 16 for windows meliputi uji *Chi-Square* dan analisis regresi logistik multipel. Dari 122 subyek yang memenuhi syarat, tiga subyek menolak berpartisipasi. Sebanyak 95 subyek adalah laki-laki dan 24 perempuan dengan rerata umur 62,68 (SB 1,27) tahun. Nilai median γ GT didapatkan sebesar 21 U/L. Prevalensi PGK didapatkan sebesar 16,8%. Dari 61 subyek dengan kadar γ GT serum sama dengan nilai median atau lebih 16 diantaranya didapatkan dengan PGK sedangkan dari 58 subyek dengan kadar γ GT serum di bawah nilai median hanya empat yang didapatkan dengan PGK. Didapatkan adanya asosiasi bermakna antara γ GT serum dan PGK ($P=0,005$; $OR=4,8$; $IK95\%=1,5$ sampai 15,4). Setelah dikontrol dengan variabel umur, jenis kelamin, hipertensi, dan obesitas didapatkan asosiasi γ GT serum dan PGK ini masih tetap bermakna ($P=0,029$; *adjusted OR* =4,1; $IK95\%=1,2$ sampai 14,9). Disimpulkan ada asosiasi positif antara γ GT serum dan PGK. Asosiasi ini independen terhadap variabel umur, jenis kelamin, hipertensi, dan obesitas. γ GT serum mungkin dapat dipakai sebagai *biomarker* PGK. [MEDICINA. 2014;45:73-8].

Kata kunci : γ GT serum, asosiasi, PGK.

**POSITIVE ASSOCIATION BETWEEN SERUM GAMMA-GLUTAMYL TRANSFERASE
WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE
COMMUNITY BASED STUDY AT BLAHBATUH GIANYAR BALI**

Nyoman Sutarka, Raka-Widiana IG, Ketut Suwitra

Division Of Nephrology, Department of Internal Medicine, Udayana University
Medical School, Sanglah Hospital, Denpasar

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is a global health problem. Gamma-glutamyl transferase (γ GT) is widely proposed as a sensitive marker of oxidative stress. It is thought to be related to CKD. This study aimed to determine the association between serum γ GT and CKD. A cross sectional study was done in Blahbatuh, Gianyar Regency, Bali with 122 samples which were selected by simple proportional random sampling. Samples that meet the criteria were requested to participate by signing informed consent. Diagnosis of CKD was established using NKF-KDOQI criteria and estimated glomerular filtration rate was calculated using MDRD formula. Serum γ GT was calculated with enzymatic colorimetric method. Data were analyzed with SPSS 16 for windows including Chi-square analysis and multiple logistic regression analysis. From 122 eligible subjects, three subjects refused to participate. From 119 samples, 95 was male and 24 was female with mean of age was 62.68 (SD 1.27) years. Serum γ GT median value was 21 U/L. Prevalence of CKD was 16.8%. From 61 subjects with serum γ GT equals to median value or more, 16 of them had CKD. While from 58 subjects with serum γ GT below median value, only 4 of them had CKD. There was significant association between serum γ GT and CKD ($P=0.005$; $OR=4.8$; 95% CI 1.5 to 15.4. Association between serum γ GT and CKD was still remained significant even after age, gender, hypertension, and obesity variables were adjusted with adjusted $OR=4.1$. Concluded that there is positive association between serum γ GT and CKD. This association is independent toward age, gender, hypertension, and obesity variables. Serum γ GT may be used as a biomarker of CKD. [MEDICINA. 2014;45:73-8].

Keywords: serum γ GT, association, CKD.

PENDAHULUAN

Penyakit ginjal kronik (PGK) merupakan masalah global kesehatan masyarakat dengan angka kesakitan, angka kematian, dan komplikasi khususnya komplikasi kardiovaskuler yang tinggi serta prevalensinya yang cenderung meningkat. Komplikasi kardiovaskuler pada PGK tahap akhir didapatkan 20 kali lebih tinggi dengan angka kematian mencapai 40-50% dari seluruh penyebab kematian pada PGK.¹ Selain itu angka kematian pada PGK dengan dialisis oleh karena sepsis didapatkan 100 kali lebih tinggi dan karena infeksi paru 10 kali lebih tinggi dibandingkan kematian dengan penyebab yang sama pada populasi umum.² Oleh karena itu, identifikasi *marker* pada PGK penting untuk deteksi dini sebagai upaya mencegah komplikasi akibat penurunan fungsi ginjal serta komplikasi kardiovaskuler yang ditimbulkannya.

Gamma-glutamyl transferase serum saat ini banyak diusulkan sebagai *marker* yang sensitif terhadap stres oksidatif karena berhubungan dengan banyak faktor risiko penyakit kardiovaskuler.³ Peranan patologis α GT pada PGK masih belum sepenuhnya jelas. Diperkirakan α GT berperan dalam pembentukan *reactive oxygen species (ROS)* khususnya *superoxide anion* sehingga *nitric oxide* akan berkurang dan terjadilah penurunan *renal blood flow* serta *glomerular filtration rate*.⁴

Belum banyak data tentang peranan α GT pada PGK. Beberapa data penelitian menunjukkan hasil yang saling berlawanan. Apakah α GT serum sebenarnya memang berasosiasi dengan PGK? Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui asosiasi antara α GT serum dan PGK di populasi masyarakat.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang berbasis masyarakat di Kecamatan Blahbatuh Kabupaten Gianyar Bali. Sebagai populasi target adalah subyek orang dewasa dengan populasi terjangkaunya adalah subyek orang dewasa penduduk Kecamatan Blahbatuh Kabupaten Gianyar. Sampel adalah subyek orang dewasa penduduk Kecamatan Blahbatuh yang dipilih secara random, bersedia ikut dalam penelitian, memenuhi kriteria inklusi yaitu umur 18-80 tahun, berdomisili di Kecamatan Blahbatuh serta tidak memenuhi kriteria eksklusi yaitu menderita penyakit lupus erimatosus sistemik, menderita peradangan hati, perokok, peminum alkohol, ada riwayat keluarga dengan PGK, ada riwayat batu saluran kencing, ada riwayat penyakit kardiovaskuler, ada riwayat penggunaan obat-obatan analgetik sehari-hari, dan ada riwayat pernah menjalani dialisis. Besar sampel ditentukan dengan rumus besar sampel untuk penelitian analitik kategorik tidak berpasangan dimana dengan menggunakan tingkat kemaknaan 5 %, power 80%, dan besar efek 15% didapatkan besar sampel sebanyak 122 orang. Sampel dipilih dengan teknik *simple proportional random sampling* dari populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi tanpa ada kriteria eksklusi. Sebanyak 458 nama warga pada kelompok dengan diabetes atau hipertensi atau adanya proteinuria dari 31 dusun dalam 9 desa di Kecamatan Blahbatuh yang menjadi sampel penelitian skrining PGK tahun 2005 (data didapat dari sampel penelitian Divisi Ginjal dan Hipertensi RSUP Sanglah/FK Unud) dibuatkan *sampling frame* per dusun dan per desa yang kemudian dipilih secara *proportional random sampling*.

Sebagai variabel tergantung adalah PGK sedangkan sebagai variabel bebas adalah median α GT serum. Umur tua, jenis kelamin laki-laki, hipertensi, dan obesitas merupakan variabel pengganggu yang akan dikontrol dengan analisis multivariat sedangkan adanya diabetes mellitus, dislipidemia, proteinuria, dan hiperurikemia diabaikan pengaruhnya dan dianggap sebagai variabel rambang. Pada sampel kemudian diambil 5 cc darah vena untuk pemeriksaan kreatinin serum dan α GT serum. Kreatinin serum diperiksa dengan metode *enzymatic* sedangkan α GT serum diperiksa dengan metode *enzymatic colorinetric*. Diagnosis PGK ditegakkan sesuai kriteria *National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcome Quality Initiative* yaitu adanya nilai laju filtrasi glomerulus <60 ml/min/1,73m² dengan atau tanpa kerusakan ginjal.⁵ Laju filtrasi glomerulus ditentukan berdasarkan perkiraan laju filtrasi glomerulus atau eGFR yang dihitung menurut rumus MDRD dengan empat komponen.

Data yang terkumpul kemudian dianalisis menggunakan SPSS 16 for windows. Normalitas data diuji dengan *Kolmogorov-Smirnov test*. Dilakukan uji *Chi-square* untuk mencari asosiasi α GT serum dan PGK dimana kekuatan asosiasi ditentukan dengan *odds ratio (OR)* dengan interval kepercayaan (IK) 95%. Analisis multivariat regresi logistik multipel dilakukan untuk mengontrol pengaruh variabel umur, jenis kelamin, hipertensi, dan obesitas. Tingkat kemaknaan yang digunakan adalah 5%.

HASIL

Dari 122 subjek yang memenuhi syarat untuk diteliti hanya 119 subjek yang bisa dianalisis, sedangkan tiga subyek sisanya menolak berpartisipasi. Berdasarkan nilai median α GT

sebesar 21 U/L, didapatkan 61 subjek dengan kadar γ GT serum sama dengan nilai median atau lebih dan 58 subjek dengan kadar γ GT serum di bawah nilai median. Karakteristik dasar subyek tampak seperti **Tabel 1**.

Dari **Tabel 1** tampak bahwa rerata umur dan rerata kadar kreatinin serum didapatkan lebih tinggi pada kelompok subyek dengan kadar γ GT serum sama dengan nilai median atau lebih daripada subyek dengan γ GT serum di bawah nilai median. Pada kedua kelompok subyek lebih dominan didapatkan laki-laki daripada perempuan.

Prevalensi PGK didapatkan sebesar 16,8% terdiri atas 13,4% pada subyek dengan kadar α GT serum sama dengan nilai median atau lebih dan 3,4% pada subyek dengan γ GT serum di bawah nilai median. Hasil tabulasi silang asosiasi antara γ GT serum dan PGK dapat dilihat pada **Tabel 2**.

Dari **Tabel 2** tampak bahwa dari 61 subjek dengan kadar α GT serum sama dengan nilai median atau lebih, 16 di antaranya didapatkan dengan PGK, sedangkan dari 58 subjek dengan kadar α GT di bawah nilai median, empat di antaranya didapatkan dengan PGK. Analisis *Chi-square* menunjukkan hasil bermakna dengan P kurang dari 0,05, *odds ratio (unadjusted)* 4,8 dan IK95% tidak meliputi angka satu.

Pada analisis regresi logistik multipel yang dipakai untuk mengontrol pengaruh variabel obesitas, hipertensi, usia tua, dan jenis kelamin laki-laki terhadap asosiasi antara α GT serum dan PGK didapatkan asosiasi α GT serum dan PGK masih tetap bermakna (P = 0,029) dengan *adjusted OR* sebesar 4,1. Dari metode *stepwise* pada analisis regresi logistik multipel ini menunjukkan bahwa pada step 1 setelah dimasukkan empat variabel yang akan dikontrol pengaruhnya, variabel median α GT serum masih tetap berasosiasi bermakna dengan

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek

Karakteristik (N=61)	γ GT \geq median (N=58)	γ GT < median (N=119)	Total
Jenis kelamin			
Laki-laki (%)	70,50	89,65	79,8
Perempuan (%)	29,50	10,35	20,2
Berat Badan (kg)	61,57 (SB 1,22)	63,85 (SB 1,33)	62,68 (SB 1,27)
Umur (tahun)	56,06 (SB 8,92)	52,15 (SB 8,49)	54 (29-66)
Tekanan darah sistolik (mmHg)	130 (90-235)	130 (90-200)	130 (90-235)
Tekanan darah diastolik (mmHg)	80 (60-130)	80 (60-130)	80 (60-130)
Kadar kreatinin serum (mg/dl)	0,99 (0,5-2,76)	0,93 (0,58-10,9)	0,95 (0,5-10,9)

keterangan : n = jumlah subjek

Tabel 2. Asosiasi kategorik α GT serum dan PGK

		PGK		Total
		Ya	Tidak	
γ GT serum	\geq median	16	45	61
	< median	4	54	58
	Total	20	99	119

OR = 4,8 (IK95% = 1,5 sampai 15,4), $X^2 = 7,948$ df = 1 P = 0,005

Tabel 3. Asosiasi antara gamma-glutamyl transferase serum dan PGK setelah dikontrol dengan variabel obesitas, hipertensi, usia tua, dan jenis kelamin laki-laki

Step ^{§)}	Variabel	B	P	<i>Adjusted OR</i>	IK95%
1	Median γ GT serum ^{*)}	1,424	0,029	4,155	1,154 sampai 14,962
	Obesitas ^{**) ref, non obese ; ***) ref, non hipertensi}	1,732	0,003	5,650	1,780 sampai 17,940
	Hipertensi ^{***)}	-0,936	0,149	0,392	0,110 sampai 1,398
	Usia tua ^{#)}	1,017	0,077	2,765	0,897 sampai 8,521
	Laki-laki ^{##)}	-0,460	0,509	0,631	0,161 sampai 2,473
2	Median γ GT serum ^{*)}	1,537	0,015	4,650	1,37 sampai 16,054
	Obesitas ^{**) ref, non obese ; ***) ref, non hipertensi}	1,798	0,002	6,035	1,945 sampai 18,730
	Hipertensi ^{***)}	-0,783	0,184	0,457	0,144 sampai 1,451
	Usia tua ^{#)}	1,008	0,077	2,740	0,897 sampai 8,373
3	Median γ GT serum ^{*)}	1,571	0,012	4,812	1,405 sampai 16,483
	Obesitas ^{**) ref, non obese ; ***) ref, non hipertensi}	1,639	0,003	5,150	1,735 sampai 15,283
	Hipertensi ^{***)}	0,906	0,106	2,475	0,826 sampai 7,419
4	Median γ GT serum ^{*)}	1,719	0,006	5,580	1,645 sampai 18,928
	Obesitas ^{**) ref, non obese ; ***) ref, non hipertensi}	1,692	0,002	5,429	1,852 sampai 15,917

§) Dianalisis dengan regresi logistik multipel menggunakan metode *stepwise*

*) ref < median ; **) ref, non obese ; ***) ref, non hipertensi

#) ref, usia < 60 tahun ; ##) ref, perempuan; B = koefisien regresi

P = probabilitas

OR = *odds ratio* IK = interval kepercayaan

PGK, disertai asosiasi bermakna juga pada variabel obesitas dengan *adjusted OR* yang lebih besar yaitu 5,6. Pada step-step selanjutnya variabel yang kurang berpengaruh terhadap asosiasi α GT serum dan PGK akan dikeluarkan dari analisis sehingga pada step terakhir (step 4) hanya tinggal variabel yang betul-betul berasosiasi terhadap PGK yaitu variabel median α GT serum dan obesitas seperti terlihat pada **Tabel 3**.

Uji *Hosmer and Lameshow* didapatkan nilai *Chi square* 7,069 dengan $P = 0,508$. Hal ini berarti dengan keyakinan 95% dapat diyakini bahwa model regresi logistik yang digunakan cukup mampu menjelaskan data. Uji *Nagelkerke R Square* didapatkan sebesar 0,301 yang berarti kontribusi variabel median α GT serum dan obesitas terhadap prevalensi PGK adalah sebesar 30,1%. Pada *classification table* didapatkan *overall percentage correct* sebesar 83,2% yang berarti bahwa ketepatan prediksi pada analisis regresi logistik multipel ini cukup tinggi mencapai 83,2%.

DISKUSI

Pada penelitian ini hanya 119 subjek yang memenuhi kriteria *eligible study subjects* dari 122 subyek yang diinginkan untuk diteliti. Hal ini akan mempengaruhi validitas eksterna namun kemungkinan pengaruhnya kecil karena angka partisipasi subyek masih cukup tinggi mendekati 98%. Nilai median γ GT serum didapatkan sebesar 21 U/L. Hasil ini jauh lebih rendah dari penelitian yang dilakukan oleh Yilmaz dkk⁶ yang mendapatkan nilai median α GT 34,1 U/L. Hal ini kemungkinan karena subyek penelitian berbeda, dimana subyek pada penelitian ini adalah populasi masyarakat umum sedangkan subyek pada penelitian Yilmaz adalah penderita PGK stadium 3-5. Ini menunjukkan bahwa kadar γ GT serum pada penderita PGK

kemungkinan memang lebih tinggi dibandingkan populasi masyarakat umum.

Prevalensi PGK pada penelitian ini didapatkan sebesar 16,8%. Survai di tempat yang sama tahun 2005 yang melibatkan 3046 subyek dengan pemeriksaan eGFR dikerjakan pada 458 subyek kelompok berisiko tinggi (adanya diabetes, hipertensi, atau proteinuria persisten) didapatkan prevalensi PGK sebesar 7,8% berdasarkan kriteria eGFR kurang dari 60 ml/min/1,73 m² sesuai perhitungan formula MDRD.⁷ Hal ini menunjukkan bahwa terjadi peningkatan prevalensi melebihi 100% dalam kurun waktu 6 tahun. Widian⁸ pada penelitian di tiga tempat yang berbeda dengan menggunakan perhitungan eGFR memakai rumus MDRD, mendapatkan prevalensi PGK sebesar 4,8% di dataran tinggi, 2,6% di daerah urban, dan 9,8% di daerah pantai pulau terpencil.

Didapatkan adanya asosiasi yang bermakna antara α GT serum dan PGK (OR = 4,8). Ini menunjukkan bahwa subyek dengan kadar γ GT serum sama dengan nilai median atau lebih mempunyai kemungkinan mendekati lima kali lebih tinggi untuk didapatkan dengan PGK dibandingkan subyek dengan γ GT serum di bawah nilai median. Ryu dkk³ mendapatkan risiko terjadinya PGK meningkat dengan peningkatan kadar α GT serum dimana pada subyek dengan kadar α GT serum lebih besar atau sama dengan 40 U/L mempunyai risiko relatif 1,9 kali lebih tinggi untuk terjadinya PGK dibandingkan subyek dengan kadar α GT serum kurang dari 18 U/L. Penelitian Yilmaz dkk⁸ terhadap 214 subjek PGK stadium 3-5 juga mendapatkan adanya asosiasi yang negatif antara kadar γ GT serum dengan eGFR dimana semakin tinggi kadar γ GT serum maka semakin rendah eGFR. Pada penelitian ini hasil *odds ratio* yang didapatkan jauh lebih

tinggi dibandingkan hasil *relatif risk* pada penelitiannya Ryu. Hal ini kemungkinan disebabkan karena subyek penelitian ini adalah kelompok dengan risiko tinggi PGK yaitu adanya diabetes atau hipertensi atau proteinuria sedangkan subyek pada penelitian Ryu dkk adalah subyek tanpa diabetes dan hipertensi.

Mekanisme bagaimana γ GT serum bisa menimbulkan PGK belum sepenuhnya dimengerti. γ GT diperkirakan berhubungan dengan terjadinya PGK melalui pembentukan ROS khususnya anion superoksida. Dengan adanya logam transisi maka *thiol cysteinyl glycine* yang terbentuk dari hidrolisis glutathion oleh α GT akan mereduksi ion ferri menjadi ion ferro sehingga memulai proses *iron-dependent redox cycling* untuk menghasilkan ROS.^{9,10} Apabila jumlah ROS melebihi kemampuan antioksidan tubuh untuk menetralsirnya maka terjadilah stres oksidatif. Keadaan stres oksidatif akan menyebabkan terjadinya disfungsi endotel dimana terjadi ketidakseimbangan produksi dan bioavailabilitas antara EDRF dan EDCF.¹¹ Pada keadaan stres oksidatif NO yang dihasilkan oleh sel endotel jumlahnya akan menurun. *Nitric oxide* pada ginjal berperan dalam mengatur *renal blood flow*, umpan balik tubuloglomerular dan tekanan natriuresis.¹² Pada keadaan stres oksidatif, *superoxide anion* juga akan bereaksi dengan NO membentuk peroksinitrit yang merupakan oksidan yang sangat kuat.¹¹⁻¹⁴ Tingginya kadar peroksinitrit akan menyebabkan peningkatan kadar endotelin 1 sehingga terjadi vasokonstriksi renal, peningkatan tekanan intraglomerular, iskemia tubulointerstitial, dan akhirnya terjadi glomerulosklerosis.

Pada penelitian ini dengan OR di atas angka satu dan IK95% yang tidak meliputi angka satu menggambarkan bahwa subjek dengan kadar γ GT serum sama

dengan nilai median atau lebih pada populasi mempunyai kemungkinan lebih besar untuk didapatkan dengan PGK dibandingkan subyek dengan γ GT serum di bawah nilai median. Hal ini menunjukkan γ GT serum mungkin dapat dipakai sebagai *biomarker* dari PGK. Yilmaz dkk⁶ berdasarkan hasil penelitiannya, juga memperkirakan bahwa γ GT serum mungkin merupakan *marker* awal dari stres oksidatif dan kemungkinan berhubungan dengan patogenesis disfungsi endotel pada PGK.

Pada analisis regresi logistik multipel untuk mengontrol pengaruh variabel obesitas, hipertensi, usia tua, dan jenis kelamin laki-laki terhadap asosiasi γ GT serum dan prevalensi PGK ternyata asosiasi γ GT serum dan prevalensi PGK masih tetap didapatkan bermakna dengan *adjusted OR* 4,1 dan B 1,4. Obesitas juga didapatkan mempunyai asosiasi yang bermakna dengan prevalensi PGK dengan *adjusted OR* 5,6 dan B 1,7. Hal ini berarti jika pengaruh variabel umur, jenis kelamin, hipertensi, dan obesitas ikut diperhitungkan maka subyek dengan kadar γ GT serum sama dengan nilai median atau lebih mempunyai kemungkinan 1,4 kali lebih tinggi untuk didapatkan dengan PGK dibandingkan subyek dengan γ GT serum di bawah nilai median. Jika variabel obesitas bernilai konstan atau tetap maka subyek dengan kadar γ GT serum sama dengan nilai median atau lebih mempunyai kemungkinan 4,1 kali lebih tinggi untuk didapatkan dengan PGK dibandingkan subyek dengan γ GT serum di bawah nilai median. Dari uji *Nagelkerke R Square* didapatkan bahwa kontribusi variabel median γ GT serum dan obesitas terhadap PGK ini hanya sekitar 30%. Ini berarti masih banyak variabel-variabel lain yang tidak diteliti yang kemungkinan berkontribusi terhadap asosiasi γ GT serum dan prevalensi PGK.

Obesitas sudah terbukti sebagai faktor risiko penyakit kardiovaskular, diabetes, dan hipertensi. Beberapa penelitian prospektif juga melaporkan obesitas berhubungan dengan risiko terjadinya PGK. Wang dkk¹⁵ pada penelitian meta analisis mendapatkan bahwa orang dengan *overweight* mempunyai risiko 1,4 kali dan orang dengan obese mempunyai risiko 1,8 kali lebih tinggi untuk terjadinya gangguan ginjal. Ryu dkk¹⁶ pada penelitian kohort terhadap 8.792 laki-laki sehat mendapatkan risiko terjadinya PGK meningkat pada individu dengan penambahan berat badan lebih besar atau sama dengan 0,75 kg per tahun dan risiko rendah didapatkan pada individu dengan penambahan berat badan kurang dari 0,25 kg per tahun. Mekanisme bagaimana obesitas menimbulkan PGK masih belum sepenuhnya diketahui dan diperkirakan bahwa faktor hemodinamik, inflamasi, dan efek metabolik berperan pada hubungan obesitas dengan PGK.¹⁷ Kadar beberapa adipokin proinflamasi yaitu sitokain yang diproduksi oleh jaringan adipose seperti interleukin 6, *tumor necrotizing factor α* , *c-reactive protein*, dan resistin didapatkan meningkat pada obesitas sedangkan adipokin anti inflamasi seperti adinopektin kadarnya menurun. Kondisi ini akan menyebabkan peningkatan *free fatty acid*, trigliserid, dan kolesterol intraseluler yang akan merangsang terjadinya peningkatan produksi ROS dan akhirnya bisa berkembang lebih lanjut menjadi glomerulosklerosis.¹⁷

SIMPULAN

Gamma glutamyl transferase serum didapatkan berasosiasi positif dengan penyakit ginjal kronik. Asosiasi ini *independent* terhadap variabel obesitas, hipertensi, usia tua, dan jenis kelamin laki-laki. Kiranya perlu dilakukan penelitian lebih lanjut

dengan desain studi prospektif untuk mengetahui hubungan kausal antara γ GT serum dan PGK, serta γ GT serum mungkin dapat dipertimbangkan sebagai salah satu *biomarker* PGK.

DAFTAR PUSTAKA

1. Chade AR, Lerman A, Lerman LD. Kidney in early atherosclerosis. *Hypertension*. 2005;45:1042-52.
2. Levey AS, Coresh J, Balle E, Kausz AT, Levin A, Stettles MW, dkk. National kidney foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med*. 2003;139:137-47.
3. Ryu S, Chang Y, Kim D, Kim WS, Suh B. Gamma-glutamyl transferase as a predictor of chronic kidney disease in non-hypertensive and non-diabetic Korean men. *Clinical Chemistry*. 2007;53(1):71-7.
4. Noris M, Remuzzi G. Physiology and pathophysiology of nitric oxide in chronic renal disease. *Proc Assoc Am Physicians*. 1999;111(6):602-10.
5. National Kidney Foundation (NKF) Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) Advisory Board. K/DOQI clinical practice guideline for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification kidney disease outcome quality initiative. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:1-246.
6. Yilmaz MI, Turgut F, Kanbay M, Saglam M, Sonmez A, Yaman H, dkk. Serum gamma-glutamyltransferase levels are inversely related to endothelial function in chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*, (serial online), 2012 [diakses 12 Feb 2013]. Diunduh dari: URL: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11255-012-0354-2>.

7. Widiana IGR. Orasi ilmiah Beban Kesakitan Gagal Ginjal Masyarakat Bali dan Strategi Penanggulangannya. Pidato pengukuhan jabatan guru besar dalam bidang ilmu penyakit dalam Fakultas Kedokteran Universitas Udayana Sabtu 24 juli 2010. Bukit Jimbaran: Universitas Udayana; 2010.
8. Widiana IGR. Distribusi Geografis Penyakit Ginjal Kronik di Bali: Komparasi Formula Cockcroft-Gault dan Formula Modification of Diet in Renal Disease. *J Peny Dalam*. 2007;8(3):198-209.
9. Paolicchi A, Fanzini M, Emdin M, Passino C, Pompella A. The potential roles of gamma-glutamyl transferase activity in the progression of atherosclerosis and cardiovascular disease. *Vascular Disease Prevention*. 2006;3(3):1-5.
10. Lee DH, Blomhott R, Jacobs DR. Is serum gamma-glutamyl transferase a marker of oxidative stress? *Free Radical Research*. 2004;38(6):535-9.
11. Silva BR, Pernomian L, Bendhack LM. Contribution of oxidative stress to endothelial dysfunction in hypertension. *Front Physiol*. 2012;3:441.
12. Modlinger PS, Wilcox CS, Aslam S. Nitric oxide, oxidative stress, and progression of chronic renal failure. *Semin Nephrol*. 2004;24(4):354-65.
13. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J*. 2012;5(1):9-19.
14. Zalba G, Fortuno A, Diez J. Oxidative stress and atherosclerosis in early chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(10):2686-90.
15. Wang Y, Chen X, Song Y, Caballero B, Cheskin LJ. Association between obesity and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int*. 2008;73:19-33.
16. Ryu S, Chang Y, Woo HY, Kim SG, Kim DI, Kim WS, dkk. Changes in body weight predict CKD in healthy men. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:1798-805.
17. Wahba IM, Mak RH. Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome: mechanistic links to chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007; 2:550-62.

