

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. *Gamma Glutamyl Transpeptidase*

*Gamma glutamyl transpeptidase* adalah salah satu enzim mikrosomal yang mengkatalisis pemindahan gugus *gama glutamyl* dari suatu peptide yang mengandung gugus tersebut misalnya *glutation*, perpindahan terjadi kepeptida lain atau ke asam amino (Vroon and Israili, 2000). *Gamma glutamyl transpeptidase* merupakan senyawa glikoprotein dengan bagian karbohidratnya 20%. Molekul enzim mengandung gugus sulfhidril. Enzim *Gamma glutamyl transpeptidase* dengan berat molekul 68.000 dalton yang terdiri dari 2 protein, masing-masing dengan berat 46.000 dalton dan 22.000 dalton (Haurissa, 2014).

Enzim *gamma glutamyl transpeptidase* diproduksi di banyak jaringan, sebagian besar dibuat di dalam organ hati dan ginjal (terutama di tubulus renalis proksimal), sementara produksi dalam jumlah rendah ditemukan dalam limpa, kelenjar prostat dan otot jantung (Haurissa, 2014). Aktivitas enzim *gamma glutamyl transpeptidase* di dalam tubuh dapat terlihat dalam cairan-cairan tubuh seperti plasma darah, cairan amnion, dan cairan ekskresi (Vroon and Israili, 2000).

Konsentrasi enzim *gamma glutamyl transpeptidase* yang tinggi ditemukan di jaringan ginjal dan hepatobiliaris. Rentang nilai normal dalam pemeriksaan *gamma glutamyl transpeptidase* adalah 0 hingga 50 IU / L pada

pria dan 0 hingga 30 IU / L pada wanita. Nilai normal pada pria lebih tinggi dari nilai normal perempuan disebabkan oleh konsentrasi enzim yang ada pada jaringan prostat (Vroon and Israili, 2000).

### **2.1.1. Patofisiologi *Gamma Glutamyl Transpeptidase***

Peningkatan kadar *gamma glutamyl transpeptidase* serum ditemukan pada pecandu alkohol dan pasien yang menerima obat tertentu, seperti fenitoin atau fenobarbital. Alkohol merangsang mikrosomal untuk memproduksi lebih banyak enzim, tetapi juga menyebabkan kerusakan hati. Kerusakan sel hati yang dikarenakan alkohol dapat menyebabkan tingkat serum lebih tinggi secara signifikan dari pada penyebab lain gangguan parenkim (Vroon and Israili, 2000).

Enzim *gamma glutamyl transpeptidase* dapat dilepaskan ke dalam sirkulasi dari ginjal dan prostat, misalnya pada pasien dengan infark ginjal atau kanker prostat. Pankreatitis dapat meningkatkan kadar *gamma glutamyl transpeptidase* dalam serum (Kemenkes RI, 2010).

*Gamma glutamyl transpeptidase* merupakan tes yang paling peka pada penyakit hepatitis. Kadar serum meningkat (2 sampai 5 kali referensi) dengan kerusakan sel hati karena hepatitis toksik atau menular (Vroon and Israili, 2000). Tes *gamma glutamyl transpeptidase* tidak boleh dianggap sebagai indikator yang sangat spesifik karena kadar *gamma glutamyl transpeptidase* bertahan lama dalam masa penyembuhan pasien hepatitis (Kemenkes RI, 2010). Kolestasis karena obstruksi empedu intrahepatik atau ekstrahepatik menyebabkan kadar serum lebih tinggi (5 sampai 30 kali

referensi). Peningkatan terjadi lebih awal dan bertahan lebih lama dari pada alkali fosfatase pada kelainan kolestasis (Vroon and Israili, 2000).

## 2.2.Pemeriksaan *Gamma Glutamyl Transpeptidase*

Metode pemeriksaan untuk tes *gamma glutamyl transpeptidase* adalah Fotometri Kinetik (IFCC) dengan prinsip Gamma Glutamil Transpeptidase mengkatalis perubahan glutamil moiety dari  $\gamma$ -glutamil-3-carboxy-4-nitranilide (GCNA) menjadi glisilglisin dengan melepaskan 5-amino-2-nitrobenzoat dengan absorbansi 405 nm. Perubahan tersebut setara dengan aktivitas *gamma glutamyl transpeptidase* (Kemenkes RI, 2010).

Nilai rujukan *gamma glutamyl transpeptidase*, yaitu:

Tabel 2. Nilai Rujukan *gamma glutamyl transpeptidase*

Metode	Usia	Jenis kelamin	Konvensional (U/L)
Kinetik 37°C (IFCC)	20-24 th	Lk	7-45
		Pr	4-27
	25-29 th	Lk	5-43
		Pr	4-26
	30-34 th	Lk	5-60
		Pr	3-37
	35-39 th	Lk	5-96
		Pr	3-25
	40-44 th	Lk	5-82
		Pr	3-30
	45-49 th	Lk	5-53
		Pr	4-44
50-54 th	Lk	7-64	

Sumber :Kemenkes RI (2010)

### 2.2.1. Spesimen Pemeriksaan *Gamma Glutamyl Transpeptidase*

Spesimen yang digunakan untuk uji laboratorium pemeriksaan *gamma glutamyl transpeptidase* yaitu serum atau plasma heparin.

Whole blood atau urin tidak dianjurkan untuk digunakan sebagai sampel (Backman, 2011).

### **2.2.1.1. Serum**

Serum merupakan bagian dari darah tanpa protrombin, faktor VIII, faktor V dan fibrinogen, serum diperoleh dengan cara darah dimasukkan ke tabung dan dibiarkan selama 15 menit maka darah akan membeku dan mengalami retraksi, akibatnya terperas cairan dari dalam bekuan kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm selama 15 menit (Pearce, 2000).

Serum digunakan sebagai pengganti plasma untuk mencegah pencemaran spesimen oleh antikoagulan yang mungkin mempengaruhi hasil pemeriksaan. Serum menjadi sampel yang universal digunakan untuk pemeriksaan kimiawi. Pengambilan sampel serum, sebaiknya hindari terjadinya hemolisis (Sacher, 2004). Hemolisis menyebabkan enzim akan bercampur dengan serum sehingga saat pemeriksaan akan memberikan hasil yang tidak sesuai (Backman, 2011).

### **2.2.1.2. Plasma**

Plasma merupakan bagian dari darah yang mengandung bahan-bahan (protrombin, faktor VIII, faktor V dan fibrinogen) yang keluar dari jaringan. Plasma darah dapat dipisahkan di dalam sebuah tabung berisi darah segar yang telah dibubuhi zat antikoagulasi, plasma didapatkan dengan cara pemusingan 3000 rpm selama 15 menit sehingga plasma terpisah dari sel darah yang kemudian diputar sentrifugal sampai sel darah merah mengendap di dasar tabung, sel darah putih akan berada di atasnya dan membentuk lapisan buffycoat, plasma darah berada di atas lapisan tersebut. Plasma darah masih mengandung fibrinogen (Dorlan, 2012).

a) Jenis– JenisPlasma

1. Plasma EDTA

Plasma EDTA merupakan antikoagulan yang baik digunakan karena tidak mempengaruhi morfologi sel pada pemeriksaan hematologi. EDTA kering (serbuk) boleh dipakai untuk menghindari terjadi pengenceran darah,, akan tetapi perlu menggoncangkan wadah berisi darah dan EDTA selama 1-2 menit karena EDTA kering (serbuk) lambat melarut. Tiap 1 mg EDTA padat menghindarkan membekunya 1 ml darah (Isna, 2015).

ICHS (*internasional council for standar dizationin hematologi*) dan CLSI (*clinical and laboratory standart institute*) menyatakan bahwa  $K_2EDTA$  (*di-potassium ethylene diamine tetraacetic acid*) yang berbentuk serbuk kering lebih baik dibandingkan  $K_3EDTA$  (*tri-potassium ethylene diamine tetraacetic acid*) yang berbentuk cair.  $K_3EDTA$  adalah cairan aditif, karena akan mengakibatkan dilusi specimen atau penurunan jumlah sampel (Arzoumanian,2002).

EDTA secara osmotik menarik air dari sel darah merah, menipiskan konstituen plasma, dan efek dilusi dapat bervariasi tergantung pada faktor-faktor seperti pengisian volum, alat yang digunakan,dan tingkat pencampuran (Bishop.et.all, 2010). Antikoagulan dapat menyebabkan perpindahan cairan dalam jumlah besar dari eritrosit kedalam plasma (Mulyadi, 2009). Sebagai

antikoagulan, EDTA memiliki sedikit efek pada uji klinis lain (Burtis. et all, 2012).

## 2. Plasma heparin

Heparin adalah salah satu jenis obat golongan antikoagulan yang mencegah pembekuan darah dengan jalan menghambat pembentukan atau menghambat fungsi beberapa faktor pembekuan darah. Antikoagulan dapat meningkatkan efek antitrombin III dan menginaktivasi trombin (demikian juga dengan factor koagulan IX, X, XI, XII dan plasmin) dan mencegah konversi fibrinogen menjadi fibrin, heparin juga menstimulasi pembebasan lipase lipoprotein (Marks, 2012).

Heparin biasa digunakan untuk pemeriksaan analisa kimia darah, elektrolit, enzim, kultur sel, dan OFT (*Osmotik fragility test*) (Marks, 2012). Antikoagulan heparin yang ditambahkan pada darah, tidak akan mengubah hasil pemeriksaan kimia darah (Kartadi, 2013). Heparin dengan pentasakarida yang berafinitas kuat mengikat AT-III dan menginduksi perubahan bentuk dari AT-III, dengan demikian mengubah AT-III dari penghambat factor koagulasi yang lambat menjadi sangat cepat. AT-III berikatan secara kovalen dengan factor koagulasi dan heparin akan berdisosiasi dari kompleks tersebut, serta dapat digunakan kembali (Marks, 2012).

### 3. Plasma sitrat

Sitrat merupakan antikoagulan yang langsung mengikat kalsium sehingga direkomendasikan untuk pengujian koagulasi dan agregasi trombosit. Homogenisasi yang terlalu kuat dan berkali-kali dapat mengaktifkan penggumpalan platelet dan mempersingkat waktu pembekuan (Suprihatin, 2013).

Natrium sitrat 3,8%, yaitu larutan yang isotonik dengan darah. Natrium sitrat dapat dipakai untuk beberapa macam percobaan hemoragik dan untuk laju endap darah cara Westergren. Trinatrium sitrat 3,2% digunakan untuk menentukan laju endap darah. Larutan trinatrium sitrat digunakan 1 ml per 4 ml darah (atau 0,4 ml per 1,6 ml darah) (Chairlan, 2004).

### 4. Plasma oksalat

Kalium oksalat dan NaF adalah kombinasi yang digunakan untuk pemeriksaan gula darah. Kalium oksalat berfungsi sebagai antikoagulan dan NaF berfungsi sebagai antiglikolisis dengan cara menghambat kerja enzim *phosphoenol pyruvate* dan urease sehingga kadar gula darah stabil (Widyastuti, 2011).

Antikoagulan ini dipakai pada penentuan kadar haemoglobin, PCV tetapi tidak digunakan pada pembuatan hapusan darah karena bersifat toksis dan menyebabkan perubahan-perubahan morfologi dari sel darah (Gandasoebrata, 2011).

## 2.3. Faktor yang Mempengaruhi Pemeriksaan *Gamma Glutamyl Transpeptidase*

### 2.3.1. Hemolisis

Hemolisis adalah pecahnya membran sel eritrosit disertai keluarnya zat-zat yang terkandung didalamnya, misalnya enzim, elektrolit hemoglobin sehingga serum atau plasma tampak kemerahan dan dapat menyebabkan kesalahan dalam analisis (Kahar, 2017). Sampel yang hemolisa diakibatkan oleh beberapa faktor yaitu: alat yang tidak *disposable*, pemindahan sampel tidak lewat dinding tabung dan pencampuran darah yang kurang benar (Gaw, 2011). Hemoglobin dapat menyebabkan hasil kadar *gamma glutamyl transpeptidase* palsu lebih rendah, karena sampel dengan kondisi hemolisis tidak bisa digunakan untuk pemeriksaan (Backman, 2011).

### 2.3.2. Ikterik

Ikterik adalah suatu kondisi serum berwarna kuning coklat. Perubahan warna dalam serum ini disebabkan karena adanya hiperbilirubinemia (peningkatan kadar bilirubin dalam darah) (WHO,2002).

Serum ikterik dapat mempengaruhi pengukuran pada panjang gelombang 400-500 nm akibat warna kuning coklat dari spesimen, sehingga tidak mampu dibaca oleh fotometer (WHO, 2002).

### 2.3.3. Lipemik

Serum lipemik adalah serum yang mengalami kekeruhan disebabkan oleh peningkatan konsentrasi lipoprotein dan dapat terlihat dengan mata. Kekeruhan serum ini disebabkan oleh akumulasi partikel lipoprotein, tidak

semua jenis lipoprotein menyebabkan kekeruhan. Partikel terbesar yaitu kilomikron dengan ukuran 70-1000 nm yang merupakan penyebab utama kekeruhan serum (Nicolac, 2013).

Lipemik merupakan peningkatan kadar lemak darah untuk sementara. Serum lipemik yang keruh, putih seperti susu dapat disebabkan karena adanya kontaminasi bakteri makanan yang baru dikonsumsi, terutama yang mengandung lemak (WHO, 2002).

#### 2.3.4. Suhu dan Waktu

Waktu paro (*half life*) *gamma glutamyl transpeptidase* di dalam darah adalah kira-kira 3 hari. Pemeriksaan yang menggunakan sampel serum dan plasma harus selesai dalam waktu 8 jam, jika lebih harus disimpan pada suhu +2°C hingga +8°C. Pemeriksaan yang tidak selesai dalam waktu 48 jam, atau sampel akan disimpan di luar dalam waktu 48 jam, sampel harus dibekukan pada -15°C sampai -20°C. Sampel yang beku harus dicairkan hanya sekali. Analit kerusakan dapat terjadi pada sampel yang berulang beku dan dicairkan (Backman, 2011).

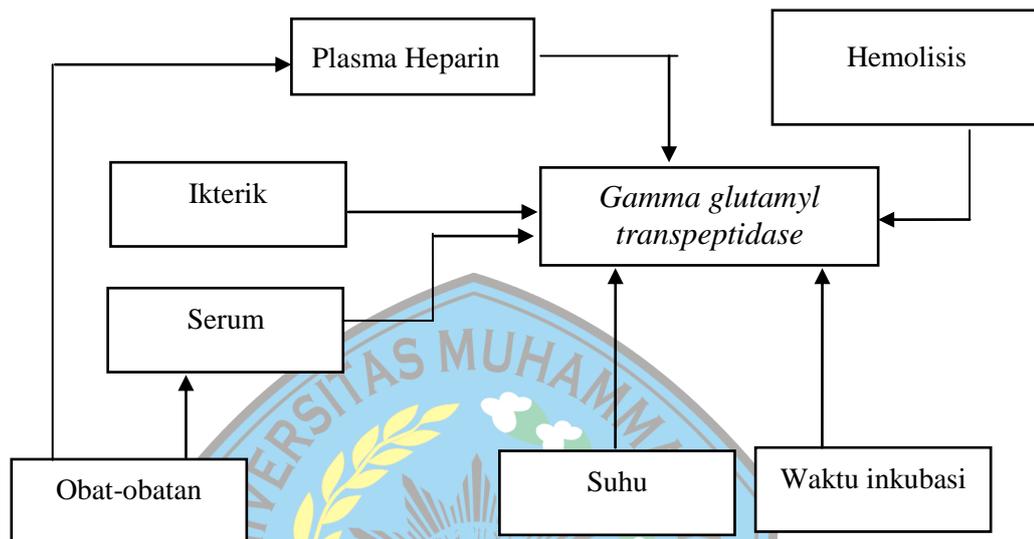
#### 2.3.5. Obat – obatan

Konsentrasi *gamma glutamyl transpeptidase* dalam serum akan mengalami peningkatan produksi dan pelepasan enzim ke sirkulasi (Backman, 2011).

Obat-obatan yang dapat menyebabkan kadar pemeriksaan *gamma glutamyl transpeptidase* meningkat seperti, fenobarbital, fenitoin,

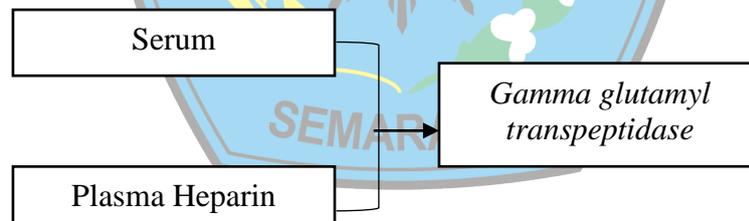
methaqualone, amylobarbitone, dichloralpenazone, quinalbarbitone, dan nitrazepam (Backman, 2011).

#### 2.4. Kerangka Teori



Gambar 1. Kerangka Teori

#### 2.5. Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka konsep

#### 2.6. Hipotesis Penelitian

Ada perbedaan kadar *gamma glutamyl transpeptidase* serum dan plasma heparin.