

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Jaminan Mutu (*Quality Assurance = QA*)

Laboratorium klinik perlu diselenggarakan secara bermutu untuk mendukung upaya peningkatan kualitas kesehatan masyarakat (Kemenkes, 2013). Proses pengembangan mutu pada sebuah fasilitas pelayanan kesehatan dapat dipahami melalui berbagai jenis produk dan jasa pelayanan yang ditawarkan kepada masyarakat dan harapan pengguna jasa pelayanan terhadap kinerja pelayanan kesehatan yang mereka terima (Muninjaya, 2011).

Beberapa batasan mutu produk pelayanan kesehatan dijelaskan oleh banyak pakar. Josep Juran memberikan penjelasan, mutu adalah apa yang diharapkan atau ditentukan oleh konsumen. Sedangkan menurut Philip Crosby, mutu adalah pemenuhan persyaratan dengan meminimalkan kerusakan yang timbul yaitu *standard of zero* atau memperlakukan prinsip benar sejak awal (Hadi, 2007). Menurut Kemenkes RI, mutu pelayanan kesehatan meliputi kinerja yang menunjukkan tingkat kesempurnaan pelayanan kesehatan, tidak saja yang dapat menimbulkan kepuasan bagi pasien sesuai dengan kepuasan rata-rata penduduk tetapi juga sesuai dengan standard dan kode etik profesi yang telah ditetapkan (Muninjaya, 2011).

Strategi dan perencanaan manajemen mutu perlu dilakukan agar tercapainya pemeriksaan yang bermutu. Salah satu pendekatan mutu yang

digunakan adalah *Quality Management Science* (QMS) yang memperkenalkan suatu model yang dikenal dengan Five-Q (Stamm dalam Kahar, 2005).

Five-Q meliputi :

a. *Quality Planning* (QP)

Perencanaan dan pemilihan jenis metode, reagen, bahan, alat, sumber daya manusia dan kemampuan yang dimiliki laboratorium.

b. *Quality Laboratory Practice* (QLP)

Pembuatan pedoman, petunjuk dan prosedur tetap yang merupakan acuan setiap pemeriksaan laboratorium. Standar acuan digunakan untuk menghindari atau mengurangi terjadinya variasi yang akan mempengaruhi mutu pemeriksaan.

c. *Quality Control* (QC)

Pengawasan sistematis secara periodik terhadap alat, metode dan reagen. *Quality Control* berfungsi untuk mengawasi, mendeteksi persoalan dan membuat koreksi sebelum hasil dikeluarkan. Kontrol kualitas ini merupakan bagian dari jaminan mutu. Kontrol kualitas yang biasa dilakukan setiap hari di laboratorium adalah melakukan pemeriksaan bahan kontrol yang telah diketahui rentang kadarnya dan membandingkan hasil pemeriksaan yang kita lakukan dengan rentang kadar bahan kontrol tersebut (Sukorini dkk., 2010).

d. *Quality Assurance (QA)*

Quality Assurance merupakan pengamatan keseluruhan input-proses-output atau outcome, menjamin pelayanan dalam kualitas tinggi dan memenuhi kepuasan pelanggan. Tujuan QA adalah untuk mengembangkan produksi hasil yang dapat diterima secara konsisten, dan mencegah terjadinya kesalahan.

e. *Quality Improvement (QI)*

Dalam melakukan QI, penyimpangan yang mungkin terjadi akan dapat dicegah dan diperbaiki selama proses pemeriksaan berlangsung yang diketahui dari *quality control* dan *quality assessment*. Masalah yang telah dipecahkan, hasil akan digunakan sebagai dasar proses *quality planning* dan *quality process laboratory* berikutnya.



Gambar 1. Model Five-Q dalam Pemantapan Mutu

Sumber : Sukorini dkk., 2010.

Menurut Kemenkes (2013), Jaminan Mutu adalah semua kegiatan yang ditujukan untuk menjamin ketelitian dan ketepatan hasil pemeriksaan laboratorium. Kegiatan jaminan mutu terdiri dari beberapa komponen meliputi pemantapan mutu internal, verifikasi hasil pemeriksaan, validasi hasil pemeriksaan, audit, uji profisiensi (pemantapan mutu eksternal), pelatihan dan pendidikan

2. Pemantapan Mutu Internal

a. Definisi

Pemantapan mutu internal adalah kegiatan pencegahan dan pengawasan yang dilaksanakan oleh masing-masing laboratorium secara terus menerus agar tidak terjadi atau mengurangi kejadian penyimpangan sehingga diperoleh hasil pemeriksaan yang tepat (Sukorini dkk., 2010). Pemantapan mutu internal mencakup seluruh rangkaian kegiatan yang dimulai sebelum proses pemeriksaan itu sendiri dilaksanakan yaitu dimulai dari tahap pra analitik, analitik dan pasca analitik (Kemenkes, 2013).

b. Tujuan

Tujuan Pemantapan Mutu Internal adalah :

- 1) Mempertimbangkan aspek analitik dan klinis dalam pemantapan dan penyempurnaan metode pemeriksaan.
- 2) Mempertinggi kesiagaan tenaga sehingga pengeluaran hasil yang salah tidak terjadi dan kesalahan dapat dilakukan segera.

- 3) Memastikan bahwa semua proses mulai dari persiapan pasien, pengambilan, pengiriman, penyimpanan dan pengolahan spesimen sampai dengan pencatatan dan pelaporan dilakukan dengan benar.
- 4) Mendeteksi kesalahan dan mengetahui sumbernya.
- 5) Membantu perbaikan pelayanan penderita melalui peningkatan mutu pemeriksaan laboratorium (Kemenkes, 2013).

c. Tahapan

Tahapan pemantapan mutu internal meliputi :

1) Tahap pra analitik

Pemantapan mutu internal pada tahap pra analitik dilakukan agar tidak terjadi kesalahan sebelum melakukan pemeriksaan spesimen, meliputi formulir permintaan pasien, persiapan pasien, pengumpulan spesimen dan penanganan spesimen.

2) Tahap analitik

Tahap analitik pada pemantapan mutu internal adalah tahap pada saat melakukan pemeriksaan spesimen, meliputi pereaksi, peralatan, metode pemeriksaan, kompetensi pelaksana, kontrol kualitas.

3) Tahap Paska Analitik

Tahap paska analitik pada pemantapan mutu internal adalah tahap setelah dilakukan pemeriksaan spesimen, meliputi pelaporan hasil pemeriksaan, dokumentasi, waktu penyampaian hasil pemeriksaan laboratorium dan buku ekspedisi.

3. Bahan Kontrol

a. Definisi

Bahan kontrol adalah bahan yang digunakan untuk memantau ketepatan suatu pemeriksaan di laboratorium atau untuk mengawasi kualitas hasil pemeriksaan sehari-hari (Kemenkes, 2013).

b. Jenis bahan kontrol

Jenis bahan kontrol dapat dibedakan berdasarkan :

1) Sumber bahan kontrol

Ditinjau dari sumbernya, bahan kontrol dapat berasal dari manusia, hewan dan bahan kimia murni (Kemenkes, 2013).

2) Bentuk bahan kontrol

Bentuk bahan kontrol dapat berupa cair, bentuk padat bubuk (liofilisat) dan bentuk strip. Bahan kontrol bentuk padat bubuk atau bentuk strip harus dilarutkan terlebih dahulu sebelum digunakan (Kemenkes, 2013).

3) Komersial atau buatan sendiri

Bahan kontrol dapat diperoleh dalam bentuk sudah jadi atau komersial atau dapat dibuat sendiri.

a) Bahan kontrol komersial

Bahan kontrol komersial ada dua macam yaitu :

(1) Bahan kontrol *Unassayed*

Bahan kontrol *Unassayed* tidak mempunyai nilai rujukan sebagai tolok ukur. Nilai rujukan dapat diperoleh setelah dilakukan periode pendahuluan. Biasanya dibuat kadar normal

atau abnormal (abnormal tinggi atau abnormal rendah). Kelebihan bahan kontrol jenis ini ialah lebih tahan lama, bisa digunakan untuk semua tes. Kekurangannya adalah kadang-kadang ada variasi dari botol ke botol ditambah kesalahan pada rekonstitusi. Karena tidak mempunyai nilai rujukan yang baku maka tidak dapat dipakai untuk kontrol akurasi. Pemanfaatan bahan kontrol jenis ini untuk memantau ketelitian pemeriksaan atau untuk melihat adanya perubahan akurasi (Kemenkes, 2013).

(2) Bahan Kontrol *Assayed*

Bahan kontrol *assayed* diketahui nilai rujukannya serta batas toleransi menurut metode pemeriksaannya. Harga bahan kontrol ini lebih mahal. Bahan kontrol ini dapat digunakan disamping bahan kontrol *unassayed* setiap 2 – 4 minggu. Bahan kontrol ini dapat digunakan untuk kontrol akurasi. Selain itu, serum *assayed* diperlukan untuk menilai alat dan cara baru (Kemenkes, 2013).

b) Bahan kontrol buatan sendiri

(1) Serum kumpulan (*pooled sera*)

Serum kumpulan (*pooled sera*) merupakan campuran dari bahan sisa serum pasien yang sehari-hari dikirim ke laboratorium. Serum yang dipakai harus memenuhi syarat yaitu tidak boleh ikterik atau hemolitik. Keuntungan dari

serum kumpulan ini antara lain mudah didapat, murah, bahan berasal dari manusia, tidak perlu dilarutkan (rekonstitusi). Kekurangannya adalah cara penyimpanan pada suhu -70°C (*deep freezer*), stabilitas beberapa komponennya kurang terjamin (misalnya aktivitas enzim, bilirubin dll) dan bahaya infeksi sangat tinggi, sehingga pembuatan serum kumpulan harus dilakukan hati-hati sesuai dengan pedoman keamanan laboratorium karena bahan ini belum tentu bebas dari HIV, HBV, HCV dan lain-lain. Penggunaan pooled sera sekarang sudah kurang dianjurkan (Kemenkes, 2013).

- (2) Bahan kontrol yang dibuat dari bahan kimia murni sering disebut sebagai larutan spikes;
- (3) Bahan kontrol yang dibuat dari lisat, disebut juga hemolisat. (Kemenkes, 2013).
- (4) Bahan kontrol dari serum hewan.

c. Persyaratan bahan kontrol

Bahan kontrol harus memenuhi persyaratan sebagai berikut :

- 1) Harus memiliki komposisi sama atau mirip dengan spesimen. Misalnya untuk pemeriksaan urin digunakan bahan kontrol urin atau zat yang menyerupai urin.
- 2) Komponen yang terkandung di dalam bahan kontrol harus stabil, artinya selama masa penyimpanan bahan ini tidak boleh mengalami perubahan.

- 3) Sertifikat analisa yang dikeluarkan oleh pabrik yang bersangkutan pada bahan kontrol jadi (komersial) harus disertakan (Kemenkes, 2013).

d. Penggunaan bahan kontrol

- 1) Bahan kontrol yang dibuat dari bahan kimia murni digunakan pemeriksaan kimia lingkungan, kimia klinik dan urinalisa.
- 2) *Pooled* serum dan liofilisat digunakan di bidang kimia klinik dan imunoserologi.
- 3) Bahan kontrol *assayed* digunakan untuk uji ketepatan dan ketelitian pemeriksaan, uji kualitas reagen, alat dan metode pemeriksaan.
- 4) Bahan kontrol *unassayed* untuk uji ketelitian suatu pemeriksaan.

e. Stabilitas bahan kontrol

Bentuk bahan kontrol padat bubuk (liofilisat) lebih stabil dan tahan lama daripada bentuk cair (Kemenkes, 2013). Serum kontrol komersial yang belum pernah dibuka dan disimpan pada suhu 2° – 8°C masih dapat digunakan sampai batas tanggal kedaluwarsa yang ditentukan produsen, sedangkan serum kontrol yang telah dilarutkan dan disimpan pada suhu –15°C masih dapat digunakan sampai satu bulan, dengan persyaratan harus disimpan pada botol aslinya dan disimpan di tempat yang gelap (Handayati dkk., 2014). Kestabilan bahan kontrol yang dibuat sendiri pada suhu -20°C stabil selama 6 bulan, pada suhu 4°C stabil selama 4 bulan, dalam temperatur ruangan stabil 1 hari, pada suhu 2-8°C selama 5

hari (Soehartini dkk., 1989). Kestabilan bahan kontrol ini dipengaruhi dengan adanya kontaminasi mikroorganisme (WHO, 1999).

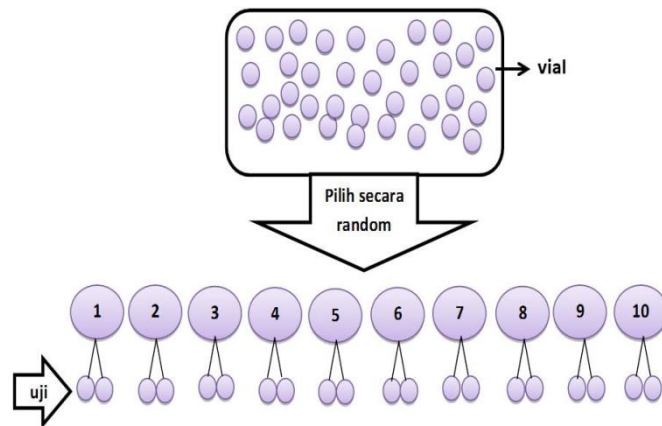
f. Penyimpanan

Bahan kontrol harus dilindungi terhadap setiap pengaruh kimia, fisika dan mekanik yang dapat menyebabkan perubahan dalam sampel. Lemari pendingin atau pembeku untuk menyimpan sampel hendaknya mempunyai suhu -20°C . Suhu daerah penyimpanan hendaknya secara tetap dicek dan didokumentasikan. (Wood, 1998).

4. Uji Homogenitas

Uji homogenitas adalah suatu aktifitas pengujian untuk mengetahui kondisi keserbasamaan suatu bahan atau sampel, sebelum digunakan untuk kontrol kualitas. Homogenitas suatu bahan diuji secara statistik dengan kriteria bahwa suatu bahan dinyatakan homogen jika menunjukkan variasi yang sama (equal). Homogenitas sangat penting dalam pembuatan bahan kontrol, karena dengan adanya homogenitas, menunjukkan bahwa bahan kontrol bersifat sama pada seluruh vial (Aslam, 2019). Pelaksanaan uji homogenitas sebagai berikut (Samin & Susana, 2016) :

- a. Dipilih sampel secara acak, dimana jumlah sampel ≥ 10
- b. Setiap sampel dilakukan pengulangan, dengan pengulangan ≥ 2
- c. Dilakukan pemeriksaan pada setiap sampel pada laboratorium yang sama, oleh teknisi laboratorium (personil/analisis) yang sama, pada waktu (hari) yang sama dan menggunakan peralatan yang sama
- d. Data hasil pemeriksaan dihitung secara statistika



Gambar 2. Skema Uji Homogenitas

Perhitungan uji homogenitas menurut ISO 13528 sebagai berikut:

- 1) Dihitung rata-rata hasil uji siplo dan duplo (X_t) dengan rumus $X_{t.} = (X_{t,1} + X_{t,2})/2$, dimana hasil uji ke-1 ($X_{t,1}$) dan ke-2 ($X_{t,2}$)
- 2) Dihitung selisih absolut (W_t) dari hasil siplo dan duplo dengan rumus $W_t = |X_{t,1} - X_{t,2}|$
- 3) Dihitung rata-rata umum (*general average*) dengan simbol X_r . dengan rumus $X_{r.} = \sum X_t / g$, dimana g adalah jumlah contoh yang digunakan

- 4) Dihitung standar deviasi dari rata-rata sampel (S_x) dengan rumus:

$$S_x = \sqrt{\sum (X_{r.} - X_{r.})^2 / (g-1)}$$

- 5) Dihitung standar deviasi *within samples* (S_w) dengan rumus:

$$S_w = \sqrt{\sum w_t^2 / (2g)}$$

- 6) Dihitung standar deviasi *between samples* (S_s) dengan menggunakan rumus:

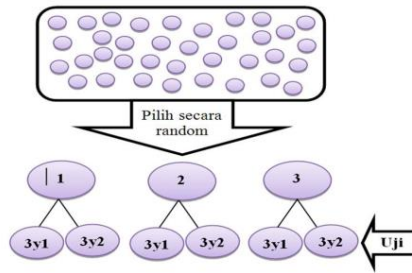
$$S_s = \sqrt{S_x^2 - (S_w^2 / 2)}$$

Sampel dinyatakan homogen apabila $S_s \leq 0.3 \sigma$, σ = standar deviasi untuk asesmen profisiensi (SDPA), σ dapat ditetapkan melalui $CV_{Horwitz}$. Adapun $CV_{Horwitz}$ dapat dicari dengan menggunakan rumus sebagai berikut: $CV_{Horwitz} = 2^{1-0,5 \log C}$, dimana C adalah konsentrasi yang diperiksa.

5. Uji Stabilitas

Serum kontrol harus bersifat stabil yang berarti komponen dalam serum kontrol tidak berubah komposisinya selama masa penyimpanan (Kemenkes, 2013). Stabilitas sangat penting untuk bahan kontrol, karena dengan adanya kestabilan, menunjukkan bahwa bahan kontrol tidak berubah secara signifikan. Bahan kontrol harus dibuktikan cukup stabil untuk memastikan tidak mengalami perubahan yang signifikan selama penyimpanan. Menurut ISO 13528: 2015, uji stabilitas memerlukan beberapa persyaratan antara lain (Samin & Susana, 2016) :

- a. Uji stabilitas harus dilakukan di laboratorium dan kondisi yang sama dengan uji homogenitas
- b. Digunakan metode pemeriksaan yang sama dengan uji homogenitas
- c. Uji stabilitas dilakukan setelah serum kontrol disimpan dalam rentang waktu tertentu
- d. Dipilih sampel secara acak, dengan jumlah sampel ≥ 2
- e. Setiap sampel dilakukan pemeriksaan secara duplo
- f. Data hasil pemeriksaan dihitung secara statistika



Gambar 3. Skema Uji Stabilitas

Perhitungan yang digunakan pada uji stabilitas sebagai berikut:

- a. Rerata pemeriksaan yang pertama adalah rerata pemeriksaan pada uji homogenitas (x_r) dan rerata pemeriksaan yang kedua adalah rerata pemeriksaan pada uji stabilitas, yaitu setelah serum kontrol disimpan (y_r).
- b. Dihitung selisih rerata hasil pemeriksaan yang diperoleh pada uji homogenitas (x_r) dengan rerata hasil pemeriksaan yang diperoleh pada uji stabilitas (y_r).
- c. Bahan kontrol dinyatakan stabil apabila: $|x_r - y_r| \leq 0,3 \sigma$

6. Serum Kuda

Serum yang dipakai untuk pembuatan serum kontrol harus memenuhi syarat yaitu tidak ikterik, hemolisis atau lipemik (Kemenkes, 2013). Serum ikterik merupakan serum berwarna kuning kecoklatan diakibatkan karena adanya hiperbilirubinemia. Serum yang hemolisis disebabkan oleh pecahnya membran eritrosit disertai keluarnya hemoglobin yang terkandung didalamnya, sehingga serum tampak kemerahan dan dapat menyebabkan kesalahan dalam analisis. Serum lipemik adalah serum yang keruh, putih seperti susu karena hiperlipidemia (peningkatan kadar lemak dalam darah) atau adanya kontaminasi bakteri.

Menurut WHO (1986), penggunaan serum hewan sangat dianjurkan sebagai serum kontrol dibandingkan serum dari manusia, dengan alasan :

- a. Resiko serius terhadap infeksi dari serum manusia yang merupakan agent penyebab dari Hepatitis dan HIV.
- b. Donor darah manusia dalam jumlah yang sangat besar tidak dapat dibenarkan.

Serum kuda merupakan salah satu jenis serum yang direkomendasikan oleh WHO (1986) sebagai alternatif bahan untuk membuat kontrol. Hewan kuda terbukti sebagai produsen serum terbaik, karena serum hewan besar lainnya tidak cukup terkonsentrasi dan kuda tidak membawa penyakit yang dapat ditransfer ke manusia. Tabel di bawah ini menunjukkan nilai rentang serum manusia dan serum kuda.

Tabel 1. Nilai Rentang Serum Manusia dan Serum kuda

Analit	Serum Manusia	Serum Kuda
Total Protein	6,5 – 8,5 g/dl	5,7 – 8,0 g/dl
BUN	3,3 – 6,6 mmol/l	2,5 – 8,9 mmol/l
Kreatinin	60 – 120 μ mol/l	0,53 – 194 μ mol/l
Albumin	3,5 – 5,0 g/dl	2,2 – 3,7 g/dl
Potassium (K ⁺)	3,6 - 4,8 mmol/L	3,7-5,8 mmol/l
Sodium (Na ⁺)	135-144 mmol/L	138 -160 mmol/l
Glukosa	70 – 110 mg/dL	75 – 120 mg/dL
Kalsium	2,2 – 5,5 mmol/l	2.9 – 3,6 mmol/l
Asam Urat	2,0 – 7,0 mg/dL	1,0 – 3 ,0 mg/dL
Kolesterol Total	\leq 200 mg/dL	\leq 1200 mg/dL
Trigliserida	40 – 150 mg/dL	20 – 100 mg/dL

Sumber : Nilai Rentang Serum manusia (Khan, 2004)

Nilai Rentang Serum kuda (Abaxis, Inc, 2015)

Nilai Rentang Serum manusia (Kemenkes, 2011)

7. Asam Urat

Asam urat merupakan produk akhir metabolisme purin yang terdiri dari komponen karbon, nitrogen, oksigen dan hidrogen dengan rumus molekul $C_5H_4N_4O_3$ (Widi dkk, 2011). Purin diubah menjadi asam urat secara langsung. Pemecahan nukleotida purin terjadi di semua sel, tetapi asam urat hanya dihasilkan oleh jaringan yang mengandung *xanthine oxidase* terutama di hepar dan usus kecil (Signh dkk., 2010).

Menurut Lee (2009), Kadar normal asam urat :

Laki-laki > 17 tahun : 3,4-7 mg/dL atau 202-416 $\mu\text{mol/L}$

Perempuan > 17 tahun : 2,4-6 mg/dL atau 143-357 $\mu\text{mol/L}$

Pemeriksaan kadar asam urat bisa dilakukan dengan 2 metode yaitu dengan cara stik dan enzimatik. Pemeriksaan menggunakan stik dilakukan dengan cara menggunakan katalis yang tergabung dalam teknologi biosensor terhadap spesifik asam urat. Darah diteteskan pada zona reaksi dari stik, kemudian katalisator asam urat memicu oksidasi asam urat dalam darah tersebut. Intesitas dalam elektron yang terbentuk diukur oleh sensor dan sebanding dengan konsentrasi asam urat dalam darah (Yulianti, 2017).

Cara kedua adalah dengan metode enzimatik atau kalorimetrik. Enzim uricase memecah asam urat menjadi allantoin dan hydrogen peroksida. Selanjutnya dengan peroksidase, hydrogen peroksida dan 4-aminophenazone akan membentuk warna merah dan quinoneimine. Intesitas warna merah yang terbentuk sebanding dengan konsentrasi asam urat.

Pemeriksaan enzimatik dilakukan menggunakan spektrofotometer secara otomatis (Yulianti, 2017).

8. Natrium Azida

Natrium azida adalah suatu senyawa anorganik dengan rumus molekul NaN_3 . Natrium azida (NaN_3) merupakan pengawet bakteriostatik yang bersifat mudah larut dalam air yang digunakan untuk mencegah kontaminasi bakteri pada reagen-reagen di laboratorium, terutama yang mengandung protein yang diisolasi dari cairan biologis (Russo dkk., 2007). Oleh karena itu, Natrium Azida (NaN_3) dapat digunakan sebagai bahan pengawet pada serum kuda untuk mencegah terjadinya kontaminasi mikroorganisme agar tetap stabil.

Natrium azida menghambat pertumbuhan bakteri dengan menghambat aktivitas SecA, suatu ATPase yang diperlukan untuk translokasi protein melintasi membran sitoplasma. NaN_3 mengikat heme-iron yang mengarah pada gangguan respirasi aerobik bakteri. Namun, efek bakteriostatik dari NaN_3 hanya muncul pada bakteri Gram-negatif, sedangkan bakteri Gram-positif sebagian besar resisten terhadap Natrium azida (Lichstein dalam Winter, 2012).

9. Filter Membran 0,2 μ Minisart

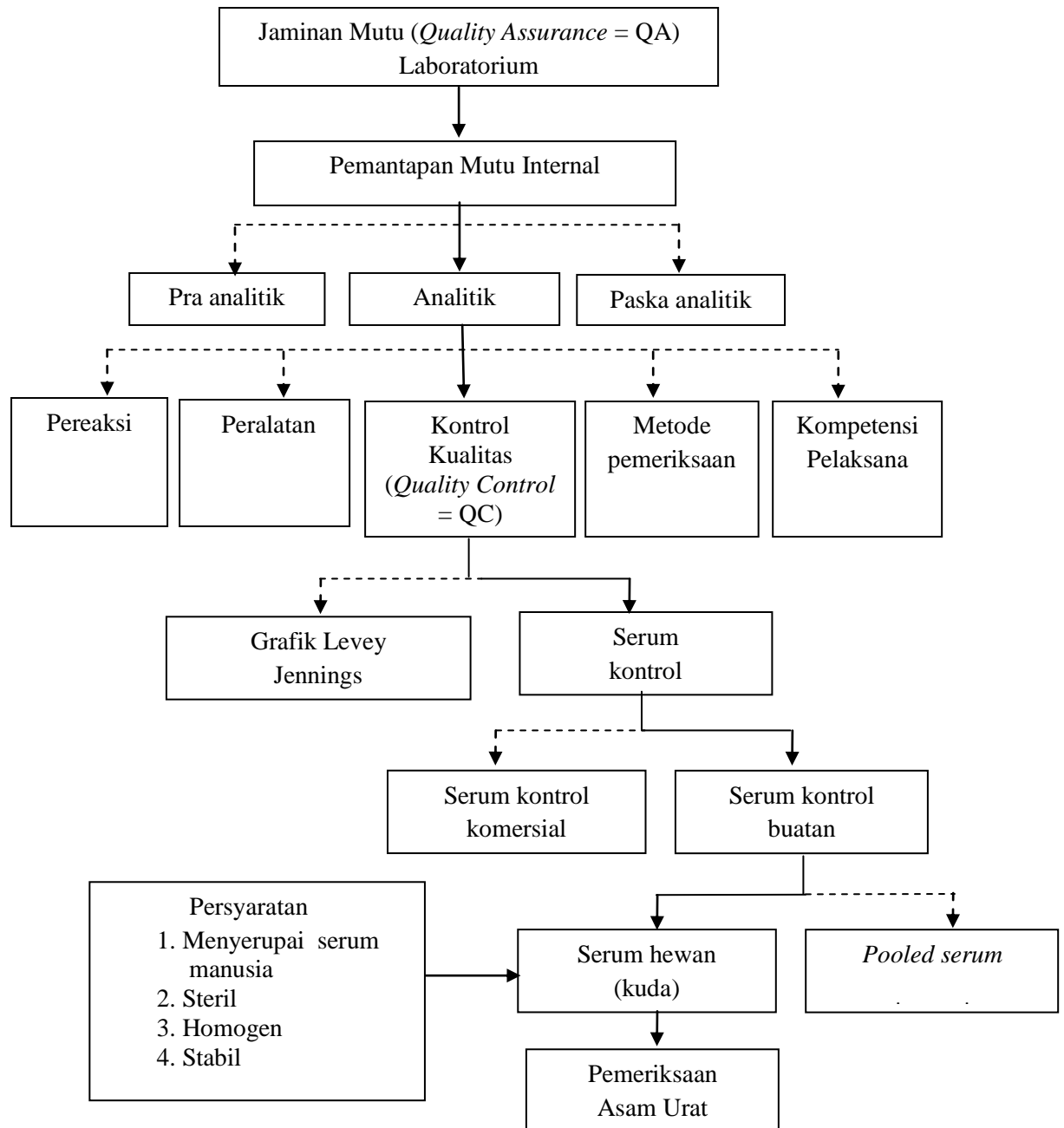
Filtrasi adalah proses pemisahan campuran yang heterogen antara fluida dan partikel-partikel padatan oleh media filter yang meloloskan fluida tetapi menahan partikel-partikel padatan dengan cara melewatkan fluida melalui suatu media penyaring yang dapat menahan padatan (Pinalia, 2011).

Teknik membran filter merupakan cara langsung untuk mengetahui bakteri hidup (Oxoid dalam Kunarso, 1989). Prinsip teknik membran filter ialah berdasarkan tertahannya partikel-partikel yang terkandung dalam air, yang melalui permukaan atas membran filter (Cotton dalam Kunarso, 1989). Pada pemeriksaan bakteri indikator, membran filter yang digunakan sebagai penyaring harus mempunyai pori-pori yang sesuai yang sesuai dengan bakteri yang akan diperiksa. Pori-pori membran filter mempunyai porositas yang berbeda yaitu, 0,22 μm , 0,45 μm dan 0,80 μm (Kunarso, 1989). Berikut adalah gambar filter membrane 0,2 μ minisart.



Gambar 4. Filter Membran 0,2 μ Minisart
(Sumber : Amazon, 2019).

B. Kerangka Teori



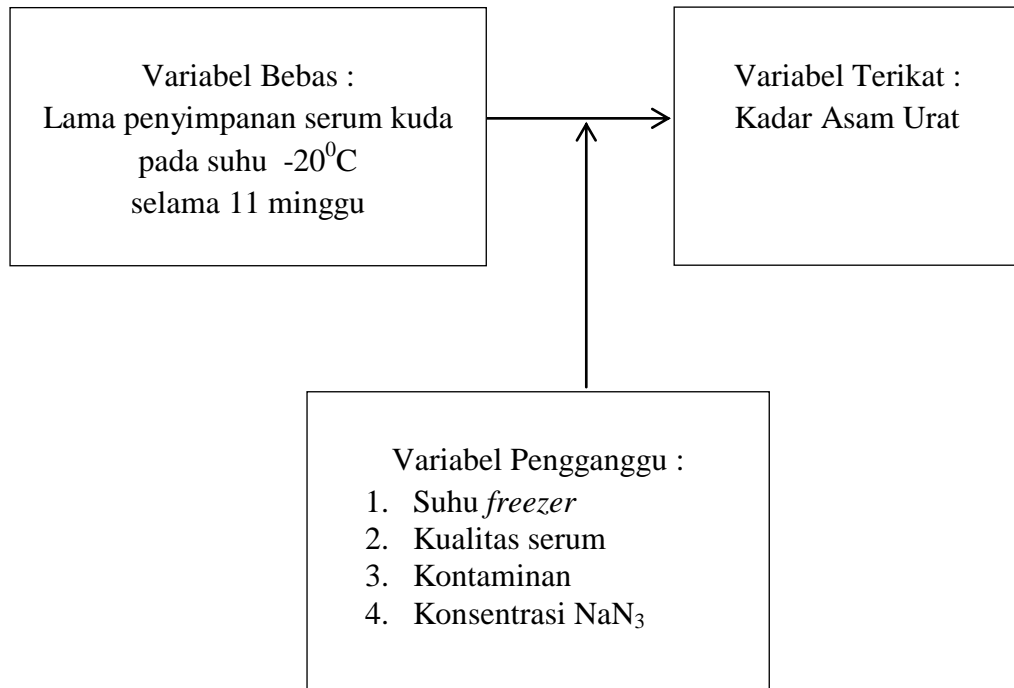
Keterangan:

———— : Diteliti

----- : Tidak diteliti

Gambar 5. Kerangka Teori

C. Kerangka Konsep



D. Hipotesis

Hipotesis dalam penelitian ini adalah serum kuda dengan penambahan NaN_3 0,1% yang disimpan pada suhu -20°C selama 11 minggu, homogen dan stabil terhadap kadar asam urat.