

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Pemantapan Mutu Laboratorium

Mutu adalah keseluruhan karakteristik barang atau jasa yang menunjukkan kemampuannya dalam memuaskan kebutuhan konsumen, baik berupa kebutuhan yang dinyatakan maupun kebutuhan yang tersirat (Pohan, 2007). Definisi mutu menurut ISO 8402 adalah karakteristik menyeluruh dari suatu barang atau jasa yang menunjukkan kemampuannya dalam memuaskan kebutuhan yang ditentukan atau yang tersirat. Menurut Crosby mutu adalah pemecahan persyaratan dengan meminimkan kerusakan yang mungkin terjadi (Hadi, 2000).

Tercapainya pemeriksaan yang bermutu merupakan tujuan laboratorium klinik. Strategi dan perencanaan manajemen mutu diperlukan untuk mencapai tujuan laboratorium klinik. *Quality Management System* (QMS) merupakan salah satu pendekatan mutu yang memperkenalkan suatu model yang dikenal dengan *Five-Q Framework*. Model tersebut terdiri dari beberapa komponen yang meliputi *quality planning*, *quality laboratory practice*, *quality control*, *quality assurance* dan *quality improvement* (Mulyono dkk, 2010).

a. *Quality Planning (QP)*

Merencanakan dan memilih terlebih dahulu jenis metode, reagen, bahan, alat, sumber daya manusia, kemampuan yang dimiliki laboratorium dan pengidentifikasian serta penetapan definisi mutu pemeriksaan.

b. *Quality Laboratory Practice (QLP)*

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

c. *Quality Control*

Kegiatan pengawasan secara sistematis periodik terhadap alat, metode dan reagen. *Quality Control* berfungsi untuk mengawasi, mendeteksi persoalan dan membuat koreksi sebelum hasil dikeluarkan.

d. *Quality Assurance*

Mengukur kinerja pada tiap tahap laboratorium: pra analitik, analitik dan paska analitik. *Quality assurance* merupakan pengamatan keseluruhan *input-process-output* dan menjamin pelayanan dalam kualitas tinggi dan memenuhi kepuasan pelanggan.

e. *Quality Improvement*

Mencegah penyimpangan yang mungkin terjadi dan penyimpangan tersebut dapat diperbaiki selama proses pemeriksaan berlangsung

yang diketahui dari *quality control* dan *quality assesment* (Ningrum, 2019).

Quality assurance (pemantapan mutu) adalah pengawasan *outcome*, mencakup masalah yang lebih global berupa ketepatan, mengikuti perkembangan ilmiah, efektivitas biaya dan pilihan pasien (Mulyono dkk, 2010). Pemantapan mutu (*quality assurance*) laboratorium klinik adalah semua kegiatan yang ditujukan untuk menjamin ketelitian dan ketepatan hasil pemeriksaan laboratorium klinik (Permenkes, 2013).

2. Pemantapan Mutu Internal

a. Definisi

Pemantapan mutu internal (*internal quality control*) adalah kegiatan pencegahan dan pengawasan yang dilaksanakan oleh masing-masing laboratorium secara terus menerus agar tidak terjadi atau mengurangi kejadian *error* (penyimpangan) sehingga diperoleh hasil pemeriksaan yang tepat (Permenkes, 2013). Pemantapan mutu internal adalah pemantapan mutu yang dikerjakan oleh suatu laboratorium klinik, menggunakan serum kontrol atas usaha sendiri, dilakukan setiap hari, evaluasi hasil pemantapan mutu dilakukan oleh laboratorium itu sendiri (Mulyono dkk, 2010).

b. Tujuan

- 1) Pemantapan dan penyempurnaan metode pemeriksaan dengan mempertimbangkan aspek analitik dan klinis

- 2) Mempertinggi kesiagaan tenaga, sehingga pengeluaran hasil yang salah tidak terjadi dan perbaikan penyimpangan dapat dilakukan segera
- 3) Memastikan bahwa semua proses mulai dari persiapan pasien, pengambilan, pengiriman, penyimpanan dan pengolahan spesimen sampai dengan pencatatan dan pelaporan telah dilakukan dengan benar
- 4) Mendeteksi penyimpangan dan mengetahui sumbernya
- 5) Membantu perbaikan pelayanan kepada pelanggan (Permenkes, 2013).

c. Tahapan

Tahapan pematapan mutu internal meliputi:

1) Pra analitik

Tahap pra analitik merupakan tahap sebelum dilakukan pemeriksaan. Tahap ini meliputi formulir permintaan pasien, persiapan pasien, pengumpulan spesimen dan pengolahan sampel.

2) Analitik

Tahap analitik merupakan tahap pada saat dilakukan pemeriksaan. Tahap ini meliputi pereaksi (reagen), peralatan, *quality control*, metode pemeriksaan dan kompetensi pelaksana.

3) Paska analitik

Tahap paska analitik merupakan tahap setelah dilakukan pemeriksaan. Tahap ini meliputi pembacaan hasil dan pelaporan hasil (Permenkes, 2013).

3. Bahan Kontrol

Bahan kontrol adalah bahan yang digunakan untuk memantau ketepatan suatu pemeriksaan di laboratorium, atau untuk mengawasi kualitas hasil pemeriksaan sehari-hari (Depkes, 2008).

Bahan kontrol dapat dibedakan berdasarkan:

a. Sumber

Berdasarkan sumbernya, bahan kontrol dapat berasal dari manusia, hewan atau bahan kimia murni.

b. Bentuk

Bahan kontrol dapat berbentuk cair, padat bubuk (líoofilisat) dan strip. Bentuk padat bubuk atau strip harus dilarutkan terlebih dahulu sebelum digunakan.

c. Cara pembuatan

Bahan kontrol dapat diperoleh dengan cara membuat sendiri atau dibeli dalam bentuk sudah jadi (komersial).

1) Bahan kontrol yang dibuat sendiri

- a) Bahan kontrol dapat dibuat dari campuran sisa serum pasien yang sehari-hari dikirim ke laboratorium. Serum ini disebut juga sebagai *pooled sera*. Keuntungan dari serum

campuran antara lain, mudah didapat, murah, bahan berasal dari manusia, tidak perlu dilarutkan dan laboratorium mengetahui asal bahan kontrol. Kekurangannya antara lain, memerlukan waktu dan tenaga untuk membuatnya, harus membuat kumpulan khusus untuk enzim, penyimpanan mungkin sukar apabila suhu - 70°C tidak ada atau terlalu kecil dan analisis statistik harus dikerjakan setiap 3 sampai 4 bulan.

- b) Bahan kontrol yang dibuat dari bahan kimia murni, sering disebut sebagai larutan spikes.
 - c) Bahan kontrol yang dibuat dari hemolizat, disebut juga sebagai hemolizat.
 - d) Bahan kontrol yang dibuat dari strain kuman murni
- 2) Bahan kontrol yang dibeli (komersial)
- a) Bahan kontrol *unassayed*

Bahan kontrol *unassayed* adalah bahan kontrol yang tidak diketahui nilai rujukan sebagai tolak ukur. Nilai rujukan diperoleh setelah dilakukan periode pendahuluan. Biasanya dibuat kadar normal atau abnormal (abnormal tinggi atau abnormal rendah). Bahan kontrol ini lebih tahan lama, dapat digunakan untuk semua tes dan tidak perlu membuat sendiri. Serum *unassayed* sering diambil dari hewan. Bahan kontrol jenis ini dimanfaatkan untuk

memantau ketelitian pemeriksaan atau untuk melihat adanya perubahan akurasi.

b) Bahan kontrol *assayed*

Bahan kontrol *assayed* merupakan bahan kontrol yang diketahui nilai rujukannya serta batas toleransi menurut metode pemeriksaannya. Harga bahan kontrol ini lebih mahal dibandingkan jenis *unassayed*. Bahan kontrol ini digunakan untuk menilai alat dan cara baru.

Bahan kontrol harus memenuhi beberapa syarat, salah satunya yaitu memiliki komposisi yang sama atau mirip dengan spesimen, misalnya untuk pemeriksaan urin digunakan bahan kontrol urin atau zat-zat yang mirip urin. Syarat lainnya yaitu komponen yang terkandung di dalam bahan kontrol harus stabil, artinya selama masa penyimpanan bahan ini tidak boleh mengalami perubahan (Depkes, 2008).

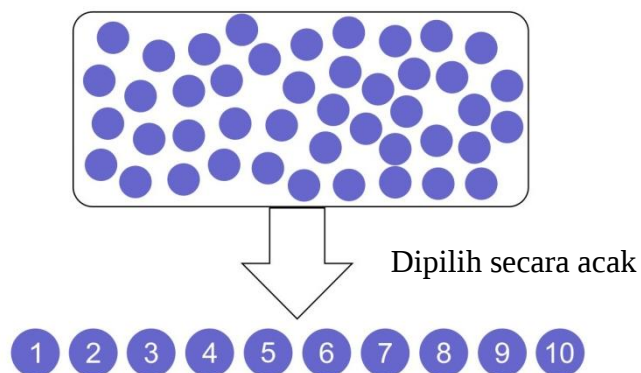
Kestabilan bahan kontrol komersial yang disimpan pada suhu -20°C sampai -70°C yaitu sampai bahan kontrol tersebut kedaluwarsa. Serum kontrol komersial yang disimpan di vial pada suhu 2°C sampai 8°C stabil selama 7 hari (Randox, 2015).

4. Uji Homogenitas Bahan Kontrol

Uji homogenitas adalah suatu aktifitas pengujian untuk mengetahui kondisi keserbasamaan suatu bahan atau sampel, sebelum digunakan untuk kontrol kualitas. Homogenitas sangat penting dalam pembuatan bahan kontrol, karena dengan adanya homogenitas, menunjukkan bahwa bahan

kontrol bersifat sama pada seluruh vial (Yulianita, 2018). Pelaksanaan uji homogenitas sebagai berikut (ISO 13528, 2015) :

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



Gambar 1. Skema Uji Homogenitas

Perhitungan uji homogenitas menurut ISO 13528:2015 sebagai berikut:

- 1) Dihitung rata-rata hasil uji siplo dan duplo (X_t) dengan rumus

$$X_t = \frac{(X_{t,1} + X_{t,2})}{2}, \text{ dimana } X_{t,1} \text{ adalah hasil uji ke-1 dan } X_{t,2} \text{ adalah hasil uji ke-2}$$

- 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

$$\text{rumus } X_{r..} = \frac{\sum X_t}{g}, \text{ dimana } g \text{ adalah jumlah sampel yang digunakan}$$

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

$$S_x = \sqrt{\frac{\sum (X_t - X_r)^2}{(g - 1)}}$$

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

$$S_w = \sqrt{\frac{\sum W_t^2}{2g}}$$

Standar deviasi *within samples* adalah standar deviasi antara hasil uji siplo dan duplo

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

$$S_s = \sqrt{S_x^2 - \frac{S_w^2}{2}}$$

Standar deviasi *between samples* adalah selisih standar deviasi rata-rata sampel dengan standar deviasi *within sample*

- 7) Sampel dinyatakan homogen apabila $S_s \leq 0,3 \sigma$.

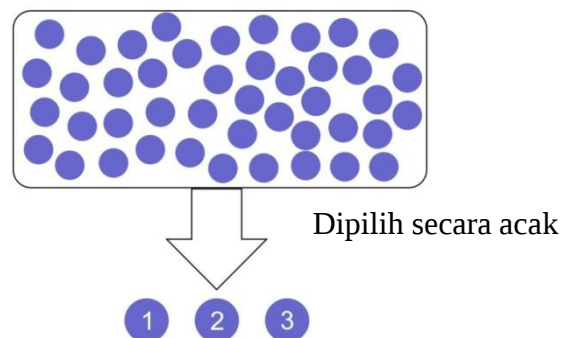
Standar deviasi untuk asesmen profisiensi (SDPA), σ dapat ditetapkan melalui $CV_{Horwitz}$. Adapun $CV_{Horwitz}$ dapat dicari dengan menggunakan rumus sebagai berikut: $CV_{Horwitz} = 2^{1-0,5\log C}$, dimana C adalah konsentrasi yang diperiksa (Samin dan Sunanti, 2016).

5. Uji Stabilitas Bahan Kontrol

Serum kontrol harus bersifat stabil yang berarti komponen dalam serum kontrol tidak berubah komposisinya selama masa penyimpanan (Permenkes, 2013). Stabilitas sangat penting untuk bahan kontrol, karena

dengan adanya kestabilan, menunjukkan bahwa bahan kontrol tidak berubah secara signifikan (Yulianita, 2018). Menurut ISO 13528:2015, pelaksanaan uji stabilitas sebagai berikut:

- a. Uji stabilitas harus dilakukan di laboratorium 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 2. Skema Uji Stabilitas

Perhitungan yang digunakan pada uji stabilitas menurut ISO 13528:2015 sebagai berikut:

- a. Dihitung selisih rerata hasil pemeriksaan yang diperoleh pada uji homogenitas (X_r) dengan rerata hasil pemeriksaan yang diperoleh pada uji stabilitas (Y_r) yaitu setelah bahan kontrol disimpan
- b. Bahan kontrol dinyatakan stabil apabila $|X_r - Y_r| \leq 0,3\sigma$

6. Serum Kuda

Serum diperoleh setelah sampel darah dibekukan dan bekumannya dipisahkan dengan pemusingan. Proses pembekuan darah mengakibatkan semua fibrinogen dalam plasma secara normal diubah menjadi fibrin, sehingga serum tidak mengandung fibrinogen. Serum menjadi sampel yang hampir secara universal digunakan untuk pemeriksaan kimiawi (Sacher dan McPherson, 2004).

Serum yang akan digunakan harus memenuhi syarat tidak kelihatan merah dan keruh atau lipemik (Permenkes, 2013). Hemolisis dapat meningkatkan kadar kalium dan laktat dehidrogenase dalam serum (Sacher dan McPherson, 2004). Lipemik didefinisikan sebagai kekeruhan yang terlihat dalam sampel serum atau plasma karena adanya partikel lipoprotein, terutama kilomikron (Castro-Castro, 2018).

Menurut WHO, 1986 penggunaan serum hewan sebagai bahan kontrol lebih direkomendasikan daripada serum manusia. Serum manusia tidak direkomendasikan karena memiliki resiko penyakit yang dapat menular. Penggunaan serum kontrol yang berasal dari manusia dalam jumlah yang besar juga tidak diperbolehkan.

Serum kuda merupakan salah satu jenis serum hewan yang direkomendasikan oleh WHO (1986) sebagai alternatif bahan kontrol. Hewan lain yang juga direkomendasikan oleh WHO (1986) adalah sapi dan babi. Tabel berikut merupakan perbandingan nilai rujukan beberapa analit pada serum manusia dan kuda.

Tabel 1. Nilai Rujukan Beberapa Analit pada Serum Manusia dan Kuda

Analit	Satuan	Manusia	Kuda
Albumin	g/dl	3,4 – 4,8	2,2 – 3,7
BUN	mmol/l	2,1 – 7,1	2,5 – 8,9
Kreatinin	mg/dl	0,6 – 1,3	0,6 – 2,2
Total bilirubin	mg/dl	0,3 – 1,2	0,5 – 2,3
Glukosa	mmol/l	4,1 – 5,9	3,6 – 6,1
Total protein	g/dl	6,4 – 8,3	5,7 – 8,0
Kalsium total	mmol/l	2,15 – 2,50	2,9 – 3,6
Kalium	mmol/l	3,5 – 5,1	3,7 – 5,8
Natrium	mmol/l	136 – 145	138 – 160

Sumber: Abaxis, 2015 (Serum Kuda)

Kepmenkes, 2010 (Serum Manusia).

7. Pemeriksaan Total Protein

Protein adalah salah satu biomakromolekul penting bagi kehidupan. Sekitar 50% dari biomakromolekul penyusun tubuh makhluk hidup adalah protein (Sinaga, 2012). Protein merupakan zat yang paling banyak terdapat dalam serum normal. Terdapat 6-8 gram protein per dl serum dalam keadaan normal. (Widmann, 1995).

Protein total adalah suatu plasma protein yang disintesis terutama di sel parenkim hati, sel plasma, kelenjar limfe, limpa dan sumsum tulang. Protein total terdiri dari albumin dan globulin (Kepmenkes, 2010). Pemeriksaan protein total digunakan untuk pemantauan resiko penyakit ginjal dan hati (Abaxis, 2015).

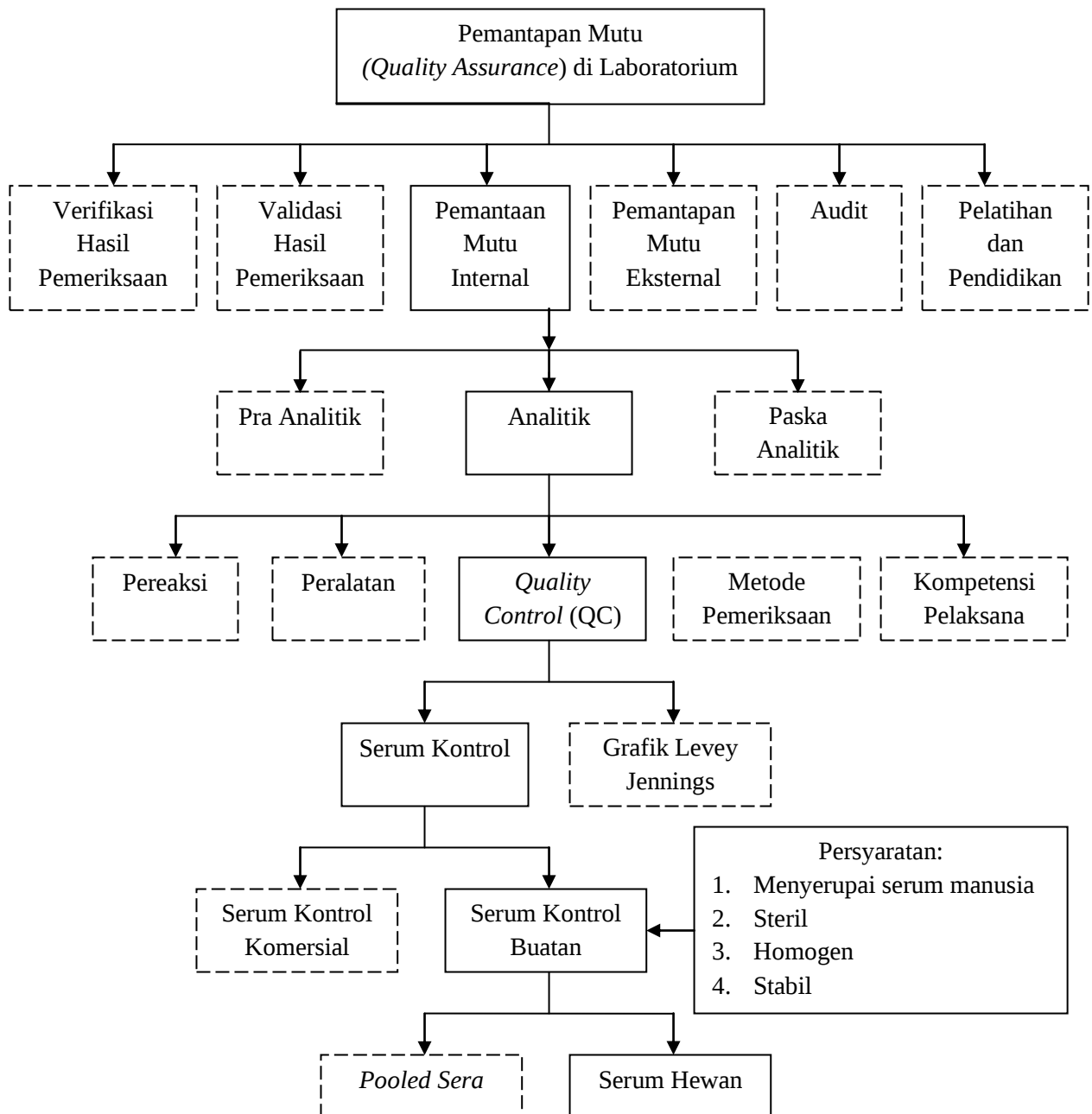
Penentuan konsentrasi serum protein dan evaluasi perubahannya selama proses penyakit sangat mendasar untuk digunakan sebagai biomarker yang valid. Uji biuret merupakan salah satu metode yang paling banyak

digunakan untuk penetapan konsentrasi protein total. Metode ini berdasarkan pada kolorimetri (spektrofotometri), dimana protein membentuk polipeptida berwarna ungu yang dihubungkan dengan ion tembaga dalam larutan alkali yang kuat (Tothova dkk, 2016).

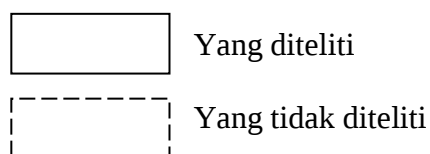
Protein total biasanya diukur dengan reagen biuret dan tembaga sulfat basa. Penyerapan dipantau pada panjang gelombang 545 nm. Spesimen yang mengalami lipemia berat harus diultrasentrifugasi untuk mengurangi kemungkinan interferensi akibat kekeruhan (Sacher dan McPherson, 2004).

Sampel untuk pemeriksaan protein dapat diambil dari darah vena. Serum yang disimpan pada suhu 4°C - 8°C stabil selama 4 minggu dan suhu -20°C stabil selama 2-3 bulan. Nilai rujukan kadar total protrein pada manusia dewasa adalah 6,4 - 8,3 g/dl atau 64 – 83 g/l (Kepmenkes, 2010). Sedangkan nilai rujukan kadar total protein pada kuda adalah 5,7 – 8,0 g/dl atau 57 – 80 g/l (Abaxis, 2015).

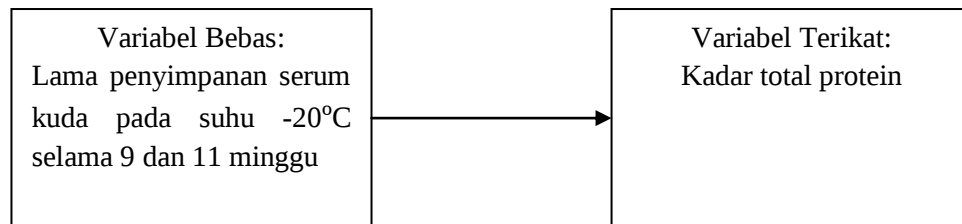
B. Kerangka Teori



Gambar 3. Kerangka Teori



C. Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka Konsep

D. Hipotesis

Serum kuda yang disimpan selama 9 dan 11 pada suhu -20°C minggu homogen dan stabil sebagai syarat bahan kontrol terhadap kadar total protein.