

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Pengendalian Mutu Laboratorium

Laboratorium klinik merupakan fasilitas kesehatan yang melayani pengukuran, penetapan dan juga pengujian terhadap bahan yang berasal dari manusia untuk mengetahui kondisi kesehatan, penyakit atau faktor yang berpengaruh pada seseorang. Klinisi maupun pasien mengharapkan pelaksanaan dan hasil pemeriksaan laboratorium terjamin mutunya (Sukorini dkk., 2010).

Mutu merupakan suatu kebutuhan konsumen, yaitu kepuasan terhadap produk atau jasa yang dihasilkan. Mutu penting dalam semua tahap proses pemeriksaan laboratorium, mulai dari penerimaan sampel, pemeriksaan hingga pelaporan hasil uji. J.M. Juran memperkenalkan tiga proses mencapai mutu (*trilogy Juran*) yaitu:

- a. Perencanaan mutu (*quality planning*), meliputi kualitas pelanggan, menentukan kebutuhan pelanggan, menyusun sasaran mutu, dan meningkatkan kemampuan proses.
- b. Pengendalian mutu (*quality control*), terdiri dari memilih dasar pengendalian, memilih jenis pengukuran, menyusun standar kerja, dan mengukur kinerja yang sesungguhnya.

- c. Perbaikan dan peningkatan mutu (*quality improvement*), terdiri dari: mengidentifikasi perbaikan khusus, mengorganisasi lembaga untuk mendiagnosis kesalahan, menemukan penyebab kesalahan peningkatan kebutuhan untuk mengadakan perbaikan.

Komponen dasar yang mempengaruhi mutu laboratorium secara umum ada dua, yaitu mutu pemeriksaan dan mutu pelayanan (Sukorini dkk., 2010). Mutu pemeriksaan merupakan derajat pemeriksaan yang sesuai dengan hasil pengukuran yang telah ditetapkan oleh laboratorium terhadap nilai sebenarnya. Ketepatan (akurasi) dan ketelitian (presisi) merupakan dua hal penting yang mempengaruhi hasil pemeriksaan laboratorium. Mutu pelayanan didasari pada penilaian hasil pelayanan laboratorium secara keseluruhan, dan salah satu titik penting terletak di mutu pemeriksaan atau parameter yang diperiksa. Proses selama pemeriksaan dapat dibagi menjadi praanalitik, analitik, dan pasca analitik (Kahar, 2005).

Mutu hasil laboratorium yang memiliki ketepatan (akurasi) dan ketelitian (presisi) dapat dicapai dengan memperhatikan semua aspek mulai dari pengambilan sampel, penanganan sampel sampai dengan pelaporan hasil pemeriksaan laboratorium. Mutu hasil pemeriksaan laboratorium dapat dikendalikan dengan pemantapan mutu (Siregar dkk., 2018).

Pemantapan mutu terdiri dari dua, yaitu pemantapan mutu internal (PMI) dan pemantapan mutu eksternal (PME). Pemantapan mutu internal

merupakan kegiatan yang dilaksanakan oleh masing-masing laboratorium secara terus-menerus yang bertujuan agar tidak terjadi atau mengurangi kejadian eror sehingga didapatkan hasil pemeriksaan yang benar. Pemantapan mutu eksternal adalah kegiatan yang diselenggarakan oleh pihak lain di luar laboratorium yang dilakukan secara periodik untuk memantau dan menilai penampilan suatu laboratorium dalam bidang pemeriksaan tertentu (Siregar dkk., 2018).

Pengendalian tahap pra analitik merupakan tahap yang resiko kesalahannya paling tinggi, yaitu 60%-70%. Pengendalian pada tahap pra analitik bertujuan untuk menjamin bahwa spesimen yang diterima benar dan berasal dari pasien yang benar serta memenuhi persyaratan (Siregar dkk., 2018).

Pengendalian tahap analitik bertujuan untuk menjamin bahwa hasil pemeriksaan laboratorium valid dan dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis. Tingkat kesalahan yang terjadi pada tahap analitik sebesar 10%-15%. Pemantapan mutu internal berhubungan dengan peralatan, bahan kontrol, reagensia, metode pemeriksaan dan tenaga laboratorium (Siregar dkk., 2018).

Pengendalian tahap pasca analitik merupakan kegiatan yang dilakukan sebelum hasil pemeriksaan diserahkan ke pasien. Tahap pasca analitik meliputi penulisan, interpretasi dan pelaporan hasil. Tingkat kesalahan yang dapat terjadi pada tahap pasca analitik sebesar 15%-20% (Siregar dkk., 2018).

2. Bahan Laboratorium

a. Reagen

Reagen adalah suatu zat kimia yang digunakan dalam suatu reaksi untuk mendeteksi, mengukur, memeriksa dan menghasilkan zat lain (Siregar dkk., 2018). Berdasarkan keputusan menteri kesehatan nomor 1792 tahun 2010, reagen terbagi menjadi 2 jenis, yaitu:

- 1) Reagen kimia basah (*wet chemistry*), bentuknya bisa berupa liofilisat, bubuk dan siap pakai.
- 2) Reagen kimia kering (*dry chemistry*), bentuknya bisa berupa chip, strip dan cartridge yang siap digunakan.

Menurut cara pembuatannya, reagen dibagi menjadi dua, yaitu (Kemenkes, 2013):

- 1) Reagen buatan sendiri
- 2) Reagen jadi (komersial), reagen yang dibuat oleh pabrik/produsen.

Berdasarkan keputusan menteri kesehatan nomor 1792 tahun 2010, kondisi reagen yang harus diperhatikan sebelum digunakan untuk pemeriksaan antara lain:

- 1) Ijin edar dari kementerian kesehatan RI
- 2) Etiket/label/wadah
- 3) Perhatikan tanggal produksi, nomor *batch* reagen
- 4) Batas kadaluarsa
- 5) Perhatikan stabilitas reagen
- 6) Keadaan fisik reagen

- 7) Kemasan reagen, wadah harus utuh, isi tidak mengeras dan tidak ada perubahan warna
- 8) Suhu penyimpanan

b. Bahan Kontrol

Bahan kontrol adalah bahan yang digunakan untuk memantau ketepatan dan ketelitian suatu pemeriksaan atau untuk mengawasi kualitas pemeriksaan harian (Kemenkes, 2010). Persyaratan bahan kontrol menurut Peraturan Menteri Kesehatan RI Nomor 43 tahun 2013:

- 1) Harus memiliki komposisi yang sama dengan spesimen, misalnya: untuk pemeriksaan urin digunakan bahan kontrol urin atau menyerupai urin, untuk pemeriksaan darah digunakan bahan kontrol darah atau menyerupai darah.
- 2) Harus stabil, komponen yang terkandung dalam bahan kontrol harus stabil, artinya tidak akan berubah dalam masa penyimpanan sampai batas kadaluarsa
- 3) Mempunyai sertifikat analisa yang dikeluarkan oleh pabrik pembuatnya.

1) Sumber bahan kontrol

Berdasarkan sumbernya, bahan kontrol dapat berasal dari manusia, binatang atau bahan kimia murni. Untuk pemeriksaan spesimen dari manusia, sebaiknya menggunakan bahan kontrol dari manusia. Karena dalam bahan kontrol yang berasal dari

binatang ada beberapa zat yang berbeda dengan spesimen dari manusia.

2) Bentuk bahan kontrol

Menurut bentuk bahan kontrol ada yang berupa: bentuk cair, bentuk padat bubuk (liofilisat) dan bentuk strip. Bentuk liofilisat lebih stabil dan tahan lama dibandingkan bentuk cair. Bahan kontrol bidang kimia klinik, hematologi dan imunoserologi umumnya menggunakan bentuk cair dan liofilisat. Bidang urinalisa menggunakan bentuk cair, liofilisat dan strip.

3) Cara pembuatan bahan kontrol

Bahan kontrol dapat dibuat sendiri atau dibeli dalam bentuk jadi. Bahan kontrol yang dibuat sendiri dapat menggunakan bahan dari manusia (serum, lisat) atau menggunakan bahan kimia murni. Bahan kontrol yang diambil manusia harus bebas dari penyakit menular lewat darah, seperti HIV, hepatitis, HCV dan lain-lain.

Bahan kontrol yang sudah jadi (komersial) terdiri dari 2 macam, yaitu (Kemenkes, 2013):

1) *Unassayed*

Bahan kontrol yang tidak memiliki nilai rujukan sebagai tolak ukur. Nilai rujukan dapat diperoleh setelah dilakukan periode pendahuluan. Biasanya dibuat kadar normal/abnormal (abnormal tinggi atau abnormal rendah).

2) *Assayed*

Bahan kontrol yang diketahui nilai rujukannya serta batas toleransi menurut metode pemeriksaannya. Namun, bahan kontrol ini lebih mahal. Bahan kontrol ini dapat digunakan untuk akurasi kontrol, selain itu dapat digunakan untuk menilai alat dan cara baru.

3. Aktivitas Enzim *Aspartate aminotransferase* (AST)

Enzim merupakan senyawa protein yang berperan sebagai biokatalisator. Enzim mempercepat berbagai macam reaksi yang apabila tidak ada enzim maka akan berjalan sangat lambat. Enzim bekerja secara spesifik, yaitu mengkatalisis suatu reaksi tertentu untuk substrat tertentu (Sinaga, 2012). Atas dasar reaksinya enzim dibagi menjadi 6 kelas yaitu oksidoreduktase, transferase, hidrolase, liase, isomerase dan ligase (Ngili, 2009).

- a. Oksidoreduktase: Oksidasi-reduksi. Pendonor hidrogen atau elektron adalah salah satu substratnya.
- b. Transferase : Transfer gugus kimia dari bentuk umum A-X + B → A + B - X
- c. Hidrolase : Pemotongan hidrolitik pada C-C, C-N, C-O
- d. Liase : Pemotongan (bukan hidrolitik) pada C-C, C-N, C-O, dan ikatan lainnya, meninggalkan ikatan rangkap atau menambahkan gugus pada ikatan rangkap.
- e. Isomerase :Perubahan penataan geometris (spasial) suatu molekul.

- f. Ligase :Menghubungkan dua molekul dengan mengikutsertakan hidrolisis senyawa yang memiliki ΔG besar untuk hidrolisis.

Aminotransferase atau dulu disebut juga dengan transaminase adalah enzim-enzim yang mengkatalisis pemindahan *reversible* (terpilihkan) satu gugus amino antara suatu asam amino dan suatu asam alfa-keto. *Aminotransferase* merupakan indikator yang baik untuk kerusakan hati. Dua *aminotransferase* yang sering diukur adalah *Alanine aminotransferase* (ALT) dan *Aspartate aminotransferase* (AST) (Sacher dan Mc Pherson, 2004).

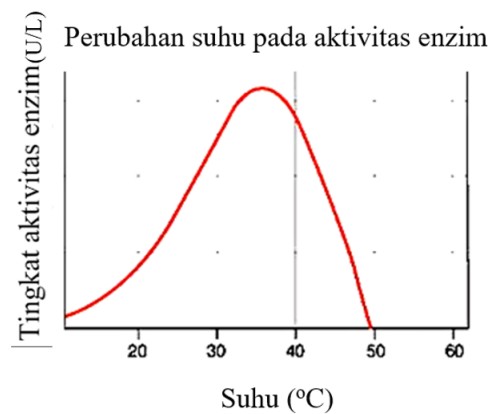
Aspartate aminotransferase (AST) merupakan salah satu enzim yang paling sering dihubungkan dengan kerusakan hati dan digunakan sebagai salah satu tes faal hati (Kendran dkk., 2017). *Aspartate aminotransferase* (AST) yang dulu *Glutamate-oksaloasetat transaminase* (SGOT) berfungsi memerantarai reaksi antara senyawa aspartat dan alfa-ketoglutamat menjadi oksaloasetat dan glutamat, dan sebaliknya (Candra, 2013). *Aspartate aminotransferase* (AST) merupakan enzim yang sebagian besar ditemukan dalam otot, jantung dan hati, sedangkan dalam konsentrasi sedang ditemukan dalam otot rangka, ginjal dan pankreas (Kee, 2008).

Kerja suatu enzim dipengaruhi oleh beberapa faktor, diantaranya yaitu suhu, pH, konsentrasi enzim, konsentrasi substrat, adanya inhibitor

dan aktivator (Sinaga, 2012). Menurut Peraturan Menteri Kesehatan RI Nomor 43 tahun 2013 bahan kontrol dapat dibedakan berdasarkan:

a. Suhu

Peningkatan suhu menyebabkan molekul-molekul yang terlibat memiliki lebih banyak energi kinetik. Ini menyebabkan peluang untuk terjadinya tumbukan antar molekul menjadi semakin besar. Akibatnya kecepatan molekul bertambah.



Gambar 1. Pengaruh Suhu terhadap Aktivitas Enzim

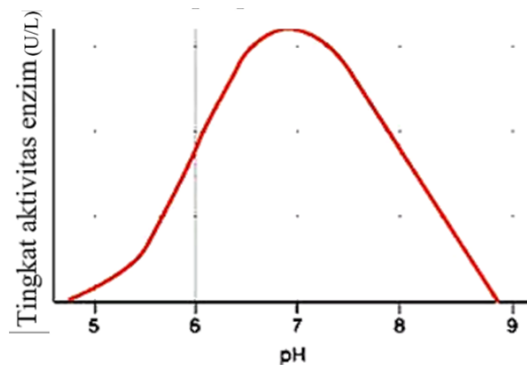
Sumber: International Biology Education (2012)

Suhu pada aktivitas katalitik enzim menunjukkan titik maksimum disebut suhu optimal (Gambar 2.). Enzim yang bekerja di dalam tubuh manusia umumnya suhu optimalnya sekitar suhu normal tubuh, yaitu sekitar 37°C. Diatas suhu normal struktur enzim sudah mulai menunjukkan kerusakan sehingga kecepatan reaksinya pun turun.

b. pH

Setiap enzim bekerja pada rentang pH tertentu, apabila diluar rentang akan terjadi perubahan konformasi (bentuk molekul)

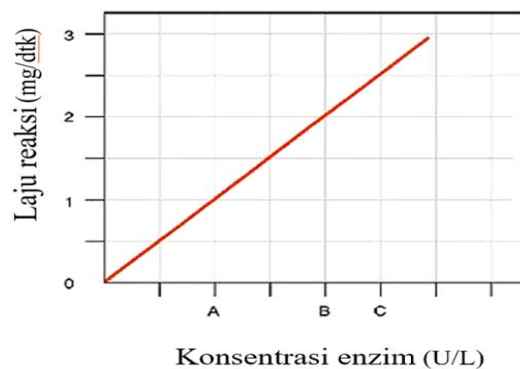
enzim sehingga aktivitas katalitiknya akan hilang. Aktivitas enzim pada pH tertentu akan menunjukkan titik maksimum yang disebut pH maksimum. Sebagian besar enzim pada manusia memiliki aktivitas optimal di dekat pH internal tubuh 7,4.



Gambar 2. Pengaruh pH terhadap Aktivitas Enzim
Sumber: International Biology Education (2012)

c. Konsentrasi Enzim

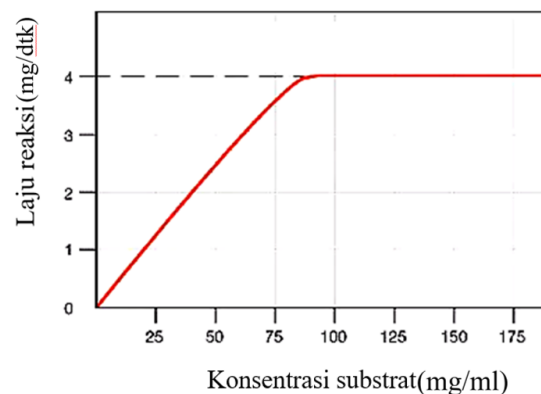
Semakin tinggi konsentrasi enzim maka akan semakin semakin tinggi pula kecepatan reaksi katalitiknya. Apabila suhu dan pH konstan serta konsentrasi substrat cukup tinggi, maka kenaikan konsentrasi enzim berbanding lurus secara linear dengan kenaikan kecepatan reaksi katalitik.



Gambar 3. Pengaruh Konsentrasi Enzim terhadap Aktivitas Enzim
Sumber: International Biology Education (2012)

d. Konsentrasi substrat

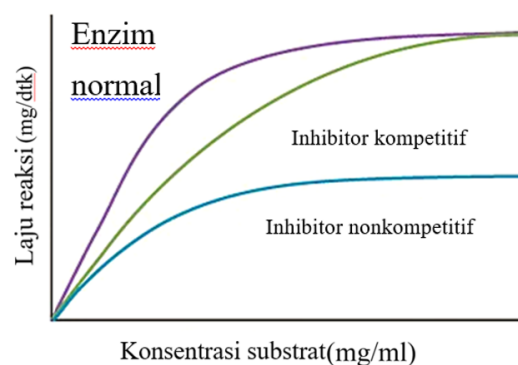
Semakin tinggi konsentrasi substrat maka akan semakin tinggi pula kecepatan reaksi katalitiknya. Akan tetapi, pada batas tertentu tidak terjadi kecepatan reaksi, walaupun konsentrasi substrat dinaikkan.



Gambar 4. Pengaruh Konsentrasi Substrat terhadap Aktivitas Enzim
Sumber: International Biology Education (2012)

e. Inhibitor

Inhibitor enzim (senyawa penghambat) dapat dibedakan menjadi dua kategori, yaitu inhibitor *reversible* (terpulihkan) dan *irreversible* (tak terpulihkan). Inhibitor *reversible* dapat dibagi menjadi 2 kelompok besar, yaitu inhibitor kompetitif dan nonkompetitif.



Gambar 5. Inhibitor Enzim
Sumber: International Biology Education (2012)

4. Pemeriksaan Aktivitas Enzim *Aspartate aminotransferase* (AST)

Pemeriksaan aktivitas enzim AST merupakan salah satu indikator untuk kerusakan hati. Namun, AST bukan sebagai enzim hati yang spesifik karena AST lebih banyak di jantung dibandingkan di hati, selain itu AST juga ditemukan dalam otot rangka, otak dan ginjal. Pemeriksaan bersama *Alanine aminotransferase* (ALT) dan *Aspartat aminotransferase* (AST) dapat dipakai untuk membedakan kerusakan hati, jantung, dan rangka (Sacher dan McPherson, 2004).

Berdasarkan Diasys (2019) reagen untuk pemeriksaan *Aspartate Aminotransferase* terbagi menjadi dua, yaitu reagen 1 dan reagen 2. Komposisi dari reagen 1 dan reagen 2 sebagai berikut:

a) Reagen 1

TRIS (pH 7,65)	110 mmol/L
L-aspartat	320 mmol/L
MDH (malat dehidrogenase)	≥ 800 U/L
LDH (laktat dehidrogenase)	≥ 1200 U/L

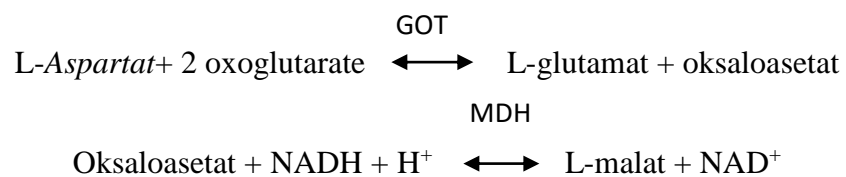
b) Reagen 2

2-oxoglutarat	85 mmol/L
NADH	1 mmol/L

Pemeriksaan AST dilakukan dengan menggunakan reagen kerja yang dibuat dari campuran Reagen 1 dan Reagen 2 (4:1). Masing-masing komposisi dari reagen 1 dan 2 memiliki fungsi, yaitu TRIS yang berfungsi sebagai *buffer*, L-aspartat berfungsi sebagai substrat donor, *Lactat*

dehydrogenase dan *Malate dehydrogenase* sebagai koenzim, *2-Oxoglutarate* sebagai substrat akseptor dan NADH sebagai koenzim.

Metode yang dipakai dalam pemeriksaan AST adalah metode kinetik. Prinsip pada pemeriksaan ini adalah AST mengkatalisis transfer gugus amino dari *L-aspartat* ke *2-oxoglutarate* menjadi *L-glutamat* dan oksaloasetat kemudian *Lactat dehydrogenase* mengkonversi Oksaloasetat menjadi L-malat dan terjadi oksidasi pada larutan NADH (*Nikotinamida Adenosin Dinukleotida Hidrogen*) menjadi NAD^+ (*Nikotinamida Adenosin Dinukleotida*) dengan bantuan *Malate dehydrogenase* (Kemenkes, 2010).



Tabel 1. Nilai Rujukan *Aspartat aminotransferase* (AST)

Kategori	Keterangan	Nilai Rujukan
Wanita	-	< 31 U/L
Pria	-	< 35 U/L

Sumber: Diasys, 2019.

Kadar pada wanita mungkin lebih rendah dibandingkan dengan kadar pada pria. Bayi baru lahir kadarnya bisa mencapai empat kali dari kadar normal dan pada anak-anak kadarnya sama dengan dewasa (Kee, 2008).

5. Uji Kesesuaian

Uji kesesuaian adalah penelitian yang bertujuan untuk mengetahui tingkat kesesuaian hasil pengukuran yang dilakukan dengan alat atau metode yang berbeda (Dahlan, 2010). Penilaian kesesuaian dapat dihitung dengan Kappa Cohen dan *Interclass Corelation Coefficient* (ICC) (Bujang dan Baharun, 2017).

Kappa adalah statistik yang mengukur tingkat kesepakatan untuk variabel kategori, sedangkan *Interclass Corelation Coefficient* (ICC) adalah perkiraan statistik yang mengukur tingkat kesepakatan antara minimal dua pengukuran kuantitatif (numerik), baik pengukuran berulang (*test-retest*) dan metode atau instrumen. Selain untuk mengukur tingkat kesepakatan, ICC juga dipakai untuk mengukur tingkat keandalan, konsistensi dan stabilitas (Bujang dan Baharun, 2017). *Interclass Corelation Coefficient* merupakan metode yang umumnya menggunakan data kontinyu (Machin, dkk., 2007).

Interclass Corelation Coefficient (ICC) sangat cocok untuk membandingkan dua metode atau pengukuran oleh alat atau manusia (Bujang dan Baharun, 2017). ICC merupakan korelasi linear, begitu juga dengan Anova. Korelasi linear berjalan baik ketika $y = x$. Kurva pada ICC menunjukkan persamaan $y = x$, yang berarti bahwa tidak ada faktor lain yang masuk, sedangkan persamaan pada kurva Anova adalah $y = a + bx$, yang berarti ada faktor lain yang masuk (Taylor, 2010).