

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Telaah Pustaka**

##### **1. Pemantapan Mutu Laboratorium**

Laboratorium klinik merupakan fasilitas kesehatan yang memberikan pelayanan dalam pengukuran, penetapan dan pengujian terhadap bahan atau sampel yang berasal dari manusia untuk mengetahui suatu penyakit, kondisi kesehatan dan faktor-faktor yang berpengaruh pada seseorang. Pasien dan klinisi mengharapkan pelaksanaan dan hasil pemeriksaan laboratorium terjamin mutunya (Sukorini dkk,2010). Mutu laboratorium klinik meliputi mutu hasil dan mutu pelayanan. Mutu hasil yaitu hasil pemeriksaan laboratorium yang dapat dipercaya, sedangkan mutu pelayanan yaitu aktivitas yang diberikan sesuai kebutuhan atau harapan pelanggan/pasien (Siregar dkk,2018).

Pemantapan mutu laboratorium klinik merupakan kegiatan yang ditujukan untuk menjamin ketelitian dan ketepatan/keakuratan hasil pemeriksaan Laboratorium Klinik. Kegiatan pemantapan mutu (quality assurance) terdiri atas Pemantapan mutu internal (PMI) dan Pemantapan mutu eksternal (PME). Pemantapan mutu internal merupakan kegiatan pencegahan dan pengawasan yang dilakukan oleh masing-masing laboratorium secara terus menerus untuk mengurangi atau mencegah terjadinya penyimpangan hasil pemeriksaan. Pemantapan mutu eksternal merupakan kegiatan yang dilakukan oleh pihak laboratorium yang

bersangkutan secara periodik untuk memantau dan menilai laboratorium dalam bidang pemeriksaan tertentu (Siregar dkk,2018)

Terdapat 3 tahapan pemantapan mutu internal (PMI) yaitu tahap pra analitik, analitik, dan pasca analitik. Pada tahap pra analitik, kegiatan laboratorium yang dilakukan meliputi persiapan pasien, pemberian identitas spesimen, pengambilan serta penampungan spesimen, perlakuan terhadap spesimen, pengiriman spesimen, pengolahan dan penyiapan spesimen. Tujuan tahapan pra analitik ini untuk menjamin bahwa spesimen yang diterima benar dan dari pasien yang benar dan memenuhi syarat yang telah ditentukan. Persentase kesalahan pada tahap pra analitik sebesar 60%-70% (Siregar dkk,2018).

Pada tahap analitik, kegiatan laboratorium yang dilakukan berhubungan dengan pemeriksaan, bahan kontrol, reagensia, tenaga laboratorium dan metode pemeriksaan. Tujuan dilakukannya tahapan analitik yaitu untuk menjamin hasil pemeriksaan spesimen dari pasien valid. Tingkat kesalahan pada tahapan ini sebesar 10%-15% (Siregar dkk,2018).

Pada tahap pasca analitik, kegiatan laboratorium yang dilakukan adalah penulisan hasil, interpretasi hasil dan pelaporan hasil. Tingkat kesalahan pada tahap ini sekitar 15%-20%. Meskipun tingkat kesalahan tahap pasca analitik paling kecil, tetapi memegang perang penting (Siregar dkk,2018).

## 2. Bahan Laboratorium

### a. Reagen

Reagen merupakan suatu zat kimia yang digunakan dalam sebuah reaksi untuk mendeteksi, memeriksa, mengukur dan menghasilkan zat lainnya . Berdasar Keputusan Menteri Kesehatan RI nomor 1792 tahun 2010, reagen dibagi menjadi 2 jenis, yaitu :

1) Reagen Kimia Basah (*wet chemistry*)

Berbentuk liofilisat, bubuk dan siap pakai

2) Reagen Kimia Kering (*dry chemistry*)

Berbentuk chip, strip dan cartridge yang siap pakai

Berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan RI nomor 43 tahun 2013 cara pembuatan reagen terbagi menjadi 2 macam yaitu :

1) Reagen buatan sendiri

2) Reagen jadi (komersial), merupakan reagen yang dibuat oleh pabrik

Kondisi suatu reagen yang perlu diperhatikan sebelum digunakan dalam pemeriksaan berdasarkan Keputusan Menteri Kesehatan RI nomor 1792 tahun 2010 yaitu :

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

Berdasarkan Keputusan Menteri Kesehatan RI nomor 1792 tahun 2010, bahan kontrol merupakan bahan yang digunakan untuk memantau ketepatan pemeriksaan di laboratorium, atau untuk mengawasi kualitas hasil pemeriksaan harian. Menurut Peraturan Menteri Kesehatan RI Nomor 43 tahun 2013, bahan kontrol dibedakan berdasarkan 3 macam, yaitu :

1) Sumber Bahan Kontrol

Ditinjau berdasarkan sumbernya, bahan kontrol berasal dari manusia, binatang atau bahan kimia murni.

2) Bentuk Bahan Kontrol

Berdasarkan bentuknya, bahan kontrol dapat dibedakan menjadi bentuk cair, padatbubuk (liofilisat) dan strip.

3) Cara Pembuatan

Berdasarkan cara buatnya, bahan kontrol dapat dibuat sendiri dan dapat dibeli dalam bentuk sudah jadi.

Bahan kontrol yang sudah jadi (komersial) terbagi menjadi 2 jenis yaitu (Siregar dkk,2018) :

1) Bahan Kontrol *Unassayed*

Merupakan bahan kontrol yang tidak memiliki rujukan sebagai tolak ukur. Nilai rujukan diperoleh setelah dilakukan periode pendahuluan. Biasanya dibuat kadar normal ataupun abnormal.

2) Bahan Kontrol *Assayed*

Merupakan bahan kontrol yang telah diketahui nilai rujukannya dan batas toleransinya. Harga bahan kontrol assayed lebih mahal. Bahan kontrol ini bisa digunakan untuk kontrol akurasi, serta menilai alat dan cara baru.

Berdasarkan Keputusan Menteri Kesehatan RI nomor 1792 tahun 2010 untuk dapat digunakan, bahan kontrol harus memenuhi persyaratan yaitu :

- 1) Memiliki komposisi sama atau mirip dengan spesimen. Misaal untuk pemeriksaan urin digunakan bahan control urin yang menyerupai urin.
- 2) Komponen yang terkandung dalam bahan control harus stabil, yaitu selama masa penyimpanan bahan ini tidak boleh terjadi perubahan.
- 3) Hendaknya disertai sertifikat analisa yang dikeluarkan pabrik yang bersangkutan pada bahan control komersial.

### 3. Reaksi Enzimatis

Reaksi enzimatik dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu (Kurniawan, 2014) :

#### a. Suhu

Aktivitas katalis enzim salah satunya dipengaruhi oleh suhu. Jika suhu terlalu rendah, enzim menjadi tidak aktif dikarenakan tidak adanya benturan antara molekul enzim dan substrat. Namun, jika suhunya terlalu tinggi maka benturan yang terjadi semakin banyak sehingga struktur dari enzim akan terganggu dan enzim akan mengalami denaturasi.

#### b. pH

pH efektif bagi enzim berkisar 6,5 – 7,0. Jika pH terlalu tinggi atau terlalu rendah enzim akan non aktif. Sebagian besar enzim pada manusia memiliki aktivitas optimal pada pH tubuh 7,4.

#### c. Konsentrasi Enzim

Seperti pada katalis lain kecepatan reaksi yang menggunakan enzim tergantung pada konsentrasi enzim tersebut. Semakin tinggi konsentrasi enzim maka semakin tinggi juga kecepatan reaksi katalisnya. Pada suatu konsentrasi substrat, kecepatan reaksi bertambah dengan adanya penambahan konsentrasi enzim.

d. Konsentrasi Substrat

Konsentrasi substrat akan mempengaruhi aktifitas reaksi. Semakin tinggi konsentrasi substrat maka semakin tinggi juga kecepatan reaksi katalisnya. Tetapi pada batas tertentu tidak terjadi adanya kecepatan reaksi, meskipun konsentrasi substrat diperbesar.

e. Zat-Zat Penghambat / Inhibitor

Zat penghambat atau inhibitor akan mempengaruhi proses penggabungan substrat pada bagian aktif. Enzim hanya dapat bekerja dengan spesifik pada substrat untuk suatu perubahan tertentu.

4. Asam Urat

a. Pengertian Asam Urat

Asam urat merupakan produk akhir katabolisme adenin dan guanin yang merupakan hasil dari pemecahan nukleotida purin. Asam urat yang beredar di dalam tubuh diproduksi sendiri oleh tubuh disebut asam urat endogen dan berasal dari makanan disebut asam urat eksogen. Pemecahan nukleotida purin berlangsung di semua sel, akan tetapi asam urat hanya dihasilkan pada jaringan yang mengandung *xanthine oxidase* terutama di usus halus dan hati. (Nasrul, 2012).

b. Fungsi Asam Urat

Asam urat berfungsi sebagai antioksidan dan asam dalam regenerasi suatu sel. Jika tubuh kekurangan antioksidan, maka banyak oksidan atau radikal bebas yang membunuh sel-sel dalam tubuh. Akibatnya, kulit mudah kusam dan tidak sehat (Soeroso, 2011) .

c. Faktor yang Mempengaruhi

Faktor yang berpengaruh terhadap kadar asam urat seseorang yaitu genetik, gaya hidup dan aktivitas fisik (Qiu, 2013). Konsumsi makanan tinggi lemak, karbohidrat, dan protein (Wulandari, 2016). Makanan dengan kandungan purin tinggi meningkatkan kadar asam urat darah (Puspita, 2018).

d. Sintesis Asam Urat

Sintesis asam urat dimulai dari pembentukan basa purin dari gugus ribose, yaitu *5-phosphoribosyl l-pyrophosphat* (PRPP) yang dibuat di *ribose 5 fosfat* yang disintesis oleh *Adenosine triphosphate* (ATP) dan merupakan sumber dari gugus ribose. Reaksi yang pertama yaitu PRPP bereaksi dengan glutamin dan membentuk fosforibosilamin yang memiliki Sembilan cincin purin. Reaksi ini dikatalis PRPP *glutamil amidotransferase*, yaitu suatu enzim yang dihambat oleh produk nukleotida *inosine monophosphate* (IMP), *adenine monophosphate* (AMP) dan *guanine monophosphate* (GMP). Ketiga nukleotida tersebut menghambat sintesis PRPP, yang berakibat pada terhambatnya nukleotida purin dengan menurunkan kadar substrat PRPP (Nasrul, 2012)

*Inosine monophosphate* (IMP) merupakan nukleotida purin yang pertama dibentuk dari gugus glisin serta mengandung basa *hypoxanthine*. *Inosine monophosphate* (IMP) berfungsi sebagai titik cabang nukleotida adenine serta guanine. *Adenine monophosphate*



(AMP) berasal dari *Inosine monophosphate* (IMP) melalui penambahan sebuah gugus *amino aspartate* ke dalam karbon enam cincin purin dalam reaksi yang memerlukan *guanine monophosphate* (GMP). *Guanine monophosphate* (GMP) berasal dari nukleotida *inosine monophosphate* (IMP) melalui pemindahan gugus amino glutamin ke karbon 2 cincin purin, dalam reaksi ini membutuhkan ATP (Harris dkk., 2015)

*Adenosine monophosphate* terdeaminasi menjadi inosin, kemudian IMP dan GMP mengalami defosforilasi menjadi inosin serta guanosin. Basa *hypoxanthine* terbentuk dari IMP yang mengalami sebuah defosforilasi dan diubah menjadi *xhantine* oleh *xhantine oxidase*. *Guanine* akan mengalami deaminasi untuk menghasilkan *xhantine* juga. *Xhantine* diubah menjadi asam urat oleh *xhantine oxidase*. Asam di ginjal mengalami 4 tahapan yaitu asam urat yang berasal dari plasma kapiler masuk ke glomerulus kemudian mengalami filtrasi, sekitar 98-100% direabsorpsi di tubulus proksimal, kemudian disekresi dalam lumen distal dan direabsorpsi di tubulus distal. Ekskresi asam urat dalam urine sekitar 6-12% dari jumlah filtrasi. (Nasrul, 2012)

e. Hiperurisemia

Penyakit asam urat di Indonesia menduduki peringkat kedua terbanyak setelah osteoarthritis (Sudarsono, 2019). Penyakit asam urat ditandai dengan adanya hiperurisemia atau peningkatan kadar asam

urat dalam darah. Hiperurisemia terjadi jika kadar asam urat serum >5,7 mg/dl pada wanita dan 7,0 mg/dl pada laki-laki (Rho et al, 2011). Secara umum, berdasarkan penyebabnya hiperurisemia dibagi menjadi 2, yaitu :

1) Hiperurisemia Primer

Hiperurisemia primer tidak disebabkan oleh penyakit lain, melainkan karena murni adanya asam urat. Dua faktor penyebabnya adalah kelainan molekuler yang tidak jelas dan kelainan enzim. Secara umum 80-90% kasus disebabkan oleh gangguan ekskresi asam urat dan 10-20% disebabkan oleh peningkatan produksi dari asam urat (Lingga, 2012)

2) Hiperurisemia Sekunder

Hiperurisemia sekunder masih terkait oleh penyakit lain. Peningkatan kadar asam urat serum terjadi karena produksi asam urat yang berlebih akibat dari gangguan metabolisme purin. Hiperurisemia sekunder juga dapat disebabkan oleh polisemia, psoriasis, infark miokard, status epileptikus, penyakit homolisis kronis, keganasan mieloproliferatif dan limfoproliferatif yang meningkatkan proses pemecahan ATP dan asam nukleat pada inti sel. Peningkatan kadar asam urat serum yang kedua disebabkan oleh penurunan ekskresi asam urat. Turunnya sekresi asam urat bisa disebabkan oleh ketoasidosis, keracunan bilirubin dari konsumsi obat dengan efek diuretik, salisilat dosis rendah, obat

tuberkolosis, siklosporin, dehidrasi, penyakit ginjal kronis, diabetes insipidus, konsumsi alkohol, miöedema dan hiperperatiroid (Lingga, 2012).

Berdasarkan jenisnya, hiperurisemia terbagi menjadi 2, yaitu :

1) Hiperurisemia Asintomatik

Hiperurisemia asintomatik terjadi tanpa gejala klinis gout. Sebagian dari hiperurisemia merupakan hiperurisemia asintomatik. Penderita memiliki asam urat yang tinggi tetapi tidak mengalami gejala khusus. Fase ini berakhir saat muncul serangan akut gout dan batu asam urat yang muncul setelah 20 tahun mengalami Hiperurisemia asintomatik (Lingga, 2012).

2) Hiperurisemia Simtomatik

Hiperurisemia simtomatik ditandai dengan manifestasi gout di beberapa jaringan tubuh seperti sendi, jantung, ginjal, mata dan organ lainnya. Arthritis gout merupakan gout yang paling banyak terjadi secara luas dibanding gout yang lainnya. (Lingga, 2012)

5. Pemeriksaan Asam Urat

Berdasarkan Diasys (2020) reagen untuk pemeriksaan asam urat terbagi menjadi 2, yaitu reagen 1 dan 2. Komposisi reagen 1 dan 2 yaitu :

## a. Reagen 1

Tabel 1. Komposisi dan Konsentrasi Reagen 1 Asam Urat

Komposisi	Konsentrasi
Phosphate buffer (pH 7,0)	100 mmol/L
TBHBA (2,4,6-Tribromo-3-hydroxybenzoic acid)	1,25 mmol/L

Sumber : DiaSys (2020)

## b. Reagen 2

Tabel 2. Komposisi dan Konsentrasi Reagen 2 Asam Urat

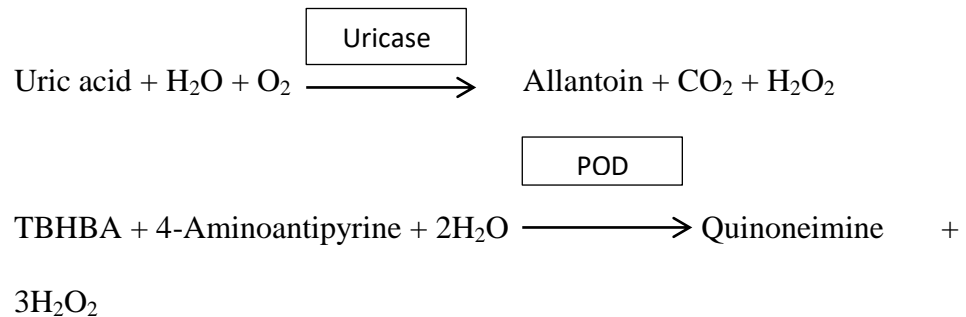
Komposisi	Konsentrasi
Phosphate buffer (pH 7.0)	100 mmol/L
4-Aminoantipyrine	1,5 mmol/L
$K_4(Fe(CN)_5)$	50 $\mu$ mol/L
Peroxidase (POD)	$\geq 10$ kU/L
Uricase	$\geq 150$ U/L

Sumber : DiaSys (2020)

Pemeriksaan asam urat dilakukan dengan menggunakan reagen kerja yang dibuat dari campuran reagen 1 dan 2 (4:1). Masing-masing komposisi dari reagen 1 dan 2 memiliki fungsi, yaitu *Phosphate buffer* sebagai buffer, TBHBA dan *4-Aminoantipyrine* sebagai substrat,  $K_4(Fe(CN)_5)$  sebagai garam, *Peroxidase (POD)* dan *Uricase* sebagai enzim.

Metode yang digunakan adalah fotometrik enzimatik. Prinsip pada pemeriksaan ini adalah asam urat dioksidasi menjadi allantoin oleh urikase. Hydrogen peroksida bereaksi dengan 4-aminoantipirin dan 2,4,6-tribromo-3-asam hidroksibenzoik (TBHBA) menjadi quinoneimin (DiaSys, 2020)

Reaksi :



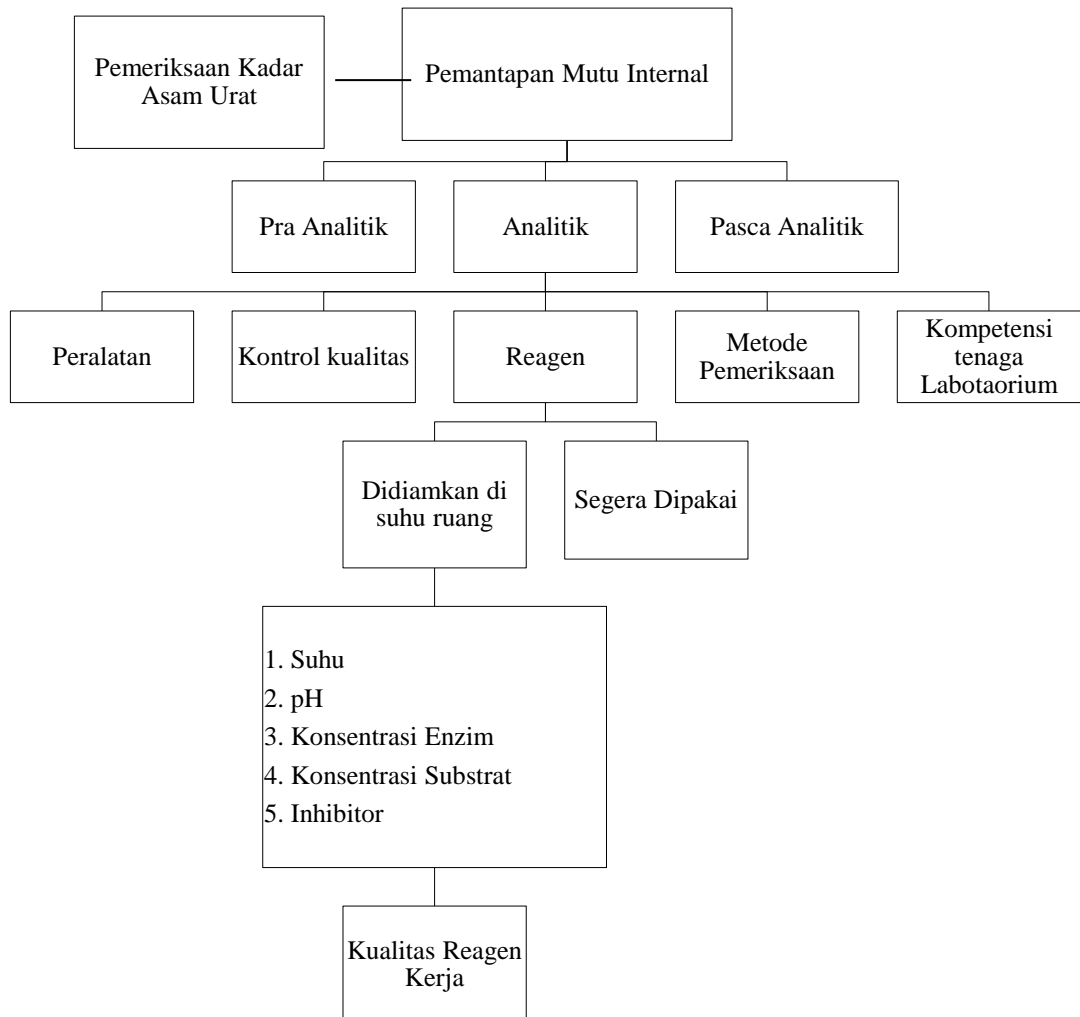
Kelebihan dari metode enzimatik fotometri yaitu berupa harga reagen yang lebih murah dan memiliki tingkat ketelitian yang tinggi, kekurangan metode enzimatik fotometri yaitu memerlukan sampel dalam jumlah besar karena menggunakan plasma atau serum.

Tabel 3. Nilai Rujukan Asam Urat

Kategori	Nilai Rujukan
Wanita	2,6 – 6,0 mg/dL
Pria	3,5 – 7,2 mg/dL

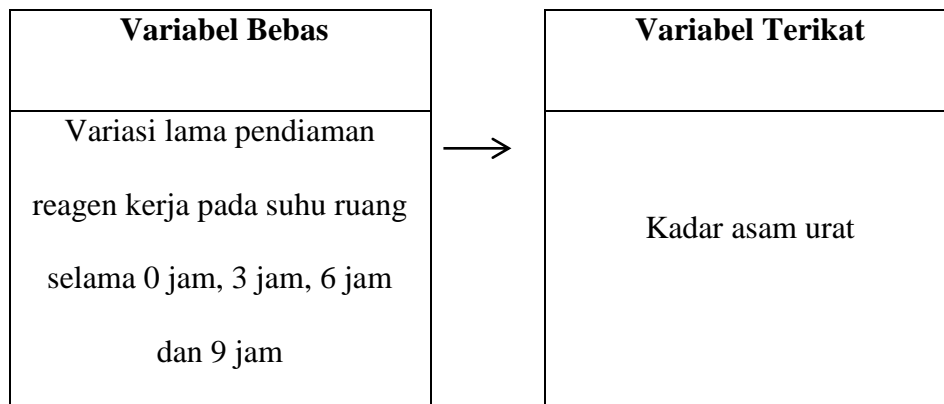
Sumber : DiaSys, 2020

## B. Kerangka Teori



Gambar 1. Kerangka Teori

### C. Hubungan Antar Variabel



Gambar 2. Hubungan Antar Variabel

### D. Hipotesis

Ada pengaruh pendiaman reagen kerja pada suhu ruang selama 3 jam, 6 jam dan 9 jam terhadap hasil pemeriksaan asam urat.