

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Pemantapan Mutu Laboratorium

Pemantapan mutu laboratorium merupakan suatu peralatan mutu yang digunakan untuk melakukan pengawasan mutu dengan menggunakan konsep pengawasan proses statistik (*statistical process control*) (Faure & Faure, 1999). Pengawasan proses dengan statistik adalah sebuah cara yang memungkinkan operator menentukan apakah suatu proses sedang memproduksi, dan mungkin terus memproduksi keluaran yang sesuai. Kegiatan jaminan mutu atau pemantapan mutu (*quality assurance*) mengandung komponen-komponen meliputi pemantapan mutu internal, pemantapan mutu eksternal, verifikasi, validasi hasil, audit, pelatihan dan pendidikan (Depkes, 2013).

Mutu adalah pemenuhan persyaratan dengan meminimalkan kerusakan yang timbul atau dengan kata lain kepatuhan terhadap standar dan keinginan pelanggan sehingga memenuhi kepuasan pelanggan (Sukorini dkk., 2010). Dalam kaitannya dengan mutu laboratorium data hasil uji analisa laboratorium dikatakan bermutu tinggi apabila data hasil uji tersebut dapat memuaskan pelanggan dengan mempertimbangkan aspek-aspek teknis sehingga ketepatan dan ketelitian yang tinggi dapat dicapai, dan data tersebut harus terdokumentasi dengan baik sehingga dapat dipertahankan secara ilmiah (Hadi, 2000).

Tujuan laboratorium klinik, adalah tercapainya pemeriksaan yang bermutu, diperlukan strategi dan perencanaan manajemen mutu. Salah satu pendekatan mutu yang digunakan adalah *Quality Management Science* (QMS) yang memperkenalkan suatu model yang dikenal dengan (Sukorini dkk., 2010). *Five-Q* yang meliputi *Quality Planning* (QP), *Quality Laboratory Practice* (QLP), *Quality Control* (QC), *Quality Assurance* (QA), dan *Quality Improvement* (QI).

2. Pemantapan Mutu Internal

a. Definisi Pemantapan Mutu Internal

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 penyimpangan sehingga diperoleh hasil pemeriksaan yang tepat menggunakan serum kontrol, dilakukan setiap hari, evaluasi hasil pemantapan mutu dilakukan oleh laboratorium itu sendiri (Sukorini dkk., 2010).

b. Tujuan Pemantapan Mutu Internal

- 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 (Kemenkes, 2013).

c. Tahapan

Tahapan-tahapan pematapan mutu internal meliputi :

1) Tahap Pra-Analitik

Tahap pra-analitik ini dilakukan agar tidak terjadi kesalahan sebelum melakukan analisis spesimen terhadap pasien yang diperiksa, meliputi :

a) Ketatausahaan

Melakukan pengecekan kembali formulir pemeriksaan yang meliputi pengecekan identitas pasien, identitas pengirim, nomor laboratorium, tanggal dilakukannya pemeriksaan, permintaan pemeriksaan harus lengkap dan jelas, melakukan konfirmasi kembali jenis sampel yang harus diambil (Kemenkes, 2013).

b) Persiapan pasien

Sebelum spesimen diambil, pasien harus dipersiapkan terlebih dahulu dengan baik sesuai dengan persyaratan pengambilan specimen (Kemenkes, 2013).

c) Pengumpulan spesimen

Pengambilan spesimen harus dilakukan secara benar dengan memperhatikan beberapa faktor antara lain waktu, lokasi, volume, langkah kerja, peralatan, wadah spesimen, antikoagulan harus disesuaikan dengan persyaratan pengambilan spesimen (Kemenkes, 2013).

d) Penanganan spesimen

Memastikan pengolahan specimen dilakukan sesuai dengan persyaratan, kondisi penyimpanan specimen sudah tepat, penanganan spesimen sudah benar untuk pemeriksaan-pemeriksaan khusus dan kondisi pengiriman spesimen sudah tepat (Kemenkes, 2013).

e) Persiapan Sampel untuk Analisa

Memastikan bahwa kondisi sampel memenuhi persyaratan, volume sampel yang diperlukan sudah cukup serta identifikasi sampel sudah benar (Kemenkes, 2013).

2) Tahap Analitik

a) Preaksi

Memastikan bahwa reagen atau media memenuhi syarat yang sudah ditentukan, tidak melampaui masa kadaluarsa,

melakukan langkah kerja pelarutan atau pencampuran dengan benar, langkah kerja pengenceran sudah benar dan pelarutnya harus memenuhi syarat (Kemenkes, 2013).

b) Peralatan

Memastikan bahwa semua alat yang digunakan selalu bersih dan sudah memenuhi standar, sudah terkalibrasi, melakukan pipetasi dengan benar dan urutan prosedur harus diikuti dengan benar (Kemenkes, 2013).

c) Kontrol kualitas (*Quality control* atau QC)

Kontrol kualitas (*quality control*) adalah salah satu kegiatan pemantapan mutu internal di laboratorium. Kontrol kualitas merupakan rangkaian pemeriksaan analitik yang ditujukan untuk menilai data analitik. Tujuan dari dilakukannya kontrol kualitas adalah untuk mendeteksi kesalahan analitik di laboratorium. Kesalahan analitik di laboratorium terdiri atas dua jenis yaitu kesalahan acak (*random error*) dan kesalahan sistematis (*systematic error*). Kesalahan acak menandakan tingkat presisi, sementara kesalahan sistematis menandakan tingkat akurasi suatu metode atau alat (Sukorini dkk, 2010).

d) Metode pemeriksaan

Metode pemeriksaan di laboratorium harus memiliki rencana

pengambilan sampel dan metode ketika melakukan pengambilan sampel, bahan atau produk untuk pengujian berikutnya atau kalibrasi (Kemenkes, 2013).

e) Pelaksana

Pada dasarnya kegiatan Laboratorium Klinik harus dilakukan oleh petugas yang memiliki kualifikasi pendidikan dan pengalaman yang memadai, serta memperoleh/memiliki kewenangan untuk melaksanakan kegiatan di bidang yang menjadi tugas atau tanggung jawabnya. Setiap laboratorium harus menetapkan seorang atau sekelompok orang yang bertanggung jawab terhadap pelaksanaan kegiatan yang berkaitan dengan pemantapan mutu dan keamanan kerja. Pemenuhan kebutuhan jenis, kualifikasi, dan jumlah tenaga Laboratorium Klinik dilaksanakan sesuai dengan ketentuan peraturan perundang-undangan (Kemenkes, 2013).

3) Tahap Pasca Analitik

a) Pembacaan hasil

Memastikan setiap perhitungan, pengukuran, identifikasi dan penilaian sudah dilakukan dengan benar.

b) Pelaporan hasil

Memastikan form hasil bersih, tidak ada salah transkrip, tulisan terbaca dengan jelas dan tidak terdapat kecenderungan hasil (Depkes, 2013).

3. Bahan Kontrol

a. Definisi Bahan Kontrol

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

b. Macam-macam Bahan Kontrol

Bahan kontrol dapat dibedakan berdasarkan :

1) Sumber bahan kontrol

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

2) Bentuk bahan kontrol

Menurut bentuk bahan kontrol ada bermacam-macam, yaitu bentuk cair, bentuk padat bubuk (liofilisat) dan bentuk strip. Bahan kontrol bentuk padat bubuk atau bentuk strip harus dilarutkan terlebih dahulu sebelum digunakan.

3) Bahan kontrol komersial atau dibuat sendiri

Bahan kontrol dapat dibuat sendiri atau dapat dibeli dalam bentuk sudah jadi.

a) Bahan kontrol dibuat sendiri

Ada beberapa macam bahan kontrol yang dibuat sendiri, yaitu :

(1) Serum kumpulan (*pooled sera*)

Pooled sera merupakan campuran dari bahan sisa serum pasien yang sehari-hari dikirim ke laboratorium. Keuntungan dari serum kumpulan ini antara lain yaitu mudah didapat, murah, bahan berasal dari manusia, tidak perlu dilarutkan (rekonstitusi) dan laboratorium mengetahui asal bahan kontrol. Kekurangannya memerlukan tambahan waktu dan tenaga untuk membuatnya, serta harus membuat kumpulan khusus untuk enzim.

Cara penyimpanan mungkin sukar bila kondisi suhu -70°C (*deep freezer*) tidak ada atau terlalu kecil, dan analisis statistik harus dikerjakan tiap 3 - 4 bulan. Serum yang dipakai harus memenuhi syarat yaitu tidak boleh ikterik atau hemolitik. Pembuatan dan pemeriksaan bahan kontrol ini harus dilakukan hati-hati sesuai dengan pedoman keamanan laboratorium, karena bahan ini belum tentu bebas dari HIV, HBV, HCV dan lain-lain.

- (2) Bahan kontrol yang dibuat dari bahan kimia murni sering disebut sebagai larutan spikes.
- (3) Bahan kontrol yang dibuat dari lisat, disebut juga hemolisat.
- (4) Kuman kontrol yang dibuat dari strain murni kuman.

b) Bahan kontrol komersial

Adapun macam bahan kontrol yang dibeli dalam bentuk sudah jadi (komersial) yaitu :

(1) Bahan kontrol *Unassayed*

Bahan kontrol *unassayed* merupakan bahan kontrol yang 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).

Kebaikan bahan kontrol jenis ini ialah lebih tahan lama, bisa digunakan untuk semua tes, tidak perlu membuat sendiri. Kekurangannya adalah kadang-kadang ada variasi dari botol ke botol ditambah kesalahan pada rekonstitusi, sering serum diambil dari hewan yang mungkin tidak sama dengan serum manusia. Bahan kontrol ini tidak mempunyai nilai rujukan yang baku maka tidak dapat dipakai untuk kontrol akurasi. Pemanfaatan bahan kontrol jenis ini bertujuan untuk memantau ketelitian pemeriksaan atau untuk melihat adanya perubahan akurasi. Uji ketelitian dilakukan setiap hari pemeriksaan.

(2) 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 kontrol akurasi dan juga presisi. Selain itu, bahan kontrol *assayed* digunakan untuk menilai alat dan cara baru (Depkes, 2013).

4. Uji Homogenitas

Homogenitas adalah suatu sifat atau kondisi yang menunjukkan “keserbasamaan” baik jenis maupun kadar dalam suatu bahan atau sampel. Penyiapan bahan uji homogenitas merupakan salah satu langkah yang dilakukan dalam penyiapan bahan acuan. Suatu bahan dianggap homogen jika tidak ada perbedaan nilai karakteristik dari suatu bagian dengan bagian yang lain. Dengan kata lain, nilai-nilai karakteristik lebih kecil dibandingkan dengan komponen yang lain (Kurniawati, 2017 dalam Latifah, 2019).

Berdasarkan ISO 13528 tahun 2005, untuk menetapkan batas homogenitas suatu bahan, maka digunakan cara sebagai berikut :

- a. Mengambil secara acak 10 sampel
- b. Melakukan pemeriksaan secara duplo
- c. Parameter ke-10 sampel tersebut dilakukan pemeriksaan di laboratorium yang sama, oleh teknisi laboratorium (personel/analisis)

yang sama, pada waktu (hari) yang sama dan menggunakan peralatan yang sama sehingga didapatkan 10 pasangan data.

- d. Menghitung data hasil pemeriksaan secara statistika

Data hasil analisis dihitung secara statistik menurut ISO 13528 tahun

2005 sebagai berikut :

- a. Menghitung rata-rata hasil uji simplo dan duplo (X_i) dengan rumus : $X_t = (X_{t_1} + X_{t_2})/2$, dimana X_{t_1} adalah hasil uji ke-1 dan X_{t_2} hasil uji ke-2
- b. Menghitung selisih absolut (W_t) dari hasil dari hasil simplo dan duplo dengan rumus : $W_t = |X_{t_1} - X_{t_2}|$
- c. Menghitung rata-rata umum (*general average*) atau diberi kode X dengan rumus : $X = \sum X_i / g$, dimana g adalah jumlah sampel yang digunakan
- d. Menghitung standar deviasi dari rata-rata sub sample (S_x) dengan rumus :

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

- e. Menghitung standar deviasi within samples (S_w) dengan rumus :

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

Menghitung standar deviasi *between samples* (S_s) dengan rumus :

$$S_s = \sqrt{S_x^2 - \left(\frac{S_w^2}{2}\right)}$$

- f. Sampel dinyatakan homogen jika $S_s < 0,3 \sigma$, dimana σ

merupakan standar deviasi untuk *asesment* profisiensi (SDPA),
 σ dapat ditetapkan melalui CV_{Horwitz}

g. Adapun CV_{Horwitz} diperoleh dengan menggunakan rumus :

$$CV_{\text{Horwitz}} = 2^{1-0,5\log C}$$

5. Uji Stabilitas

Metode uji stabilitas berdasarkan ISO 13528 tahun 2005, setelah penyimpanan selama waktu tertentu dilakukan pemeriksaan lagi secara duplo dengan syarat sebagai berikut :

- a. Uji stabilitas harus dilakukan di laboratorium dan kondisi yang sama dengan uji homogenitas.
- b. Digunakan metode pemeriksaan yang sama dengan uji homogenitas
- c. Digunakan tenggang waktu analisis pada uji stabilitas.

Perhitungan yang digunakan pada uji stabilitas sebagai berikut :

- a. Dihitung rerata pemeriksaan yang pertama (Y_{r1}) dan pemeriksaan yang kedua (Y_{r2}) pada uji stabilitas.
- b. Dihitung selisih rata-rata hasil pemeriksaan yang diperoleh pada uji homogenitas (X_r) dengan rata-rata hasil yang diperoleh pada uji stabilitas (Y_r)
- c. Bahan kontrol dinyatakan stabil apabila : $|X_r - Y_r| \leq 0,3 \sigma$

6. Serum Sapi sebagai alternatif Bahan Kontrol

Serum adalah bagian cair darah yang tidak mengandung sel-sel darah dan faktor-faktor pembekuan darah. Protein-protein koagulasi lainnya dan protein yang tidak terkait dengan hemostasis, tetap berada dalam serum dengan kadar serupa dalam plasma. Apabila proses koagulasi berlangsung secara abnormal, serum mungkin mengandung sisa fibrinogen dan produk pemecahan fibrinogen atau protrombin yang belum di konevensi (Sacher dan McPerson, 2012).

Cara mendapatkan serum yaitu dengan memasukkan darah yang sudah beku ke dalam sentrifuge untuk dilakukan pemusingan. Mengatur posisi tabung dalam sentrifuge dengan posisi yang seimbang. Pemusingan dilakukan dengan kecepatan 3.000 rpm dalam waktu 10 menit. Mengambil serum yang keluar untuk dilakukan pemeriksaan (Pertiwi, 2016).

Menurut penelitian dari WHO (1986) penggunaan bahan kontrol dari serum hewan seperti sapi dan kuda lebih direkomendasikan karena bebas dari penyakit menular seperti HIV, HBV, dan HCV. Selain itu disebabkan serum hewan mudah didapat, ekonomis serta penggunaan serum hewan ini sangat baik untuk bahan uji kualitas. Perbandingan nilai rentang serum manusia dan serum sapi ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Perbandingan Nilai Rentang Serum Manusia dan Serum Sapi

Analit	Unit	Serum Manusia	Serum Sapi
Albumin	g/l	43	32
Alk. Phosphatase	u/l	55	56
Amilase	u/l	180	15
AST	u/l	26	85
Bikarbonat	mmol/l	25	-
Bilirubin	mmol/l	7	3,0
Kalsium	mmol/l	2,5	2,68
Kreatinin	μ mol/l	80	97
Glukosa	mmol/l	5,0	2,8
Potasium	mmol/l	4,3	4,3
Sodium	mmol/l	141	142
Total Protein	g/l	70	68
Urea	mmol/l	4,7	4,3

Sumber : WHO, 1986.

7. Etilen Glikol

Etilen glikol merupakan cairan jenuh, tidak bewarna, tidak berbau, dan larut sempurna dalam air. Etilen Glikol (1,2-etanediol) memiliki rumus molekul $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ dan biasa disebut glikol merupakan senyawa diol yang sederhana. Senyawa diol merupakan senyawa yang mempunyai dua gugus hidroksil (OH). Senyawa ini pertama ditemukan oleh Wurtz pada tahun 1859, dengan perlakuan (reaksi) dari 1,2-dibromoetan dengan perak asetat menghasilkan etilen glikol diasetat, dilanjutkan dengan dihidrolisis menjadi etilen glikol (McKetta, 1984).

Etilen Glikol memiliki beberapa kegunaan baik dalam kegiatan sehari-hari maupun di dalam perindustrian. Beberapa manfaat dari Etilen Glikol tersebut antara lain yaitu bahan anti beku, bahan baku *Polyester Fiber*, resin dan berbagai keperluan lain (McKetta, 1989). Etilen glikol juga dapat digunakan untuk menurunkan titik beku dan mampu menstabilkan beberapa analit pada serum karena dapat meminimalkan

pertumbuhan mikroorganisme (Muslim dkk., 2015). Etilen glikol juga digunakan sebagai zat pengawet untuk bahan kontrol (WHO, 1986). Meluasnya penggunaan etilen glikol sebagai *antifreeze* didasarkan pada kemampuannya untuk menurunkan titik beku bila dicampur dengan air (Othmer, 1962).

8. Pemeriksaan Ureum

a. Definisi Ureum

Ureum adalah produk akhir katabolisme protein dan asam amino yang diproduksi oleh hati dan didistribusikan melalui cairan intraseluler dan ekstraseluler ke dalam darah untuk kemudian difiltrasi oleh glomerulus (Verdiansah, 2016). Sampah utama metabolisme protein adalah ureum atau urea. Ureum merupakan senyawa nitrogen non protein yang ada di dalam darah (Sumardjo, 2008). Rumus molekul ureum adalah $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$ dengan berat molekul 60 dalton. Produksi dari ureum dipengaruhi oleh kandungan protein dari makanan (Sacher dan McPherson, 2004).

b. Fungsi Pemeriksaan Ureum

Kadar ureum dalam serum mencerminkan keseimbangan antara produksi dan eksresi. Metode penetapannya adalah dengan mengukur nitrogen atau sering disebut Blood Urea Nitrogen (BUN). Nilai BUN akan meningkat apabila seseorang mengkonsumsi protein dalam jumlah banyak. Hal ini yang menyebabkan adanya hubungan asupan protein dengan kadar ureum (Benz, 2008). Pengukuran ureum serum

dapat dipergunakan untuk mengevaluasi fungsi ginjal, status hidrasi, menilai keseimbangan nitrogen, menilai progresivitas penyakit ginjal, dan menilai hasil hemodialisis (Edmund L, 2010).

c. Metode dan Prinsip Pemeriksaan Ureum

Metode dan Prinsip Pemeriksaan Kadar Ureum Metode dan prinsip pemeriksaan kadar ureum tergantung pada merk instrumen yang digunakan. Ada beberapa metode dan prinsip pemeriksaan kadar ureum yang digunakan antara lain :

1) Metode Enzimatik

Prinsip : urease dengan spesifik menghidrolisa ureum membentuk ammonia dan karbondioksida. Ammonia digunakan oleh enzim *glutamate dehydrogenase* (GLDH) untuk menurunkan α -Ketoglutarate (α -KG), dan bereaksi secara bersama-sama untuk menurunkan dan mengoksidasi *nicotinamide-adenine dinucleotide* (NADH). NADH diukur dengan tehnik bikromatik pada panjang gelombang 340 nm. Absorbansi dari NADH setara dengan konsentrasi ureum dalam sampel (Behring, 2003).

2) Metode fotometri dengan menggunakan fotometer atau Analyzer kimiawi

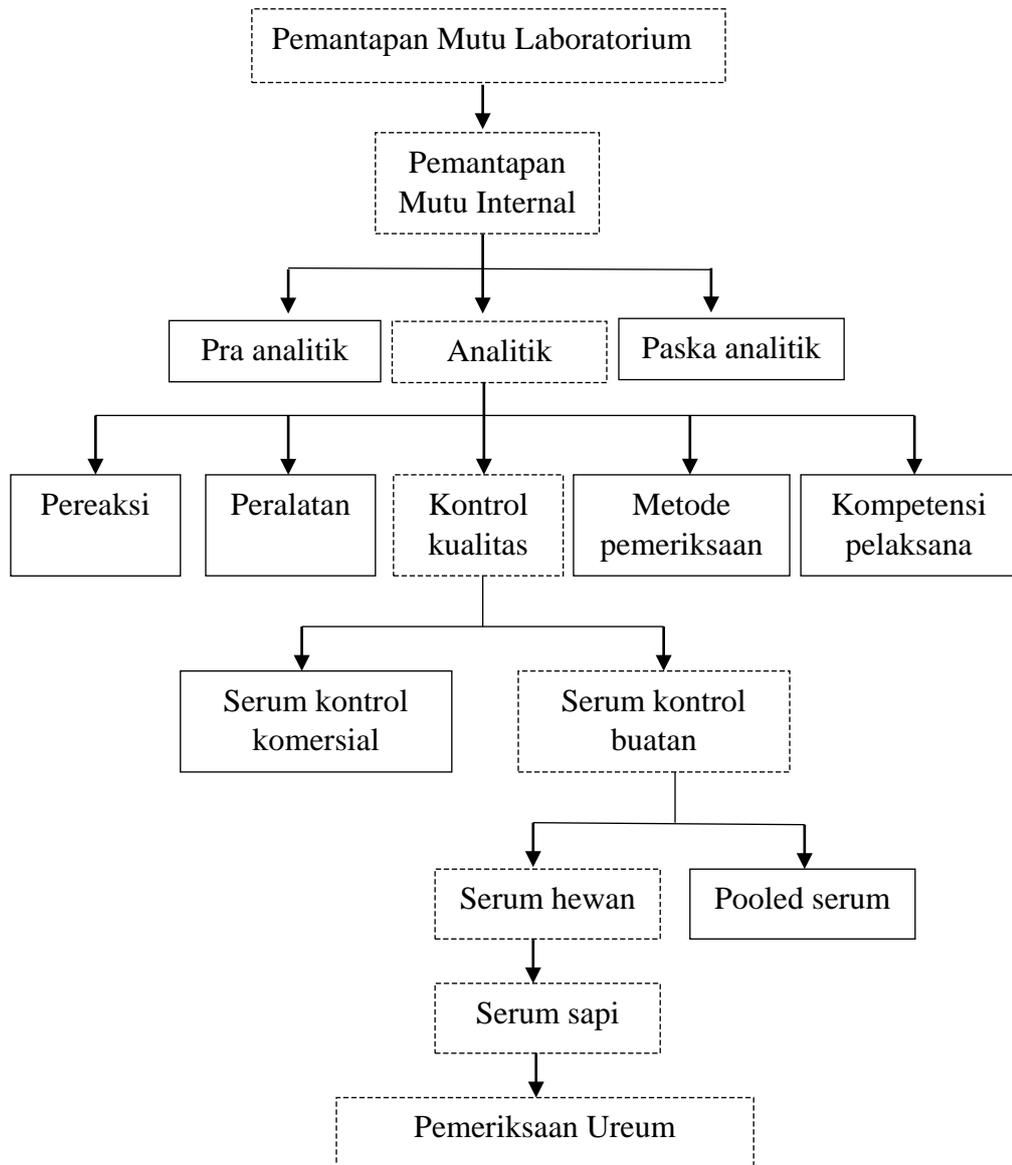
Prinsip : reaksi enzimatik dengan diasetil monoksim yang memanfaatkan enzim urease yang sangat spesifik terhadap urea. Konsentrasi urea umumnya dinyatakan sebagai kandungan

nitrogen molekul, yaitu nitrogen urea darah (blood urea nitrogen, BUN). Konsentrasi ureum dihitung dengan mengalikan konsentrasi BUN dengan 2,14

3) Metode Urease-GLDH (Glutamate dehydrogenase) Test UV Enzimatik

Prinsip : Urea dalam darah dihidrolisa dengan adanya Urease akan melepaskan Ammonia yang dihasilkan dengan 2-oxoglutarat dan NADH dengan adanya GLDH akan membentuk Glutamate dan NAD. Aktifitas enzimatik tersebut berbanding lurus dengan kadar Urea dalam sampel dan diukur dengan metode fotometri.

B. Kerangka Teori



Keterangan :

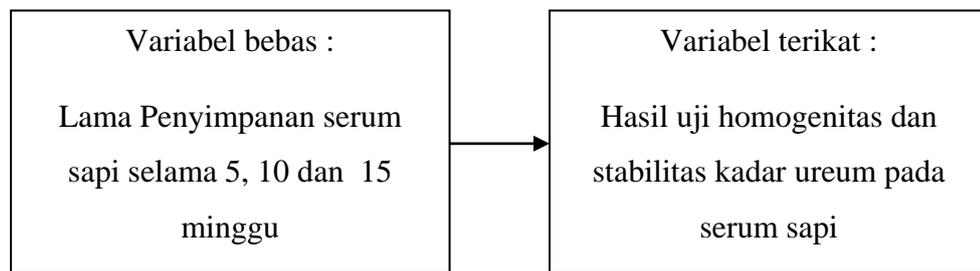
Yang diteliti : -----

Yang tidak diteliti : _____

Gambar 1. Kerangka Teori

Sumber : Kemenkes, 2013

C. Hubungan Antar Variabel



Gambar 2. Hubungan Antar Variabel

D. Hipotesis

Hipotesis penelitian ini yaitu serum sapi dapat homogen dan stabil terhadap kadar ureum yang telah disimpan pada suhu -20°C selama 5, 10 dan 15 minggu.