

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Pemantapan Mutu

Pemantapan mutu (*quality assurance*) laboratorium merupakan berbagai kegiatan yang memungkinkan laboratorium untuk mencapai dan mempertahankan tingkat akurasi dan presisi yang tinggi meskipun ada perubahan dalam metode pengujian dan volume spesimen yang diuji (CDC, 2017). Kegiatan pemantapan mutu ini terdiri dari pemantapan mutu internal (*internal quality control*) dan pemantapan mutu eksternal (*eksternal quality control*) (Permenkes, 2013).

Mutu laboratorium secara umum dipengaruhi oleh dua komponen dasar, yaitu mutu pemeriksaan dan mutu pelayanan. Mutu pemeriksaan laboratorium dipengaruhi oleh akurasi dan presisi yang dipengaruhi oleh variabel analitik dan non-analitik, seperti sumber daya manusia, pasien, pengumpulan spesimen dan hal lain yang terkait (Sukorini, dkk., 2010).

2. Pemantapan Mutu Internal (Internal Quality Control)

a. Definisi

Pemantapan mutu internal merupakan suatu kegiatan pencegahan dan pengawasan yang dilaksanakan oleh masing-masing laboratorium secara terus menerus untuk mengurangi kejadian eror atau penyimpangan sehingga diperoleh hasil pemeriksaan yang tepat (Permenkes, 2013). Pemantapan mutu

internal dilakukan oleh laboratorium secara individu di tingkat mereka sendiri untuk menjamin kualitas pemeriksaan laboratorium sehari-hari (Rahman, 2011).

b. Tujuan Pemantapan Mutu Internal

Menurut Permenkes No 43 Tahun 2013, Tujuan dari Pemantapan Mutu Internal antara lain :

- 1) Untuk pemantapan dan penyempurnaan metode pemeriksaan dengan mempertimbangkan aspek analitik dan klinis
- 2) Untuk meningkatkan kesiagaan tenaga sehingga pengeluaran hasil pemeriksaan yang salah tidak terjadi dan perbaikan penyimpangan dapat dilakukan segera.
- 3) Untuk memastikan semua proses dari tahap pra-analitik hingga paska analitik telah dilakukan dengan benar
- 4) Untuk mendeteksi penyimpangan dan mengetahui sumbernya
- 5) Untuk membantu perbaikan pelayanan kepada pelanggan

c. Tahapan-tahapan

Dasgrupta dan Sepulveda (2013) mengungkapkan bahwa kesalahan dalam pemantapan mutu internal dapat terjadi di semua langkah proses pemeriksaan laboratorium, kesalahan tersebut dapat diklarifikasikan menjadi beberapa tahap sebagai berikut :

1) Tahap Pra-analitik

Tahap pra-analitik meliputi keputusan untuk pemeriksaan, pengiriman sampel, persiapan dan identifikasi pasien, pengambilan sampel dan perlakuan sampel (pemipetan dan pelabelan, sentrifugasi dan penuangan). Sebuah analisis menunjukkan bahwa dalam pemeriksaan laboratorium kesalahan pra-analitik menyumbang 63% dari semua kesalahan di laboratorium

2) Tahap analitik

Tahap analitik merupakan tahap pengukuran untuk mengetahui hasil dari pemeriksaan laboratorium. Tahap analitik menyumbang 15% dari semua kesalahan di laboratorium. Dalam Siregar, dkk (2018) Tahap analitik meliputi :

- a) Pemeriksaan spesimen
- b) Pemeliharaan dan kalibrasi alat
- c) Uji kualitas reagen
- d) Uji ketelitian dan ketepatan (meliputi uji kontrol dan standarisasi)

3) Tahap pasca analitik

Tahap pasca analitik menyumbang 23% dari semua kesalahan di laboratorium. Tahap pasca analitik meliputi waktu pelaporan hasil pemeriksaan laboratorium kepada tenaga klinis

untuk dilakukan pengambilan keputusan serta validasi data analitik (Hawkins, 2012).

3. Uji Ketelitian dan Ketepatan

Salah satu rangkaian dari tahap analitik yaitu melakukan kontrol kualitas yang ditujukan untuk menilai kualitas data analitik serta mendeteksi kesalahan pada tahap analitik. Kontrol kualitas biasanya dilakukan sehari-hari dengan memeriksa bahan kontrol yang sudah diketahui rentang kadarnya dan membandingkan hasil pemeriksaan dengan rentang kadar bahan kontrol tersebut. Sebaiknya praktikan mengetahui *true value* dari kadar bahan kontrol yang digunakan, namun untuk mengetahui *true value* tersebut sangat sulit, sehingga cukup menggunakan *acceptable true value* sebagai patokan baik buruknya pemeriksaan alat yang digunakan pemeriksaan (Sukorini, dkk., 2010).

Dalam Permenkes No 43 (2013) dijelaskan bahwa hasil pemeriksaan laboratorium digunakan untuk menentukan diagnosis, pemantauan pengobatan dan prognosis, maka perlu dijaga mutu hasil pemeriksaan dengan tingkat akurasi dan presisi yang dapat dipertanggungjawabkan. Ada beberapa hal yang harus diperhatikan, antara lain :

a. Presisi dan akurasi

- 1) Nilai presisi (ketelitian) menunjukkan seberapa dekat hasil pemeriksaan apabila dilakukan secara berulang dengan sampel yang sama. Ketelitian dipengaruhi oleh kesalahan acak yang

tidak dapat dihindari. Presisi dinyatakan dengan membandingkan nilai mean dengan SD, apabila nilai SD tidak melebihi nilai mean maka presisi dapat dinyatakan memiliki nilai yang baik

- 2) Akurasi (ketepatan) atau inakurasi (ketidaktepatan) digunakan untuk menilai adanya kesalahan acak atau sistematis atau keduanya (total). Nilai akurasi menunjukkan kedekatan hasil terhadap nilai sebenarnya yang ditentukan oleh metode standar.
- 3) Akurasi dan presisi merupakan independen satu dengan lainnya.
- 4) Batas minimum presisi (CV maksimum)

Tabel 1. CV Maksimum

Parameter	CV
Albumin	6

Sumber : Permenkes No 43 Tahun 2013

b. Jenis-jenis kesalahan analitik

Dalam Siregar (2018) dijelaskan bahwa kesalahan teknik yang merupakan kesalahan analitik di laboratorium terdiri dari dua jenis kesalahan, yaitu :

1) Kesalahan Acak (*Random Error*)

Kesalahan acak disebabkan oleh faktor-faktor yang acak atau random yang berpengaruh pada proses pengukuran. kesalahan acak menunjukkan tingkat ketelitian (presisi) suatu pemeriksaan. Impresisi atau kecermatan adalah ukuran yang menunjukkan derajat kesesuaian antara hasil uji individual yang diukur

melalui penyebaran hasil individual dari rerata, jika prosedur diterapkan secara berulang pada sampel yang diambil dari campuran yang homogen. Ukuran presisi yang sering digunakan adalah standart deviasi, dimana impresisi yang tinggi akan memiliki nilai deviasi yang kecil. Suatu data dikatakan impresisi apabila nilai %RSD kurang dari $2/3$ CV Horwitz. Uji impresisi dapat dinyatakan dari penyimpangan hasil pemeriksaan terhadap nilai rata-rata. Sukorini (2010) mengemukakan bahwa kesalahan acak dalam tahap analitik biasanya disebabkan oleh beberapa hal berikut :

- a) Instrumen yang tidak stabil
 - b) Variasi temperatur, reagen dan kalibrasi
 - c) Variasi teknik pada prosedur pemeriksaan (pipetasi, pencampuran dan waktu inkubasi
 - d) Variasi operator
- 2) Kesalahan sistematis

Kesalahan sistematis disebabkan oleh faktor-faktor yang secara sistematis mempengaruhi hasil pengukuran. kesalahan sistematis menunjukkan tingkat ketepatan (akurasi) suatu pemeriksaan. Sukorini (2010) mengemukakan bahwa kesalahan sistematis menjurus ke satu arah. Kesalahan sistematis umumnya disebabkan oleh beberapa hal berikut ini :

- a) Spesifitas atau mutu reagen rendah

- b) Kelemahan metode pemeriksaan
- c) Blanko sampel dan reagen kurang tepat (kurva kalibrasi tidak linier)
- d) Alat bantu (pipet) yang kurang akurat
- e) Panjang gelombang yang digunakan
- f) Kesalahan cara melarutkan reagen

3) Bahan kontrol

a. Definisi

Bahan kontrol adalah suatu bahan yang digunakan dalam laboratorium untuk memantau ketepatan hasil pemeriksaan atau untuk mengawasi kualitas hasil pemeriksaan sehari-hari. Bahan kontrol dalam penggunaannya harus diperlakukan sama dengan spesimen pemeriksaan, tanpa ada perlakuan khusus pada alat, metode, reagen maupun tenaga pemeriksanya.

b. Syarat-syarat Bahan Kontrol

- 1) Komposisinya mirip dengan spesimen pemeriksaan
- 2) Komponen yang terkandung di dalam bahan kontrol harus stabil
- 3) Disertai dengan sertifikat analisis yang dikeluarkan oleh pabrik

c. Bahan Kontrol dapat dibedakan berdasarkan

1) Sumber bahan kontrol

Bahan kontrol dapat berasal dari manusia, binatang atau bahan kimia murni

2) Bentuk bahan kontrol

Bentuk bahan kontrol bermacam-macam, yaitu cair, padat bubuk (liofilisat) dan strip. Untuk bentuk padat bubuk dan strip harus dilarutkan terlebih dahulu

3) Cara pembuatan

Bahan kontrol dapat dibuat sendiri atau dapat dibeli dalam bentuk sudah jadi (komersial) biasanya berbentuk liofilisat. Liofilisasi merupakan cara pengeringan pada suhu yang sangat rendah (di bawah titik beku larutan) dan pada tekanan yang sangat rendah. Sisa dari proses pengeringan tersebut dinamakan liofilisat. Bahan dasar serum kontrol liofilisat berasal dari serum manusia.

d. Macam-macam bahan kontrol :

1) Bahan kontrol yang dibuat sendiri

a) *Pooled sera* merupakan campuran dari bahan sisa serum pasien yang sehari-hari dikirimkan ke laboratorium

- b) *Spikes* merupakan bahan kontrol yang dibuat dari bahan kimia murni
 - c) Hemolizat merupakan bahan kontrol yang dibuat dari lisat
 - d) Kuman kontrol yaitu bahan kontrol yang dibuat dari strain murni kuman
- 2) Bahan kontrol komersial
- a) Bahan kontrol *unassayed*
Bahan kontrol *unassayed* merupakan bahan kontrol yang tidak dapat dijadikan tolok ukur karena tidak mempunyai nilai rujukan, sehingga tidak dapat digunakan untuk kontrol akurasi.
 - b) Bahan kontrol *assayed*
Bahan kontrol *assayed* merupakan bahan kontrol yang diketahui nilai rujukannya serta batas toleransi menurut metode pemeriksaannya, sehingga dapat digunakan untuk kontrol akurasi dan presisi.

4. Dasar-Dasar Nilai Statistik

Sukorini, dkk (2010) mengungkapkan bahwa untuk dapat menginterpretasikan hasil proses kontrol kualitas atau uji ketelitian-ketepatan, ada beberapa istilah yang perlu dipahami. Nilai-nilai statistik tersebut yaitu rerata (*mean*), simpangan baku (*standart deviation / SD*), koefisien variasi (*cofficient of variation*) dan nilai bias.

a. Rerata (*Mean*)

Rerata merupakan hasil dari pembagian jumlah nilai hasil pemeriksaan dengan jumlah pemeriksaan yang dilakukan. Rerata biasanya digunakan sebagai nilai target dari kontrol kualitas yang dilakukan. Untuk menghitung rerata dapat digunakan rumus sebagai berikut :

$$\bar{X} = \frac{\Sigma (x)}{n}$$

Rumus 1. Mean

Keterangan

\bar{X} = mean

$\Sigma (x)$ = jumlah nilai hasil pemeriksaan

n = jumlah pemeriksaan

b. Rentang

Rentang merupakan penyebaran antara nilai hasil pemeriksaan rendah hingga pemeriksaan tertinggi. Rentang tidak menggambarkan bentuk distribusi data.

$$\text{Rentang} = \text{nilai tertinggi} - \text{nilai terendah}$$

Rumus 2. Rentang

c. Simpangan baku (Standar Deviasi)

Standar deviasi adalah pengukuran variasi dalam serangkaian hasil pemeriksaan. Standar deviasi dapat digunakan sebagai bentuk distribusi data. Dengan menggunakan mean sebagai nilai target dan SD sebagai ukuran sebaran data, selanjutnya dapat

menentukan rentang nilai yang dapat diterima dalam kontrol kualitas. Batas dari rentang nilai yang dapat diterima dinyatakan dengan seberapa jauh jaraknya dari nilai mean. Nilai mean dan nilai $\pm 1,2$ dan 3 SD dibutuhkan untuk bagan yang dapat digunakan pada nilai kontrol kualitas harian (Siregar, dkk., 2018). Standart deviasi dapat dihitung menggunakan rumus berikut :

$$SD = \sqrt{\frac{(x-\bar{x})^2}{n-1}}$$

Rumus 3. Simpangan Baku

Keterangan

X = nilai hasil pemeriksaan

\bar{x} = mean

n = jumlah pemeriksaan

d. Koefisien variasi (%CV)

Koefisien variasi adalah standart deviasi yang dinyatakan sebagai persentase dan merupakan variabilitas relatif suatu pemeriksaan (Kumar dan Mohan, 2018). Rumus untuk menghitung koefisien variasi adalah :

$$\%CV = \frac{SD}{\bar{x}} \times 100\%$$

Rumus 4. Koefisien Variasi

e. Bias (d%)

Bias merupakan selisih antara hasil pemeriksaan bahan kontrol dengan nilai yang sebenarnya. Nilai bias merupakan komponen yang berperan dalam menilai akurasi suatu pemeriksaan yang

memiliki nilai toleransi sebesar 5,5 % (Dasgrupta and Sepulveda, 2013). Nilai bias dapat dihitung menggunakan rumus berikut :

$$d\% = \frac{\bar{x} - NA}{NA} \times 100\%$$

Rumus 5. Bias

keterangan :

\bar{x} = mean

NA = nilai sebenarnya dari bahan kontrol

f. Total Error

Total Error (TE) atau *Total Analytical Error* (TAE) merupakan kesalahan keseluruhan yang mungkin terjadi dalam hasil tes karena impresisi (*random error*) dan inakurasi (*systematic error*) dari prosedur pengukuran.

Total eror dihitung dengan rumus :

$$TE = \% \text{ Bias} + (1,96 \times \% \text{ CV})$$

Rumus 6. Total Error

Faktor 1,96 menunjukkan bahwa 95% dari hasil akan berada dalam batas TE, mengingat distribusi Gaussian. Total Error memberikan ukuran kualitas yang dapat dibandingkan dengan kualitas analitis yang dimaksud dari tes yang dijelaskan dalam istilah TEa (allowable total error).

g. *Total Error Allowable* (TEa)

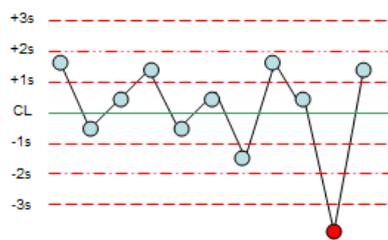
TEa adalah persyaratan kualitas analitik yang menetapkan batas untuk impresisi dan bias yang dapat ditoleransi dalam pengukuran tunggal atau hasil tes tunggal.

Tabel 2. TEa Albumin

Parameter	Tea
Albumin	10%

5. Grafik Levey Jennings

Grafik levey jennings sangat penting untuk kontrol kualitas internal laboratorium klinis. Dalam grafik levey jennings dimana waktu pemeriksaan kontrol diwakili pada sumbu x dan nilai dari pemeriksaan kontrol kualitas diwakili pada sumbu y. Grafik levey jennings berisi beberapa garis referensi atau pedoman, termasuk satu garis referensi untuk mean dan tiga garis referensi di kedua sisi (atas dan bawah) mean mewakili batas standar deviasi $\pm 1, 2$ dan 3 SD (Sharma, 2011).



Gambar 1. Contoh Grafik Levey Jenning

(Sumber : <https://www.spcforexcel.com>)

6. Aturan Westgard

Aturan Westgard atau aturan kontrol merupakan suatu kriteria keputusan untuk menilai apakah pemeriksaan yang dilakukan berada dalam kendali atau di luar kendali. Beberapa contoh dari aturan kontrol, antara lain (Westgard, 2016):

- a. 1_{2s} : aturan peringatan, apabila satu nilai kontrol berada diluar batas 2SD.



Gambar 2. Contoh Grafik Levey Jenning 1_{2s}

(Sumber : Westgard, 2016)

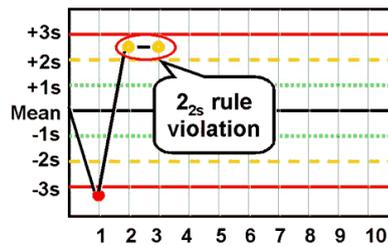
- b. 1_{3s} : aturan ini digunakan sebagai aturan penolakan, apabila salah satu hasil pemeriksaan kontrol melebihi rata-rata (+) 3SD atau (-) 3SD dari batas kontrol. Aturan ini untuk mendeteksi adanya kesalahan acak.



Gambar 3. Contoh Grafik Levey Jenning 1_{3s}

(Sumber : Westgard, 2016)

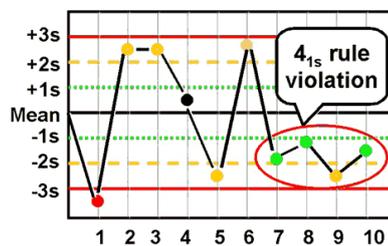
- c. 2_{2s} : aturan untuk mendeteksi kesalahan sistematis, kontrol dinyatakan keluar apabila dua nilai kontrol pada satu level berturut-turut diluar batas 2SD.



Gambar 4. Contoh Grafik Levey Jenning 2_{2s}

(Sumber : Westgard, 2016)

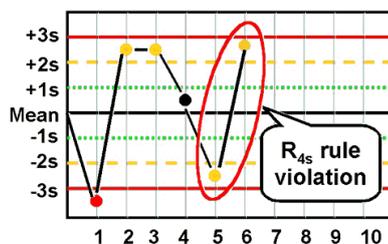
- d. 4_{1s} : aturan untuk mendeteksi kesalahan sistematis, apabila satu level kontrol memiliki empat nilai kontrol yang keluar dari batas SD yang sama.



Gambar 5. Contoh Grafik Levey Jenning 4_{1s}

(Sumber : Westgard, 2016)

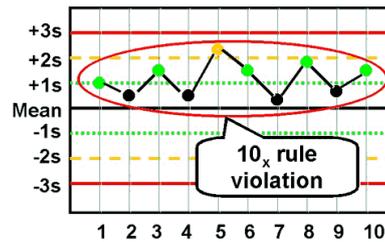
- e. R_{4s} : aturan yang digunakan apabila dua level kontrol memiliki rentang 4SD



Gambar 6. Contoh Grafik Levey Jenning R_{4s}

(Sumber : Westgard, 2016)

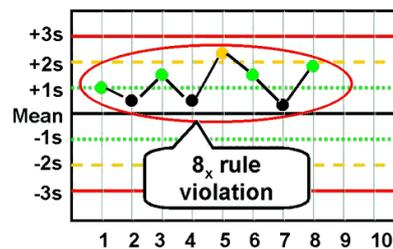
- f. Aturan 10x : aturan yang mendeteksi adanya kesalahan sistematis. aturan ini menyatakan bahwa apabila sepuluh nilai kontrol berada pada satu sisi berturut-turut terhadap rerata, maka perlu dilakukan maintenance terhadap instrumen.



Gambar 7. Contoh Grafik Levey Jenning 10x

(Sumber : Westgard, 2016)

- g. Aturan 8x : merupakan penolakan, apabila pengukuran delapan kontrol berturut-turut jatuh di satu sisi rata-rata



Gambar 8. Contoh Grafik Levey Jenning 8x

(Sumber : Westgard, 2016)

Apabila dilakukan pengukuran 3 level kontrol yang berbeda, ada aturan kontrol yang lebih mudah diterapkan, yaitu :

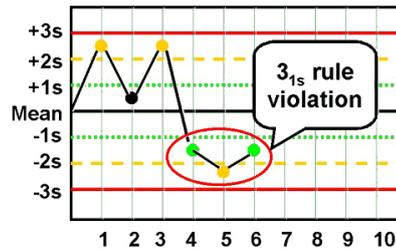
- a. 2 of 3_{2s} : aturan penolakan, apabila dua hasil dari tiga pengukuran kontrol melebihi mean yang sama pada batas $\pm 2SD$



Gambar 9. Contoh Grafik Levey Jenning 2 of 3_{2s}

(Sumber : <https://www.westgard.com/multirule.htm>)

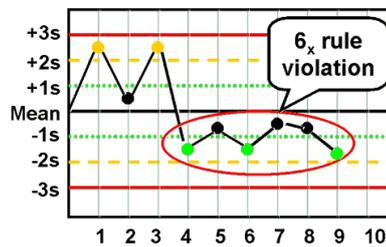
- b. 3_{1s} : aturan penolakan, apabila tiga hasil pengukuran kontrol melebihi mean yang sama pada batas $\pm 1SD$



Gambar 10. Contoh Grafik Levey Jenning 3_{1s}

(Sumber : <https://www.westgard.com/multirule.htm>)

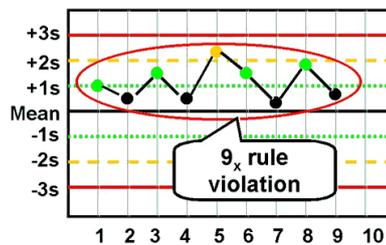
- c. 6_x : aturan penolakan, apabila enam hasil pengukuran kontrol berturut-turut berada pada satu sisi yang sama pada mean



Gambar 11. Contoh Grafik Levey Jenning 6_x

(Sumber : <https://www.westgard.com/multirule.htm>)

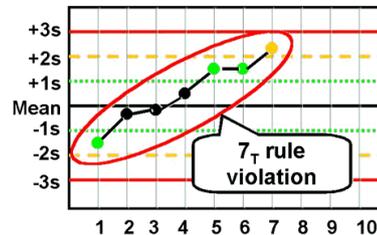
- d. 9_x : aturan penolakan, apabila sembilan hasil pengukuran berturut-turut jatuh pada satu sisi yang sama pada mean.



Gambar 12. Contoh Grafik Levey Jenning 9_x

(Sumber : <https://www.westgard.com/multirule.htm>)

- e. $7T$; aturan penolakan, apabila tujuh hasil pengukuran kontrol tren (berturut-turut meningkat atau menurun) dalam arah yang sama.



Gambar 13. Contoh Grafik Levey Jenning $7T$

(Sumber : <https://www.westgard.com/multirule.htm>)

7. Albumin

a. Definisi

Albumin merupakan protein serum utama yang memiliki beberapa fungsi fisiologis penting termasuk untuk menjaga tekanan osmotik koloid, pengikatan berbagai macam senyawa dan penyediaan sebagian besar aktivitas antioksidan plasma. Berat molekul albumin 160 kD, karenanya albumin per gram akan diperkirakan 2,3 kali lipat dari gamma globulin. Muatan negatif albumin yang tinggi tidak mengikat ion natrium tetapi menahan ion natrium di medannya (efek Gibbs-Donnan), selanjutnya akan meningkatkan aktivitas osmotik intrisik albumin sekitar 50%. (Levitt dan Michael, 2016).

Pada penyakit gagal ginjal kronik, penderita kehilangan protein melalui urine sehingga dapat menyebabkan terjadinya penurunan kadar albumin dalam serum atau hipoalbuminemia. Dimana keluarnya albumin melalui urine adalah karena peningkatan

permeabilitas di tingkat glomerulus yang menyebabkan protein tidak ikut terfiltrasi (Lim, 2011).

b. Nilai Rujukan Albumin

Tabel 3. Nilai Rujukan Albumin

	gr/dL	gr/L
Dewasa	2,93-3,59	29,3 – 35,9

(Sumber : Kit Inset Meril)

c. Prinsip Pemeriksaan Albumin

Dalam suasana sedikit asam, albumin dalam serum akan bereaksi dengan *bromcresol green* akan menghasilkan perubahan warna dari kuning kehijauan ke kuning kebiruan

8. Spektrofotometer

a. Definisi

Spektrofotometer merupakan alat yang menggabungkan alat optic dan elektrik beserta sifat-sifat kimia dan fisiknya. Spektrofotometer terdiri dari spektrometer dan fotometer. Spektrometer merupakan penghasil sinar dari spektrum dengan panjang gelombang tertentu sedangkan fotometer adalah alat ukur intensitas cahaya yang ditransmisikan atau diabsorpsi. Jadi spektrofotometer digunakan untuk mengukur energi cahaya secara relatif jika energi tersebut ditransmisikan, direfleksikan atau diemisikan sebagai fungsi dari panjang gelombang. Spektrofotometer tersusun dari sumber spektrum sinar tampak yang

sinambung dan monokromatis (Yuniati dan Rifai, 2019; Balai Teknologi Polimer, 2020).

b. Prinsip kerja

Prinsip kerja spektrofotometer berdasarkan dari hukum Lambert-Beer yang menjelaskan interaksi antara bahan kimia dengan gelombang elektromagnetik yang memiliki panjang gelombang tertentu (Yuniati dan Rifai, 2019)

c. Bagian-bagian spektrofotometer

1) Sumber cahaya

Sumber cahaya photometer berasal dari sumbar cahaya polikromatis yang mempunyai rentang panjang gelombang 380-750 nm.

Tabel 4. Panjang Gelombang Spektrofotometri

Panjang gelombang (nm)	Warna yang diserap	Warna komplemeter
400-435	Violet	Kuning-hijau
435-480	Biru	Kuning
480-490	Hijau-biru	Oranye
490-500	Biru-hijau	Merah
500-560	Hijau	Ungu
560-580	Kuning-hijau	Violet
580-595	Kuning	Biru
595-610	Oranye	Hijau-hiru
610-750	Merah	Biru-hijau

(Sumber : <https://www.wardayacollege.com>)

2) Monokromator

Monokromator merupakan alat yang berfungsi untuk menguraikan cahaya polikromatis menjadi beberapa komponen

panjang gelombang tertentu (monokromatis) yang berbeda (terdispersi).

3) Sel sampel

Sel sampel yaitu tempat untuk meletakkan sampel, biasanya ada bagian ini diletakkan kuvet.

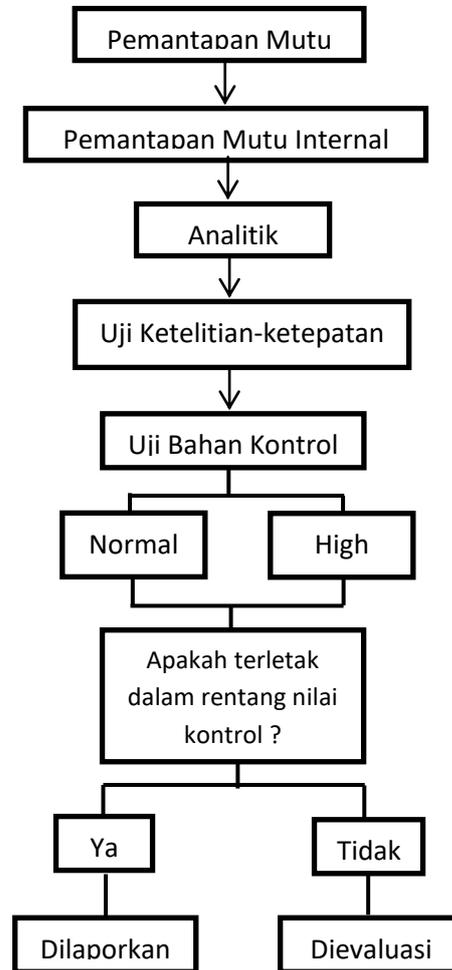
4) Defektor

Peranan detektor penerima adalah memberikan respon terhadap cahaya pada berbagai panjang gelombang. Detektor akan mengubah cahaya menjadi sinyal listrik, kemudian akan ditampilkan oleh penampil data dalam bentuk jarum penunjuk atau angka digital.

5) *Read out*

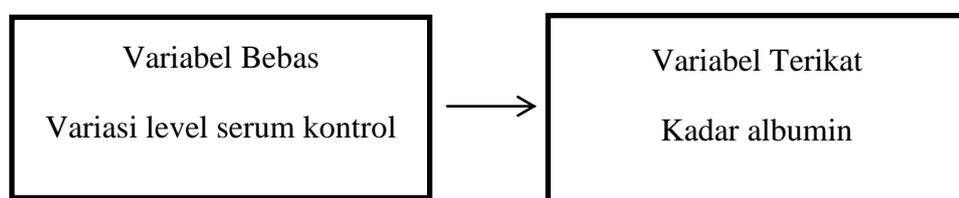
Read out adalah bagian spektrofotometer yang akan menampilkan angka atau jarum penunjuk panjang gelombang dari sampel yang diabsorpsi.

B. Kerangka Teori



Gambar 14. Kerangka Teori

C. Hubungan Antar Variabel



Gambar 15. Bagan Hubungan Antar Variabel

D. Pertanyaan Penelitian

Bagaimana gambaran dari nilai presisi, impresisi dan total eror pada serum kontrol normal dan serum kontrol *high* pada parameter albumin?