

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

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

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

Pemantapan mutu laboratorium adalah kegiatan yang melibatkan laboratorium dan bertujuan untuk menjamin ketelitian dan ketepatan hasil pemeriksaan laboratorium klinik. Kegiatan pemantapan mutu dibagi menjadi dua, yaitu pemantapan mutu eksternal dan internal (Maji dkk., 2022). Pemantapan mutu eksternal adalah kegiatan yang dilakukan oleh pihak di luar laboratorium, seperti pemerintah, swasta, atau lembaga internasional secara teratur, bersamaan dan berkelanjutan yang diikuti oleh semua laboratorium untuk mengawasi dan mengevaluasi hasil pemeriksaan yang dilakukan dalam bidang tertentu (Hardianti dkk, 2024). Pemantapan mutu internal dilakukan oleh staff dan manajemen di dalam laboratorium itu sendiri secara terus-menerus agar tidak terjadi error sehingga didapat hasil pemeriksaan yang tepat (Siregar dkk., 2018).

Mutu pelayanan laboratorium tidak hanya berpengaruh pada pelanggan, tetapi juga pada pemasok. Rendahnya mutu hasil pemeriksaan pada akhirnya akan menimbulkan penambahan biaya untuk kegiatan pengerjaan ulang dan klaim dari pelanggan. Pemantapan mutu diperlukan untuk mengatasi biaya kompensasi akibat rendahnya mutu hasil pemeriksaan laboratorium (Siregar dkk., 2018).

## 2. Pemantapan Mutu Internal

Pemantapan mutu internal adalah kegiatan pencegahan dan pengawasan yang dilakukan oleh setiap laboratorium secara rutin dan terus menerus agar tidak terjadi atau mengurangi kesalahan dalam proses pemeriksaan, sehingga mendapatkan hasil yang tepat dan akurat (Kemenkes RI, 2013). Menurut Permenkes No. 43 Tahun 2013, tujuan pemantapan mutu internal antara lain:

- a. Pemantapan dan penyempurnaan metode pemeriksaan dengan memperhatikan aspek analitik dan klinis.
- b. Meningkatkan kesiagaan tenaga, sehingga tidak terjadi kesalahan hasil dan perbaikan kesalahan dapat dilakukan segera.
- c. Memastikan bahwa semua proses mulai dari persiapan pasien, pengambilan, pengiriman, penyimpanan dan pengolahan sampel hingga pencatatan dan pelaporan telah dilakukan dengan benar.
- d. Mendeteksi adanya kesalahan dan mengetahui sumbernya.
- e. Membantu meningkatkan pelayanan kepada pelanggan.

Pemantapan mutu internal mencakup seluruh rangkaian kegiatan yang dimulai sebelum proses pemeriksaan dilaksanakan yaitu dimulai dari tahap pra analitik, analitik hingga pasca analitik (Kemenkes RI, 2013).

### a. Tahap pra analitik

Tahapan pra analitik merupakan langkah awal dalam proses pemantapan mutu internal yang dilakukan sebelum pemeriksaan, agar tidak terjadi kesalahan sebelum melakukan analisis terhadap spesimen

pasien yang diperiksa. Tahap ini meliputi ketatausahaan, persiapan pasien, pengumpulan spesimen, serta penanganan sampel sebelum diuji. Hampir 60 hingga 70% kesalahan di laboratorium terjadi pada tahap ini (Siregar dkk., 2018).

b. Tahap analitik

Tahap analitik dimulai dengan memproses sampel, mengatur alat, memeriksa kualitas reagen dan bahan kontrol, serta menguji ketepatan dan ketelitian (Ishak, 2024). Kesalahan pada tahap ini terjadi saat proses pengukuran dan menyumbang kesalahan sebesar 10% hingga 15% yang dapat disebabkan oleh kesalahan acak atau kesalahan sistematis (Siregar dkk., 2018).

c. Tahap pasca analitik

Tahap pasca analitik adalah tahap akhir dari pemeriksaan laboratorium meliputi interpretasi dan pelaporan hasil yang diperoleh untuk memastikan hasil pemeriksaan akurat dan dapat dipertanggungjawabkan. Tingkat kesalahan pada tahap ini yaitu sekitar 19% (Syafaat dan Safari, 2024).

3. Bahan Kontrol

Bahan kontrol adalah bahan yang digunakan untuk memantau ketepatan suatu pemeriksaan di laboratorium atau untuk mengawasi kualitas hasil pemeriksaan sehari-hari (Firdaus dkk., 2023). Menurut Kemenkes RI (2013) bahan kontrol dapat dibedakan berdasarkan:

a. Sumber bahan kontrol

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

b. Bentuk bahan kontrol

Bentuk bahan kontrol ada beberapa macam, seperti bentuk cair, bentuk padat bubuk (liofilisat) dan bentuk strip. Bahan kontrol yang berbentuk padat bubuk atau strip harus dilarutkan terlebih dahulu sebelum digunakan.

c. Cara pembuatan

Bahan kontrol dapat dibeli dalam bentuk sudah jadi (komersial) yang biasanya berbentuk liofilisat atau dapat dibuat sendiri.

1) Bahan kontrol komersial

Bahan kontrol komersial umumnya mengandung matriks serum, stabilizer, buffer, dan bahan pengawet yang digunakan untuk mempertahankan kestabilan analit selama penyimpanan dan penggunaan. Buffer berfungsi menjaga kestabilan pH dan kekuatan ion sehingga kondisi kimia dalam matriks tetap optimal untuk mempertahankan stabilitas analit. Stabilizer pada serum kontrol komersial dapat berupa protein, polialkohol seperti gliserol, serta zat antimikroba yang membantu melindungi struktur komponen kimia agar tetap stabil tidak mengalami degradasi. Bahan pengawet berfungsi menghambat pertumbuhan mikroorganisme selama penyimpanan (Rowe dkk, 2017). Stabilitas analit dalam serum

kontrol dapat dipengaruhi oleh kondisi pra-analitik seperti suhu dan siklus pembekuan berulang yang dapat menyebabkan perubahan matriks serum serta mempengaruhi hasil pemeriksaan (Burtis dan Bruns, 2019). Adapun bahan kontrol komersial yang terdiri dari dua macam, yaitu:

a) Bahan kontrol *unassayed*

Bahan kontrol *unassayed* adalah bahan kontrol yang belum memiliki nilai rujukan tertentu dari pabrik. Nilai rujukan didapatkan setelah dilakukan periode pendahuluan dan dibuat kadar normal atau abnormal (tinggi atau rendah). Kelebihan bahan kontrol jenis ini yaitu lebih tahan lama dan dapat digunakan untuk berbagai jenis pemeriksaan tanpa harus membuat kontrol sendiri. Kekurangannya adalah terdapat perbedaan antar botol, serta kesalahan dalam proses rekonstitusi. Serum yang digunakan seringkali diambil dari hewan, sehingga tidak sama dengan serum manusia. Bahan kontrol ini digunakan untuk mengukur ketelitian pemeriksaan dan memantau perubahan akurasi secara berkala. Uji ketelitian dilakukan setiap hari saat pemeriksaan rutin (Kemenkes RI, 2013).

b) Bahan kontrol *assayed*

Bahan kontrol *assayed* merupakan bahan kontrol yang sudah diketahui nilai rujukannya. Bahan kontrol ini dapat

digunakan bersamaan dengan bahan kontrol *unassayed* setiap 2 sampai 4 minggu, serta untuk mengontrol tingkat keakuratan dan ketepatan. Serum *assayed* juga diperlukan guna mengevaluasi alat dan cara baru (Kemenkes RI, 2013).

## 2) Bahan kontrol buatan sendiri

Ada beberapa macam bahan kontrol buatan sendiri, yaitu:

### a) Bahan kontrol yang dibuat dari serum kumpulan (*Pooled sera*)

*Pooled sera* merupakan campuran dari sisa serum pasien yang setiap hari dikirimkan ke laboratorium. Serum yang digunakan dalam pembuatan *pooled sera* tidak boleh ikterik atau hemolitik. Penggunaan *pooled sera* sebagai bahan kontrol memiliki beberapa keuntungan yaitu murah, mudah didapat dan berasal dari manusia (Maulidiyanti dkk., 2021).

### b) Bahan kontrol yang dibuat dari bahan kimia murni disebut sebagai larutan *spikes*.

### c) Bahan kontrol yang dibuat dari lisat disebut hemolisat.

### d) Kuman kontrol yaitu bahan kontrol yang dibuat dari strain murni kuman.

### e) Bahan kontrol yang dibuat dari serum hewan.

Bahan kontrol dapat digunakan sebagai bahan uji jika memiliki komposisi yang sama dengan sampel yang diperiksa. Komponen yang ada dalam bahan kontrol harus tetap stabil dan tidak berubah selama masa penyimpanannya. Sebaiknya bahan kontrol tersebut dilengkapi dengan

sertifikasi analisis yang dikeluarkan oleh pabrik pembuat, terutama untuk bahan kontrol komersial (Siregar dkk., 2018).

Kestabilan bahan kontrol dapat dipengaruhi dengan adanya kontaminasi mikroorganisme. Bahan kontrol yang berasal dari pabrik dalam bentuk cair tetap stabil hingga masa kadaluwarsa dengan penyimpanan suhu  $-20^{\circ}\text{C}$  sampai  $-70^{\circ}\text{C}$  (tanpa dibekukan ulang), sedangkan pada suhu  $2^{\circ}\text{C}$  sampai  $8^{\circ}\text{C}$  akan bertahan selama 7 hari, (Kemenkes RI, 2013).

#### 4. Trigliserida dalam darah

##### a. Definisi

Trigliserida merupakan komponen utama lipid yang disimpan sebagai cadangan energi dan berasal dari makanan atau cadangan lemak tubuh. Trigliserida juga berperan dalam transportasi lipid dalam darah melalui mekanisme metabolisme hati dan jaringan adiposa. Untuk membuat trigliserida, dibutuhkan enzim dan makanan yang mengandung karbon (C), hidrogen (H), dan oksigen (O). Gula terbuat dari tiga unsur tersebut, yaitu C, H, O. Kelebihan karbohidrat akan diubah oleh enzim menjadi trigliserida (Tandra, 2021).

Trigliserida adalah molekul yang tidak dapat larut dalam air dan diangkut dengan media plasma dalam jumlah besar dari tempat penyerapan, sintesis atau penyimpanan ke jaringan. Proses pengangkutan lipid diawali dengan melarutkan lipid menjadi lipoprotein plasma dengan dasar inti berisi lipid yang kemudian

dikelilingi oleh lapisan fosfolipid dan protein spesifik yang disebut apolipoprotein. Protein akan berinteraksi dengan enzim lipolitik utama dan reseptor membran sel (Packard, 2023).

Lipoprotein diklasifikasikan berdasarkan tingkat kepadatannya menjadi beberapa kelompok, yaitu kilomikron, *very low density lipoprotein* (VLDL atau pre  $\beta$ -lipoprotein), *low density lipoprotein* (LDL atau  $\beta$ -lipo-protein), *intermediate density lipoprotein* (IDL), *high density lipoprotein* (HDL atau  $\alpha$ -lipoprotein) dan lipoprotein a kecil (Lp(a)).

Kilomikron merupakan lipoprotein kaya trigliserida (TRL) berasal dari makanan yang disintesis oleh usus dan muncul selama penyerapan lipid (Gugliucci, 2023). VLDL diproduksi secara terus-menerus oleh hati untuk mengangkut trigliserida. Sebagian trigliserida dalam VLDL kemudian dihidrolisis sehingga menghasilkan IDL, yang selanjutnya dapat berubah menjadi LDL. *Low density lipoprotein* (LDL) berfungsi sebagai pembawa kolesterol utama dalam sirkulasi darah. Sebaliknya, HDL berperan penting dalam mengangkut kolesterol dari jaringan perifer ke hati untuk dibuang, sedangkan lipoprotein (a) atau Lp (a) merupakan jenis lipoprotein kecil yang memiliki struktur mirip LDL tetapi dengan penambahan apolipoprotein. *Intermediate density lipoprotein* (IDL) yaitu lipoprotein yang sebagian trigliseridanya sudah dikeluarkan (Jim, 2013). Enzim lipoprotein lipase (LPL) memecah

trigliserida dalam VLDL dan kilomikron, sehingga dapat dimanfaatkan oleh sel-sel tubuh.

b. Metabolisme trigliserida dalam tubuh

Metabolisme lipid merupakan suatu proses dalam tubuh yang meliputi pencernaan, penyerapan, transportasi dan jalur metabolik seperti lipolisis, lipogenesis dan beta-oksidasi. Proses metabolisme lipid dapat terjadi penumpukan atau defisiensi zat metabolit yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan organ, sehingga dapat menimbulkan gangguan pada proses metabolisme lipid. Gangguan metabolisme lipid adalah kondisi dimana adanya ketidakseimbangan proses sintesis dan degradasi lipid yang menyebabkan defisiensi lipid dalam tubuh dan dapat mempengaruhi kadar trigliserida, kolesterol dan lipoprotein dalam darah. Gangguan metabolisme ini dapat memicu penyakit, seperti gangguan kardiovaskular dan metabolik (Hikmah dkk., 2024).

Metabolisme trigliserida dalam tubuh dibagi menjadi dua, yaitu jalur eksogen dan endogen. Tahap pertama yang dilakukan pada jalur eksogen yaitu hidrolisis, dimana trigliserida akan dipecah menjadi asam lemak dan gliserol. Trigliserida yang berasal dari makanan akan diuraikan oleh enzim lipoprotein lipase melalui dinding kapiler, kemudian akan menyusun kembali asam lemak dan gliserol menjadi lemak baru di jaringan adiposa. Cadangan trigliserida yang ada di dalam tubuh akan dipecah oleh enzim hormone-sensitive lipase dan

menghasilkan asam lemak dan gliserol, lalu akan diangkut ke jaringan aktif untuk dioksidasi menjadi energi. Gliserol pada jaringan tersebut diubah menjadi gliserol-3-fosfat agar bisa masuk ke dalam jalur glikolisis dan menghasilkan energi. Asam lemak akan diproses melalui  $\beta$ -oksidasi hingga menghasilkan asetil-KoA, kemudian masuk ke siklus Krebs untuk menghasilkan energi (Arrufitasari dkk., 2025).

Sintesis trigliserida selanjutnya yaitu melalui jalur endogen. Hati akan mensintesis pembentukan trigliserida dan kolesterol yang kemudian akan diangkut secara endogen dalam bentuk VLDL. *Very low density lipoprotein* (VLDL) akan dihidrolisis oleh lipoprotein dalam sirkulasi, dimana kilomikron dihidrolisis menjadi IDL. Partikel IDL akan dipecah menjadi LDL yang akan diambil oleh reseptor LDL di hati dan mengalami katabolisme. Kemudian LDL akan menghantar kolesterol di dalam tubuh (Nugraheni, 2019).

c. Faktor yang mempengaruhi kadar trigliserida

Kadar trigliserida dalam darah dipengaruhi oleh berbagai faktor, antara lain:

1) Usia

Jika seseorang semakin bertambah usia, maka fungsi organ-organ dalam tubuh akan menurun, sehingga kadar trigliserida dalam darah menjadi tidak stabil dan dapat meningkat dengan sendirinya (Susanti dan Firdayanti, 2021).

## 2) Jenis kelamin

Kadar trigliserida pada wanita biasanya lebih rendah dibandingkan pria. Nilai tersebut cenderung meningkat saat memasuki fase menopause. Peningkatan trigliserida pada wanita menopause dipengaruhi oleh perubahan hormonal, terutama penurunan estrogen serta peningkatan kadar hormon perangsang folikel (FSH). Proses penuaan juga dapat meningkatkan kadar trigliserida (Rahayu dan Abror, 2024). Kombinasi faktor-faktor tersebut menyebabkan risiko terjadinya penyakit jantung koroner pada wanita akan meningkat.

## 3) Gaya hidup

Pola makan yang tidak sehat, obesitas, kurang aktivitas fisik, konsumsi alkohol berlebih, merokok serta kurang tidur dapat mengakibatkan kadar asam lemak bebas meningkat menjadi lebih tinggi (Khasanah dan Setiyawati, 2021).

## 4) Faktor patologis

Kadar trigliserida dapat meningkat karena disebabkan oleh beberapa penyakit seperti diabetes melitus tidak terkontrol, sindrom metabolik, obesitas, hipotiroidisme, penyakit ginjal, penyakit hati (NAFLD, sirosis), serta pankreatitis akibat hipertrigliseridemia (Laufs dkk., 2020).

#### 5) Obat-obatan

Beberapa jenis obat, seperti kortikosteroid, estrogen, beta-blocker nonselektif dan antiretroviral dapat memiliki efek samping yang meningkatkan trigliserida (Laufs dkk., 2020).

#### 6) Faktor genetik

Riwayat keluarga dengan kadar trigliserida tinggi atau kelainan genetik tertentu dapat meningkatkan risiko seseorang untuk mengalami kondisi serupa (Laufs dkk., 2020).

### 5. Efek *Freeze-Thaw* terhadap Kadar Trigliserida

*Freeze-thaw* merupakan proses pembekuan berulang sampel serum yang dapat terjadi dalam satu siklus atau berulang sesuai perlakuan dan berpotensi menyebabkan perubahan fisik dan kimia pada komponen lipid, termasuk trigliserida. Serum merupakan bagian cair darah setelah proses koagulasi yang mengandung air, elektrolit, protein (albumin dan globulin), enzim serta lipoprotein seperti VLDL dan kilomikron yang berfungsi sebagai pembawa trigliserida. Perlakuan pembekuan sampel dapat mempengaruhi stabilitas komponen analit sehingga berpotensi menyebabkan perbedaan hasil pemeriksaan laboratorium (Zivkovic dkk., 2009).

Selama proses pembekuan, air dalam serum akan membentuk kristal es yang menyebabkan pemisahan antara fase padat dan fase cair, sehingga volume fase cair berkurang dan konsentrasi protein serta lipid relatif meningkat. Kondisi ini menyebabkan peningkatan viskositas serum dan

partikelnya tidak tersebar secara merata. Peningkatan viskositas tersebut mempengaruhi stabilitas struktur lipoprotein karena tekanan fisik dari kristal es dapat merusak lapisan fosfolipid dan apolipoprotein yang melindungi VLDL dan kilomikron (Gugliucci, 2023; Jim, 2013).

Aktivitas enzim lipase endogen juga berperan dalam perubahan kadar trigliserida pada serum yang mengalami proses pembekuan berulang. Enzim lipase endogen merupakan enzim golongan hidrolase yang secara fisiologis terdapat dalam serum dan berfungsi mengkatalisis pemecahan trigliserida (Khetarpal dkk., 2021). Aktivitas lipase pada kondisi normal terhadap trigliserida relatif terbatas karena trigliserida terlindungi oleh struktur lipoprotein. Kerusakan struktur lipoprotein akibat pembekuan berulang dapat menyebabkan trigliserida lebih mudah terpapar oleh enzim lipase, sehingga efektivitas kerja enzim tersebut meningkat (Wardani dan Saktiningsih, 2024).

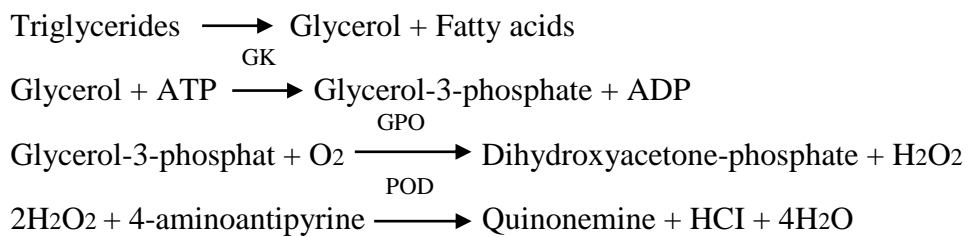
Trigliserida adalah senyawa ester yang tersusun atas satu molekul gliserol yang berikatan dengan tiga molekul asam lemak melalui ikatan ester pada posisi sn-1, sn-2 dan sn-3. Lipase menghidrolisis ikatan ester tersebut, terutama pada posisi sn-1 dan sn-3, sehingga menghasilkan digliserida dan asam lemak bebas yang selanjutnya dapat terurai menjadi monogliserida, gliserol dan asam lemak bebas tambahan. Reaksi hidrolisis ini merupakan reaksi pemutusan ikatan ester dengan penambahan molekul air yang dikatalisis oleh enzim (Fatimah, 2021).

Proses hidrolisis menyebabkan peningkatan laju reaksi hidrolisis trigliserida oleh lipase endogen. Kerusakan pada struktur lipoprotein meningkatkan luas permukaan trigliserida yang dapat diakses oleh enzim, sehingga menurunkan energi aktivasi reaksi dan meningkatkan frekuensi interaksi antara enzim dan substrat. Akibatnya, proses hidrolisis berlangsung lebih cepat dan jumlah trigliserida utuh yang tersisa untuk diukur menjadi berkurang. Kondisi ini menyebabkan penurunan kadar trigliserida pada sampel yang mengalami proses pembekuan berulang (Wulandari dkk., 2022).

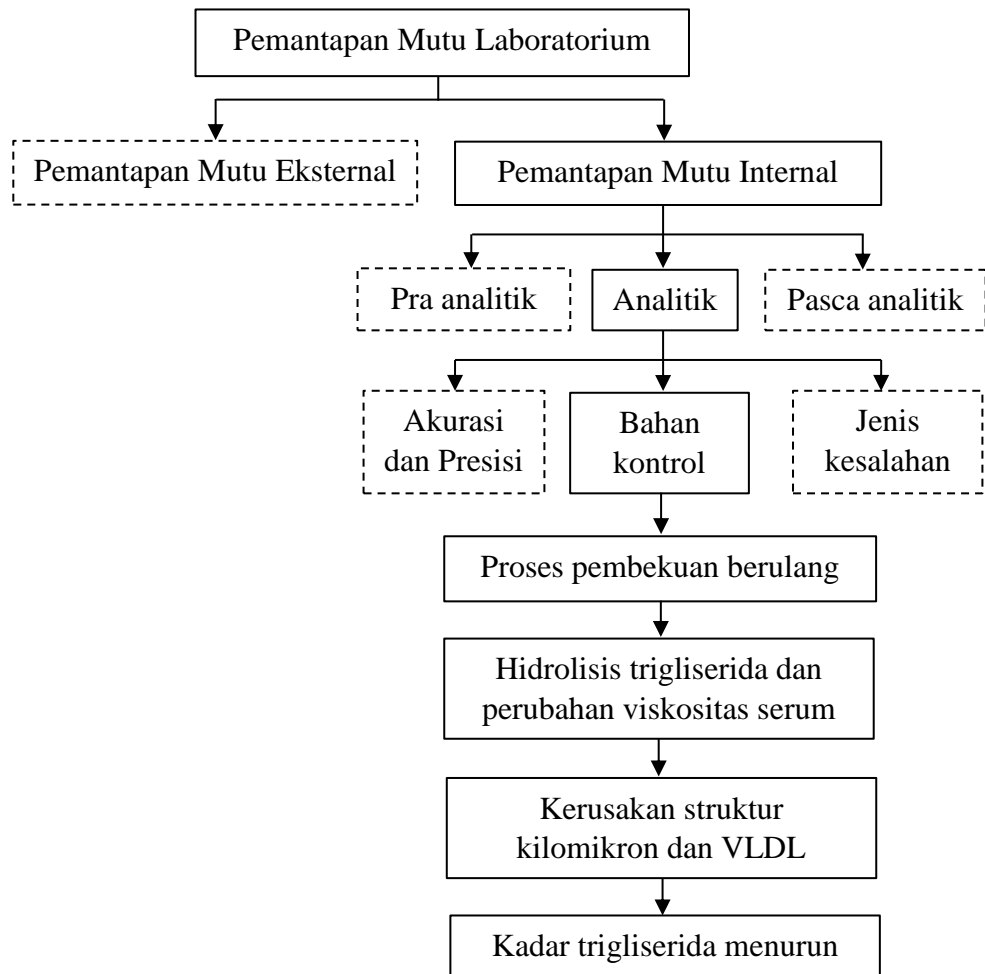
Serum kontrol komersial umumnya berasal dari pool serum manusia yang telah melalui proses pemurnian, stabilisasi dan liofilisasi. Liofilisasi bertujuan untuk meningkatkan stabilitas jangka panjang dengan menghilangkan kandungan air serta menurunkan atau menghilangkan aktivitas enzimatik, sehingga tidak lagi memiliki aktivitas biologis seperti serum segar (Rifai dkk., 2019). Setelah direkonstitusi dengan pelarut sesuai petunjuk pabrik, serum kontrol kembali berbentuk cair dan dapat mengalami perubahan stabilitas analitik akibat kondisi penyimpanan. Siklus *freeze-thaw* dapat menyebabkan perubahan fisik pada matriks serum, seperti pembentukan kristal es, perubahan homogenitas dan agregasi lipid. Kondisi ini dapat mempengaruhi kestabilan analit termasuk trigliserida, meskipun tidak terjadi degradasi biologis yang sebenarnya, sehingga menyebabkan trigliserida tidak terukur secara optimal dan nilai yang diperoleh tampak menurun (Abraham dkk., 2021).

## 6. Pemeriksaan Kadar Triglisierida

Pemeriksaan triglisierida pada umumnya menggunakan metode enzimatik GPO-PAP yang bergantung pada kestabilan substrat triglisierida dan kondisi serum. Triglisierida dihidrolisis menjadi gliserol dan asam lemak bebas dengan lipase membentuk kompleks warna yang dapat diukur kadarnya menggunakan spektrofotometer (Mukharomah dan Apriani, 2022). Prinsip reaksi metode GPO-PAP, sebagai berikut:



## B. Kerangka Teori



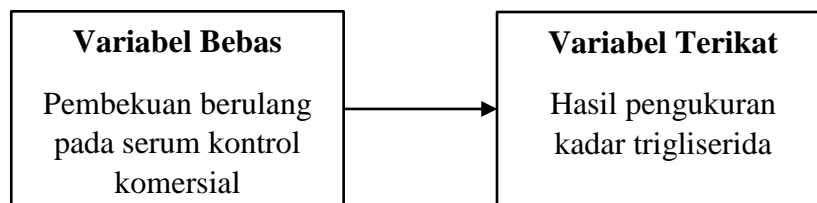
Gambar 1. Kerangka Teori

Keterangan Gambar 1:

Diteliti

Tidak diteliti

## C. Hubungan Antar Variabel



Gambar 2. Hubungan Antar Variabel

**D. Hipotesis penelitian**

Terjadi penurunan kadar trigliserida pada serum kontrol komersial setelah satu siklus, dua siklus dan tiga siklus pembekuan ulang dibandingkan dengan pemeriksaan segera.