

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Jaminan Mutu Laboratorium

Jaminan mutu laboratorium merupakan kumpulan tindakan yang direncanakan secara sistematis untuk menjamin bahwa semua proses layanan laboratorium berjalan secara konsisten, tepat, dan dapat diandalkan. Kegiatan ini meliputi seluruh fase pemeriksaan, mulai dari pra-analitik, analitik, hingga pasca-analitik. Tujuan pokok jaminan mutu laboratorium adalah memastikan hasil pemeriksaan yang dilakukan dapat dimanfaatkan dengan benar dalam diagnosis, pemantauan pengobatan, atau dalam penelitian ilmiah. Proses yang digunakan untuk meningkatkan kualitas suatu laboratorium dikenal sebagai penjaminan mutu secara menyeluruh, yang mana hal ini melibatkan berbagai kegiatan yang saling mendukung satu sama lain. Salah satu pendekatan efektif yang digunakan dalam meningkatkan standar layanan laboratorium adalah dengan mematuhi prosedur operasional yang telah ditetapkan. Kita tidak diperkenankan untuk menyalahi prosedur operasional yang sudah ditetapkan karena hal tersebut akan menurunkan kualitas sebuah mutu laboratorium.

Jaminan mutu atau biasa disebut sebagai *Quality Assurance* merupakan elemen dalam manajemen mutu. Jaminan mutu di laboratorium meliputi: Pemantapan Mutu Internal (PMI), Pemantapan

Mutu Eksternal (PME), Total Error (TE), Six-sigma, dan estimasi ketidakpastian verifikasi validasi audit, dan Pendidikan serta pelatihan. PMI membutuhkan bahan kontrol yang memiliki komponen yang sama atau mirip dengan serum tubuh manusia. Selain itu, bahan kontrol yang digunakan dalam PMI harus memiliki kestabilan (Permenkes RI, 2013).

Jaminan mutu ini mencakup aktivitas yang dijalankan secara sistematis dan terprogram dalam kerangka sistem manajemen mutu laboratorium. Tujuan diadakannya jaminan mutu ini tidak hanya sebagai kegiatan wajib laboratorium, namun jaminan mutu ini juga digunakan untuk menghasilkan data hasil uji yang memiliki standar kualitas tinggi. Data hasil uji dengan kualitas tinggi akan memberikan kepercayaan pasien terhadap sebuah laboratorium. Dengan kata lain, pasien akan memiliki rasa kepuasan tersendiri ketika melakukan pemeriksaan di sebuah laboratorium. Jaminan mutu merupakan suatu cara untuk meyakinkan pelanggan bahwa kualitas hasil uji laboratorium yang dihasilkan sudah memenuhi persyaratan (Afifah dkk., 2022).

2. Pemantapan Mutu Internal (PMI)

Pemantapan Mutu Internal (PMI) merupakan komponen fundamental dalam operasional laboratorium klinik yang pelaksanaannya harus bersifat rutin. Prosedur ini memegang peran kunci untuk mendeteksi dini setiap ketidakakuratan pada data hasil pemeriksaan. Tujuannya adalah agar laboratorium dapat secara berkelanjutan meningkatkan standar mutu serta menjamin keandalan

dari setiap proses pemeriksaan. Secara praktik, PMI berfungsi sebagai mekanisme pengawasan dan pengendalian berkala yang strategis. Pelaksanaan PMI secara repetitif bertujuan untuk mencegah dan meminimalisir kesalahan, sehingga hasil investigasi yang diperoleh laboratorium memiliki tingkat akurasi dan presisi yang tinggi. Ruang lingkup penerapan PMI merangkum keseluruhan alur kerja laboratorium, mulai dari tahap praanalitik, analitik, hingga tahap pascaanalitik (Khotimah dkk., 2024).

Seiring dengan semakin kompleksnya proses analitik di laboratorium, penerapan sistem jaminan mutu yang efektif menjadi suatu keharusan. Dalam konteks ini, PMI muncul sebagai elemen krusial dalam sistem tersebut. Fungsi utama PMI adalah memverifikasi bahwa hasil pemeriksaan yang dikeluarkan laboratorium konsisten sesuai dengan standar baku yang telah ditetapkan (Wahyuni, 2025). Dengan menekankan aspek keakuratan dan ketelitian, PMI berkontribusi langsung dalam pencegahan kesalahan diagnosis. Kesalahan diagnosis dapat termanifestasi dalam bentuk overdiagnosis, yaitu situasi dimana suatu kondisi yang tidak akan berkembang menjadi masalah kesehatan serius justru teridentifikasi, atau sebaliknya, berupa kegagalan dalam mendeteksi suatu risiko penyakit yang potensial. Pada akhirnya, ketidaktepatan hasil pemeriksaan berpotensi menimbulkan konsekuensi serius terhadap proses pengambilan keputusan klinis.

3. Bahan Kontrol

Penggunaan *pooled serum* harus memenuhi persyaratan sebagai berikut:

a. Pengertian Bahan Kontrol

Untuk mendapatkan mutu suatu laboratorium yang memiliki kualitas tinggi yaitu perlu dilakukan kontrol pada setiap pemeriksaan. Pelaksanaan kontrol pada setiap pemeriksaan memerlukan adanya bahan kontrol. Bahan kontrol adalah bahan yang digunakan untuk memantau ketepatan suatu pemeriksaan di laboratorium, atau untuk mengawasi kualitas hasil pemeriksaan sehari-hari (Permenkes RI No. 43 2013, 2013).

b. Persyaratan

Berdasarkan Peraturan Kementerian Kesehatan Nomor 43 Tahun 2013 dinyatakan bahwa bahan kontrol ini memerlukan persyaratan yang ketat sebelum digunakan sebagai bahan kontrol pada suatu pemeriksaan. Untuk dapat digunakan sebagai bahan kontrol suatu pemeriksaan, bahan tersebut harus memenuhi persyaratan sebagai berikut:

- 1) Komposisi bahan kontrol ini harus sama atau mirip dengan spesimen pemeriksaan.
- 2) Komponen yang terkandung di dalam bahan kontrol harus memiliki sifat yang stabil atau tidak diperbolehkan mengalami perubahan apapun selama dilakukan masa simpan.

- 3) Bahan kontrol harus memiliki sertifikasi analisis yang mana sertifikasi ini harus dikeluarkan oleh pabrik yang bersangkutan. Hal ini berlaku pada bahan kontrol jadi atau bahan kontrol komersial.

c. Jenis Bahan Kontrol

Bahan kontrol dapat dibagi menjadi berbagai macam jenis yang dapat digunakan dalam melakukan pemeriksaan. Jenis bahan kontrol ini dapat dibedakan berdasarkan sumber, bentuk, dan cara pembuatannya. Adapun jenis bahan kontrol sebagai berikut:

- 1) Sumber bahan kontrol

Ditinjau dari sumbernya, bahan kontrol dapat berasal dari manusia, binatang atau merupakan bahan kimia murni (tertelusur ke *Standard Reference Material/SRM*).

- 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) Cara Pembuatan

Bahan kontrol dapat dibuat sendiri atau dapat dibeli dalam bentuk sudah jadi. Ada beberapa macam cara pembuatan bahan kontrol yang dibuat sendiri seperti:

- a) Bahan kontrol yang dibuat dari serum disebut juga serum kumpulan (*pooled serum*). *Pooled serum* merupakan campuran dari bahan sisa serum pasien yang sehari-hari dikirim ke laboratorium.
- b) Bahan kontrol yang dibuat dari bahan kimia murni sering disebut sebagai larutan spikes.
- c) Bahan kontrol yang dibuat dari lisat, disebut juga hemolizat.
- d) Kuman kontrol yang dibuat dari strain murni kuman (Permenkes RI, 2013).

Sedangkan bahan kontrol yang sudah jadi ini biasanya dibuat oleh pabrikan atau sering disebut bahan kontrol komersial. Adapun macam bahan kontrol yang dibeli dalam bentuk sudah jadi (komersial) adalah:

- a) 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) (Permenkes RI, 2013). Kelebihan dari bahan kontrol jenis ini ialah lebih tahan lama, dapat digunakan untuk semua jenis tes, dan tidak perlu diproduksi secara mandiri.

Namun, kekurangannya meliputi variasi antar botol, kesalahan dalam proses rekonstitusi, serta fakta bahwa serum sering kali berasal dari hewan yang tidak identik dengan serum manusia. Karena tidak memiliki nilai rujukan yang standar, bahan ini tidak cocok untuk kontrol akurasi. Pemanfaatan bahan kontrol semacam ini lebih tepat untuk memantau ketelitian pemeriksaan atau mendeteksi perubahan akurasi. Uji ketelitian dilakukan setiap hari selama proses pemeriksaan.

b) 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 (Permenkes RI No. 43 Tahun 2013, 2013).

4. Natrium Azida

WHO menyebutkan bahwa stabilitas dari bahan kontrol dapat dipertahankan dengan beberapa cara, salah satunya dengan penambahan bahan kimia (Fatmariza, 2024). Bahan pengawet yang lain yang lazim digunakan juga adalah natrium azida dengan konsentrasi 0,1% (Riyani

dkk., 2023). Natrium azida (NaN_3) adalah senyawa anorganik berupa kristal padat berwarna putih yang sangat mudah larut dalam air dan memiliki tingkat toksisitas yang tinggi. Senyawa ini umum digunakan di laboratorium sebagai bahan pengawet untuk menghambat pertumbuhan mikroorganisme dalam reagen atau sampel biologis, serta sebagai agen antimikroba pada bahan kontrol laboratorium. Di bidang industri, natrium azida dikenal sebagai komponen utama dalam produksi airbag mobil, bahan propelan, dan katalis kimia tertentu.

Dari segi kimia, natrium azida dapat terdekomposisi menjadi gas nitrogen (N_2) saat dipanaskan, reaksi ini bersifat eksotermik dan mampu menghasilkan tekanan tinggi. Mengingat reaktivitas dan toksisitasnya yang ekstrem, penggunaan senyawa ini harus dilakukan dengan kehati-hatian, dalam kondisi ventilasi yang memadai, dan menggunakan peralatan pelindung diri. Dalam penelitian biokimia dan klinis, natrium azida sering ditambahkan dalam konsentrasi rendah (umumnya 0,02–0,1%) sebagai pengawet atau stabilisator pada serum campuran atau reagen uji untuk mencegah kontaminasi mikroba tanpa mempengaruhi hasil pengukuran kimia. Walaupun efektif sebagai pengawet, natrium azida berbahaya bagi sistem saraf dan kardiovaskular, sehingga penerapannya di laboratorium perlu mempertimbangkan aspek keselamatan kerja dan penanganan limbah berbahaya.

5. Proses Kering Beku

Kering beku adalah metode pengawetan dengan menghilangkan air dari bahan beku melalui proses sublimasi di bawah tekanan rendah (Nowak & Jakubczyk, 2020). Proses ini terdiri dari tiga tahap utama: pembekuan, pengeringan primer (sublimasi es), dan pengeringan sekunder (penghilangan air terikat) (Samyuktha *et al.*, 2025). Kering beku banyak digunakan untuk bahan biologis karena dapat mempertahankan stabilitas, struktur, dan aktivitas analit, serta memperpanjang umur simpan bahan kontrol (Prijavudhi *et al.*, 2020).

6. Homogenitas

Uji homogenitas dilakukan untuk menentukan apakah beberapa kelompok data atau variabel dalam suatu populasi memiliki kesamaan varians atau tidak. Uji homogenitas dapat dilakukan apabila kelompok data tersebut dalam distribusi normal (Usmadi, 2020). Uji homogenitas merupakan uji untuk melihat sama atau tidaknya variansi-variansi dua buah distribusi. Uji ini dimaksudkan untuk memberi keyakinan bahwa sekumpulan data yang dimanipulasi dalam serangkaian analisis memang berasal dari populasi yang tidak jauh berbeda keragamannya (Alawiah, 2020).

Faktor-faktor yang dapat memengaruhi hasil uji homogenitas sampel antara lain adalah :

- a. Teknik pengambilan sampel yang kurang tepat
- b. Ketidakstabilan sampel sehingga mudah rusak akibat perlakuan yang tidak sesuai.
- c. Proses pencampuran yang tidak merata.
- d. Kontaminasi selama proses pembuatan maupun penyimpanan.
- e. Kesalahan dalam teknik pemipetan.
- f. Fluktuasi suhu penyimpanan,
- g. Kinerja peralatan yang kurang optimal juga dapat menyebabkan hasil uji homogenitas menjadi tidak akurat.

Menurut ISO 13528:2015 sampel dapat dinyatakan cukup homogen ketika hasilnya $S_s \leq 0,3 \sigma$, dimana σ = standar deviasi untuk *asesmen profisiensi Test* (SDPT), σ dapat ditetapkan melalui CV Horwitz. Adapun CV Horwitz dapat dicari dengan menggunakan rumus sebagai berikut : $CV \text{ Horwitz} = 2 (1-0,5\log C)$, dimana C adalah konsentrasi yang diukur (ISO 13528, 2015).

7. Uji Stabilitas

Serum kontrol harus bersifat stabil yang berarti komponen dalam serum kontrol tidak terdapat perubahan pada komposisinya selama masa penyimpanan (Kemenkes, 2013). Stabilitas kadar pada pemeriksaan tidak hanya dipengaruhi oleh lama penyimpanan saja, akan tetapi terdapat beberapa faktor lain yang dapat mempengaruhi kadarnya. Faktor lain yang mempengaruhi stabilitas suatu bahan kontrol yaitu :

- a. Kebersihan alat yang digunakan.
- b. Pemipetan yang kurang tepat.
- c. Ketrampilan petugas yang kurang memadai dalam membagi sampel secara merata.
- d. Homogenitas yang kurang sempurna.
- e. Waktu dan suhu inkubasi yang digunakan kurang tepat.
- f. Kontaminasi sel darah yang mengalami hemolisis selama waktu penyimpanan.(Rahayu, 2022).

Menurut ISO 13528:2015 mengenai stabilitas suatu bahan kontrol dapat dilihat berdasarkan hasil perbandingannya. Suatu data dapat dikatakan stabil apabila memiliki atau termasuk ke dalam syarat berikut:

- a. Selisih antara rata-rata pertama (y_1) dan rata-rata kedua (y_2) tidak lebih dari 0,3 kali standar deviasi target (σ_{pt}) atau $X_r - Y_r \leq 0,3 \sigma$.
- b. Selisih tidak lebih dari 0,1 kali toleransi kesalahan (δE).

8. Standar Evaluasi Bahan Kontrol

Evaluasi keandalan suatu bahan kontrol memerlukan standar yang tepat agar kesimpulan yang dihasilkan valid. ISO (*Internasional Organization for Standardization*) 13528:2015 dan CLIA (*Clinical Laboratory Improvement Amandements*) adalah dua acuan yang sering digunakan, namun memiliki tujuan dan fokus yang berbeda secara mendasar.

ISO 13528:2015 adalah standar internasional yang secara spesifik dirancang untuk mengevaluasi bahan yang digunakan dalam *proficiency*

testing (uji banding antar laboratorium) atau sebagai bahan acuan (*reference material*) (ISO, 2015). Standar ini menetapkan metode statistik ketat untuk menguji dua karakteristik intrinsik bahan:

- a. Homogenitas: Keseragaman karakteristik analit antar bagian atau unit bahan.
- b. Stabilitas: Kemampuan bahan mempertahankan karakteristik analitnya dalam jangka waktu tertentu di bawah kondisi penyimpanan yang ditentukan.

Batas penerimaan dalam ISO 13528:2015 sangat ketat. Bahan dinyatakan homogen jika variasi antar unit (ss) tidak lebih dari 0,3 kali simpangan baku penilaian kecakapan (σ_{PT}). Bahan dinyatakan stabil jika selisih rata-rata pengujian awal dan akhir ($|X_r - Y_r|$) juga $\leq 0,3 \sigma_{PT}$. Batas $0,3 \sigma_{PT}$ ini dirancang untuk memastikan variasi dari bahan itu sendiri tidak signifikan terhadap ketidakpastian pengukuran total dalam suatu skema uji banding.

CLIA terutama adalah regulasi yang menetapkan batas kesalahan total yang diizinkan (*total allowable error/TEa*) untuk pemeriksaan pasien di laboratorium klinis (Westgard, 2016). Kriteria CLIA berfokus pada kinerja akhir sistem pengujian (meliputi alat, reagen, metode, operator, dan bahan kontrol) dalam menghasilkan hasil yang akurat terhadap sampel pasien. Batas CLIA umumnya lebih luas karena harus mengakomodasi semua sumber variasi dalam proses pengujian rutin.

Penelitian ini memilih ISO 13528:2015 sebagai standar evaluasi dengan alasan-alasan berikut:

a. Kesesuaian Tujuan

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan kelayakan dasar (*fitness for purpose*) *pooled serum* kering beku sebagai bahan kontrol, yaitu dengan mengevaluasi karakteristik intrinsiknya (homogenitas dan stabilitas). Tepat sesuai dengan ruang lingkup ISO 13528:2015. Penelitian ini bukan untuk menilai kinerja sistem analitik secara keseluruhan terhadap sampel pasien, yang merupakan domain CLIA.

b. Sensitivitas Penilaian

Penggunaan kriteria ISO yang sangat ketat memungkinkan penilaian yang lebih sensitif dan spesifik terhadap kualitas bahan. Jika *pooled serum* liofilisat mampu lulus uji homogenitas dan stabilitas dengan standar seketat ini, maka klaim keandalannya sebagai bahan kontrol alternatif menjadi sangat kuat dan ilmiah.

c. Pencegahan *False Acceptance*

Menggunakan batas CLIA yang lebih longgar berisiko menghasilkan kesimpulan *false acceptance* yaitu, bahan dinyatakan dapat diterima padahal sebenarnya memiliki tingkat tidak homogen atau tidak stabil yang dapat mengganggu pemantauan kualitas internal jangka panjang. Variasi antar vial atau penurunan nilai selama penyimpanan mungkin masih berada dalam batas TEa CLIA,

tetapi dapat menyulitkan pendeteksian pergeseran (*shift*) atau tren (*trend*) yang halus pada *control chart* (Westgard, 2016).

d. Dasar untuk Penerapan Selanjutnya

Hasil evaluasi dengan standar ketat ISO memberikan landasan yang kokoh. Jika bahan telah terbukti homogen dan stabil menurut ISO, maka ketika digunakan dalam PMI sehari-hari dengan aturan kontrol berbasis CLIA atau Westgard, performanya diharapkan akan lebih konsisten dan dapat diandalkan.

Penggunaan kriteria ISO yang ketat memungkinkan penilaian yang lebih sensitif dan spesifik terhadap homogenitas dan stabilitas bahan. Jika bahan lolos uji dengan standar ini, klaim keandalannya lebih kuat. Sebaliknya, penggunaan batas CLIA yang lebih longgar berisiko menghasilkan kesimpulan bahwa bahan dapat diterima, padahal mungkin memiliki tidak homogenan atau ketidakstabilan yang dapat mengganggu pemantauan kualitas internal jangka panjang (Westgard, 2016).

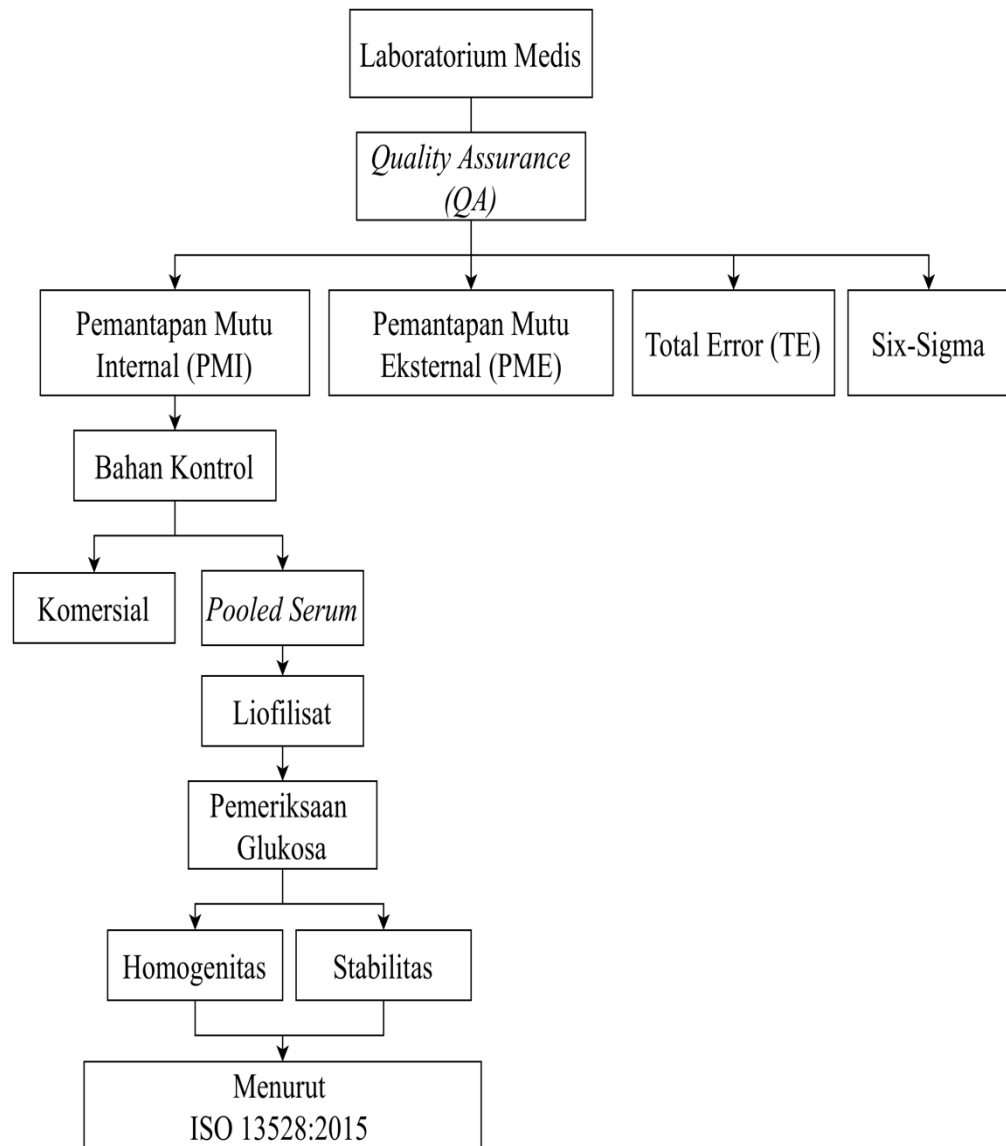
9. Parameter Glukosa

Glukosa adalah produk terbanyak metabolis karbohidrat. Sebagian besar karbohidrat diabsorpsi ke dalam darah dalam bentuk glukosa, sedangkan fruktosa dan galaktosa akan diubah menjadi glukosa di dalam hati (Murray *et al.*, 2019).

Glukosa berasal dari karbohidrat, karbohidrat diserap oleh duodenum (usus 12 jari) dan jejunum (usus kosong) dalam bentuk

monosakarida. Monosakarida yang berbentuk glukosa dan galaktosa masuk ke dalam aliran darah dengan cara transport aktif melalui mikrovili sedangkan fruktosa masuk ke dalam aliran darah dengan cara difusi. Hasil pencernaan sukrosa dan laktosa yang berupa fruktosa dan galaktosa akan diubah menjadi glukosa di sel-sel hati. Glukosa dibawa ke hati melalui pembuluh darah vena dan akan dialirkan ke seluruh tubuh (Muchtadi,2019) Sebagian glukosa akan disimpan di hati dan otot sebagai cadangan energi dalam bentuk glikogen. Glukosa yang tidak diperlukan akan diubah menjadi lemak dan disimpan di dalam jaringan lemak (adiposa). Bila tubuh memerlukan cadangan energi maka glukosa di dalam hati dan otot (glikogen) akan dipecah sebagai pengganti cadangan tenaga (Muchtadi,2019).

B. Kerangka Teori



Gambar 1. Kerangka Teori

C. Pertanyaan Penelitian

Bagaimanakah homogenitas dan stabilitas *pooled serum* yang diproses kering beku sehingga dapat digunakan untuk kontrol kualitas (*quality control*).