

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Pemantapan Mutu Internal**

Pemantapan mutu (*quality assurance*) laboratorium kesehatan adalah semua kegiatan yang ditujukan untuk menjamin ketelitian dan ketepatan hasil pemeriksaan laboratorium. Salah satu kegiatan tersebut adalah pemantapan mutu internal (Depkes, 2008).

Pemantapan mutu internal merupakan kegiatan pencegahan dan pengawasan yang dilakukan oleh setiap laboratorium secara terus-menerus untuk mencegah dan mendeteksi adanya suatu kesalahan sehingga diperoleh hasil pemeriksaan yang tepat dan teliti. Proses pengendalian mutu laboratorium dikenal ada tiga tahapan penting yaitu tahap pra-analitik, analitik dan pasca-analitik (Depkes, 2008).

Pemantapan mutu internal adalah pemantapan mutu yang dikerjakan oleh suatu laboratorium klinik dengan menggunakan serum kontrol atas usaha sendiri, dilakukan setiap hari, evaluasi hasil pemantapan mutu dilakukan oleh laboratorium itu sendiri (Sukorini dkk, 2010).

Tujuan kegiatan pemantapan mutu internal adalah :

- a. pemantapan dan penyempurnaan metode pemeriksaan dengan mempertimbangkan aspek analitik dan klinis.
- b. mempertinggi kesiagaan tenaga, sehingga pengeluaran hasil yang salah tidak terjadi dan perbaikan kesalahan dapat dilakukan segera.

- c. memastikan bahwa semua proses mulai dari persiapan pasien, pengambilan, pengiriman, penyimpanan dan pengolahan spesimen sampai dengan pencatatan dan pelaporan telah dilakukan dengan benar.
- d. mendeteksi kesalahan dan mengetahui sumbernya dan
- e. membantu perbaikan pelayanan penderita melalui peningkatan mutu pemeriksaan laboratorium (Depkes, 2008).

Manfaat pemantapan mutu internal laboratorium yaitu :

1. Mutu hasil pemeriksaan laboratorium meningkat (presisi dan akurasi baik).
2. Kepercayaan dokter terhadap hasil laboratorium meningkat. Biaya perawatan kesehatan menurun.
3. Pimpinan laboratorium lebih mudah melakukan pengawasan terhadap perubahan-perubahan yang terjadi pada proses pemeriksaan laboratorium.
4. Kepercayaan yang tinggi terhadap hasil laboratorium akan membawa pengaruh pada moral personil laboratorium. Mereka akan lebih percaya diri, yang pada gilirannya akan meningkatkan disiplin kerja (Pertiwi, 2010).

## **2.2 Tipe Kesalahan yang Mempengaruhi Hasil Laboratorium**

Secara umum, tipe kesalahan yang mempengaruhi hasil laboratorium dengan metode atau instrumen dapat diklasifikasikan secara luas menjadi tiga kategori utama :

### **2.2.1 Pra-analitik**

Merupakan kesalahan yang terjadi sebelum spesimen pasien diperiksa untuk analit oleh sebuah metode atau instrumen tertentu.

1. Ketatausahaan (*clerical*)

2. Persiapan pasien (*patient preparation*)
3. Pengumpulan Spesimen (*spesimen collection*)
4. Penanganan Sampel (*sampling handling*)

### **2.2.2 Analitik**

Merupakan kesalahan yang terjadi selama proses pengukuran dan disebabkan kesalahan acak atau kesalahan sistematis.

1. Reagen (*reagents*)
2. Peralatan (*instrumen*)
3. Kontrol dan bakuan (*control & standard*)
4. Metode analitik (*analytical method*)
5. Ahli teknologi (*technologist*)

### **2.2.3 Pasca-analitik**

Merupakan Kesalahan yang terjadi setelah pengambilan sampel, proses pengukuran, dan mencakup kesalahan seperti kesalahan penulisan.

1. Perhitungan (*calculation*)
2. Cara menilai (*method evaluation*)
3. Ketatausahaan (*clerical*)
4. Penanganan informasi (*information handling*)

(Kahar, 2005).

## **2.3 Bentuk-bentuk Kesalahan Analitik di Laboratorium**

### **2.3.1 Kesalahan Acak**

Pengukuran suatu zat dalam kondisi yang sama untuk beberapa kali dalam satu sampel tidak akan mendapatkan hasil yang sama. Hasil-hasil yang didapatkan pasti berdeviasi satu sama lain. Hasil deviasi tersebut tidak dapat dihilangkan,

namun dapat diminimalisasi dengan melaksanakan pemeriksaan yang teliti, penggunaan reagensia dan alat-alat yang berkualitas tinggi dan prosedur pemeriksaan yang benar (Donosaputro dan Suhendra, 1995). Kesalahan acak umumnya menunjukkan tingkat akurasi suatu metode atau alat. Kesalahan acak seringkali disebabkan karena instrumen yang tidak stabil, variasi temperatur, reagen dan kalibrasi, dll (Sukorini dkk, 2010).

### **2.3.2 Kesalahan Sistemik**

Kesalahan sistemik menunjukkan tingkat ketepatan (akurasi) suatu pemeriksaan. Biasanya disebabkan oleh spesifisitas reagen atau metode pemeriksaan rendah (mutu reagen), blanko sampel dan blanko reagen kurang tepat, mutu reagen kalibrasi kurang baik, alat bantu (pipet) yang kurang akurat (sukorini dkk, 2010).

## **2.4 Akurasi dan Presisi**

### **2.4.1 Akurasi**

Akurasi adalah kemampuan mengukur dengan tepat sesuai dengan nilai benar atau true value (Sukorini dkk, 2010). Secara kuantitatif akurasi diekspresikan dengan ukuran inakurasi. Inakurasi alat dapat diukur dengan melakukan pengukuran terhadap bahan kontrol yang telah diketahui kadarnya. Perbedaan antara hasil pengukuran dengan nilai target bahan kontrol merupakan indikator inakurasi pemeriksaan. Perbedaan ini disebut sebagai bias dan dinyatakan dalam satuan persen. Semakin kecil bias, semakin tinggi akurasi pemeriksaan (Kanagasabapathy & Kumari, 2000 dalam Sukorini dkk, 2010).

Akurasi (ketepatan) atau inakurasi (ketidaktepatan) dipakai untuk menilai adanya kesalahan acak, sistemik dan keduanya. Nilai akurasi menunjukkan

kedekatan hasil terhadap nilai sebenarnya yang telah ditentukan oleh metode standar. Akurasi dapat dinilai dari hasil pemeriksaan bahan kontrol dan dihitung sebagai nilai biasnya (d%) seperti rumus berikut (Depkes, 2008).

Rumus 1. Nilai bias / akurasi

$$d\% = (x - NA) : NA$$

Keterangan :

X = Hasil pemeriksaan bahan kontrol.

NA = Nilai aktual / sebenarnya dari bahan kontrol.

Nilai d% dapat positif atau negatif.

Nilai positif menunjukkan nilai yang lebih tinggi dari sebenarnya.

Nilai negatif menunjukkan nilai yang lebih rendah dari sebenarnya.

#### 2.4.2 Presisi

Presisi merupakan kemampuan untuk memberikan hasil yang sama pada setiap pengulangan pemeriksaan. Secara kuantitatif, presisi disajikan dalam bentuk impresisi yang diekspresikan dalam ukuran koefisien variasi. Presisi terkait dengan reproduibilitas suatu pemeriksaan.

Nilai presisi menunjukkan seberapa dekatnya suatu hasil pemeriksaan bila dilakukan berulang dengan sampel yang sama. Ketelitian terutama dipengaruhi kesalahan acak yang tidak dapat dihindari. Presisi biasanya dinyatakan dalam nilai koefisien variasi (KV%) yang dihitung dengan rumus berikut (Depkes, 2008).

$$\text{Rumus 2. Koefisien Variasi KV (\%)} = \frac{SD \times 100}{\bar{x}}$$

Keterangan :

KV = Koefisien Variasi

SD = Standar Deviasi (simpangan baku)

$\bar{x}$  = Rata-rata hasil pemeriksaan berulang

## **2.5 Kontrol Kualitas (*Quality Control*)**

Kontrol kualitas (*quality control*) adalah salah satu kegiatan pemantapan mutu internal. Kontrol kualitas merupakan suatu rangkaian dari pemeriksaan analitik yang ditujukan untuk menilai data analitik. Dengan melaksanakan kontrol kualitas kita akan mampu mendeteksi kesalahan analitik, terutama kesalahan-kesalahan yang dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan laboratorium. Kesalahan analitik di laboratorium terdiri atas dua jenis yaitu kesalahan acak (*random error*) dan kesalahan sistematis (*systematic error*). Kesalahan acak menunjukkan tingkat presisi, sementara kesalahan sistematis menunjukkan tingkat akurasi suatu metode atau alat (Sukorini dkk, 2010).

Kontrol kualitas biasanya dilakukan sehari – hari dengan memeriksa bahan kontrol yang telah diketahui rentang kadarnya dan membandingkan hasil pemeriksaan alat kita dengan rentang kadar bahan kontrol tersebut. Idealnya kita mengetahui nilai benar (*true value*) dari kadar bahan kontrol yang kita gunakan (Sukorini dkk, 2010).

## **2.6 Bahan Kontrol**

Bahan kontrol adalah bahan yang digunakan untuk memantau ketepatan suatu pemeriksaan di laboratorium untuk mengawasi kualitas hasil pemeriksaan sehari – hari (Depkes, 2008). Umumnya bahan kontrol berupa serum, urine, atau cairan tubuh lain (Donosaputro dan Suhendra, 1995).

Bahan kontrol dapat dibedakan berdasarkan :

1. Sumber bahan kontrol

Ditinjau dari sumbernya, bahan kontrol dapat berasal dari manusia, binatang atau merupakan bahan kimia murni (tertelusur ke Standart 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.

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). Kebaikan bahan kontrol jenis ini yaitu 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 untuk memantau ketelitian pemeriksaan atau untuk melihat adanya perubahan akurasi. Uji ketelitian dilakukan setiap hari 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 presisi (Depkes, 2008).

Untuk dapat digunakan sebagai bahan kontrol suatu pemeriksaan, bahan tersebut harus memenuhi persyaratan sebagai berikut :

- a. Memiliki komposisi sama atau mirip dengan spesimen. Misalnya untuk pemeriksaan urin digunakan bahan kontrol urin atau zat yang menyerupai urin.
- b. Komponen yang terkandung di dalam bahan kontrol harus stabil, artinya selama masa penyimpanan bahan ini tidak boleh mengalami perubahan.
- c. Hendaknya disertai dengan sertifikat analisis yang dikeluarkan oleh pabrik yang bersangkutan pada bahan kontrol jadi (Komersial).

## 2.7 Serum Kontrol

Dilihat dari bentuk fisiknya, serum kontrol dapat dibedakan dalam dua macam yaitu :

1. Serum Kontrol Cair

a. Pool Serum

Pool serum dibuat dari kumpulan serum-serum penderita yang tersisa, namun tidak hemolitik dan lipemik. Penggunaan pool serum sekarang

sudah kurang dianjurkan dengan alasan stabilitas dari beberapa komponennya kurang terjamin (misalnya aktivitas enzim, bilirubin dan lain-lain) dan bahaya infeksi yang sangat tinggi.

b. Serum Kontrol Cair Komersial

Serum kontrol cair komersial adalah serum kontrol siap pakai. Di dalamnya terkandung stabilisator dan zat-zat antibakteri yang pada umumnya dirahasiakan oleh pabrik. Serum kontrol cair komersial merupakan bahan kontrol yang cocok untuk analisa rutin dilaboratorium klinik. Namun penggunaannya terbatas karena hanya dapat digunakan untuk jumlah metode yang terbatas seperti elektrolit-elektrolit besi, tembaga, glukosa, urea, protein, dan lain-lain, serta tidak dapat dipakai untuk aktivitas enzim, hormon-hormon, faktor-faktor koagulasi (pembekuan darah) dan sebagainya.

2. Serum Kontrol Liofilisat

Liofilisat adalah cara pengeringan pada suhu yang sangat rendah (dibawah titik beku larutan) dan juga dengan tekanan yang sangat rendah. Sisa proses pengeringan dinamakan liofilisat. Sebagai bahan dasar serum kontrol liofilisat biasanya digunakan serum manusia.

Keuntungan dari serum kontrol liofilisat antara lain :

- a. Mirip dengan serum manusia
- b. Stabilitas komponen-komponennya cukup tinggi apabila disimpan pada kondisi penyimpanan yang dianjurkan

Dalam menggunakan serum kontrol liofilisat perlu diperhatikan beberapa hal, agar dapat dihindari kesalahan-kesalahan :

- a. Volume aquabidest harus tepat
- b. Waktu rekonstitusi harus sesuai dengan yang dianjurkan (Donosaputro dan Suhendra, 1995).

## **2.8 Bilirubin**

### **2.8.1 Fisiologi**

Bilirubin adalah produk penguraian hem yang sebagian besar (85-90%) terjadi dari penguraian hemoglobin dan sebagian kecil (10-15%) dari senyawa lain seperti mioglobin. Sel retikuloendotel menyerap kompleks haptoglobin dengan hemoglobin yang telah dibebaskan dari sel darah merah. Sel-sel ini kemudian mengeluarkan besi dari hem sebagai cadangan untuk sintesis berikutnya dan memutuskan cincin hem untuk menghasilkan tetrapirrol bilirubin, yang diekskresikan dalam bentuk yang tidak larut dalam air (Bilirubin tidak terkonjugasi/indirek). Karena ketidak larutan ini, bilirubin dalam plasma terikat ke albumin untuk diangkut dalam medium air. Sewaktu zat ini beredar dalam tubuh dan melewati lobulus hati, hepatosit melepas bilirubin dari albumin dan menyebabkannya larut air dengan mengikat bilirubin ke asam glukoronat (Bilirubin terkonjugasi/direk).

Dalam bentuk glukoronida terkonjugasi, bilirubin yang larut tersebut masuk ke sistem empedu untuk diekskresikan ke empedu. Saat masuk ke dalam usus, bilirubin diuraikan lebih lanjut oleh bakteri kolon menjadi urobilinogen, suatu zat tidak berwarna yang larut dalam air dan mudah teroksidasi menjadi senyawa urobilin yang berwarna. Urobilinogen dapat diubah menjadi sterkobilin dan diekskresikan melalui feses, tempat zat ini menimbulkan warna coklat tua. Sebagian urobilinogen direabsorpsi dari usus melalui jalur enterohepatik, dan

darah porta membawanya kembali ke hati. Urobilinogen daur ulang ini umumnya diekskresikan ke dalam empedu untuk kembali dialirkan ke usus, tetapi dibawa oleh sirkulasi sistemik ke ginjal, tempat zat ini diekskresikan sebagai senyawa larut air bersama urine (Sacher, 2004).

### **2.8.2 Metabolisme Bilirubin**

Pengolahan normal metabolik hemoglobin setelah pembebasannya dari eritrosit yang menua menyebabkan terbentuknya molekul kecil hem. Penguraian otot (mioglobin) juga menyebabkan pembentukan hem dalam jumlah yang lebih kecil. Hem pada gilirannya akan kehilangan atom besinya dan teroksidasi untuk membentuk pigmen kuning bilirubin, yang sangat tidak larut dalam air. Bilirubin berikatan dengan albumin sehingga zat ini dapat diangkut keseluruh tubuh. Dalam bentuk ini, spesies molekular disebut bilirubin tidak terkonjugasi. Sewaktu zat ini beredar melalui hati, hepatosit melakukan fungsi berikut :

1. Penyerapan bilirubin dari sirkulasi.
2. Konjugasi enzimatik sebagai bilirubin glukoronida.
3. Pengangkutan dan ekskresi bilirubin terkonjugasi ke dalam empedu untuk dikeluarkan dari tubuh.

Konjugasi intrasel asam glukoronat ke dua tempat dimolekul bilirubin menyebabkan bilirubin bermuatan negatif, sehingga bilirubin terkonjugasi ini larut dalam fase air. Apabila terjadi obstruksi atau kegagalan lain untuk mengekskresi bilirubin terkonjugasi ini, zat ini kan masuk kembali ke dan tertimbun di dalam sirkulasi. Hepatosit-hepatosit fungsional akan berusaha menyerap bilirubin terkonjugasi. Perubahan kimiawi lebih lanjut dapat terjadi apabila bilirubin terkonjugasi berada dalam sirkulasi pada kadar tinggi untuk

jangka waktu panjang. Pada keadaan ini, terjadi pembentukan spontan ikatan kovalen antara bilirubin terkonjugasi dan albumin. Zat kimia ini tidak akan diserap oleh hati dan memiliki waktu paruh yang lama dalam sirkulasi.

Setelah bilirubin masuk ke usus, bakteri kolon mengubah bilirubin menjadi urobilinogen, suatu istilah kolektif untuk beberapa senyawa tidak berwarna yang kemudian mengalami oksidasi menjadi pigmen coklat urobilin. Urobilin diekskresikan dalam feses, tetapi sebagian urobilinogen direabsorpsi melalui usus, dan melalui sirkulasi portal diserap oleh hati dan diekskresikan dalam empedu. Karena larut air, urobilinogen juga dapat keluar melalui urine apabila mencapai ginjal (Sacher, 2004).

### **2.8.3 Macam-Macam Bilirubin**

#### **2.8.3.1 Bilirubin Direk**

Sebagian besar bilirubin dalam darah normal terikat ke albumin, yaitu bentuk tidak larut yang dibebaskan dari sel retikuloendotel sebelum dibersihkan oleh hati. Di dalam plasma umumnya juga terdapat sejumlah kecil bilirubin terkonjugasi yang larut air yang masuk ke dalam darah karena kebocoran minor pada hepatosit dalam arah menjauhi pembentukan dan ekskresi empedu. Baik jumlah total maupun proporsi relatif fraksi bilirubin terkonjugasi dan tidak terkonjugasi sangat bermanfaat dalam diagnosis ikterus dan penyakit hati. Bilirubin pasca hepatic terkonjugasi bereaksi secara cepat pada berbagai uji yang sering digunakan karena kelarutan inheren zat ini sehingga disebut sebagai zat yang bereaksi langsung (Sacher, 2004).

### **2.8.3.2 Bilirubin Indirek**

Bilirubin indirek merupakan bilirubin bebas yang terikat dengan albumin, harus dicampur dengan alkohol atau zat pelarut lain sebelum dapat secara efisien bereaksi dalam pemeriksaan sehingga disebut sebagai zat yang bereaksi tidak langsung.

### **2.8.3.3 Bilirubin Total**

Merupakan jumlah dari kadar bilirubin direk dan bilirubin indirek.

## **2.9 Faktor yang Mempengaruhi Stabilitas Bilirubin**

### **2.9.1 Sinar**

Stabilitas bilirubin dalam serum pada suhu kamar tidak stabil dan mudah terjadi kerusakan terutama oleh sinar, baik sinar lampu ataupun sinar matahari. Cahaya/sinar akan menurunkan konsentrasi bilirubin serum. Bila dilakukan penyimpanan serum hendaknya disimpan ditempat gelap, dan tabung atau botol yang berisi serum di bungkus dengan kertas hitam atau aluminium foil untuk menjaga stabilitas serum dan disimpan dalam suhu yang rendah atau kulkas.

### **2.9.2 Suhu**

Suhu merupakan faktor luar yang selalu berhubungan langsung terhadap sampel, baik saat penyimpanan maupun saat pemeriksaan. Pemeriksaan kadar bilirubin serum sebaiknya dipriksa segera, tetapi dalam keadaan tertentu pemeriksaan kadar bilirubin serum bisa dilakukan penyimpanan. Lamanya sampel kontak dengan faktor-faktor di atas berpengaruh terhadap kadar bilirubin di dalam sampel sehingga perlu upaya mengurangi pengaruh tersebut serta mengoptimalkan kadar bilirubin serum agar dapat bereaksi dengan zat pereaksi secara optimal. Reagen bilirubin serum akan tetap stabil berada pada suhu 2-8°C

dalam keadaan tertutup, terhindar dari kontaminan dan sinar. Dalam hal ini dapat dimungkinkan bahwa penurunan kadar bilirubin dipengaruhi oleh kenaikan suhu dan pengaruh sinar yang berintensitas tinggi (Zairen, 2011).

### **2.10 Hipotesis**

Berdasarkan tinjauan pustaka di atas dapat diambil hipotesis sebagai berikut :

Ada pengaruh lama penyimpanan serum kontrol terhadap stabilitas *quality control* pada pemeriksaan bilirubin direk.