

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Pengertian Pemantapan Mutu

Sistem manajemen mutu di dalam ISO 15189 tertulis bahwa laboratorium harus menggunakan Pemantapan Mutu Internal (PMI) dan berpartisipasi dalam Pemantapan Mutu Eksetrnal (PME). Pemantapan Mutu Internal (PMI) dilakukan untuk mengetahui hasil laboratorium yang menyimpang supaya dapat diperbaiki. Kegunaan dari kegiatan PMI laboratorium antara lain mutu presisi dan akurasi hasil pemeriksaan akan meningkat. Pemantapan Mutu Eksetrnal (PME) dilakukan untuk menilai kualitas hasil yang dikeluarkan oleh suatu laboratorium dalam pemeriksaan tertentu (Badrick *et al.*, 2018; Tuntun *et al.*, 2018).

a. Pemantapan Mutu Internal (PMI)

Menurut Khan (2004) kegiatan Pemantapan Mutu Internal dilakukan oleh masing-masing laboratorium secara terus menerus sebagai pencegahan dan pengawasan agar tidak terjadi kesalahan atau penyimpangan terhadap hasil yang dikeluarkan. Ruang lingkup topik Pemantapan Mutu Internal meliputi tahap pra-analitik, tahap analitik, dan tahap pasca-analitik (Khatri & Shrestha, 2013).

b. Pemantapan Mutu Eksetrnal (PME)

Pemantapan Mutu Eksetrnal merupakan kegiatan yang diselenggarakan oleh pihak lain diluar laboratorium yang bersangkutan. Pihak ini berwenang dalam memantau ketepatan dan ketelitian. Tujuan dari proses pemantauan ketepatan dan ketelitian hasil pemeriksaan specimen tersebut untuk menilai keselarasan antar laboratorium dalam bidang pemeriksaan yang telah ditentukan. Kegiatan ini dilaksanakan secara berkala yaitu 2 kali dalam setahun (Trihono, 2011).

2. Cakupan Pemantapan Mutu Internal

Berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan RI No. 37 Tahun 2012 Tentang Penyelenggaraan Laboratorium Pusat Kesehatan Masyarakat tertulis bahwa aktivitas Pemantapan

Mutu Internal terdiri dari tahap pra-analitik, tahap analitik, dan tahap pasca-analitik (Depkes, 2008).

- a. Tahap Pra-analitik adalah tahapan yang dimulai dari persiapan pasien, pengambilan sampel, penerimaan sampel, penanganan sampel pengiriman sampel, dan penyimpanan sampel.
- b. Tahap Analitik adalah tahapan yang dimulai dari persiapan reagen, kalibrasi dan pemeliharaan peralatan laboratorium, uji ketepatan dan ketelitian menggunakan bahan kontrol, pemeriksaan spesimen sesuai dengan metode dan prosedur dari masing-masing parameter.
- c. Tahap Pasca-analitik adalah tahapan yang dimulai dari pencatatan hasil pemeriksaan, validasi hasil serta pemberian interpretasi hasil, dan pelaporan hasil.

3. *Quality Control*

- a. Pengertian

Menurut Knutsen (1997) *Quality Control* (QC) merupakan aktivitas dalam laboratorium yang dirancang untuk mendeteksi dan mengevaluasi adanya kesalahan (Mikhail & Watson, 2014). QC akan mendeteksi seberapa baik sistem pengukuran dari waktu ke waktu dalam berbagai kondisi. QC biasanya dilaksanakan sebelum melakukan pemeriksaan setiap parameter, setelah instrument dikalibrasi dan reagen diganti, kemudian setiap kali hasil pasien tampak tidak sesuai. Interpretasi QC melibatkan dalam bentuk grafik dan statistik. Data QC dapat digambarkan menggunakan grafik *Levey-Jennings* (Audu *et al.*, 2017).

- b. Akurasi dan Presisi

- 1.) Akurasi (Ketepatan)

Akurasi (ketepatan) atau inakurasi (ketidaktepatan) digunakan dalam menilai kesalahan acak atau sistematis maupun keduanya. Nilai akurasi menunjukkan kedekatan hasil terhadap nilai sebenarnya yang telah ditentukan oleh metode standar (Marita T. dkk, 2018 dalam Kusmiati *et al.*, 2022). Akurasi yang baik dapat dilihat dari rentang bias $\pm 10\%$. Akurasi dapat dinilai dari hasil pemeriksaan

bahan kontrol dan dihitung sebagai nilai biasnya (d%) dengan rumus (Depkes, 2008) :

$$d (\%) = \frac{\bar{X} - NA}{NA} \times 100$$

Keterangan :

d (%) = nilai bias

\bar{X} = Hasil pemeriksaan bahan control

NA = Nilai aktual/sebenarnya dari bahan control

Nilai d (%) dapat positif atau negatif

Nilai positif menunjukkan nilai yang lebih tinggi dari seharusnya.

Nilai negatif menunjukkan nilai yang lebih rendah dari seharusnya.

2.) Presisi (Ketelitian)

Presisi (ketelitian) menunjukkan seberapa dekat suatu hasil bila dilakukan berulang dengan sampel yang sama. Presisi (ketelitian) dari sistem atau metode dapat dikatakan baik ketika nilai KV (%) semakin kecil atau sebaliknya (Marita T. dkk, 2018 dalam Kusmiati *et al.*, 2022). Nilai Koefisien Variasi (%) dapat dihitung dengan rumus (Depkes, 2008) :

$$KV (\%) = \frac{SD \times 100}{\bar{X}}$$

Keterangan :

SD = Standar Deviasi (simpangan baku)

\bar{X} = rata-rata hasil pemeriksaan berulang

Tabel 1. Daftar batas minimum presisi (KV maksimum)

Parameter	KV Maksimum (%)
Bilirubin Total	7
Kolesterol	6
Kreatinin	6
Glukosa	5
Protein Total	3
Albumin	6
Ureum	8
Asam Urat	6
Trigliserida	7

(sumber : (Depkes, 2008)

3.) Total Error

Hasil perhitungan nilai TE (Total Error) dibandingkan dengan TEa (total error allowable)

yang telah ditetapkan oleh CLIA sebesar 20% untuk pemeriksaan bilirubin total.

Rumus :

$$TE (\%) = d(\%) + (2CV\%)$$

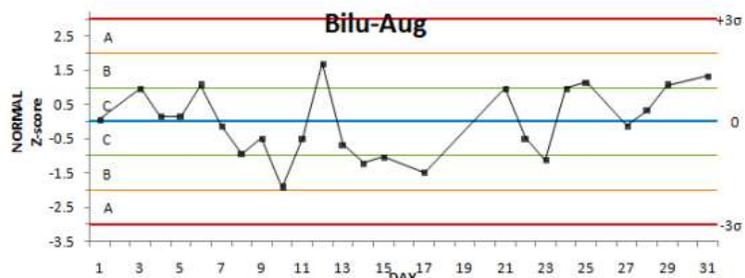
Keterangan :

$d(\%)$ = nilai bias

$CV(\%)$ = nilai koefisien variasi

c. Grafik *Levey-Jennings*

Grafik *Levey-Jennings* dapat diasumsikan sebagai sumbu x dan y. Sumbu x untuk waktu, sedangkan sumbu y untuk kontrol harian, *mean*, batas standar deviasi ($\pm 1SD$, $\pm 2SD$, dan $\pm 3SD$). Meskipun fungsinya adalah mencegah kesalahan pengukuran seminimal mungkin, grafik *Levey-Jennings* menyediakan cara sederhana untuk memantau perubahan nilai kontrol sehingga dapat mengurangi kesalahan sampai batas yang ditentukan (Yadav *et al.*, 2020).



Gambar 1. Monitoring *Quality Control Bilirubin* (Audu *et al.*, 2017)

Berikut adalah kelebihan dan kekurangan dari grafik *Levey-Jennings* (Tuntun *et al.*, 2018).

- 1.) Kelebihan : Adanya visual grafik yang sangat berguna untuk pengamatan QC, yaitu sebagai visualisasi distribusi nilai kontrol mengikuti distribusi normal atau distribusi Gaussian.
- 2.) Kekurangan : Memerlukan *wesgard multirule* dalam menginterpretasikan grafik kontrol.

d. *Westgard multirule*

- 1.) Kesalahan sistematis

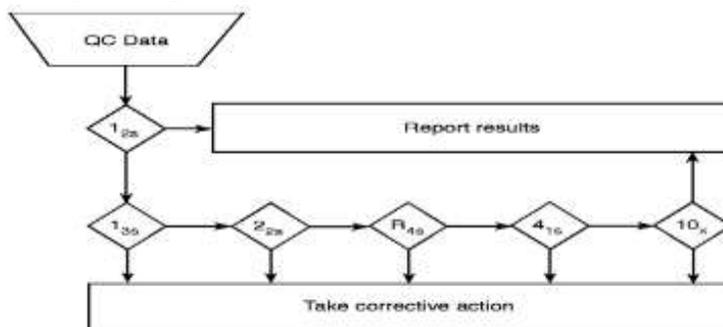
Kesalahan sistematis dapat diketahui dengan pasti faktor penyebabnya. Penyimpangan tersebut

dapat berasal dari pengukuran pipet, suhu medium pemeriksaan, pH lingkungan atau perubahan nilai standar. Penyimpangan hasil nilai bersifat target searah misalnya nilai keseluruhan tinggi atau nilai keseluruhan rendah.

2.) Kesalahan acak (*Random error*)

Kesalahan acak (*random error*) merupakan suatu pola kesalahan yang tidak tetap. Penyebab terjadinya kesalahan acak (*random error*) dikarenakan kepekaan suhu, ketidakstabilan arus/tegangan listrik, waktu inkubasi, proses pemeriksaan dan cara pipetkan yang menyebabkan presisi hasil pemeriksaan kurang baik. Sulit untuk menghindari kesalahan acak, hanya dapat ditekan sekecil mungkin. Kesalahan hanya bisa diterima jika dalam batas toleransi yang nilainya telah ditentukan.

Sistem Westgard bekerja seperti yang ditunjukkan pada gambar di bawah ini :



Gambar 2. Diagram Westgard multirule Quality Control (Westgard, 2003)

Pertama, periksa apakah ada nilai kontrol rendah atau tinggi yang melebihi batas kontrol 1_{2s} . Jika tidak ada yang melampaui batas, artinya pemeriksaan kontrol pada hari itu berjalan dengan baik, yang juga menunjukkan bahwa semua pemeriksaan pada hari tersebut hasilnya dapat dikeluarkan. Namun, jika salah satu kontrol melebihi batas 1_{2s} , perlu diperiksa apakah ada aturan kontrol lain yang dilanggar. Jika tidak ada aturan lain yang dilanggar, pemeriksaan hari itu tetap dianggap baik. Sebaliknya, jika ada aturan lain yang dilanggar, maka

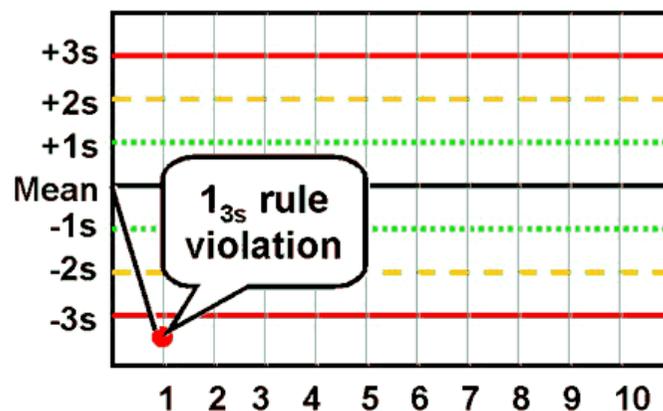
pemeriksaan hari itu terganggu dan perlu dilakukan tindakan korektif.

- a.) Aturan 1_{2s} = mengacu pada aturan kontrol ketika batas kontrol ditetapkan sebagai $mean \pm 2s$. Batas 1_{2s} selalu dianggap batas peringatan.



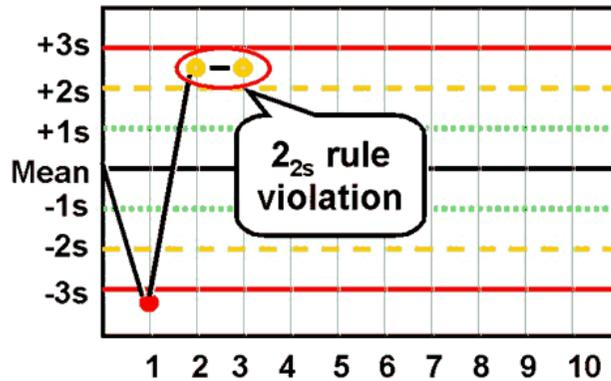
Gambar 3. Grafik Westgard multirule 1_{2s} (Westgard, 2016)

- b.) Aturan 1_{3s} = mengacu pada aturan kontrol yang digunakan dengan grafik *Levey-Jennings* ketika batas kontrol ditetapkan sebagai $mean \pm 3s$. Kontrol/run ditolak ketika satu kontrol pengukuran melebihi batas kontrol.



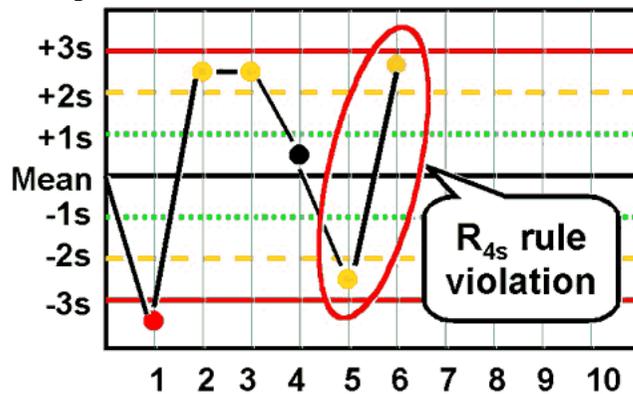
Gambar 4. Grafik Westgard multirule 1_{3s} (Westgard, 2016)

- c.) Aturan 2_{2s} = mengacu pada aturan dimana kontrol ditolak ketika dua pengukuran kontrol berturut-turut melebihi batas $\pm 2s$.



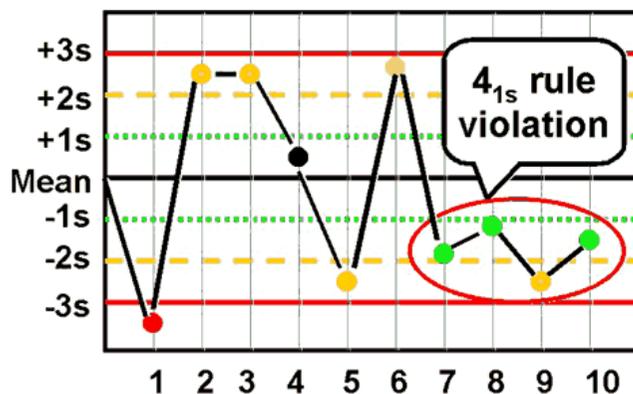
Gambar 5. Grafik Westgard multirule 2_{2s} (Westgard, 2016)

- d.) Aturan R_{4s} = mengacu pada aturan dimana control ditolak ketika dua pengukuran control dalam kelompok melebihi batas $\pm 2s$.



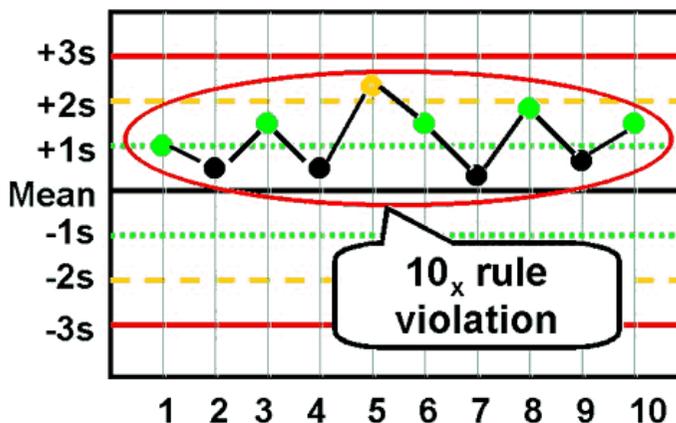
Gambar 6. Grafik Westgard multirule R_{4s} (Westgard, 2016)

- e.) Aturan 4_{1s} = adalah aturan control ditolak ketika empat pengukuran berturut-turut melebihi $\pm 1s$.



Gambar 7. Grafik Westgard multirule 4_{1s} (Westgard, 2019)

f.) Aturan $10x$ = merupakan aturan dimana kontrol ditolak ketika 10 pengukuran berturut-turut berada pada sisi yang sama terhadap *mean*.



Gambar 8. Grafik Westgard multirule $10x$ (Westgard, 2019)

4. Bilirubin

a. Pengertian

Menurut Jacobsen dan Brodersen (1983) bilirubin adalah pigmen *tetrapyrrole* yang ditemukan dalam plasma untuk terikat dengan albumin secara reversible dan kompleks sebagai produk akhir dari katabolisme heme. Mekanisme transport bilirubin di hati memiliki karakteristik tergantung pada molekul bilirubin (terkonjugasi atau tidak). Bilirubin tidak larut dalam air (*indirect*) namun larut dalam albumin (Cvorovic & Passamonti, 2017; Erlinger *et al.*, 2014). Bilirubin dapat bersifat neurotoksin dan sitotoksik terhadap sel, sehingga kadar bilirubin dalam serum biasanya digunakan sebagai penanda berbagai penyakit liver (Fujiwara *et al.*, 2017).

Bilirubin adalah produk akhir dari katabolisme hemoglobin dan muncul pemecahan hemoglobin oleh eritrosit dalam sistem endotel. Bilirubin kurang larut dalam air dan saat bersirkulasi dalam darah sebagian besar terikat pada albumin serum. Jumlah kecil bilirubin tak terikat dan tak terkonjugasi berada dalam keseimbangan dengan bilirubin tak terkonjugasi terikat dalam sirkulasi. Bilirubin yang bersirkulasi bersifat neurotoksin dan terkait dengan *encephalopathy* bilirubin akut, yang dapat berkembang menjadi *encephalopathy*

bilirubin kronis yang lebih permanen, juga dikenal sebagai *kernicterus* (Memon *et al.*, 2016). Bilirubin umumnya dipandang sebagai produk limbah yang berpotensi neurotoksin pada tingkat tinggi (Yan *et al.*, 2019).

Laboratorium melakukan pemeriksaan bilirubin untuk mengetahui adanya gangguan fungsi hati dan saluran empedu. Faktor yang mempengaruhi pemeriksaan bilirubin diantaranya yaitu cahaya dan *human error*. Hal ini akan berkaitan dengan kestabilan kadar sampel yang akan diperiksa. Hasil pengukuran yang akurat didapat dari penanganan sampel yang baik. Oleh karena itu diperlukan penanganan sampel yang baik karena jika sampel tidak segera diperiksa akan menyebabkan sampel menjadi tidak stabil (Fadhilah, 2019).

b. Jenis-jenis bilirubin

1.) Bilirubin *indirect* merupakan bilirubin yang belum mengalami konjugasi oleh hati dengan asam glukoronat. Bilirubin tak terkonjugasi (*binded albumin*) yaitu bilirubin tak terkonjugasi dan membentuk sebagian besar bilirubin tak terkonjugasi dalam serum. Bilirubin tak terkonjugasi (*free bilirubin*), yaitu bilirubin tak terkonjugasi yang tidak terikat oleh albumin. Bilirubin inilah yang sangat berbahaya dan menyebabkan neurotoksisitas. Semakin tinggi kadar *free bilirubin*, maka semakin beresiko mengalami neurotoksisitas bilirubin. Adanya faktor-faktor yang mempengaruhi ikatan bilirubin dan albumin seperti hipoalbuminemia, hemolisis, bayi *premature*, hipoksia, asidosis, sepsis, serta penggunaan obat-obatan tertentu (*ceftriaxone*) yang meningkatkan kadar *free bilirubin* sehingga berdampak pada peningkatan risiko neurotoksisitas (Depkes, 2019).

2.) Bilirubin *direct* yang telah mengalami konjugasi dengan asam glukoronat didalam hati. Bilirubin terkonjugasi (terutama monoglukoronida dan

diglukoronida) yaitu bilirubin yang siap diekskresikan melalui ginjal atau *biliary* sistem.

3.) Bilirubin total merupakan jumlah bilirubin *direct* dan *indirect* (Pasaribu, 2020).

c. Nilai normal bilirubin

Tabel 2. Kadar normal bilirubin total

Usia	Nilai Normal		
	mg/dL	$\mu\text{mol/L}$	
Neonatal	24 jam	< 8,8	< 150
	2 hari	1,3 – 11,3	22 – 193
	3 hari	0,7 – 12,7	12 – 217
	4 – 6 hari	0,1 – 12,6	1,7 – 216
Anak – anak	> 1 bulan	0,2 – 1,0	3,4 – 17
Dewasa		0,1 – 1,2	1,7 – 21

(Sumber : Proline, 2021)

Tabel 3. Kadar normal bilirubin *direct*

Usia	Nilai Normal	
	mg/dL	$\mu\text{mol/L}$
Dewasa dan anak – anak	$\leq 0,2$	$\leq 3,4$

(Sumber : (Proline, 2021)

d. Metode pemeriksaan bilirubin

1.) Diazo

Reaksi bilirubin dengan diazotized asam sulfanilat dikenal sebagai reaksi diazo. Reaksi ini untuk pengukuran kuantitatif bilirubin dalam. Bilirubin terkonjugasi bereaksi langsung dengan reagen diazo karena kelarutannya yang lebih besar dalam serum dan afinitas yang lebih kecil terhadap albumin, oleh karena itu disebut bilirubin *direct*. Sedangkan bilirubin tak terkonjugasi membutuhkan akselerator untuk pelarutnya sehingga disebut bilirubin *indirect*. Tidak semua jenis bilirubin dapat diukur secara kuantitatif, selain itu, metode diazo sensitive terhadap pH yang membuat metode ini kurang dapat diandalkan.

Absorbansi azodipirrol diukur pada 540 nm untuk menentukan total bilirubin. Campuran dari kafein dan benzoate dalam asetat digunakan sebagai akselerator dalam reaksi diazo untuk penentuan kadar bilirubin total. Metode ini *direct*omendasikan oleh *National Committee for Clinical Laboratory Standars*

sebagai pilihan untuk estimasi bilirubin total (Ngashangva *et al.*, 2019).

2.) *Colorimetric Test – Dichloroaniline (DCA)*

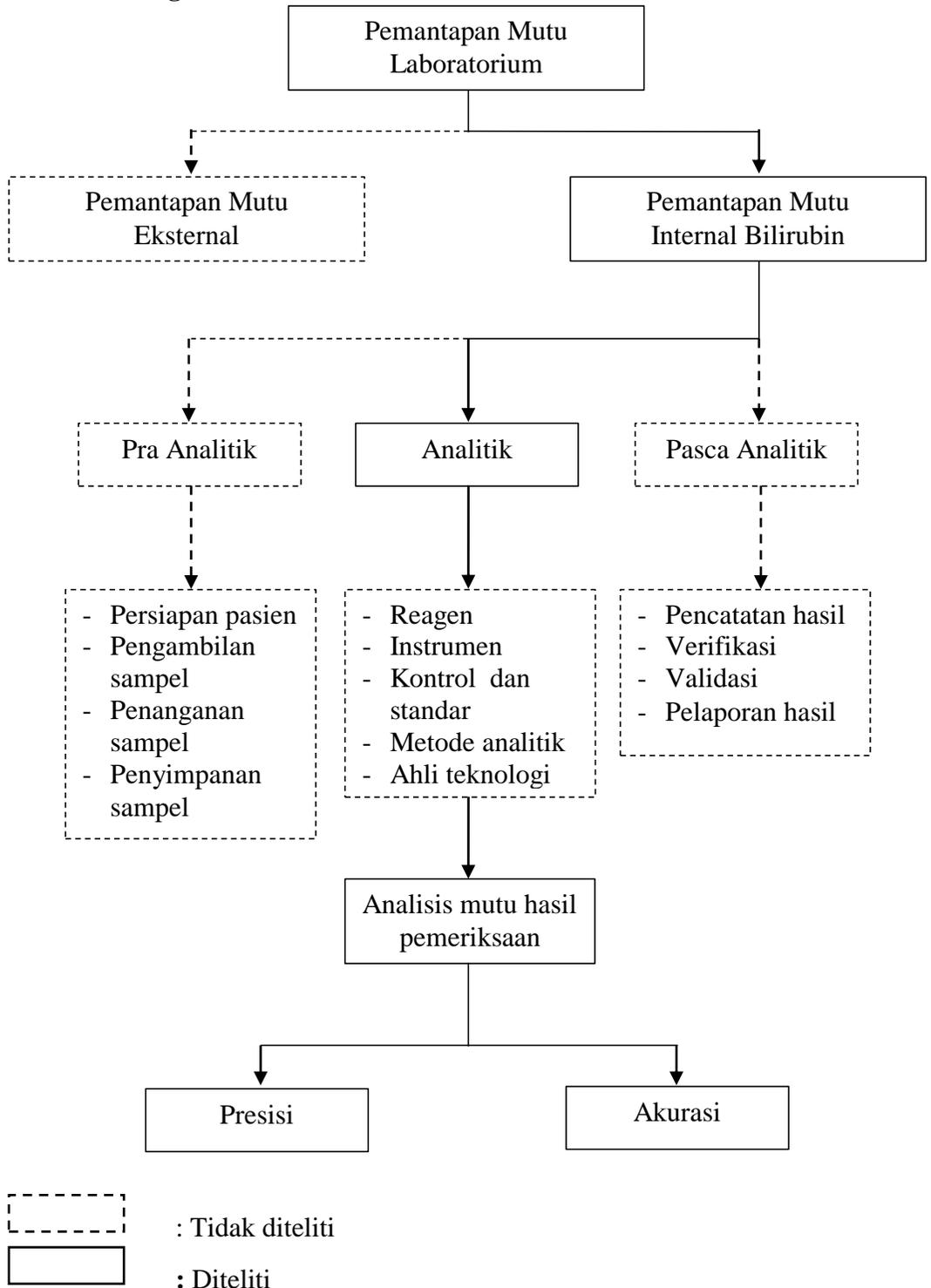
Prinsip pemeriksaan bilirubin dengan metode DCA yaitu total bilirubin direaksikan dengan dichloroanilin terdiazotisasi membentuk senyawa azo yang berwarna merah dalam larutan asam, campuran khusus (detergen enables) sangat sesuai untuk menentukan bilirubin total (Seswoyo, 2016).

B. Landasan Teori

Pemeriksaan kontrol serum dilakukan sebelum pemeriksaan bilirubin pada penelitian Sugiarti & Fusvita tahun 2019 tentang perbandingan kadar bilirubin total serum segera diperiksa dan ditunda tanpa pengenceran. Hasil pemeriksaan kontrol serum tersebut pada grafik *Levey-Jennings* yaitu seluruh pemeriksaan kontrol masuk dalam rentang ± 1 SD yang menunjukkan bahwa reagen, alat, cara kerja maupun metode sudah terkondisikan dengan baik dan hasil pemeriksaan dapat dipercaya. Setelah dilakukan *Quality Control* kemudian dilanjutkan dengan pemeriksaan kadar bilirubin.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Audu *et al.*, tahun 2017 yang membahas tentang evaluasi dan monitoring *Quality Control* bilirubin, alkaline fosfat dan *assessment* laboratorium pada dua Rumah Sakit di Nigeria, hasil penelitian dengan mencatat tanda-tanda peringatan dan pelanggaran untuk digunakan dalam mengidentifikasi kesalahan sistematis atau bias analitik yang tidak signifikan atau relevan secara klinis. Impresi dan bias dari kedua laboratorium yang mengindikasikan tindakan korektif yang harus diambil dalam impresi pengukuran.

C. Kerangka Pikir Penelitian



Gambar 9. Kerangka pikir penelitian