

Mengenal CPOB Untuk Produk Darah

Armaidi Darmawan¹ R. Irawan¹,

¹Bagian Ilmu Kedokteran Kerja Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Jambi

Email: armaididarmawan@yahoo.com

ABSTRAK

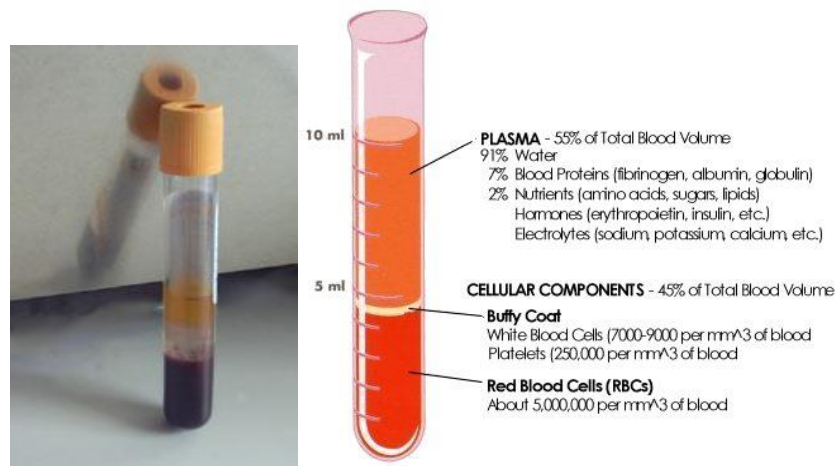
Produk darah atau *blood products* merupakan salah satu sediaan farmasi yang sangat dibutuhkan bagi manusia, terutama bagi mereka yang sedang menjalani terapi dengan menggunakan *blood products*. Pengolahan darah atau plasma menjadi sediaan obat merupakan proses yang sangat spesifik dan “unik”, begitu pula metode uji yang digunakan. Perihal mutu, keamanan, efikasi produk darah mutlak harus terpenuhi, dan karena harus tersedia suatu sistem panduan yang komprehensif antara Jaminan Mutu (*Quality Assurance-QA*) dan Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB atau *Good Manufacturer Product-GMP*) yang didisain sedemikian rupa sehingga memenuhi persyaratan WHO. Mutu dan keamanan produk darah merupakan hal yang sangat penting, harus terjamin sebelum digunakan manusia. Indonesia berpeluang dan berpotensi sebagai penghasil *blood product*, salah satunya sumber plasma darah sehingga mengurangi ketergantungan akan impor *blood product* yang relatif mahal.

Kata kunci : Produk darah, CPOB

PENDAHULUAN

Darah merupakan suatu jaringan tubuh yang terdapat di dalam pembuluh darah. Warna merah darah tidaklah menetap, tergantung pada kadar O₂ (oksigen) dan CO₂ (karbondioksida) yang dikandungnya. Semakin tua berarti relatif lebih banyak kandungan CO₂ nya, dan sebaliknya. Darah terbagi atas dua bagian, yaitu cairan dan seluler. Bagian cairan dikenal sebagai plasma darah yang merupakan penyusun 55% dari total volume darah dan sisanya terdiri dari komponen seluler atau berbentuk elemen. Pada darah yang disentrifugasi, akan terpisah menjadi 3 (tiga) bagian, yaitu lapisan bawah berwarna merah karena

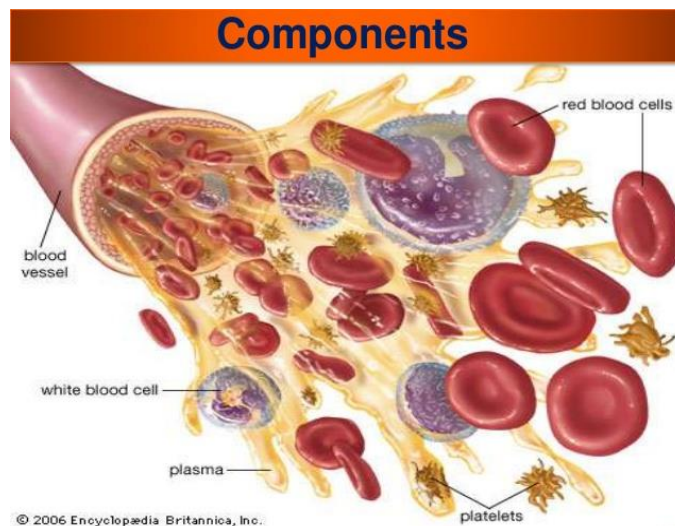
mengandung sel darah merah (eritrosit) (45%), lapisan tengah berupa *band* putih (*buffy coat*) yang terdiri dari sel darah putih (leukosit) dan trombosit (< 1%), dan lapisan atas berupa cairan berwarna kekuningan yang mengandung plasma darah (55%). Plasma darah mengandung berbagai komponen, yaitu : 91% air, 7% protein darah (fibrinogen, albumin, globulin) dan 2% yang meliputi nutrisi (asam amino, lemak dan gula), hormon (insulin, eritropoietin, dsb.), dan cairan elektrolit (Ca, K, Na, dsb.), dan terkandung komponen seluler sebanyak 45%. Terkait dengan kandungannya, saat ini telah banyak diproduksi berbagai sediaan obat atau produk yang berasal dari komponen darah.



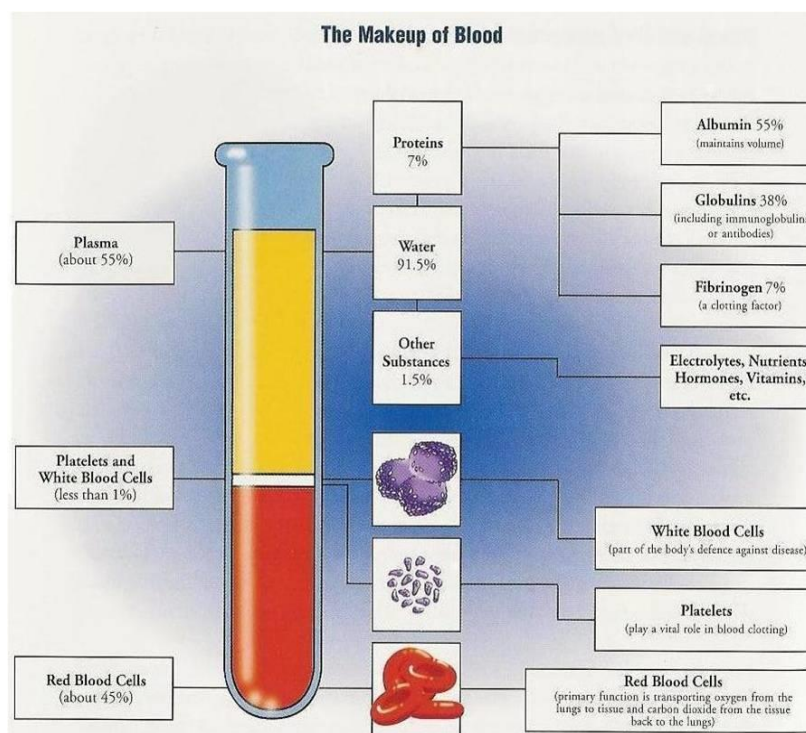
Gambar 1. Darah setelah di sentrifugasi dan komponen penyusun darah

Pengolahan darah atau plasma menjadi sediaan obat atau produk yang terkait merupakan proses yang sangat spesifik dan unik. Metode uji yang digunakan juga unik. Untuk mencapai tujuan tercapainya mutu, keamanan dan efikasinya, harus tersedia sistem

panduan yang komprehensif antara Jaminan Mutu (*Quality Assurance-QA*) dan Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB atau *Good Manufacturer Product-GMP*) yang telah didisain sedemikian rupa sehingga dapat memenuhi persyaratan yang dianjurkan.



Gambar 2a. Komponen penyusun darah



Gambar 2b. Komponen penyusun darah

Mutu dan keamanan plasma atau produk darah merupakan hal yang sangat penting, harus terjamin sebelum digunakan pada manusia.

Terkait dengan produk darah, World Health Organization (WHO) telah mengeluarkan Resolusi World Health Assembly (WHA) 63.12 dengan fokus :*"availability, quality and safety of blood products"* dengan telah menyelenggarakan pelatihan tentang upaya peningkatan keamanan produk darah di negara berkembang yang bertujuan untuk menjamin tersedianya produk darah yang aman, bermutu dan berefikasi. Selain itu, WHO telah melakukan koordinasi dengan badan-badan otoritas pengawas obat dari negara produsen produk darah yang terdapat di negara-negara maju, dimana faktor keamanan produk darah telah

menjadi bagian dari kebijakan nasional di negara-negara tersebut.

Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB)

Prosesmanufaktur

untuk produk biologis berbeda dengan proses manufaktur obat karena adanya keterbatasan kemampuan dalam mengidentifikasi secara klinis atas komponen aktif yang dikandungnya yang umumnya bersifat kompleks. Adanya perubahan dalam proses manufaktur berakibat terjadinya perubahan dalam produk biologis itu sendiri dan terkadang memerlukan studi klinis tambahan untuk menunjukkan keselamatan, identitas, kemurnian dan potensi dari produk biologis tersebut. Adanya perbedaan yang signifikan dalam proses produksi bagaimana suatu produk dibuat, maka proses dalam produksinya mutlak harus dipantau mulai

dari awal hingga menjadi produk akhir sesuai yang diharapkan. Dalam pembuatan sediaan obat yang berasal dari produk-produk darah wajib mematuhi CPOB untuk produk darah.

CPOB merupakan bagian dari Jaminan Mutu yang bertanggung jawab dalam memastikan bahwa suatu produk mampu diproduksi secara konsisten sesuai standar mutu yang telah diperyaratkan. Tujuan utama CPOB adalah untuk meminimalisasi risiko yang kemungkinan

timbul di kemudian hari. Karenanya, setiap produsen harus mempunyai program mutu dan proses manufakturnya sendiri-sendiri, namun demikian tidak melepaskan kemungkinan meski memiliki teknik atau metode yang berbeda masih mampu memenuhi persyaratan CPOB. Pentingnya CPOB untuk produk darah juga telah dibahas melalui *International Conferences of Drug Regulatory Authorities (ICDRA)* yang telah diselenggarakan di Berlin (1999), Hong Kong (2002) dan Madrid (2004)..



Pada hasil penelitian menunjukkan, di seluruh dunia volume plasma yang terbuang bisa mencapai 9,3 juta liter per tahun (sekitar 40% dari total plasma yang diperoleh), dengan nilai pasar mencapai kisaran USD 650 –USD 1,020 juta.

Plasma darah juga dapat diolah menjadi berbagai produk darah, dimana apabila 9,3 juta liter plasma diolah secara optimal, akan diperoleh nilai keuntungan yang bisa mencapai US\$ 2,5 miliar.

Gambar 3. Pelaksanaan donor darah

Bagaimana Indonesia ?

Terkait dengan sistem regulasi darah, Indonesia telah dipilih WHO sebagai salah satu negara *pilot project* untuk pelaksanaan program *blood safety* (keamanan darah), hal ini merupakan suatu tantangan tersendiri untuk mengembangkan sistem pengawasan pelayanan darah secara optimal.

Adapun dasar pemilihan tersebut antara lain :

- a. Komitmen pemerintah Indonesia yang kuat dalam menetapkan sistem regulasi darah dan produk darah, meningkatkan

konsolidasi pelayanan darah dan pengolahan plasma yang terbuang.

- b. Komitmen Badan POM untuk menegakan peraturan CPOB di sarana pembuatan produk darah atau plasma yang telah didukung WHO melalui pelatihan personel yang terkait penilaian, inspeksi, dan pengawasan mutu produk darah, seperti : *Seminar on Blood and Regulation Control* (Agustus, 2013), *Workshop on Blood Testing and Risk Assessment as Part of GMP in Blood Establishment* (Juni, 2014), dan *Workshop on Enforcement and*

Implementation of Good Manufacturing Practices for Blood Establishments (Juni, 2014).

- c. Ketersediaan dan kesiapan Palang Merah Indonesia (PMI) untuk melaksanakan semua kegiatan yang diperlukan dalam menghasilkan produk-produk darah

yang aman (*safety*) dan berkualitas (*qualified*). Perlu diketahui, PMI akan membangun pabrik fraksinasi/pengolahan plasma darah sebagaimana yang pernah dikemukakan Jusuf Kalla, Ketua Umum PMI (Agustus 2013).



Gambar 4. Workshop Blood Products di Badan POM
Dr. Ana Padilla (kiri) dan Dr. Micha Nebling (kanan) *expert on the blood products* dari WHO.

Badan POM RI telah menerbitkan buku CPOB Produk Darah, yaitu : *Good Manufacturing Practices Guidelines for Human Blood and Blood Products* (2005) dan Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik (*Guideline on Good Manufacturing Practice*) (2012). Sementara, *PIC/S GMP Guide for Blood Establishments* (July, 2004) merupakan salah satu buku panduan CPOB untuk produk darah yang disusun oleh tim *Pharmaceutical Inspection Convention/Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme* (PIC/S). Perlu diketahui, Badan POM secara resmi telah menjadi anggota PIC/S ke 41 sejak 1 Juli 2012.

Mengapa CPOB Penting untuk Produk Darah?

Beberapa alasan tentang perlunya penjaminan produk darah, antara lain :

- Penerapan CPOB harus diterapkan sejak awal pengumpulan plasma hingga dihasilkan produk plasma yang berkualitas atau bermutu (Q), aman (S) dan mempunyai efikasi (E).
- CPOB menjamin dokumentasi yang memadai dan mudah telusur pada setiap prosesnya.
- CPOB menjamin pelulusan produk darah yang memenuhi syarat mutu dan keamanan.
- Penerapan CPOB *in blood establishments* dapat membantu dalam meningkatkan dan menjamin mutu plasma serta keamanannya.
- Penerapan CPOB *in blood establishments* akan dapat meningkatkan ketersediaan plasma dan menjadi salah satu kunci keberhasilan program fraksinasi plasma.

CPOB merupakan suatu sistem yang menjamin bahwa suatu produk secara konsisten telah diproduksi dan diawasi sesuai dengan standar mutu dan tujuan penggunaannya seperti yang dipersyaratkan dalam spesifikasi produk. Kepatuhan terhadap CPOB pada semua tingkat proses produksi merupakan prasyarat mutlak.

Turunan plasma turunan (*derivatives plasma*)

Turunan plasma merupakan suatu konsentrasi protein plasma spesifik yang diperoleh dari suatu "pool" (tempat pengumpulan donor) plasma. Turunan plasma ini diperoleh melalui proses *plasma fractionation*. Sementara pada

turunan plasma yang diperoleh melalui proses pemanasan/atau dengan penambahan suatu emulsi pelarut biasanya bermaksud untuk

membunuh virus penyebab HIV, HepB, dan Hep C. Terdapat banyak turunan plasma yang bermanfaat bagi kesehatan, yaitu: konsentrasi faktor VIII, konsentrasi faktor IX, kompleks koagulasi Anti-Inhibitor (AICC), albumin, immunoglobulin (termasuk Rh immunoglobulin), konsentrasi anti-thrombin III dan konsentrasi alpha-1-proteinase inhibitor

Manfaat plasma

Matriks di bawah ini, merupakan manfaat lain dari beberapa komponen darah.

Whole Blood	Red Blood Cells	Platelets	Plasma	Cryoprecipitated AHF
Color of this blood component				
Red	Red	Colorless	Yellowish	White
Blood component shelf life				
21 / 35 days*)	Up to 42 days*)	5 days	1 year	1 year
Storage conditions				
Refrigerated	Refrigerated	Room temperature with constant agitation to prevent clumping	Frozen	Frozen
Key uses of this blood type				

Trauma, surgery	Trauma, surgery anemia, any blood loss Blood disorders, such as sickle cell	Cancer treatments, organ transplants, surgery	Burn patients, Shock Bleeding disorders	Hemophilia, Von Willebrand disease (most common hereditary coagulation abnormality) Rich source of Fibrinogen
--------------------	---	---	---	---

*)Shelf life of whole blood and red cells varies based on the type anticoagulant used.

Tantangan *Issue*

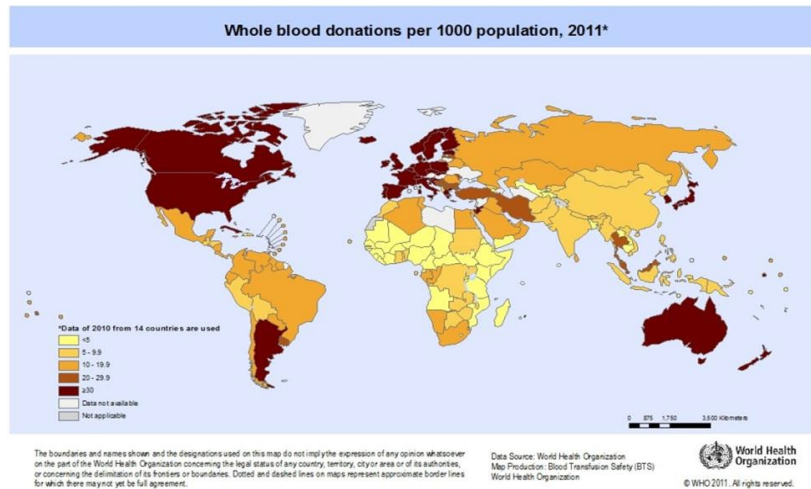
Pada pelaksanaan CPOB produk darah, terdapat berbagai tantangan dan *issue*, seperti:

Masih relatif sedikitnya angka donasi darah bila dibandingkan dengan jumlah penduduk Indonesia tahun 2011 yang diperkirakan mencapai 237.641.326 jiwa (BPS, 2010) dan tahun 2015 berkisar 252.230.792 jiwa. Semestinya dengan jumlah penduduk yang besar merupakan sumber plasma yang sangat potensial, untuk pemenuhan kebutuhan nasional maupun global. Gambar 5 memperlihatkan, bahwa menurut WHO (2011) angka donasi di Indonesia masih di kisaran 5 – 9,9 per 1.000, angka ini dinilai masih relatif rendah bila dibandingkan dengan nilai standar yang berlaku.

- Terdapat 3 kategori *rate* donasi darah, yaitu : *high-income countries* dengan 39,2 donasi per 1000 jumlah penduduk ($39,2/1000 = 0,0392$); 12,6 *middle-income countries* (0,0126) dan 4,0 *low-income countries* (0,004) (WHO, 2014).
- Adanya desakan akan kebutuhan plasma secara global, memicu kalangan industri farmasi untuk memulai investasi *blood product* di Indonesia, sehingga tidak perlu harus mengimport dengan biaya

yang relatif mahal, sementara penduduk Indonesia yang cukup potensial sebagai sumber *blood product* yang dapat diandalkan. Terlebih apabila disertai timbulnya kesadaran akan pentingnya melakukan donasi darah untuk kepentingan sosial dan manfaat kesehatan para donasi itu sendiri. Sementara, di Indonesia kebutuhan akan plasma darah cenderung mengalami peningkatan.

- Perlu upaya memperkuat sistem jaminan mutu pengawasan dan keamanan produk darah dalam perangkat diagnostik *in vitro*. Mutlak adanya tindakan antisipasi dalam menjamin mutu dan keamanannya.
- Darah yang tidak aman berisiko terjadinya penularan penyakit, sehingga berpotensi menambah beban biaya kesehatan yang relatif mahal. Kemajuan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi, serta penerapannya. Dimana, masih terdapat sejumlah besar plasma yang terbuang karena adanya ilmu dan teknologi yang belum dikuasai, sehingga menimbulkan kerugian besar terhadap potensi plasma tersebut sebagai bahan yang tidak ternilai untuk dioptimalkan manfaatnya. Perlu fasilitasi akses produk darah yang tepat sesuai *WHO International Reference* dari laboratorium kontrol atau laboratorium yang ditunjuk oleh WHO.



Gambar 5. Mapping angka donasi darah per 1000 penduduk, 2011

Penutup

Kualitas dan keamanan plasma atau produk darah merupakan hal yang sangat penting dan harus dijamin sebelum digunakan pada manusia. Oleh sebab itu, agar suatu sediaan *blood product* dapat terjamin mutu, keamanan dan efikasinya pada setiap tahap prosesnya harus konsisten berpedoman CPOB yang sesuai dengan standar WHO.

*) Drs. R. Irawan, Apt., M.Epid.,
Laboratorium Vaksin, Pengujian Vaksin
Virus, Bidang Produk
Biologi, Pusat Pengujian Obat dan
Makanan Nasional (PPOMN), Badan
Pengawas Obat dan
Makanan, Jakarta.

***) dr. H. Armaid Darmawan, M.Epid.,
Bagian Ilmu Kedokteran Komunitas dan
Keluarga Fakultas

Kedokteran Universitas Jambi, Jambi

DAFTAR PUSTAKA :

1. WHO, 2014, *Blood Safety and Availability*.
2. Dr. Ana Padilla, 2012, *Good Manufacturing Practices for Blood Establishments (GMP for Plasma Donations), Blood Products & Related Biologicals, Quality Assurance and Safety Medicines*, World Health Organization (WHO).
3. Dr. Ana Padilla, 2011, *Quality Assurance and Safety of Blood Products and Related Biologicals, Blood Products & Related Biologicals, Quality Assurance and Safety : Medicines Essential Medicines and Pharmaceuticals Policies, Health Systems and Services*, World Health Organization (WHO).
4. PIC/S Secretariat, 2004, *PIC/S GMP for Blood Establishments*, Geneva.