

BAB I. PENDAHULUAN

Pengolahan produk komponen darah saat ini harus berdasarkan aturan Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) karena produk darah sudah dikategorikan sebagai obat yang digunakan untuk terapi di rumah sakit. Pada pembuatan obat, pengendalian secara menyeluruh sangatlah penting untuk menjamin pasien menerima obat yang bermutu tinggi.

Berdasarkan CPOB validasi perlu dilakukan sebagai bukti dari pengendalian aspek kritis dari kegiatan pengolahan darah. Validasi dilakukan apabila terjadi perubahan yang signifikan terhadap fasilitas, peralatan dan proses yang dapat mempengaruhi mutu produk. Seluruh kegiatan validasi didokumentasikan dalam Rencana Induk Validasi (RIV) (Kemenkes, 2005).

Sebelum melakukan validasi proses, yang perlu disiapkan adalah protokol validasi yang telah dikaji dan disetujui oleh penanggung jawab mutu. Protokol validasi dibuat secara rinci mengenai langkah kritis dan kriteria keberterimaan. Hasil laporan validasi mengikuti tahapan protokol kualifikasi atau validasi yang memuat ringkasan yang diperoleh, tanggapan terhadap hasil penyimpangan yang terjadi, kesimpulan dan rekomendasi perbaikan. Setiap terjadi perubahan dalam kegiatan validasi proses, selalu dilakukan dokumentasi (Kemenkes, 2015).

Kualifikasi merupakan persyaratan *Good Manufacturing Practices*, yang berguna untuk menjamin pengendalian aspek kritis dan kualifikasi harus direncanakan dalam *Validation Master Plan* (Tirunagari *et al.*, 2012). Kualifikasi merupakan proses pembuktian yang bertujuan untuk menyatakan suatu peralatan atau sistem telah terpasang dengan sesuai dan dapat berfungsi dengan baik. Kualifikasi tidak mewakili proses validasi, tetapi kualifikasi merupakan bagian dari validasi (Priyandari *et al.*, 2016).

Kualifikasi dilakukan sebelum proses validasi. Kualifikasi dilakukan secara sistematis, dan dimulai dari proses desain gedung, fasilitas, dan peralatan. Kualifikasi dilakukan bertujuan untuk menjamin kualitas produk yang dihasilkan dapat berfungsi sesuai dengan tujuannya, sehingga dapat mengurangi kerugian

yang diakibatkan dari hasil obat yang tidak berkualitas. Kualifikasi dibagi menjadi empat tahap, yaitu Kualifikasi Desain (KD), Kualifikasi Instalasi (KI), Kualifikasi Operasional (KO), dan Kualifikasi Kinerja (KK) (Kemenkes, 2015).

Validasi dapat dilakukan setelah proses kualifikasi selesai dilakukan (Kemenkes, 2015). Validasi dibagi menjadi empat tahapan, yaitu validasi proses, validasi pembersihan, validasi metode analisis, dan validasi ulang (BPOM, 2018). Validasi proses adalah tindakan pembuktian yang terdokumentasi dan sistematis yang dilakukan dalam batas parameter yang ditetapkan dapat bekerja secara efektif dan memberi hasil yang konsisten terhadap kualitas produk yang dihasilkan (BPOM, 2018).

Validasi proses yang terdiri dari fasilitas, sistem, peralatan dan proses harus dilakukan evaluasi secara berkala oleh petugas yang kompeten. Validasi proses adalah cara pemastian dan memberi pembuktian terhadap proses yang berlangsung dan dapat dipercaya menghasilkan produk sesuai dengan kualitas yang diinginkan dan konsisten (Aventis Pharma, 2012).

Dalam pengolahan produk komponen darah trombosit perlu memperhatikan aspek CPOB. CPOB merupakan pemastian mutu produk darah dengan melakukan pengawasan secara konsisten agar sesuai dengan standar mutu yang telah diatur oleh pemerintah. Tujuan utama CPOB untuk menghilangkan risiko yang dapat terjadi di UDD dan Pusat Plasmaferesis seperti terjadi kontaminasi silang, kecampurbauran, dan transmisi penyakit atau efek tidak diinginkan yang berasal dari penggunaan produk darah. (BPOM, 2018).

Produk trombosit berasal dari darah lengkap (*Whole Blood*) atau diperoleh dengan aferesis. Setelah pengambilan, darah lengkap dapat disimpan selama 24 jam dalam kondisi yang konsisten dengan pengolahan plasma dan divalidasi untuk mempertahankan suhu antara 20-24°C. *Whole blood* disentrifugasi dengan putaran lambat akan menghasilkan trombosit yang kaya di dalam plasma atau *platelet rich plasma* (PRP). PRP tersebut disentrifugasi kembali dengan putaran cepat, lalu didapatkan *yield* yang mengendap di dasar kantong, kemudian plasma dialirkan ke kantong satelit lain hingga diperoleh produk trombosit dengan volume 40 sampai dengan 70 mL. Metode lain pembuatan produk trombosit yaitu *buffy coat*

methode. Buffy coat methode menggunakan putaran cepat diawal pemutaran dan dilakukan *pooling buffy coat* terlebih dahulu ataupun *buffy coat* tunggal. *Buffy coat* tunggal atau *pooling buffy coat* disuspensikan dengan plasma, kemudian disentrifugasi menggunakan putaran lambat (BPOM, 2018). Hasil *yield* diperoleh dari pembuatan trombosit harus memenuhi standar $> 47 \times 10^9$ /unit menggunakan kantong ganda tiga 350cc dan $> 60 \times 10^9$ /unit menggunakan kantong ganda tiga 450cc (Kemenkes,2015).

Kantong darah yang digunakan untuk menampung darah pendonor harus sesuai dengan ketentuan yang telah ditetapkan. Jenis kantong darah yang ditetapkan penggunaannya terdiri dari kantong darah tunggal/*single bag*, kantong darah ganda dua/*double bag*, kantong darah ganda tiga/*triple bag*, dan kantong darah ganda empat/*quadruple bag*. Pada penggunaannya, *single bag* digunakan untuk menghasilkan satu produk darah, yaitu *whole blood*, *double bag* untuk menghasilkan dua produk darah, yaitu *packed red cells*/sel darah merah pekat dan plasma, *triple bag* untuk menghasilkan tiga produk darah, yaitu *packed red cells*/sel darah merah pekat, trombosit konsentrat dan plasma, dan *quadruple bag* untuk menghasilkan empat produk darah, yaitu *packed red cells leukodepleted*/sel darah merah pekat yang tidak mengandung leukosit, trombosit konsentrat dan plasma.

Whole blood yang digunakan dalam proses pembuatan produk trombosit biasanya diambil dari pembuluh darah vena yang ditampung dalam kantong darah ganda yang berisi antikoagulan (Keohane *et al.*, 2015). *Whole blood* akan segera diproses menjadi produk trombosit, tetapi ada yang disimpan terlebih dahulu karena berbagai alasan. *Whole blood* dengan campuran antikoagulan dapat disimpan pada suhu 4°C selama 24 jam dan 48 jam (Cora *et al.*, 2012).

Whole blood yang disimpan pada suhu 4°C, sel trombosit akan stabil sehingga dapat mencegah agregasi dan menekan metabolisme trombosit (Queen *et al.*, 2014). Jumlah trombosit sangat mempengaruhi kualitas dari produk trombosit karena semakin tinggi jumlah trombosit maka semakin baik dalam kebutuhan transfusi darah kepada penerima darah. Hal ini sangat menentukan keberhasilan dalam proses penyembuhan oleh produk trombosit (Knezevic *et al.*, 2016. Suhu,

antikoagulan dan waktu penyimpanan *whole blood* berpengaruh terhadap jumlah trombosit (Diyanti *et al.*, 2017).

Konsentrasi trombosit atau *yield* di dalam darah memiliki nilai normal sekitar 150.000-350.000 trombosit/ μ L dengan rata-rata sekitar 200.000 trombosit/ μ L (Pavlovic *et al.*, 2016). Berdasarkan nilai dasar tersebut, maka hitungan konsentrasi trombosit atau *yield* di dalam produk trombosit dapat mencapai 1.000.000 trombosit/ μ L dalam 5 mL plasma (Knezevic *et al.*, 2016). Trombosit memiliki granula-granula yang mengandung berbagai faktor pertumbuhan, sitokin, kemokin, faktor pembekuan dan protein lainnya, sehingga kualitas dari produk trombosit akan mempengaruhi keberhasilan dalam proses penyembuhan (Andia *et al.*, 2015).

Rata-rata hasil perhitungan jumlah trombosit pada produk trombosit dengan waktu pengolahan sebelum 24 jam didapatkan jumlah trombosit atau *yield* sebesar 702.437 trombosit/ μ L. Penelitian yang dilakukan oleh Clarissa *et al.* (2019) memperoleh jumlah trombosit sebesar 579.594 trombosit/ μ L, sementara penelitian Muljanti *et al.* (2016) memperoleh jumlah trombosit dalam plasma mencapai 2.107.000 trombosit/ μ L. Perbedaan jumlah trombosit ini diduga akibat adanya perbedaan protokol dalam pembuatan komponen darah trombosit seperti perbedaan kecepatan sentrifugasi, perbedaan durasi sentrifugasi, penggunaan antikoagulan yang berbeda (Amable *et al.*, 2013). Kurang terampilnya peneliti dalam memisahkan antara lapisan *buffy coat* dengan lapisan eritrosit juga sangat menentukan jumlah trombosit atau *yield* karena trombosit terdapat pada lapisan *buffy coat* setelah melalui proses sentrifugasi (Gulliksson, 2012).

Jumlah trombosit atau *yield* pada kelompok pengolahan *whole blood* yang dilakukan setelah *whole blood* diperoleh dari pendonor atau sebelum 24 jam dari jam pengambilan dan setelah dilakukan penyimpanan terlebih dahulu selama 24 jam, masing-masing adalah 132.937 trombosit/ μ L dan 91.000 trombosit/ μ L. Jika dibandingkan dengan kelompok pengolahan sebelum 24 jam, terjadi penurunan yang signifikan 5,3 kali lipat pada kelompok 24 jam dan 7,7 kali lipat pada kelompok yang dilakukan penyimpanan terlebih dahulu selama 24 jam. Jika dibandingkan antara pengolahan *whole blood* yang diperoleh dari pendonor atau

sebelum 24 jam dari jam pengambilan dan setelah dilakukan penyimpanan terlebih dahulu selama 24 jam, terjadi penurunan 1,4 kali lipat nilai trombosit atau *yield* dalam plasma. Pada penelitian durasi pengolahan *whole blood* ternyata dapat mempengaruhi kualitas nilai trombosit atau *yield*. Semakin lama waktu pengolahan, semakin menurun jumlah trombosit (Mentari *et al.*, 2020). Penelitian Raveendran *et al.* (2019) kelompok pengolahan *whole blood* yang dilakukan setelah *whole blood* diperoleh dari pendonor atau sebelum 24 jam dari jam pengambilan dan setelah dilakukan penyimpanan terlebih dahulu selama 24 jam tidak memiliki pengaruh yang signifikan terhadap nilai trombosit atau *yield*.

Berdasarkan uraian yang telah disampaikan, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai validasi proses pengolahan produk trombosit dengan waktu pengolahan sebelum 24 jam dan setelah 24 jam dalam batas waktu maksimal 48 jam di UDD PMI Kota Tangerang. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui adanya perbedaan nilai trombosit atau *yield* yang terkandung dalam produk trombosit apabila dilakukan pengolahan sebelum 24 jam dan setelah 24 jam dalam batas waktu 48 jam yang dilakukan di UDD PMI Kota Tangerang. Penelitian ini dapat dijadikan sebagai rujukan prosedur dalam pengolahan trombosit. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tambahan bagi kepastakaan maupun Unit Pengelolaan Darah sehingga memberikan kontribusi terhadap kemajuan ilmu pengetahuan dalam bidang kesehatan dan penatalaksanaannya.