



9 772686 250000

e-ISSN : 2686-2506



Penilaian Risiko Kontaminasi Silang pada Area Produksi pada Salah Satu Industri Farmasi di DKI Jakarta

Christina Damayanti¹*, Aliya Nur Hasanah²

¹Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jatinangor 45363

²Departemen Analisis Farmasi dan Kimia Medisinal, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jatinangor 45363

*E-mail: christina18001@mail.unpad.ac.id

(Submit 18/05/2023, Revisi 23/05/2023, Diterima 11/06/2023, Terbit 18/07/2023)

Abstrak

Kontaminasi silang dapat mempengaruhi mutu dan keamanan produk yang diproduksi oleh industri farmasi. Metode FMEA (*Failure Modes and Effects Analysis*) merupakan metode yang dapat digunakan untuk menilai risiko terjadinya kontaminasi silang. Penilaian risiko ini dilakukan dengan tahapan identifikasi risiko, analisis risiko, dan evaluasi risiko yang menggunakan pengkategorian berdasarkan *Risk Priority Number* (RPN). Berdasarkan hal tersebut, dilakukan penelitian berupa penilaian risiko kontaminasi silang pada area produksi pada salah satu industri farmasi di DKI Jakarta. Penelitian ini menunjukkan 38 risiko dengan kategori berdasarkan RPN yaitu rendah, sedang, tinggi, dan sangat tinggi dari keseluruhan proses produksi. Nilai RPN terendah sebesar ≤ 30 dan tertinggi sebesar ≥ 150 . Berdasarkan nilai tersebut, didapatkan risiko dengan nilai RPN 30-60 (sedang), 75-100 (tinggi), dan lebih dari 150 (sangat tinggi) yang menjadi prioritas untuk menentukan tindakan pengendalian terhadap risiko yang telah teridentifikasi. Oleh karena itu, industri farmasi tersebut dapat segera menentukan dan melaksanakan tindakan pengendalian untuk mengurangi risiko keberulangan kontaminasi silang, seperti teknik pembersihan yang dimodifikasi serta pembungkusan peralatan kotor dan peralatan bersih yang tidak dilakukan. Tindakan pengendalian dapat dilakukan dengan pelatihan personil, perbaikan SOP, serta peningkatan fasilitas pembersihan sehingga mutu produk yang diproduksi tetap terjaga.

Kata kunci: Industri Farmasi, Kontaminasi Silang, Penilaian Risiko

Pendahuluan

Kontaminasi silang dapat terjadi pada proses produksi obat-obatan di Industri Farmasi. Kontaminasi silang adalah suatu proses yang terjadi ketika bahan awal atau produk tercemar oleh bahan atau produk lainnya yang menyebabkan kecampurbauran (1,2). Kontaminasi silang dapat mempengaruhi mutu dan keamanan produk yang diproduksi oleh industri farmasi. Bahkan, kontaminasi silang dalam obat-obatan dapat berdampak serius hingga diperlukan penarikan produk (3,4). Pada tahun 2018, FDA melaporkan terdapat 27% kasus penarikan terkait kontaminasi silang (5). Oleh karena itu, industri farmasi perlu untuk meminimalkan risiko terjadinya kontaminasi silang selama proses produksi sesuai dengan tujuan dari Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) (6). Salah satu contoh kasus kontaminasi silang yang dapat ditemukan yaitu kontaminasi silang produk penisilin terhadap produk non-beta-laktam. Kejadian ini ditemukan sebanyak 103 kali pada tahun 2017, 44 kali pada tahun 2018, dan 9 kali pada tahun 2019 di industri farmasi dimana ditemukan sekitar 10% konsumen yang mengalami reaksi tidak diinginkan terhadap penisilin dan reaksi alergi serius yang dapat berdampak fatal (7,8).

Risiko merupakan kemungkinan yang tidak pasti terkait kejadian buruk yang tidak terduga dan tidak diinginkan dimana dapat mengancam pencapaian suatu tujuan. Dalam bidang farmasi, risiko terkait dengan hampir semua proses yang dilakukan dan produk yang diproduksi di industri farmasi, seperti risiko kontaminasi silang (9,10). Risiko terjadinya kontaminasi silang dapat diminimalisir dengan cara industri farmasi melaksanakan pembersihan yang baik dan tervalidasi (11). Maka dari itu, manajemen risiko mutu dapat dilakukan untuk mengetahui risiko kontaminasi silang, terutama dalam pelaksanaan pembersihan, yang terjadi di industri farmasi (12). Manajemen risiko mutu merupakan suatu proses yang dilakukan secara sistematis dalam menilai, mengendalikan, mengkomunikasi, serta mengkaji risiko yang berdampak pada mutu suatu produk dalam sepanjang *life-cycle* produk tersebut (13).

Pendekatan manajemen risiko yang efektif dapat memastikan kualitas tinggi dari produk obat dengan identifikasi dan pengendalian potensi masalah kualitas secara proaktif selama proses pengembangan dan pembuatan produk obat. Manajemen risiko mutu ini dapat membantu dalam pengambilan keputusan ketika masalah terkait kualitas muncul, seperti ketercampurbauran, kontaminasi, dan kontaminasi silang dalam proses produksi (14). Sebagai contoh berdasarkan penelitian Alsaidalani dan Elmadhoun (15), manajemen risiko mutu dapat membantu pengambilan keputusan terhadap kontaminasi produk akibat kurangnya pembersihan botol kaca produk steril. Oleh karena itu, ditentukan keputusan untuk perbaikan SOP terkait daftar periksa pembersihan botol kaca tersebut.

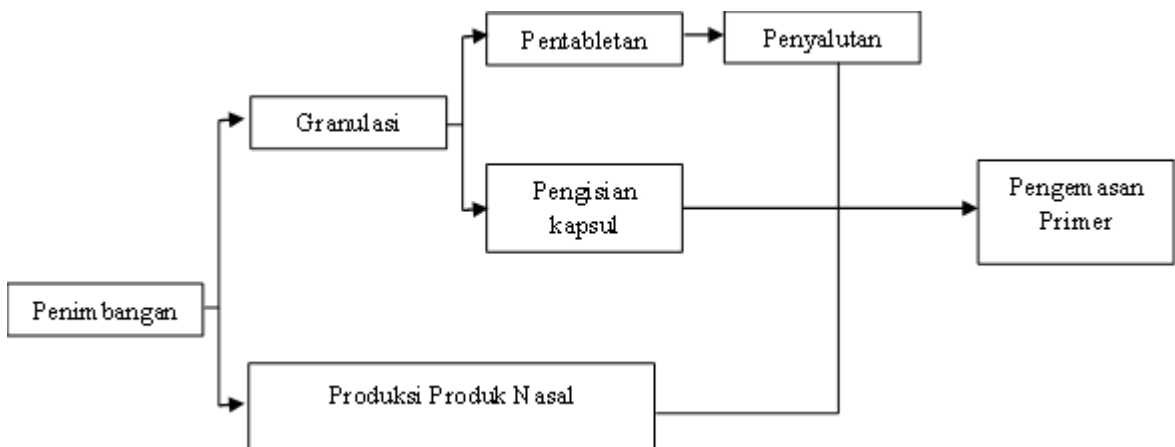
Salah satu bagian dari manajemen risiko mutu adalah penilaian risiko. Penilaian risiko dalam industri farmasi berperan penting untuk dapat mengetahui hal-hal yang dapat mempengaruhi mutu produk (15). Selain itu, penilaian risiko digunakan untuk

meningkatkan pemahaman proses dan memberikan produk yang aman dan efektif kepada pasien (16). Penilaian risiko mencakup identifikasi, analisis, dan evaluasi bahaya/kegagalan yang dapat disebabkan oleh suatu risiko dengan melakukan identifikasi risiko, analisis risiko, dan evaluasi risiko (17). Penilaian risiko dapat dilakukan dengan berbagai metode, seperti metode dasar dengan diagram alir, *Fault Tree Analysis* (FTA), *Hazard Analysis and Critical Control Points* (HACCP), *Hazard & Operability Analysis* (HAZOP), *Preliminary Hazard Analysis* (PHA), *Failure Modes and Effects Analysis* (FMEA), *Risk Ranking & Filtering*, dan statistik pendukung (17).

Salah satu metode yang sering digunakan di industri farmasi yaitu FMEA. FMEA merupakan suatu metode yang memiliki tujuan untuk penilaian risiko kegagalan dalam proses dan identifikasi bagian paling penting untuk pengembangan. Risiko yang dapat dinilai dengan metode ini merupakan risiko tinggi terkait parameter kritis dari proses produksi beserta peralatan dan fasilitasnya (17,18). FMEA memprioritaskan potensi kegagalan menurut risiko, probabilitas, dan kemungkinan deteksi untuk mengimplementasikan tindakan perbaikan. Metode FMEA memiliki kelebihan dalam memperhitungkan risiko dan tingkat keparahannya (19,20). Penilaian risiko dengan FMEA memanfaatkan *risk priority number* (RPN) dimana hasil analisisnya dapat membantu dalam identifikasi dan perbaikan mode kegagalan (21). Berdasarkan uraian tersebut, penelitian terkait penilaian risiko di salah satu industri farmasi di DKI Jakarta ini dilakukan untuk menilai risiko kontaminasi silang pada proses pembersihan peralatan di area produksi meliputi proses identifikasi, analisis, dan evaluasi potensial risiko.

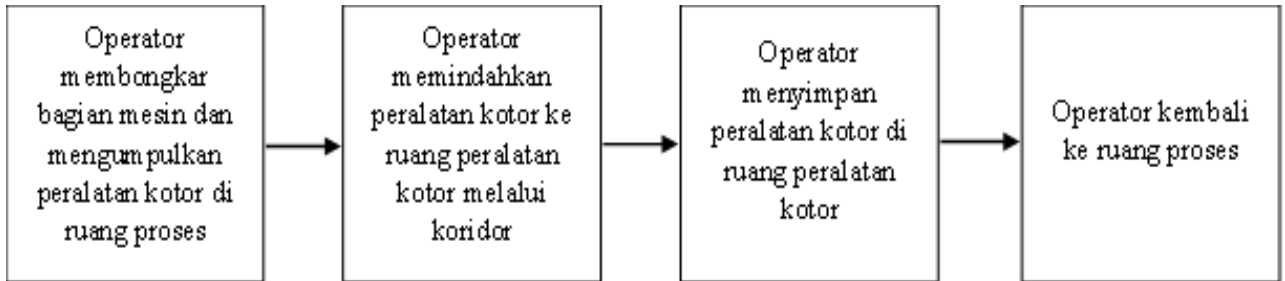
Metode

Penelitian ini dilakukan secara observasional di salah satu industri farmasi di DKI Jakarta. Penelitian terkait penilaian risiko kontaminasi silang dilakukan observasi secara langsung di area produksi seperti pada Gambar 1.

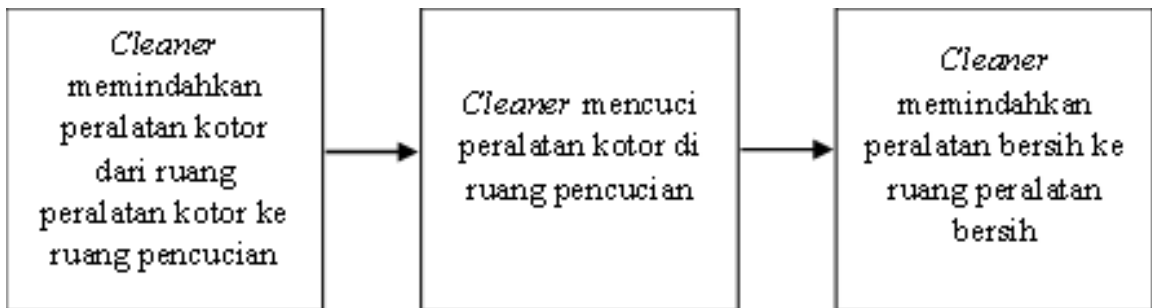


Gambar 1. Area Produksi untuk Observasi

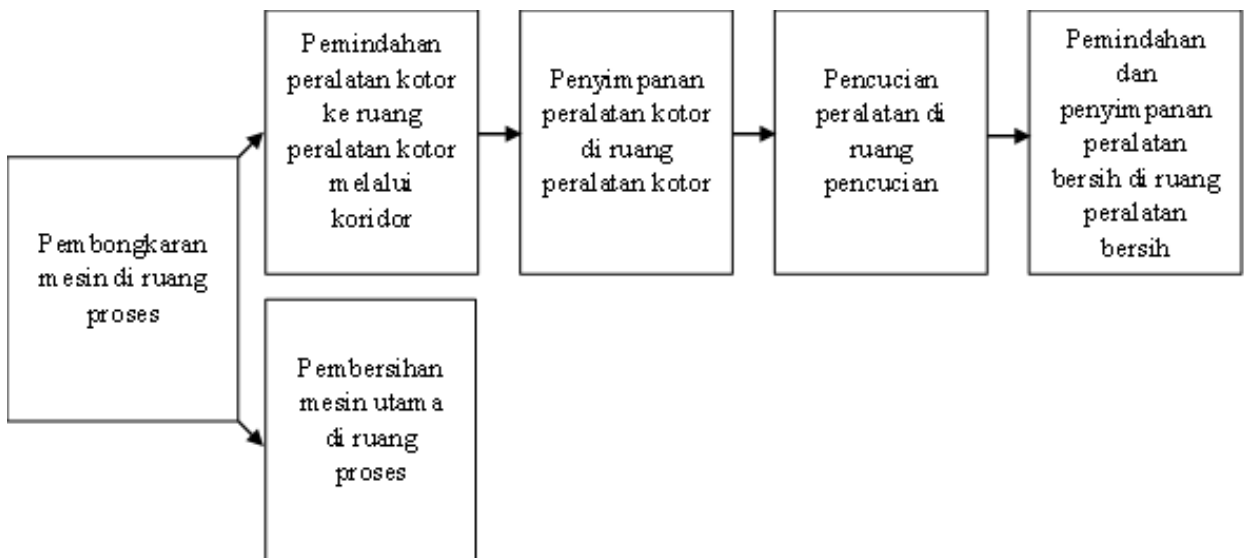
Penelitian ini dilakukan dengan mengamati kesesuaian pelaksanaan pembersihan peralatan dengan SOP yang mencakup alur personil (operator yang melaksanakan proses produksi dan *cleaner* yang melaksanakan pembersihan peralatan) dan alur peralatan seperti pada Gambar 2-4.



Gambar 2. Alur Operator dalam Pembersihan Peralatan



Gambar 3. Alur *Cleaner* dalam Pembersihan Peralatan



Gambar 4. Alur Peralatan dalam Proses Pembersihan

Penilaian risiko dalam penelitian ini dilakukan dengan mencakup tahapan sebagai berikut:

1. Identifikasi risiko
2. Analisis risiko dilakukan menggunakan metode pemberian skor berdasarkan tingkat keparahan, kejadian, dan deteksi. Tingkat keparahan dapat dilakukan pemberian skor berdasarkan Tabel 1.

Tabel 1. Kategori Tingkat Keparahannya

Skor	Kategori	Kualitas Produk
10	Kritis	Mempengaruhi <i>Critical Quality Attribute</i> produk dan tidak memenuhi spesifikasi
5	Mayor	Mempengaruhi <i>Critical Quality Attribute</i> namun masih memenuhi spesifikasi atau deviasi pada kemasan yang tidak mempengaruhi integritas produk atau keamanan pasien
3	Sedang	Kecacatan kosmetik
1	Minor	Tidak terdapat cacatan

- Kejadian tingkat kemungkinan kejadian dapat ditentukan berdasarkan Tabel 2.

Tabel 2. Kategori Tingkat Kejadian

	Skor	Kejadian
Sangat mungkin	10	>50%
Agak Mungkin	5	10-50%
Mungkin	3	1-10%
Tidak mungkin	1	<1%

- Deteksi dapat dinilai untuk menentukan kemampuan mendeteksi risiko dengan pemberian skor seperti pada Tabel 3.

Tabel 3. Kategori Tingkat Deteksi

	Segera	Terlambat namun sebelum pelolosan	Setelah pelolosan
Dirancang dan dioperasikan sebagaimana mestinya	Efektif (1)		
Di tempat dengan peluang untuk perbaikan teridentifikasi	Butuh perbaikan (2)		
Tidak terdapat sistem deteksi atau dengan defisiensi dan tidak beroperasi sebagaimana fungsinya	Tidak efektif (3)		

3. Evaluasi risiko dilakukan dengan menentukan *Risk Priority Number* (RPN) untuk memprioritaskan mode kegagalan yang akan ditentukan tindakan korektifnya (22). RPN dapat diperoleh dengan rumus $RPN = \text{kejadian} \times \text{keparahan} \times \text{deteksi}$ (23). Berdasarkan hasil RPN yang didapatkan, risiko digolongkan berdasarkan kriterianya menjadi rendah, sedang, tinggi, dan sangat tinggi. seperti pada Tabel 4.

Tabel 4. Kategori *Risk Priority Number*

Rendah	$RPN < 30$	Tinggi	$75 \leq RPN \leq 100$
Sedang	$30 \leq RPN \leq 60$	Sangat Tinggi	$RPN \geq 150$

Selain itu, penelitian ini juga dilakukan berdasarkan wawancara kepada operator dan *cleaner* terkait “Bagaimana cara melakukan pembersihan sehari-hari?” kemudian disesuaikan dengan prosedur yang tertera di SOP untuk mengkonfirmasi terkait hasil observasi yang didapatkan.

Hasil

Hasil penilaian risiko dilakukan di area produksi yang mencakup area penimbangan, granulasi, pentabletan, penyalutan, pengisian kapsul, produksi produk nasal, dan pengemasan primer.

Tabel 5. Risiko di Area Penimbangan

Mode Kegagalan	Akibat Kegagalan	Keparahan	Penyebab Kegagalan	Kejadian	Pengendalian Yang Ada	Deteksi	RPN
Pintu <i>pass box</i> untuk transportasi peralatan bersih terbuka pada kedua sisinya	Ruang penimbangan terkontaminasi oleh arus balik dari ruang pencucian	5	Perubahan tekanan ruangan antara ruang penimbangan dan ruang pencucian	1	Desain dari tekanan diferensial ruangan antara ruang penimbangan, PAL, MAL, dan area pencucian yang mampu mencegah adanya arus balik	1	5
Peletakkan peralatan bersih tanpa bungkus plastik	Peralatan bersih dapat terkontaminasi dari <i>pass box</i> sebagai tempat pemindahan peralatan kotor	5	Tidak tersedia bungkus plastik	5	SOP penanganan peralatan bersih	3	75
Pakaian pelindung lengan yang telah digunakan diletakkan pada area yang berpotensi menyebabkan kontaminasi silang, contoh: drum bahan baku	Sisa material yang menempel pada pakaian pelindung lengan berpotensi mengkontaminasi wadah bahan ketika penimbangan	10	Tidak ada prosedur terhadap penanganan pakaian pelindung lengan setelah digunakan, seperti pembungkusan dengan plastik, tempat penyimpanan pakaian pelindung lengan yang kotor	5	Belum dijelaskan secara jelas di SOP terkait penanganan pakaian pelindung lengan	3	150

Berdasarkan hasil, ditemukan tiga risiko di area penimbangan (Tabel 5) dengan satu risiko kategori sangat tinggi dan satu risiko kategori tinggi yang memerlukan tindakan perbaikan.

Tabel 6. Risiko di Area Granulasi

Mode Kegagalan	Akibat Kegagalan	Keparahan	Penyebab Kegagalan	Kejadian	Pengendalian Yang Ada	Deteksi	RPN
Peralatan kotor tidak terbungkus secara sempurna oleh bungkus plastik	Sisa dari produk yang menempel pada alat dapat terjatuh pada proses transportasi dan menyebabkan kontaminasi pada koridor	5	Keterbatasan desain alat sehingga sulit dalam pembungkusan	5	Proses pembungkusan peralatan kotor dijelaskan pada setiap SOP Pembersihan Alat, Proses perlakuan awal dari part mesin yang berdebu sudah dijelaskan pada SOP	2	50
Sisa produk berjatuhan pada koridor dan ruang peralatan kotor	Serbuk/sisa produk yang dapat mengkontaminasi koridor dan area lainnya	5	Sisa produk terbawa oleh sepatu yang tidak dibersihkan di ruang proses	10	Belum ada SOP terkait sanitasi personil ketika proses pembersihan mesin dan ruangan	3	150
Tidak dibungkusnya peralatan kotor dengan menggunakan bungkus plastik pada saat pemindahan ke ruang pencucian	Sisa dari produk yang menempel pada alat terpapar dengan udara pada proses transportasi dan menyebabkan kontaminasi pada koridor	5	Bungkus plastik habis, kurangnya kesadaran operator terhadap proses penanganan peralatan kotor dengan bungkus plastik dari SOP	3	Proses pembungkusan peralatan kotor dijelaskan pada setiap SOP Pembersihan Alat	2	30

Sisa produk menempel pada palet ketika peralatan kotor diletakkan di atasnya dalam kondisi telah dibungkus	Sisa produk yang menempel pada palet dapat bertebaran dan mengkontaminasi jalur transportasi ke ruang pencucian	Proses pembersihan sisa produk pada palet menggunakan vakum tidak dilakukan secara menyeluruh (sebelum dan sesudah penggunaan)	Belum ada SOP terkait penanganan palet ketika pembersihan peralatan dan ruangan	5	10	3	150
Sisa serbuk menempel di roda troli saat pembersihan di ruangan	Sisa produk yang menempel dapat bertebaran dan mengkontaminasi jalur transportasi ke ruang pencucian	Tidak ada perlakuan pada roda troli sebelum dilakukan transportasi	Belum ada SOP terkait penanganan roda troli ketika pembersihan peralatan dan ruangan	5	10	3	150
Terdapat sisa produk di peralatan bersih setelah proses pembersihan dan pengeringan	Sisa material yang menempel di peralatan bersih dapat mengontaminasi produk selanjutnya	Pembersihan tidak dilakukan secara teliti	Terdapat SOP terkait peralatan benar-benar bersih	10	5	2	100
Teknik pembersihan yang dimodifikasi oleh personil dan tidak sesuai SOP	Terdapat sisa material yang masih menempel pada peralatan	Kurangnya pemahaman terhadap SOP pembersihan alat	Terdapat SOP pembersihan alat	5	10	2	100

Peralatan bersih yang basah sebagian tidak dibungkus bungkus plastik di ruang peralatan bersih	Partikel-partikel menempel pada peralatan yang basah ketika terdapat kegiatan perpindahan peralatan lain atau personil	5	Alat tidak dikeringkan secara menyeluruh, personil tidak memastikan alat dalam kondisi kering menyeluruh	5	Terdapat SOP terkait pengeringan alat hingga kering	2	50
Sisa produk terdapat di troli tempat peralatan bersih	Sisa produk menempel pada peralatan bersih	5	Penanganan tempat peralatan bersih	5	Tidak terdapat SOP terkait penanganan troli	3	75

Berdasarkan hasil, ditemukan sembilan risiko di area granulasi (Tabel 6) dengan tiga risiko kategori sangat tinggi, tiga risiko kategori tinggi, dan dua risiko kategori sedang yang memerlukan tindakan perbaikan.

Tabel 7. Analisis Risiko di Area Pentabletan

Mode Kegagalan	Akibat Kegagalan	Keparahan	Penyebab Kegagalan	Kejadian	Pengendalian Yang Ada	Deteksi	RPN
Teknik pembersihan yang dimodifikasi oleh personil dan tidak sesuai SOP	Efisiensi waktu pembersihan	3	Kurangnya pemahaman terhadap SOP pembersihan alat	10	Terdapat SOP terkait pembersihan peralatan tersebut	2	60
Peletakkan peralatan bersih yang tidak terbungkus plastic wrap di sebelah peralatan kotor	Peralatan bersih dapat terkontaminasi sisa produk dari peralatan kotor	5	Kebiasaan personil	10	Tidak terdapat penanganan peralatan bersih di SOP	3	150

Pintu ruang Peralatan peralatan kotor bersih dapat yang terbuka terkontaminasi pada saat sisa produk peralatan dari peralatan tanpa bungkus kotor di ruang plastik di ruang peralatan kotor pencucian	5	Kebiasaan personil	10	Tidak dijelaskan pada SOP terkait penanganan pintu ruangan	3	150
Pemindahan Peralatan peralatan bersih dapat bersih melalui terkontaminasi ruang dari sisa peralatan kotor produk yang ke ruang terdapat pada peralatan ruang bersih peralatan kotor	5	Pintu antara ruang pencucian dan ruangan peralatan bersih terhalang oleh peralatan lainnya	5	Tidak terdapat pada SOP terkait penanganan peralatan bersih	3	75
Peralatan Sisa produk kotor tidak dari proses dibungkus dapat menggunakan bertebaran di bungkus sepanjang plastik koridor dan mengontamina si ruang proses lainnya	5	Kebiasaan personil, bungkus plastik yang tidak tersedia di ruang proses	10	Tersedia SOP terkait pembungkusa n peralatan dengan bungkus plastik	2	100

Berdasarkan hasil, ditemukan lima risiko di area pentabletan (Tabel 7) dengan dua risiko kategori sangat tinggi, dua risiko kategori tinggi, dan satu risiko kategori sedang yang memerlukan tindakan perbaikan.

Tabel 8. Risiko di Area Penyalutan

Mode Kegagalan	Akibat Kegagalan	Keparahan	Penyebab Kegagalan	Kejadian	Pengendalian Yang Ada	Deteksi	RPN
Teknik pembersihan peralatan dimodifikasi oleh personil dan tidak sesuai SOP	Potensi kontaminasi pada peralatan yang dibersihkan	5	Belum tersedia dokumentasi terkait kegiatan pembersihan peralatan	10	Terdapat SOP terkait pembersihan peralatan tersebut	2	100
Peletakkan peralatan status bersih di wastafel dimana diletakkan bersamaan dengan peralatan kotor yang akan dibersihkan di wastafel	Peralatan yang sudah bersih terkontaminasi oleh peralatan kotor lainnya	5	Tidak terdapat penandaan khusus untuk peletakkan peralatan bersih dan kotor	10	Tidak ada	3	150
Pencucian tutup tangki di lantai area tirai ruang pencucian yang terdapat sisa larutan dari pembilasan peralatan lain	Tutup tangki terkontaminasi oleh sisa larutan dari pembilasan peralatan lain	10	Tidak terdapat area khusus untuk pembersihan part mesin di area tirai ruang pencucian, kondisi lantai pencucian yang tidak rata menyebabkan air sisa pencucian tergenang	10	Tidak ada	3	300

Roda peralatan tidak dibersihkan dari produk terdapat di lantai tempat pencucian	Roda dapat mengontamina si area yang dilewati saat transportasi	3	Terdapat sisa produk di lantai tempat pencucian	10	Tidak dijelaskan pada SOP terkait penanganan lantai tempat pencucian	3	90
Sisa produk (seperti produk cair) masih ditemukan pada mesin yang sudah dibersihkan dan menetes dari kran ke lantai ruang pencucian antara area tirai dengan peralatan bersih	Efektifitas pembersihan tidak optimal, masih ada sisa produk pada alat yang sudah dibersihkan yang dapat mengkontamin asi betas lain	10	Pembersihan tidak optimal. Beberapa detail dan tahapan aktifitas pembersihan tangki 200 Lt yang dijelaskan di SOP (setelah penggunaan untuk pembuatan suspensi) tidak dipastikan dipenuhi oleh <i>cleaner</i> . Saat observasi, ditemukan bahwa pembersihan aktual tidak menggunakan larutan pembersih sedangkan di SOP dijelaskan bahwa pencucian setelah digunakan untuk pembuatan suspensi harus menggunakan larutan pembersihan	10	Tersedia SOP	2	200

Sisa produk menempel pada permukaan peralatan yang sudah dibersihkan	Sisa produk dapat mengontamina si produk selanjutnya yang menggunakan peralatan tersebut	10	Pembersihan tidak optimal. Beberapa detail dan tahapan aktifitas pembersihan mixer yang dijelaskan di SOP tidak dipastikan dipenuhi oleh <i>cleaner</i> .	10	Tersedia SOP untuk memastikan peralatan bersih secara visual	2	200
Pembungkusan bagian peralatan kotor dari mesin penyalut film menggunakan bungkus plastik dilakukan di koridor	Sisa dari produk yang menempel pada alat dapat mengkontamin asi koridor	5	Belum ada instruksi spesifik pada SOP untuk penanganan bagian mesin penyalut film harus dibungkus di dalam ruangan sebelum ditransfer ke area pencucian	5	Belum dijelaskan secara detail pada SOP	2	50
Peralatan yang telah dibersihkan diletakkan pada tempat dengan status kebersihan yang tidak diketahui, meja stainless di ruang pencucian	Peralatan yang telah dibersihkan dapat terkontaminasi oleh sisa produk lain	10	Belum ada lokasi khusus untuk menyimpan sementara peralatan bersih yang telah di cuci pada area pencucian	5	Belum ada SOP terkait	3	150
Terdapat bercak pada	Dapat air menyebabkan kontaminasi	5	Bercak air disebabkan oleh air yang	10	Belum ada SOP terkait pengaturan	3	150

peralatan bersih	terhadap peralatan yang telah dibersihkan dari bekas cucian di lantai tempat pencucian		menempel pada sepatu operator yang melakukan transportasi dari ruang pencucian, air ini adalah sisa bilasan dari proses pembersihan alat di dalam area tirai pencucian yang tergenang		penggunaan sepatu di ruang pencucian		
Tidak dibungkusnya bagian mesin yang kotor dengan menggunakan bungkus plastik pada saat proses transfer ke ruang pencucian	Sisa dari produk yang menempel pada alat dapat terpapar dengan udara pada proses transportasi dan menyebabkan kontaminasi pada koridor	5	Bungkus plastik habis, kurangnya kesadaran operator terhadap proses penanganan peralatan kotor dengan bungkus plastik	3	Proses pembungkusan peralatan kotor dijelaskan pada setiap SOP Pembersihan Alat	2	30
Peralatan dengan status kebersihan "bersih" tidak terbungkus dengan bungkus plastic dan tidak ditemukan label kebersihan dan diletakkan pada tempat yang tidak sesuai SOP (drum produk)	Peralatan bersih dapat terkontaminasi partikel kotor dari tempat yang tidak sesuai, drum produk	10	Kebiasaan personil, ruang peralatan bersih yang tidak memadai	10	Pembungkusan dengan bungkus plastik tidak dijelaskan di SOP, penyimpanan peralatan bersih langsung di ruang proses	2	200

Berdasarkan hasil, ditemukan sebelas risiko di area penyalutan (Tabel 8) dengan tujuh risiko kategori sangat tinggi, dua risiko kategori tinggi, dan satu risiko kategori sedang yang memerlukan tindakan perbaikan.

Tabel 9. Risiko di Area Pengisian Kapsul

Mode Kegagalan	Akibat Kegagalan	Keparahan	Penyebab Kegagalan	Kejadian	Pengendalian Yang Ada	Deteksi	RPN
Bagian mesin yang kotor tidak terbungkus secara sempurna oleh bungkus plastik	Sisa dari produk yang menempel pada alat dapat tercecer pada proses transportasi dan menyebabkan kontaminasi pada koridor	5	Sisa produk dapat tercecer melalui celah bagian yang tidak tertutup rapat oleh bungkus plastik	5	Proses pembungkusan peralatan bersih dijelaskan pada setiap SOP Pembersihan Alat, Proses perlakuan awal dari bagian mesin yang berdebu sudah dijelaskan pada SOP	2	50

Berdasarkan hasil, ditemukan satu risiko di area pengisian kapsul (Tabel 9) dengan risiko kategori sedang yang memerlukan tindakan perbaikan.

Tabel 10. Risiko di Area Produksi Produk Nasal

Mode Kegagalan	Akibat Kegagalan	Keparahan	Penyebab Kegagalan	Kejadian	Pengendalian Yang Ada	Deteksi	RPN
Pembersihan peralatan dilakukan area pencucian pada ruang proses produk cair sedangkan ruang tersebut dalam kondisi bersih	Proses pembersihan di mengkontaminasi mesin dan ruang proses cair yang sudah dibersihkan	10	Penggunaan area pencucian yang tidak sesuai dengan peruntukannya	10	Tidak ada	3	300

Pembersihan bagian mesin pengisian produk tidak dengan prosedur menggunakan larutan pembersih dan alkohol 70% meskipun di SOP pembersihan harus menggunakan alkohol dan larutan pembersih)	Sisa material dan mikroba dapat mengontaminasi peralatan yang telah dibersihkan	5	Penggunaan area pencucian yang tidak sesuai dengan peruntukannya. Selain itu, tidak ada larutan pembersih dan alkohol 70% tidak tersedia di area pencucian proses produk cair	10	Tidak ada	3	150
Teknik pembersihan peralatan tidak dilakukan dengan SOP	Sisa produk dapat tertinggal dan mengontaminasi peralatan	10	Kebiasaan operator untuk melakukan pembersihan	10	Prosedur pembersihan tersedia di SOP	2	200
Pembilasan akhir peralatan setelah dibersihkan berbeda antara SOP dengan aktual, yaitu saat pembilasan bagian mesin pengisian produk nasal. Pembersihan seharusnya menggunakan air purifikasi namun dibilas dengan air destilasi	Pembilasan akhir menggunakan kelas air yang tidak setara dengan jenis air yang digunakan pada saat produksi menggunakan alat tersebut (air destilasi)	5	Kesalahan penetapan aturan pembilasan akhir di SOP	10	Tidak ada	3	150

Keran pada bagian bawah tangki (tempat cairan produk dikeluarkan) tidak dibungkus menggunakan bungkus plastik ketika transportasi ke ruang pencucian	Sisa produk tertumpah di koridor saat proses transportasi dari ruang ke ruang peralatan kotor	5	Bagian pipa bawah mesin tidak ditutup ketika transportasi ke area mesin	10	Tidak tersedia bungkus plastik, tidak ada instruksi penanganan tangki tersebut di SOP ketika selesai digunakan dan akan dibersihkan di ruang pencucian	3	150
Operator tidak menggunakan sarung tangan pada saat proses transportasi peralatan kotor	Kontaminasi ke peralatan atau area lain dari permukaan tangan operator setelah memegang peralatan yang kotor	5	Kebiasaan operator ketika menangani peralatan kotor	10	Tidak ada	3	150

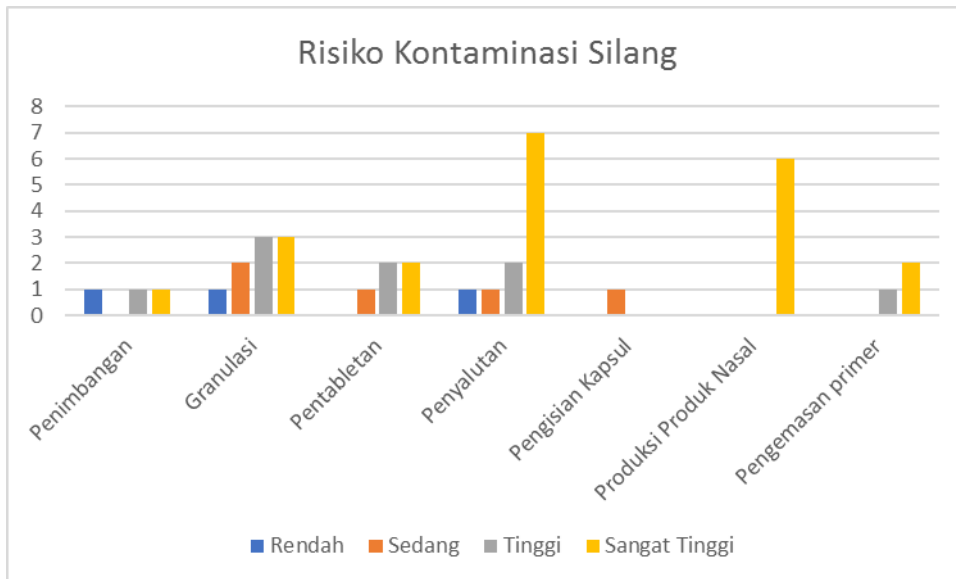
Berdasarkan hasil, ditemukan enam risiko di area produksi produk nasal (Tabel 10) dengan risiko kategori sangat tinggi yang memerlukan tindakan perbaikan.

Tabel 11. Risiko di Area Pengemasan Primer

Mode Kegagalan	Akibat Kegagalan	Keparahan	Penyebab Kegagalan	Kejadian	Pengendalian Yang Ada	Deteksi	RPN
Baskom dan gelas untuk wadah sementara produk hanya dilakukan pembersihan menggunakan alkohol setiap ganti dengan produk yang sama atau berbeda	Pembersihan tidak optimal sehingga berpotensi terjadi kontaminasi silang antar produk	10	Tidak ada instruksi khusus pembersihan baskom dan gelas di area pengemasan primer	5	Tidak terdapat SOP terkait penanganan pembersihan baskom dan gelas serta penanganan setelah dibersihkan	3	150

Pembersihan permukaan area kontak pada mesin pengemasan primer oleh operator menggunakan sarung tangan	Peralatan dapat terkontaminasi tangan operator (baik dari cemaran mikro maupun sisa produk sebelumnya)	10	Kebiasaan operator ketika membersihkan area permukaan mesin yang kontak produk	5	Terdapat SOP	2	100
Peralatan yang telah dibersihkan menjadi pijakan oleh operator untuk menggapai peralatan yang tinggi	Peralatan bersih dapat terkontaminasi dari sepatu yang digunakan ke luar ruang proses	5	Tidak tersedia tangga sebagai bantuan untuk menggapai peralatan yang susah teraih	10	Tidak ada	3	150

Berdasarkan hasil, ditemukan tiga risiko di area pengemasan primer (Tabel 11) dengan dua risiko kategori sangat tinggi dan satu risiko kategori tinggi yang memerlukan tindakan perbaikan. Berdasarkan Tabel 1-7, didapatkan sebanyak 38 risiko dari keseluruhan proses produksi selanjutnya dibuat grafik risiko kontaminasi silang berdasarkan kategorinya pada setiap proses produksi seperti tercantum dalam Gambar 5.



Gambar 5. Grafik Risiko Kontaminasi Silang

Pembahasan

Industri farmasi berupaya dalam meningkatkan keselamatan pasien yang mengonsumsi obatnya melalui manajemen risiko mutu. Bagian utama dalam manajemen risiko mutu adalah penilaian risiko (24). Proses penilaian risiko harus menjawab beberapa pertanyaan, seperti “apa yang salah?”, “apa probabilitasnya”, “apa konsekuensi untuk kualitas produk?”, “kegagalan apa yang dapat dideteksi dan bagaimana caranya?” (25). Penilaian risiko kontaminasi silang terkait pembersihan peralatan yang dilakukan di salah satu industri farmasi di DKI Jakarta dilaksanakan melalui tahapan identifikasi risiko terlebih dahulu. Dalam menentukan identifikasi risiko, memunculkan pertanyaan “apa yang mungkin terjadi?” (26). Tahapan ini melibatkan penggunaan informasi yang dikumpulkan untuk menunjukkan bahaya ketika penilaian risiko sedang dilakukan (27). Risiko diidentifikasi melalui berdasarkan tahapan yang mewakili proses produksi yaitu dari proses penimbangan hingga pengemasan primer. Setelah risiko diidentifikasi, dilakukan analisis risiko untuk memahami dampak negatifnya dan kemungkinan dampak yang mungkin terjadi (28). Analisis risiko dilakukan menggunakan metode FMEA dengan memperhatikan tingkat keparahan, kejadian, dan deteksi (29,30). Setelah risiko dianalisis, dilakukan evaluasi risiko menggunakan RPN.

Berdasarkan hasil penelitian yang didapatkan, ditemukan berbagai kategori risiko yang berpotensi beberapa diantaranya adalah kategori sedang, tinggi, dan sangat tinggi. Ketiga kategori tersebut merupakan risiko yang memiliki nilai RPN tinggi sehingga menjadi prioritas untuk menentukan tindakan pengendalian terhadap risiko yang telah teridentifikasi (31). Selain itu berdasarkan hasil penilaian risiko yang didapatkan, diketahui terdapat risiko yang sama antar satu proses produksi dengan proses lainnya, seperti teknik pembersihan yang dimodifikasi serta pembungkusan yang tidak dilakukan pada peralatan kotor dan peralatan bersih. Maka, diperoleh bahwa kegiatan yang menyebabkan kontaminasi silang sering terjadi secara berulang. Keberulangan kontaminasi silang tersebut dapat disebabkan kurangnya pemahaman dan kesadaran terkait pelaksanaan pembersihan peralatan. Oleh karena itu, risiko kontaminasi silang tersebut perlu dikendalikan untuk menjaga mutu produk. Tindakan yang dapat diambil atas risiko tersebut yakni menghilangkan risiko dan mengurangi risiko ke tingkatan yang dapat diterima atau menerima risiko (32). Dalam menghilangkan atau mengurangi risiko kontaminasi silang ini, penulis menyarankan industri farmasi untuk melaksanakan pelatihan personil dalam meningkatkan pemahaman personil terkait teknik pembersihan peralatan dalam mencegah keberulangan. Selain itu, dapat dilakukan perbaikan SOP sebagai pedoman terkait pembersihan peralatan yang belum dijelaskan sebelumnya. Selain itu, dapat dilakukan pula peningkatan fasilitas pembersihan sehingga pembersihan peralatan dapat lebih maksimal.

Kesimpulan

Berdasarkan penilaian risiko kontaminasi silang yang telah dilakukan di area produksi di salah satu industri farmasi di DKI Jakarta, dapat disimpulkan bahwa risiko yang teridentifikasi sejumlah 38 risiko yang mencakup kategori rendah, sedang, tinggi, dan sangat tinggi pada proses pembersihan peralatan di area penimbangan, granulasi, pentabletan, penyalutan, pengisian kapsul, produksi produk nasal, dan pengemasan primer. Berdasarkan risiko yang diperoleh tersebut, risiko yang diprioritaskan dalam tindakan pengendalian yaitu risiko dengan nilai RPN 30-60 (sedang), 75-100 (tinggi), dan lebih dari 150 (sangat tinggi). Oleh karena itu, industri farmasi tersebut dapat segera menentukan dan melaksanakan tindakan pengendalian untuk risiko dengan kategori sedang, tinggi, dan sangat tinggi untuk mengurangi risiko terjadinya kontaminasi silang sehingga mutu produk yang diproduksi tetap terjaga.

Daftar Pustaka

1. Mathia E. Pharmaceutical product cross-contamination: industrial and clinical pharmacy practice. *Dar Es Salaam Med Students' J.* 2013;19(2):17–9.
2. BPOM RI. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 34 Tahun 2018 Tentang Cara Pembuatan Obat yang Baik. BPOM RI. 2018. 70–73 p.
3. Sargent E V., Flueckiger A, Barle EL, Luo W, Molnar LR, Sandhu R, et al. The regulatory framework for preventing cross-contamination of pharmaceutical products: History and considerations for the future [Internet]. 2016. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0273230016301428>
4. BPOM RI. Peraturan Kepala Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia Nomor 14 Tahun 2022 Tentang Penarikan Dan Pemusnahan Obat Yang Tidak Memenuhi Standar Dan/Atau Persyaratan Keamanan, Khasiat, Mutu, Dan Label. 2022.
5. United States Food and Drug Administration. REPORT ON THE STATE OF PHARMACEUTICAL QUALITY [Internet]. 2018 [cited 2023 May 15]. Available from: <https://www.fda.gov/media/125001/download>
6. Khaira N, Megantara S. Review: Validasi Pembersihan (Cleaning Validation). *Farmaka.* 2020;18(2):115–21.
7. United States Food and Drug Administration. WARNING LETTER: Deva Holding AS - Cerkezkoy Subesi [Internet]. 2019 [cited 2023 May 15]. Available from: <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/deva-holding-577493-cerkezkoy-subesi>

8. Centers for Disease Control and Prevention. Evaluation and Diagnosis of Penicillin Allergy for Healthcare Professionals [Internet]. 2017 [cited 2023 May 15]. Available from: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/clinicians/Penicillin-Allergy.html>
9. Pangestuti DC, Nastiti H, Husniaty R. Failure mode and effect analysis (FMEA) for mitigation of operational risk. *Inovasi*. 2021;17(3):593–602.
10. World Health Organization. Annex 2 WHO guidelines on quality risk management.
11. Singh K, Tamta B, Mukopadayay S. Cleaning validation process in pharmaceutical industry. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2022;6(April):13557–73.
12. WHO. Annex 2. Points to consider when including Health-Based Exposure Limits (HBELs) in cleaning validation. Appendix 1 Using Health-Based Exposure Limits (HBELs) to assess risk in cleaning validation. WHO Expert Comm Specif Pharm Prep WHO Tech Rep Ser 1033. 2021;94–109.
13. Khan AS, Khan F, Rao N. Quality Risk Management in Pharmaceutical Industries. *Int J Res Pharm Chem*. 2020;10(2):215–23.
14. Khristi A, Khristi P. A REVIEW ON “ FAILURE MODE AND EFFECTS ANALYSIS – A TOOL OF QUALITY RISK MANAGEMENT ” BASED ON ICH Q9 Elecon Engineering Co . Ltd ., Anand Sojitra Road ., *Int J Res Pharm Chem*. 2018;8(1):33–43.
15. Alsaidalani R, Elmadhoun B. Quality Risk Management in Pharmaceutical Manufacturing Operations: Case Study for Sterile Product Filling and Final Product Handling Stage. *Sustain*. 2022;14(15).
16. Mollah AH, Baseman HS, Long M, Mollah AH, Baseman HS, Long M, et al. A Practical Discussion of Risk Management for Manufacturing of Pharmaceutical Products A Practical Discussion of Risk Management for. 2014;
17. Vijayakumar Reddy V, Vishal Gupta N, Raghunandan H V., Nitin Kashyap U. Quality risk management in pharmaceutical industry: A review. *Int J PharmTech Res*. 2014;6(3):908–14.
18. Cardoso P, Flávia M, Kelen S. Risk Analysis Evaluation of Piroxicam 20Mg Capsules Manufacture Process By Fmea Technique. *Int J Drug Regul Aff*. 2018;6(1):19–25.
19. Vázquez-valencia A, Santiago-sáez A. Colombian Journal of Anesthesiology Usefulness of failure mode and effects analysis for improving mobilization safety in critically ill patients Utilidad de análisis modal de fallos y efectos para mejorar la seguridad en el movilización del paciente. 2018;46(1):3–10.
20. Ismael OA, Ahmed MI. Using quality risk management in pharmaceutical industries: A case study. *Qual - Access to Success*. 2020;21(178):106–13.

21. Nuchpho P, Nansaarng S, Pongpullponsak A. Risk Assessment in the organization by using FMEA Innovation: A Literature Review. Proc 7th Int Conf Educ Reform. 2014;(March):781–9.
22. Wu J, Tian J, Zhao T. Failure mode prioritization by improved RPN calculation method. Proc - Annu Reliab Maintainab Symp. 2014;(January).
23. Wu X, Wu J. The Risk Priority Number Evaluation of FMEA Analysis Based on Random Uncertainty and Fuzzy Uncertainty. Complexity. 2021;2021.
24. Mandhare TA, Khuspe PR, Nangare PS, Vyavhare RD. Quality Risk Management : A Review. 2018;8(March).
25. Delivery D, Mv L. QUALITY RISK MANAGEMENT (QRM): A REVIEW. J Drug Deliv Ther. 2013;3(2):149–54.
26. Kaya GK, Ward JR, John Clarkson P. A framework to support risk assessment in hospitals. Int J Qual Heal Care. 2019;31(5):393–401.
27. Sumukha Krishna P, Gangadharappa H V., Nagendra S, Hemanth Kumar S. An overview of risk management and risk-based cleaning validatio. Int J Res Pharm Sci. 2020;11(4):5407–14.
28. Al-Amari AA. Risk Analysis , Assessment , and Management in Social Research : A New Approach in Research Project Management. J Posit Sch Psychol. 2022;6(4):3207–16.
29. Zuniawan A. A Systematic Literature Review of Failure Mode and Effect Analysis (FMEA) Implementation in Industries. IJIEM - Indones J Ind Eng Manag. 2020;1(2):59.
30. U. S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Q9 Quality Risk Management. Food Drug Adm [Internet]. 2006;9(May):1–72. Available from: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm><http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm><http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm><http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm><http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm><http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm>
31. Kiran DR. Total Quality Management: Key Concepts and Case Studies. India: BS Publication; 2017.
32. Zandieh M. Risk Assessment of Clean Room Used in Pharmaceutical Industries in Design , Manufacturing , Equipping and Operating Phases by FMEA Based on Some Chemical Engineering Concepts. Arch Pharma Pr. 2020;11:39–45.

