

REVIEW ARTIKEL: METODE ENVIRONMENTAL MONITORING PADA AREA RUANG BERSIH DAN PROSES ASEPTIK**Salma Alaina Atisha, Ida Musfiroh**

Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Jl. Raya Bandung,
Sumedang Km 21 Jatinangor, 45363

salma15016@mail.unpad.ac.id

Diserahkan 16/07/2020, diterima 18/08/2020

ABSTRAK

Environmental monitoring (EM) adalah program pemeriksaan terhadap kontaminasi mikroba dan partikel di area ruang bersih dan area proses aseptik. Program EM ini dilakukan untuk mencegah terjadinya kontaminasi terhadap produk. Oleh karena itu program EM ini dirancang untuk mengevaluasi kualitas lingkungan area produksi sesuai dengan standar area ruang bersih yang ditetapkan oleh BPOM untuk produksi produk steril yang berkualitas. Metode yang digunakan dalam program EM ada tiga yaitu *passive air sampling*, *active air sampling*, dan *surface monitoring*. Standar batas cemaran mikroba pada kelas A adalah $<1 \text{ cfu/m}^3$ dan standar batas partikulat udara ukuran $\geq 0,5 \mu\text{m}$ di kelas A adalah $3,520 \text{ cfu/m}^3$ dan partikulat udara ukuran $\geq 5 \mu\text{m}$ adalah 20. Review ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai metode yang dilakukan pada program EM.

Kata Kunci : *Environmental monitoring*, area ruang bersih, area proses aseptik

ABSTRACT

Environmental monitoring (EM) is an inspection program for microbial and particle contamination in cleanroom areas and aseptic process areas. This EM program is carried out to prevent contamination of the product. Therefore the EM program is designed to improve the quality of the production environment in accordance with clean room standards set by BPOM for the production of quality sterile products. There are three methods used in the EM program, namely *passive air sampling*, *active air sampling*, and *surface monitoring*. The standard limit of microbial contamination in class A is $<1 \text{ cfu/m}^3$ and the standard limit of air particulate size $\geq 0.5 \mu\text{m}$ in class A is $3,520 \text{ cfu/m}^3$ and air particulate size $5 \mu\text{m}$ is 20. This review is expected to help find information about the method used in the EM program.

Keywords : *Environmental monitoring*, cleanroom area, aseptic process area

PENDAHULUAN

Industri farmasi, baik pengolahan non steril dan khususnya pengolahan steril memerlukan area yang dapat meminimalkan potensi kontaminasi mikroba melalui pemantauan kebersihan lingkungan (Trsan, Seme, & Srcic, 2019). Produk steril adalah produk yang kritis dan sensitif dan didesain agar bebas dari mikroorganisme hidup, pirogen, dan partikel lain yang tidak dapat diterima (Nageen, Gupta, Natasha, Bhat, & Yogita, 2012).

Lingkungan memiliki peran penting terhadap akses masuknya mikroba ke dalam produk farmasi. Kualitas dari produk tergantung pada *environmental monitoring* (EM) di area produksi. Untuk mendapatkan produk farmasi yang bebas dari kontaminasi, maka memerlukan sistem pemantauan lingkungan yang memadai. EM menyediakan sistem dan fungsi yang memerlukan penetapan dan pemantauan kualitas lingkungan yang dapat memastikan pemeliharaan lingkungan bebas dari kontaminasi (Mehdi, et al., 2018).

Dalam proses aseptik, salah satu kontrol laboratorium yang paling penting adalah program EM karena program ini memberikan informasi yang bermakna tentang kualitas lingkungan pada area proses aseptik. EM harus dapat mengidentifikasi secara cepat rute atau alur yang potensial terjadi kontaminasi dan memungkinkan untuk melaksanakan koreksi sebelum terjadi kontaminasi pada produk (FDA, 2004).

Oleh karena itu review artikel ini akan membahas metode yang digunakan dalam program *environmental monitoring* untuk

memastikan tidak terdapat kontaminasi pada area ruang bersih dan proses aseptik.

METODE

Metode *review* yang digunakan adalah studi pustaka dengan mengumpulkan beberapa jurnal dan sumber kompendial dengan sarana internet dari web terpercaya seperti NCBI, *Google Scholar*, FDA dan BPOM RI. Studi pustaka merupakan teknik pengumpulan literatur ilmiah baik primer maupun sekunder. Pencarian pustaka menggunakan kata kunci yang terkait dengan metode *environmental monitoring* pada area ruang bersih dan proses aseptik. Jurnal yang digunakan sebagai pustaka merupakan jurnal yang telah dipublish selama 10 tahun terakhir. Jurnal yang digunakan sebagai pustaka sebanyak 10 jurnal merupakan jurnal internasional atau jurnal nasional.

POKOK BAHASAN

Environmental Monitoring

Environmental monitoring (EM) atau pemantauan lingkungan adalah sistem pengawasan yang dirancang untuk pemantauan kontaminasi mikroba terhadap ruangan dan lingkungan pemrosesan tertutup lainnya. EM adalah prosedur yang memberikan pemantauan, pengujian, dan tanggapan terhadap konsentrasi mikroba di lingkungan proses aseptik. EM merupakan suatu prosedur dan tindakan yang perlu dilakukan untuk mengkarakterisasi, dan menilai kualitas lingkungan (Mehdi, et al., 2018), mendeteksi perubahan tren jumlah mikroba dan pertumbuhan mikroba dalam ruang bersih atau lingkungan yang terkendali (Ashour, Mansy, & Eissa, 2011).

Tujuan utama EM adalah untuk mengatur jumlah partikel *viable* dan *non-viable*

Volume 18 Nomor 3

yang hidup di udara dalam batas yang ditentukan, memprediksi resiko terhadap lingkungan dan memperkirakan efikasi proses pembersihan dan desinfeksi yang digunakan di area steril seperti area pengisian, formulasi, pencampuran, pengemasan, dan area lain yang terkait (Mehdi, et al., 2018). Hasil yang diperoleh perlu memberikan informasi mengenai konstruksi fisik ruangan, kinerja sistem *heating ventilation and air conditioning* (HVAC), kebersihan personel, cara berpakaian, peralatan, dan operasi pembersihan (Ashour, Mansy, & Eissa, 2011).

Klasifikasi Ruang Bersih

Ruang bersih merupakan fasilitas yang digunakan sebagai bagian dari produksi pada industri farmasi. Ruang bersih dirancang untuk mempertahankan jumlah partikulat seperti debu, mikroorganisme, atau partikel lain yang dapat menguap. Ruang bersih biasanya memiliki tingkat kebersihan yang dihitung dengan jumlah partikel per m³ pada ukuran molekul yang telah ditentukan. Klasifikasi ruang bersih berdasarkan jumlah partikel dapat dilihat pada Tabel 1. berikut :

Tabel 1. Klasifikasi Ruang Bersih Berdasarkan Jumlah Partikel

	Nonoperasional		Operasional	
	Jumlah maksimum partikel/m ³ yang diperbolehkan			
	≥ 0,5 μm	≥ 5 μm	≥ 0,5 μm	≥ 5 μm
A	3.520	20	3.520	20
B	3.520	29	352.000	2.900
C	352.000	2.900	3.520.000	29.000
D	3.520.000	29.000	Tidak ditetapkan	Tidak ditetapkan

Ruang bersih dan sarana udara bersih perlu dipantau secara rutin, apabila berlangsung kegiatan aseptis maka perlu dilakukan pemantauan batas cemaran mikroba dengan menggunakan metode *passive air*

sampling, *active air sampling*, dan *surface sampling*. Batas cemaran mikroba yang disarankan untuk pemantauan area bersih selama kegiatan berlangsung dapat dilihat pada Tabel 2. berikut :

Tabel 2. Batas Cemaran Mikroba dalam Pemantauan Area Bersih *On Process*

Kelas	Sampel udara cfu/m ³	Batas yang disarankan untuk cemaran mikroba		
		Cawan papir (dia. 90 mm) cfu/4 jam	Cawan kontak (dia. 55 mm) cfu/plate	Sarung tangan 5 jari cfu/sarung tangan
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

(BPOM RI, 2018).

*Metode Environmental Monitoring**Passive air sampling*

Metode *passive air sampling* (PAS) pengambilan udara secara pasif atau biasa juga disebut dengan metode cawan papir adalah

Volume 18 Nomor 3

metode yang sering digunakan untuk pemantauan ruangan bersih (atau zona terkontrol). Metode cawan papir merupakan cawan petri yang berisi media agar nutrisi yang terekspos pada lingkungan, karena hanya beberapa mikroorganisme yang dapat mengendap dipermukaan agar yang terdeteksi, maka metode ini dapat digunakan sebagai pengujian secara kualitatif, semi kuantitatif, dan pemantauan udara. Nilai pada area kritis akan ditingkatkan dengan memastikan bahwa cawan disimpan pada lokasi yang paling tinggi terhadap kontaminasi produk. Dalam proses validasi, bagian pemantauan mutu harus mengevaluasi kondisi paparan media yang tidak menyebabkan pengeringan pada media disebabkan oleh lamanya periode pengambilan sampel atau aliran udara yang tinggi yang dapat menghambat pertumbuhan mikroorganisme (FDA, 2004).

Pengambilan sampel udara metode cawan papir dilakukan dengan memperlihatkan dua permukaan cawan petri 90 mm yang berisi media agar nutrisi *Tryptone Soya Agar* (TSA) (Ashour, Mansy, & Eissa, 2011) atau *Soybean Casein Digest Agar* (SCDA) selama 4 jam cawan petri diinkubasi pada suhu 20-25°C selama 72 jam kemudian diinkubasi pada suhu 30-35°C selama 48 jam dan dokumentasikan hasilnya (Rastogi & Hashmi, 2019). Pengambilan sampel udara dengan metode cawan papir sesuai dengan POPP CPOB 2012 dilakukan dengan memaparkan permukaan cawan petri 90 mm yang berisi media agar TSA selama 1-4 jam, cawan papir diinkubasi pada suhu 20-25°C selama 4 hari, kemudian lanjutkan inkubasi pada suhu 30-35°C selama

48 jam dan hitung jumlah koloni bakteri dan jamur yang tumbuh dari setiap cawan dan dokumentasikan hasil EM tersebut pada formulir yang telah disediakan (BPOM RI, 2013).

Metode cawan papir memiliki beberapa keunggulan yaitu bagian permukaan agar dapat terus terpapar selama 4 jam tanpa mengganggu lingkungan sekitar dan titik sampling dapat dilakukan didekat produk yang terpapar, selain itu metode cawan papir juga tidak dipengaruhi oleh variasi vendor seperti metode *active air sampler*. Kekurangan dari metode cawan papir adalah rentan terhadap penanganan, transportasi, dan kontaminasi dari laboratorium (Sutton, 2010).

Active air sampling

Active air sampling (AAS) memiliki pengukuran yang berbeda dengan metode cawan papir. Metode cawan papir menunjukkan jumlah mikroorganisme yang terdapat pada permukaan media agar sedangkan AAS menunjukkan jumlah mikroorganisme yang terdapat dalam volume udara tertentu dalam jangkauan *air sampler*. Volume udara sampel biasanya sebesar 1000 m³ hasil dari jumlah mikroorganisme dihitung dalam CFU/m³ (Napoli, Marcotrigiano, & Montagna, 2012). Oleh karena itu pada ruangan kelas A jumlah kontaminasi mikroba yang diharapkan adalah < 1 cfu/m³ (Sandle, 2010).

Metode AAS dilakukan dengan menggunakan cawan petri 90 mm yang berisi media agar TSA, set alat air sampler sesuai dengan protap dan masukan cawan petri ke dalam air sampler dan buka tutupnya, segera pasang tutup air sampler. Nyalakan air sampler dengan menekan tombol "Start", air sampler

akan berhenti secara otomatis apabila pengambilan volume sampel udara telah selesai. Cawan petri yang digunakan untuk pemantauan kemudian diinkubasi pada suhu 20-25°C selama 4 hari, kemudian lanjutkan inkubasi pada suhu 30-35°C selama 48 jam dan hitung jumlah koloni bakteri dan jamur yang tumbuh dari setiap cawan dan dokumentasikan hasil EM tersebut pada formulir yang telah disediakan (BPOM RI, 2013).

Terdapat beberapa kelemahan dari alat air sampler yaitu distribusi mikroorganisme yang tidak merata, tergantung pada laju sampling dimana pada laju rendah mikroorganisme tidak akan masuk ke dalam media agar, sedangkan pada kecepatan tinggi media agar bisa mengering (Sandle, 2010).

Surface sampling

Pemantauan lingkungan ruang produksi tidak hanya dilakukan pada sampel udara tetapi juga perlu adanya pemantauan pada berbagai permukaan seperti lantai, meja, dinding, dan permukaan lain yang memiliki kontak dengan produk. Pemantauan permukaan dapat dilakukan dengan menggunakan cawan kontak dan metode apusan (*swab*) (Goverde, Willrodt, & Staerk, 2017).

Metode cawan kontak digunakan untuk pemantauan permukaan yang datar seperti dinding, lantai, dan permukaan lain. Media agar yang terdapat di dalam cawan petri 50 mm ditempelkan kepada permukaan kurang lebih selama 5 detik dengan luas area permukaan 25 cm². Cawan kontak kemudian diinkubasi pada waktu tertentu dan dihitung jumlah koloninya (Satyada & Sandle, 2016). Pengambilan sampel pada permukaan menggunakan metode cawan kontak sesuai dengan POPP CPOB 2012

dilakukan dengan menempelkan cawan kontak 55 mm yang berisi media agar TSA pada permukaan alat atau lokasi tertentu, cawan kontak diinkubasi pada suhu 20-25°C selama 4 hari, kemudian lanjutkan inkubasi pada suhu 30-35°C selama 48 jam dan hitung jumlah koloni bakteri dan jamur yang tumbuh dari setiap cawan dan dokumentasikan hasil EM tersebut pada formulir yang telah disediakan (BPOM RI, 2013).

Metode apusan atau *swab* digunakan untuk pengambilan sampel dari permukaan yang bergelombang seperti tube, segel, katup, dan permukaan mesin produksi. Sebelum digunakan *swab* perlu dibasahi terlebih dahulu menggunakan NaCl 0,9% pada area seluas 25 cm². Setelah menyeka permukaan, *swab* dapat langsung dinokulasikan ke permukaan media agar (cawan kontak) atau dapat dibilas dengan buffer, larutan pembilasan disaring menggunakan filter dan filter ditempatkan pada media agar untuk menumbuhkan koloni yang terperangkap pada filter. Media agar yang telah dioleskan bakteri kemudian diinkubasi dan dicatat jumlah koloni yang terdapat pada media. Terdapat beberapa jenis *swab* yang dapat digunakan, diantaranya adalah *swab* steril yang terbuat dari *nylon*, plastik, dan *polyester* (Goverde, Willrodt, & Staerk, 2017).

KESIMPULAN

Environmental monitoring merupakan pemantauan yang rutin dilakukan untuk mempertahankan kondisi pada area bersih pada kondisi operasional dan nonoperasional. EM pada area ruang bersih dilakukan dengan menggunakan 3 metode yaitu *passive air sampling* dan *active air sampling* yang

digunakan untuk memantau partikel mikroorganisme yang terdapat di udara, dan *surface sampling* yang digunakan untuk memantau jumlah mikroorganisme yang terdapat dipermukaan area ruang bersih dan peralatan yang terdapat di dalam area ruang bersih, metode *surface sampling* terdiri dari 2 cara yaitu metode cawan kontak dan metode apus (*swab*).

DAFTAR PUSTAKA

- Ashour, M. S.-D., Mansy, M., & Eissa, M. E. (2011). Microbiological Environment Monitoring in Pharmaceutical Facility. *Egypt. Acad. J. biolog. Sci*, 3(1), 63-74.
- BPOM RI. (2013). *Petunjuk Operasional Penerapan Pedoman Cara Pembuatan Obat Yang Baik 2012*. Jakarta: BPOM RI.
- BPOM RI. (2018). *PerKa BPOM No 34 tahun 2018 tentang Pedoman Cara Pembuatan Obat Yang Baik*. Jakarta: BPOM RI.
- FDA. (2004). *Guidance for Industry - Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing - Current Manufacturing Practices*. USA: U.S Department of Health and Human Services.
- Goverde, M., Willrodt, J., & Staerk, A. (2017). Evaluation Of The Recovery Rate of Different Swabs for Microbial Environment Monitoring. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 71(1), 33-42. doi:10.5731/pdajpst.2016.006783
- Mehdi, A., Mehmood, M. D., Ghani, M. U., Ismail, M., Ameen, F., & Ul-Hassan, S. (2018). Environmental Monitoring and Risk Assessment of Cleanrooms within Pharmaceutical Industry. *International Journal of Pharmacy*, 8(4), 38-69.
- Nageen, L. A., Gupta, N. V., Natasha, N., Bhat, R. S., & Yogita, P. (2012). Comparison of Quality Requirement for Sterile Product Manufacture as per International Regulatory Agencies. *International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research*, 1(4), 208-214.
- Napoli, C., Marcotrigiano, V., & Montagna, M. T. (2012). Air Sampling Procedures to Evaluate Microbial Contamination: A Comparison Between Active and Passive Methods in Operating Theatres. *BMC Public Health*, 12(594).
- Rastogi, J., & Hashmi, F. (2019). A Brief Overview on Active Air Sampling Procedure for Environment Monitoring. *International Journal of Trend in Scientific Research and Development*, 3(3).
- Sandle, T. (2010). Selection of Active Air Sampler. *European Journal of Parenteral and Pharmaceutical Sciences*, 15(4).
- Satyada, R., & Sandle, T. (2016). Releasing Capacity Of Pre-Sterile Cotton Swabs For Discharging Sampled Microorganisms. *European Journal of Parenteral and Pharmaceutical Sciences*, 21(4), 121-127.
- Sutton, S. (2010). The Environmental Monitoring Program in a GMP Environment. *Journal of GXP Compliance*, 14(3), 22-30.
- Trsan, M., Seme, K., & Srcic, S. (2019). The Environmental Monitoring in Hospital Pharmacy Cleanroom and Microbiota Catalogue Preparation. *Saudi Pharmaceutical Journal*. doi:https://doi.org/10.1016/j.jsps.2019.01.007

