

MEMBANGUN INDUSTRI PODP YANG BERDAYA SAING : REFLEKSI GLOBAL DAN RENCANA STRATEGIS INDONESIA

Nisrina Nabila Az Zahra², Vania Anindira Susatia², Indri Widuri Yani², Davin Ezra Alkan Al Faisal², Mas Rahman Roestan^{1,2}, Evi Sylvia Nurraji^{1,2}, Angga Prawira Kautsar^{1,2*}

¹ Departemen Farmasetika dan Teknologi Formulasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

² Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran Jl. Raya Bandung Sumedang km 21 Jatinangor 45363

angga.prawira@unpad.ac.id

Diserahkan 22/10/2024, diterima 30/11/2024

ABSTRAK

Produk obat derivat plasma (PODP) merupakan hasil pengolahan plasma darah manusia yang digunakan untuk mengobati berbagai kondisi medis, seperti gangguan imun, hemofilia, dan penyakit autoimun. Penggunaan PODP semakin meluas seiring berkembangnya teknologi dan meningkatnya kebutuhan terapi berbasis protein plasma. Namun, perkembangan PODP di Indonesia masih menghadapi tantangan besar, mulai dari keterbatasan pasokan plasma berkualitas hingga ketergantungan pada produk impor. Artikel ini menyajikan tinjauan mengenai jenis PODP, proses produksinya, sistem deteksi patogen, serta upaya global dalam menjamin keamanan dan ketersediaan produk. Tinjauan ini didasarkan pada literatur dari basis data ilmiah seperti *Embase*, *PubMed*, *EBSCO*, dan *World of Science* dengan kata kunci terkait seperti “*plasma-derived medicinal products*”, “*plasma-derived medicinal products*”, dan “*plasma fractionation*”, yang mencakup aspek klinis, produksi, regulasi, dan industri dari PODP. Kajian ini juga menyoroti potensi Indonesia dalam membangun sistem produksi PODP yang mandiri dan berkelanjutan. Melalui pemahaman yang komprehensif, diharapkan artikel ini dapat menjadi referensi bagi pemangku kebijakan dan praktisi kesehatan dalam merumuskan strategi nasional yang tepat. Melalui tinjauan ini, disimpulkan bahwa dengan komitmen kebijakan yang kuat, peningkatan infrastruktur, dan kolaborasi lintas sektor, Indonesia memiliki peluang besar untuk mengembangkan industri PODP yang aman, mandiri, dan berdaya saing global.

Kata kunci: Albumin, Fraksinasi Plasma, imunoglobulin, Indonesia, produk obat derivat plasma,

ABSTRACT

Plasma-derived medicinal products (PDMPs) are obtained from the processing of human blood plasma and can be utilized to treat various medical conditions, such as immune disorders, hemophilia, and autoimmune diseases. The use of PDMP is becoming increasingly widespread alongside advances in technology and the growing need for plasma protein-based therapies. However, the development of PDMP in Indonesia still faces significant challenges, ranging from a limited supply of quality plasma to dependence on imported products. This article presents a narrative review of the types of PDMP, their production processes, pathogen detection systems, and global efforts to ensure product safety and availability. This review is based on literature from scientific databases such as Embase, PubMed, EBSCO, and World of Science with related keywords such as “plasma-derived medicinal products”, “plasma-derived medicinal products”, and “plasma fractionation”, covering clinical, production, regulatory, and industrial aspects of PDMP. Additionally, this study emphasizes Indonesia's potential for creating an independent and sustainable PDMP production system. Through a comprehensive understanding, this article aims to serve as a reference for policymakers and health practitioners in formulating appropriate national strategies. Through this review, it is concluded that with strong policy commitment, infrastructure improvements, and cross-sector collaboration, Indonesia has a great opportunity to develop a safe, independent, and globally competitive PDMP industry.

Keywords: Albumin, Plasma Fractionation, immunoglobulin, Indonesia, plasma-derived drug products,

PENDAHULUAN

Produk obat derivat plasma (PODP) merupakan hasil dari fraksinasi plasma darah manusia yang mengandung komponen penting seperti albumin, imunoglobulin, dan faktor pembekuan. Secara global, PODP memegang peranan vital dalam penanganan berbagai kondisi medis seperti hemofilia, imunodefisiensi, penyakit autoimun, dan terapi suportif dalam kasus kegawatan klinis (De Angelis dan Breda, 2013).

Seiring meningkatnya kebutuhan global terhadap PODP, muncul ketidakseimbangan yang signifikan dalam hal akses, kapasitas produksi, dan kemandirian suplai. Meskipun volume plasma yang dihasilkan cukup besar dikarenakan hasil samping pemrosesan darah, namun sebagian besar tidak dapat dimanfaatkan karena kualitas plasma, seperti permasalahan kualitas plasma, termasuk variasi kandungan protein, risiko kontaminasi patogen, keterbatasan sistem pelacakan donor, serta standar mutu yang belum merata di berbagai fasilitas pengolahan, sistem kesehatan (Burnouf et al., 2023). Plasma darah manusia, yang merupakan sumber utama protein terapeutik seperti albumin, imunoglobulin, dan faktor pembekuan, dikumpulkan melalui dua metode utama: *recovered* plasma dari donor darah dan sumber plasma melalui *plasmapheresis*. Fraksinasi ribuan unit plasma, pemurnian berlapis, serta langkah inaktivasi virus untuk memastikan keamanan produk akhir termasuk proses manufaktur PODP (Schmidt & Refaai, 2022).

Secara global, Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) mengklasifikasikan PODP sebagai obat esensial dan plasma untuk fraksinasi sebagai sumber daya krusial. Pengawasan mutu dan keamanan produk sangat ketat, terutama di negara-negara maju, donor plasma harus

menjalani tes infeksius dan rutin skrining medis. Selain itu, biaya plasma menyumbang 20–45% dari total biaya produksi industri fraksinasi, sehingga efisiensi pengumpulan dan proses produksi menjadi faktor keberlanjutan industri PODP (Schmidt & Refaai, 2022).

Di sisi lain, dinamika industri fraksinasi plasma global memperlihatkan bahwa PODP tidak hanya memiliki manfaat klinis yang tinggi, tetapi juga nilai krusial dalam sistem kesehatan. Strategi optimalisasi setiap jumlah plasma untuk menghasilkan produk protein bernilai klinis menjadi pendekatan utama dalam ekonomi fraksinasi plasma. Keberhasilan rancangan ini sangat ditentukan oleh kesiapan infrastruktur, kepatuhan terhadap standar *Good Manufacturing Practice* (GMP), serta komitmen politik dan regulasi dalam menjamin keberlanjutan dan kualitas pasokan plasma (Farrugia & Scaramuccia, 2017).

Permintaan terhadap PODP meningkat seiring berkembangnya teknologi kedokteran dan meningkatnya kesadaran terhadap terapi berbasis produk biologis (Khan et al, 2020). Negara-negara maju telah mengembangkan sistem produksi dan regulasi yang ketat untuk menjamin ketersediaan dan keamanan PODP. Di Indonesia, pengembangan PODP masih menghadapi berbagai tantangan, mulai dari keterbatasan pasokan plasma yang memenuhi standar, hingga ketergantungan pada impor untuk memenuhi kebutuhan nasional (Triyono & Bidayah, 2023).

Meski demikian, beberapa inisiatif strategis telah dijalankan, seperti pengembangan fasilitas fraksinasi plasma dalam negeri dan perbaikan sistem donor darah nasional (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2023). Regulasi terkait penggunaan dan distribusi PODP juga terus diperbarui untuk menjamin mutu, keamanan, dan efikasi produk. Namun, hingga kini, data

terintegrasi mengenai pemanfaatan dan kebutuhan PODP di Indonesia masih terbatas (Triyono & Bidayah, 2023).

Manuskrip ini menyajikan kajian terkini mengenai kondisi dan tantangan pengembangan PODP di Indonesia dalam konteks global. Gabungan tinjauan terhadap kebijakan nasional, potensi pemanfaatan plasma dalam negeri, serta tantangan teknis dan regulasi yang dihadapi Indonesia belum banyak diteliti. Kajian ini juga membandingkan pengalaman negara lain dalam membangun kemandirian PODP sebagai bahan refleksi untuk strategi nasional. Urgensi dari kajian ini terletak pada kebutuhan mendesak Indonesia untuk mengurangi ketergantungan terhadap impor PODP, menjamin keamanan pasokan dalam negeri, dan meningkatkan ketahanan sistem kesehatan nasional. Di tengah meningkatnya permintaan plasma dan risiko gangguan rantai pasok global, Indonesia harus segera memperkuat ekosistem produksi plasma nasional, baik dari sisi infrastruktur, regulasi, maupun sumber daya manusia. Tanpa langkah strategis, Indonesia berisiko menghadapi defisit suplai plasma yang berdampak pada ketersediaan terapi vital bagi pasien dengan kondisi kronis atau kritis. Tujuan dari kajian ini adalah untuk memberikan pemahaman yang komprehensif mengenai posisi dan prospek PODP di Indonesia, serta menyoroti area strategis yang dapat diperkuat untuk mencapai kemandirian produk berbasis plasma. Diharapkan, narasi ini dapat menjadi referensi bagi pemangku kebijakan, praktisi kesehatan, dan peneliti dalam merumuskan strategi nasional untuk pengembangan industri plasma yang berkelanjutan dan berdaulat (Maryuningsih, 2020).

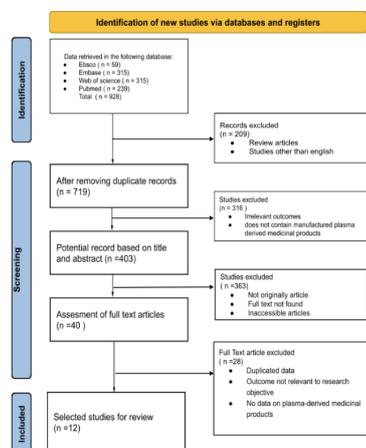
METODE

Manuskrip ini merupakan tinjauan narasi

(*narrative review*), yaitu jenis tinjauan pustaka yang tidak bersifat sistematis, namun bertujuan untuk memberikan gambaran yang menyeluruh dan mendalam mengenai suatu topik. Dalam hal ini, fokus penelitian adalah produk obat derivat plasma. Melalui pendekatan ini, berbagai artikel ilmiah yang relevan dikumpulkan, dianalisis, dan disintesis untuk memahami perkembangan, tantangan, serta aplikasi klinis dari produk derivat plasma. Tinjauan narasi dipilih karena memungkinkan peneliti untuk mengevaluasi secara kritis temuan-temuan yang sudah ada, lalu menyusunnya menjadi narasi utuh yang informatif dan kontekstual sesuai dengan tujuan penelitian. Kami menggunakan alat *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) untuk mencari sampai memilih artikel inklusi. Proses pencarian literatur dilakukan melalui empat basis data yaitu *Embase*, *Pubmed*, *Ebsco* dan *World of Science*, dengan menggunakan kata kunci seperti: "*plasma-derived medicinal products*" "Produk obat derivat plasma (PODP)" dan "*manufacturing, 'plasma-derived medicinal products' OR ('plasma derived' AND medicinal AND products)*" artikel yang diperoleh kemudian diseleksi berdasarkan kesesuaian topik dan kriteria inklusi. Kriteria inklusi dalam penelitian ini mencakup artikel ilmiah yang secara khusus membahas topik terkait produk obat derivat plasma, seperti imunoglobulin, albumin, dan faktor koagulasi. Hanya artikel yang diterbitkan dalam bahasa Inggris dan tersedia dalam basis data yang dipertimbangkan. Selain itu, artikel yang termasuk jenis publikasi seperti penelitian asli (*original research*), tinjauan (*review*), maupun laporan teknis industri yang relevan turut dimasukkan dalam telaah.

Sementara itu, artikel yang tidak relevan secara topik misalnya yang hanya membahas produk biologis non-plasma serta artikel dengan

informasi terbatas, dikecualikan dari analisis. Artikel yang tidak tersedia dalam bentuk teks lengkap juga tidak dimasukkan ke dalam kajian ini.



Gambar 1. Diagram alir PRISMA dari artikel yang disertakan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Pencarian

Setelah melalui proses pencarian dan seleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan, sebanyak 12 artikel (Tabel 1) berhasil ditemukan dan digunakan sebagai dasar dalam penyusunan tinjauan ini. Artikel-artikel tersebut menjadi sumber utama dalam mengidentifikasi, menganalisis, dan mensintesis informasi terkait berbagai aspek dari produk obat derivat plasma. Gambar 1 menggambarkan proses yang digunakan untuk memilih artikel.

Jenis dan Aplikasi Klinis PODP

PODP adalah kelompok obat yang diperoleh dari proses fraksinasi plasma manusia. PODP memiliki berbagai jenis produk dan

Tabel 1. Karakteristik Studi dan Hasil

No	Negara dan Tahun Terbit	Judul	Hasil Penelitian	Penulis
1	Austria, Jerman, Jepang (2020)	<i>Antibody-enhanced hepatitis E virus nanofiltration during the manufacture of human immunoglobulin</i>	Studi menunjukkan bahwa filtrasi virus HEV selama proses pembuatan imunoglobulin dapat ditingkatkan oleh antibodi spesifik HEV. Nanofiltrasi 35 nm efektif mengurangi HEV, menunjukkan bahwa langkah ini penting untuk keamanan virologi produk imunoglobulin plasma dalam POPD.	Anna Maria Kapsch et al.
2	Italia (2024)	<i>Off-the-Shelf Cord-Blood Mesenchymal Stromal Cells: Production, Quality Control, and Clinical Use</i>	Mengembangkan dan memvalidasi proses produksi POPD dari darah tali pusat yang memenuhi standar. Produk ini digunakan untuk pengobatan penyakit imun seperti, sindrom nefrotik, dan displasia bronkopulmoner, menunjukkan hasil awal yang menjanjikan tanpa efek samping serius.	Montemurro et al.
3	Argentina (2024)	<i>In-house RT-PCR detection of hepatitis A virus in human plasma pools used for the manufacture of medicinal products</i>	Mengembangkan dan memvalidasi uji RT-PCR multiplex in-house untuk deteksi HAV RNA di plasma. Uji ini sangat sensitif dan bertujuan meningkatkan keamanan produk derivat plasma.	Sampieri, L. et al.
4	Denmark (2017)	<i>towards plasma self-sufficiency the process and the status in Denmark</i>	Produksi plasma di Denmark menurun, sementara kebutuhan meningkat, terutama untuk IVIG. Strategi nasional sedang dikaji untuk memperkuat swasembada, termasuk peningkatan plasmapheresis dan regulasi penggunaan	Hansen,M

5	Prancis (2007)	<i>Manufacture of plasma-derived products in France and measures to prevent the risk of vCJD transmission: Precautionary measures and efficacy of manufacturing processes in prion removal</i>	Menjelaskan tindakan pencegahan yang diterapkan di Prancis terhadap risiko vCJD pada produk derivat plasma. Termasuk seleksi donor, leukosit-depleksi, dan evaluasi proses fraksinasi untuk efikasi penghilangan prion. Tidak ada kasus penularan vCJD dilaporkan dari produk plasma.	Flan, B. & Arrabal, S.
6	Swedia (2017)	<i>The future of plasma collection</i>	Penelitian ini membahas teknik pengurangan patogen (Pathogen Reduction Techniques, PRT) dalam transfusi darah. PRT mengurangi risiko infeksi transfusi, tetapi memiliki kelemahan seperti kehilangan sebagian komponen darah. PRT juga mahal, namun bisa membantu meningkatkan keamanan dan kepercayaan publik.	F. Knutson
7	Spanyol (2015)	<i>Manufacturing of plasma-derived medicinal products: Qualification process of plasma suppliers</i>	Menjelaskan proses kualifikasi pemasok plasma. Artikel ini fokus pada audit, pemantauan mutu, dan perjanjian kualitas untuk menjamin keamanan dan mutu plasma yang digunakan sebagai bahan baku POPD.	Parés, C. et al.
8	Indonesia (2023)	<i>Plasma collection in Indonesia-a challenge to implement fractionation</i>	Artikel ini menjelaskan tentang Indonesia dalam menghadapi tantangan dan mengimplementasikan fraksinasi plasma nasional. Isu utama adalah jumlah plasma, sertifikasi bank darah, dan penguatan kapasitas SDM, namun pemerintah mulai menyusun regulasi dan strategi kontrak fraksinasi.	Triyono, T. & Bidayah, H.F.
9	Italia (2013)	<i>Plasma-derived medicinal products: Demand and clinical use</i>	Studi ini menganalisis permintaan dan penggunaan klinis POPD. Ditekankan pentingnya fraksinasi plasma dalam negeri, kendala dalam swasembada albumin dan IVIG, serta pentingnya penggunaan klinis yang rasional untuk memastikan efisiensi dan keberlanjutan layanan kesehatan	Giuliano Grazzini et al.
10	Belanda & Amerika Serikat (2016)	<i>Plasma is a strategic resource</i>	Plasma dianggap sebagai sumber daya strategis. Penulis menyoroti ketergantungan global terhadap industri plasma Amerika Serikat dan pentingnya pembangunan kapasitas pengumpulan plasma di negara berkembang untuk mencegah krisis pasokan global.	Strengers, P.F.W. & Klein, H.G.
11	Iran (2024)	<i>Plasma Production in Iran: Streaming Towards Plasma Self-sufficiency</i>	Studi ini mengevaluasi swasembada Iran dalam produksi plasma untuk produk obat turunan plasma. Selama 10 tahun (2012–2021), Iran mencatat pertumbuhan rata-rata tahunan 18,9% dalam volume plasma, dengan swasembada albumin meningkat dari 21% menjadi 90%, dan IVIG dari 53% menjadi 93%	Zahra Ghasemi et al.
12	Inggris (2023)	<i>Preclinical development and characterization of a human plasma-derived high-purity factor X concentrate for therapeutic use</i>	Penelitian ini mengembangkan konsentrat Faktor X plasma manusia dengan kemurnian tinggi untuk mengobati defisiensi Faktor X herediter. Produk ini memenuhi standar keamanan (non-thrombogenic, non-toksik) dan stabil selama 3 tahun. Purifikasi mencapai 6000 kali lipat, dengan 94–96% kemurnian.	Lloyd, J & Peter Feldman

diklasifikasikan berdasarkan jenis protein yang diisolasi seperti albumin, imunoglobulin, dan faktor koagulasi (faktor VIII, IX, dan X). Produk ini sangat vital dalam pengobatan untuk berbagai kondisi dari kronik atau akut yang mengancam jiwa, termasuk gangguan imun, penyakit perdarahan, dan defisiensi protein plasma langka, dan telah diakui sebagai bagian dari daftar obat esensial oleh WHO (WHO, 2016). Berdasarkan jenis PODP, masing-masing memiliki fungsi pengobatan yang berbeda. Albumin merupakan protein utama dalam plasma darah yang digunakan untuk pemeliharaan volume intravaskular, terutama dalam kasus hipovolemia, luka bakar berat, syok, sindrom nefrotik, dan sirosis hati dengan asites. Albumin juga digunakan pada kasus terjadinya kehilangan protein plasma yang signifikan. Namun, albumin sendiri memiliki potensi penyalahgunaan dikarenakan penggunaan albumin sangat bervariasi antar wilayah dan sering kali melebihi kebutuhan medis yang rasional. Adanya kekhawatiran terkait efektivitas biaya dan risiko penggunaan yang tidak sesuai, terutama mengingat bahwa albumin tergolong sebagai produk yang bernilai tinggi (Grazzini et al., 2013).

Immunoglobulin (Ig) khususnya imunoglobulin intravena (IVIG) dan subkutan (SCIG), digunakan dalam pengobatan imunodefisiensi primer dan sekunder, penyakit autoimun, dan beberapa kondisi neurologis seperti sindrom *Guillain-Barré* dan *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy* (CIDP), dan sindrom Kawasaki. Permintaan atas produk immunoglobulin mengalami peningkatan tajam, dikarenakan oleh semakin dikenalnya manfaat terapeutik dan peningkatan deteksi penyakit imun. Meskipun demikian, ketersediaan produk ini tidak merata secara global yang menimbulkan kurangnya ketersediaan produk

immunoglobulin dan dapat menimbulkan risiko serius seperti ketergantungan pada harga yang sulit dikendalikan, dan terganggunya pasokan karena bencana alam (Strengers dan Klein, 2016).

Faktor Koagulasi, memiliki beberapa jenis seperti faktor VIII dan IX yang bermanfaat untuk mencegah dan mengatasi perdarahan dan merupakan terapi standar bagi pasien hemofilia A dan B. Namun, ketersediaan faktor ini masih bergantung pada impor dari negara maju terutama di negara berpendapatan rendah dan menengah. Adanya pengembangan produk konsentrat faktor X dari plasma manusia dengan kemurnian sangat tinggi (94–96%), menunjukkan hasil pre-klinis yang baik dalam hal keamanan, kemurnian, dan potensi imunogenisitas yang rendah, dan stabil pada suhu ruang selama tiga tahun. Produk *Prothrombin Complex Concentrates* (PCCs) dan faktor X digunakan untuk mengatasi koagulopati, terutama dalam kasus defisiensi faktor dan untuk pembalikan efek antikoagulan pada keadaan darurat. Produk ini menandakan keberhasilan dan menunjukkan peningkatan teknologi purifikasi dan formulasi fraksinasi plasma modern (Lloyd & Feldman, 2023).

Dengan meningkatnya kebutuhan dan permintaan global terhadap PODP, ketersediaan produk jenis produk derivat plasma menjadi sangat penting, terutama seiring bertambahnya pasien dengan penyakit kronik, peningkatan deteksi dini, dan meningkatnya kesadaran terhadap terapi berbasis protein plasma, serta bukti klinis yang mendukung keamanan dan efektivitas. Namun, ketersediaan produk ini dipengaruhi oleh kapasitas pengumpulan plasma dan sarana proses fraksinasi. Mayoritas pasokan plasma dunia berasal dari industri komersial di Amerika Serikat, yang menciptakan ketergantungan tinggi dan kerentanan pasokan jika terjadi gangguan lokal, seperti epidemi, atau pembatasan ekspor.

Oleh karena itu, banyak usulan agar plasma dan produk turunannya diperlakukan sebagai sumber daya strategis, seperti dengan energi dan air bersih. Oleh karena itu, pengembangan kebijakan yang mendorong pemanfaatan plasma, peningkatan pasokan plasma yang aman dan berkualitas sangatlah penting, dan dengan mempertimbangkan faktor klinis, biaya, dan keamanan biologisnya. Hal ini tidak hanya akan menjamin keberlanjutan pasokan, tetapi juga memungkinkan pengembangan terapi berbasis plasma.

Pengalaman Italia menunjukkan bahwa kemandirian dalam penyediaan produk derivat plasma bisa dicapai melalui penguatan sistem donor plasma sukarela, peningkatan volume pengumpulan, dan kerja sama antarwilayah. Dengan strategi nasional yang jelas dan kemitraan bersama perusahaan fraksinasi, beberapa wilayah di Italia telah mencapai swasembada untuk produk seperti albumin dan imunoglobulin. Pendekatan ini dapat menjadi contoh bagi Indonesia dalam merancang sistem yang berkelanjutan dan aman untuk memenuhi kebutuhan terapi plasma dalam negeri (De Silvestro et al., 2019).

Selain penggunaan PODP dalam penyakit kronis dan imunologis, studi terbaru juga menunjukkan potensi luas penggunaan imunoglobulin dan komponen plasma lainnya dalam penanganan kondisi infeksius akut dan emergensi klinis. Sebuah penelitian menekankan peran penting *imunoglobulin intravena* (IVIG) dalam terapi berbagai kondisi inflamasi sistemik, termasuk penyakit autoimun dan infeksi berat yang tidak merespons terapi konvensional. Hal ini memperkuat posisi PODP sebagai terapi strategis dalam tata laksana berbagai penyakit dengan dasar imunologis dan inflamasi, serta menjadi salah satu alasan meningkatnya permintaan global terhadap produk ini (Putri et al., 2020).

Peningkatan permintaan global terhadap imunoglobulin telah memicu pengembangan pendekatan klinis yang lebih presisi dan berbasis bukti dalam penggunaannya. Strategi ini tidak hanya bertujuan mengoptimalkan terapi, tetapi juga memastikan penggunaan PODP yang rasional dan berkelanjutan di tengah keterbatasan pasokan (Farcet et al., 2024).

Aspek Industri dan Proses Produksi

Produksi obat derivat plasma memerlukan proses yang kompleks dan terkendali, termasuk inaktivasi virus, filtrasi nanometer, dan fraksinasi protein. Semua proses ini dilakukan untuk memastikan keamanan dan efektivitas produk farmasi yang berbasis plasma. Pada pembuatannya produk farmasis berbasis plasma tentu saja harus memiliki kemurnian yang tinggi sehingga bisa mendapatkan produk terapeutik berkualitas tinggi. Beberapa metode yang dilakukan untuk mendapatkan plasma dengan kemurnian yang tinggi adalah melalui Kromatografi pertukaran anion untuk menangkap protein kompleks protrombin dari plasma. Kromatografi kelasi logam untuk memisahkan faktor X. Kromatografi pertukaran anion kedua untuk meningkatkan konsentrasi faktor X dan menghilangkan zat pengotor (Lloyd & Feldman, 2023). Fraksinasi etanol dingin juga digunakan dalam pemisahan protein plasma, termasuk albumin, imunoglobulin, dan faktor pembekuan seperti FVIII, FIX, dan X (Kapsch et al., 2020). Pengembangan teknologi fraksinasi plasma terus mengalami inovasi, termasuk penggunaan metode Kistler-Nitschmann yang diterapkan oleh Octapharma untuk meningkatkan efisiensi ekstraksi albumin tanpa mengurangi keamanan dan toleransi produk. Selain itu, penelitian klinis yang dilakukan di berbagai negara, seperti Prancis dan Jerman, memperkuat data efektivitas dan

keamanan produk PODP, termasuk imunoglobulin dan kompleks prothrombik (de Narbonne, 2010).

Selain itu, Teknik kromatografi ion-exchange berperan dalam eliminasi agen vCJD, yang penting untuk memastikan keamanan produk plasma (Flan & Arrabal, 2007). Selain dilakukan pemisahan berbagai macam protein dari plasma, untuk memastikan keamanan produk plasma dari kontaminasi virus dan prion, digunakan beberapa metode inaktivasi dan pemurnian. Solvent-detergent treatment secara efektif menginaktivasi virus beramplop lipid seperti HIV dan HCV, meskipun kurang efektif terhadap HAV. Filtrasi virus dengan ukuran pori antara 15-20 nm dapat menghilangkan virus beramplop maupun yang tidak beramplop, termasuk HAV dan Parvovirus B19. Nanofiltrasi (35-15 nm) terbukti efektif dalam menghilangkan prion dan meningkatkan keamanan produk plasma farmasi (Sampieri et al., 2024). Selain itu, pemanasan kering pada suhu 80°C selama 72 jam digunakan sebagai langkah sterilisasi tambahan untuk inaktivasi virus lebih lanjut (Lloyd & Feldman, 2023).

Setelah melalui serangkaian pemurnian, karakterisasi produk dilakukan dengan berbagai metode analisis untuk mengukur potensi, kemurnian, imunogenisitas, toksisitas, dan stabilitasnya. Keamanan produk dikonfirmasi melalui serangkaian pengujian, seperti evaluasi trombogenesis, aktivitas protease, dan toksisitas sistemik, yang menunjukkan bahwa produk tidak beracun dan tidak menimbulkan respons imun yang merugikan. Serangkaian prosedur yang dilakukan tadi menghasilkan produk plasma yang menunjukkan kemurnian tinggi, yaitu sekitar 94%-96%, dengan kadar protein pengotor yang sangat rendah (Lloyd & Feldman, 2023). Keberhasilan fraksinasi plasma dipengaruhi tidak hanya oleh kualitas plasma, tetapi juga efisiensi produksi dan infrastruktur. Negara dengan sistem

pengumpulan dan teknologi pemurnian yang baik terbukti mampu menghasilkan PODP berkualitas tinggi. Hal ini menegaskan perlunya investasi berkelanjutan dalam teknologi dan SDM di Indonesia (Leitner et al., 2022).

Deteksi dan Pengendalian Patogen

Dalam dunia pembuatan obat-obatan dari plasma darah, ada satu hal yang tidak boleh terlewat yaitu memastikan produk yang dihasilkan benar-benar aman dari patogen. Bertujuan untuk melindungi kesehatan setiap orang yang memakai obat-obatan tersebut. Salah satu tantangan terbesarnya adalah bagaimana cara mendeteksi dan menghilangkan virus-virus kecil, seperti *Hepatitis A virus* (HAV), yang punya daya tahan tinggi terhadap proses pembersihan standar. Seiring berjalannya waktu, ilmu pengetahuan terus berkembang. Saat ini, para ahli menggunakan teknologi canggih yang disebut *reverse-transcription real-time PCR* (RT-PCR) untuk mendeteksi jejak HAV RNA langsung dari plasma yang akan diolah. Metode ini sangat sensitif, sehingga bisa mendeteksi virus meski jumlahnya sangat sedikit. RT-PCR juga mampu mengenali semua jenis (genotipe) HAV yang ada, akan tetapi mendeteksi saja tidak cukup. Setelah virus terdeteksi, langkah selanjutnya adalah menghilangkannya. Di sinilah peran penting metode inaktivasi atau penghilangan virus, seperti nanofiltrasi, yang bekerja sama dengan skrining RT-PCR untuk memastikan tidak ada virus yang lolos. Dengan kata lain, deteksi molekuler dan pengendalian proses produksi berjalan beriringan untuk meningkatkan keamanan produk obat derivat plasma secara keseluruhan (Sampieri et al, 2024).

Salah satu pendekatan yang semakin penting dalam menjamin keamanan produk derivat plasma adalah penggunaan uji netralisasi berbasis

antibodi untuk mendeteksi efektivitas inaktivasi virus. Meskipun teknik ini memiliki keterbatasan dalam merepresentasikan kompleksitas infeksi *in vivo*, uji ini tetap memberikan nilai prediktif penting terhadap efektivitas inaktivasi patogen selama proses fraksinasi (Buchacher et al., 2009).

Ketelusuran dan Kelayakan Sumber Plasma

Ketelusuran dan kelayakan sumber plasma dalam proses kualifikasi pemasok plasma merupakan aspek krusial yang menjamin keamanan dan efektivitas produk obat derivat plasma (PODP). Proses ketelusuran plasma dilakukan melalui prosedur yang ketat dan terdokumentasi dengan baik, mulai dari seleksi donor yang memenuhi kriteria, metode pengumpulan plasma yang sesuai standar, hingga proses pembekuan, penyimpanan, pengujian, dan distribusi. Sistem pelacakan yang terintegrasi memungkinkan setiap unit plasma dapat ditelusuri kembali ke individu donor dan seluruh tahapan pengelolaan, termasuk pelaksanaan prosedur *look-back* apabila ditemukan isu keamanan. Seluruh proses tersebut tercantum dalam *Plasma Master File* (PMF) yang memuat informasi menyeluruh tentang asal plasma, pengujian laboratorium, serta kontrol kualitas yang diterapkan (Parés et al., 2015).

Namun, untuk menjamin kualitas mutu plasma yang digunakan dalam produksi PODP, perhatian utama perlu diberikan pada sejumlah faktor kritical selama tahapan preparasi, seperti:

- Waktu antara donasi dan pembekuan (*freezing time*), karena keterlambatan dapat menurunkan aktivitas protein plasma yang sensitif terhadap suhu.
- Suhu penyimpanan, yang harus stabil pada -20°C atau lebih rendah untuk menjaga stabilitas komponen plasma.
- Kondisi transportasi, termasuk pemantauan rantai dingin (*cold chain*) dan dokumentasi

suhu selama pengiriman.

- Prosedur inaktivasi virus dan pengujian NAT, sebagai bagian dari jaminan keamanan biologis.

Di Indonesia, kelayakan sumber plasma masih menghadapi berbagai tantangan, seperti keterbatasan donor plasma sukarela non-kompensasi, kurangnya tenaga pemeriksa biologis yang bersertifikat, serta kapasitas teknologi dan SDM yang belum merata. Pemerintah telah menginisiasi berbagai program seperti pembentukan pusat plasmapheresis, pengembangan sistem pelaporan mutu, dan skema sertifikasi bagi Badan Efek (BE) guna meningkatkan mutu dan kelayakan plasma untuk proses fraksinasi (Triyono & Bidayah, 2023).

Plasmapheresis sebagai metode utama pengumpulan plasma untuk produksi PODP ternyata juga memiliki potensi manfaat fisiologis bagi pendonor. Studi terbaru menunjukkan bahwa prosedur ini dapat menurunkan kadar LDL dan meningkatkan kadar HDL pada pendonor dengan hiperkolesterolemia, sehingga tidak hanya berkontribusi terhadap ketersediaan bahan baku plasma, tetapi juga mendukung kesehatan metabolik pendonor (Jacike et al., 2024).

Data dari forum ilmiah ISBT 2022 juga menggarisbawahi tantangan besar dalam pengumpulan plasma global, termasuk keterbatasan donor sukarela, penurunan ketersediaan akibat pandemi, serta kesenjangan kapasitas fraksinasi antar negara. Beberapa negara menekankan pentingnya optimalisasi proses plasmapheresis dan implementasi sistem pelacakan mutu plasma secara *real-time* untuk meningkatkan efisiensi produksi PODP. (ISBT, 2022).

Inisiatif Global dan Keberlanjutan Sistem

Dalam industri pembuatan produk farmasi

berbasis plasma, inisiatif global dan keberlanjutan sistem menjadi dua aspek utama yang mendorong perkembangan teknologi, keamanan produk, dan efisiensi produksi. Secara global, berbagai negara dan institusi farmasi telah berkolaborasi untuk meningkatkan standar keamanan PODP. Organisasi seperti WHO, EMA, dan FDA menetapkan regulasi ketat dalam eliminasi patogen, pengelolaan plasma donor, serta metode pemurnian yang efektif untuk memastikan bahwa produk berbasis plasma memenuhi standar. Salah satu contoh utama adalah kolaborasi antara Takeda (Austria), Paul-Ehrlich-Institut (Jerman), dan Asahi Kasei Medical (Jepang) dalam meningkatkan eliminasi *Hepatitis E Virus* (HEV) dari PODP menggunakan metode nanofiltrasi. Standar keamanan yang ditetapkan oleh WHO dan EMA memastikan bahwa teknik ini dapat digunakan secara luas dengan efektivitas tinggi tanpa meningkatkan kompleksitas produksi. Selain itu, optimalisasi produksi imunoglobulin melalui pemanfaatan antibodi dalam plasma menunjukkan peningkatan efisiensi dalam eliminasi virus, yang menjadi langkah penting dalam produksi PODP yang lebih aman (Kapsch et al., 2020). Dalam hal produksi dan permintaan PODP di Italia, sistem *fractionation toll agreements* telah memungkinkan distribusi plasma yang lebih luas melalui kerja sama dengan perusahaan farmasi global. Italia tengah berupaya mencapai kemandirian produksi untuk mengurangi ketergantungan pada plasma impor, yang menjadi tantangan strategis dalam industri PODP. Analisis epidemiologi digunakan sebagai dasar untuk menyeimbangkan produksi dan permintaan albumin serta imunoglobulin, mengoptimalkan sumber daya untuk memenuhi kebutuhan pasien secara lebih efisien. Sebagai bagian dari upaya keberlanjutan, imunoglobulin subkutan mulai dikembangkan sebagai alternatif yang dapat memberikan manfaat jangka panjang

dalam terapi defisiensi imun dengan distribusi yang lebih efisien (Grazzini, et al, 2013). Dalam penelitian terkait pengembangan Faktor X dari plasma, studi pra-klinis yang didukung oleh Takeda dan institusi akademik Eropa bertujuan untuk menghasilkan produk plasma berkualitas tinggi dengan kualifikasi pemasok plasma mengikuti panduan *Good Manufacturing Practice* (GMP) Uni Eropa, memastikan bahwa PODP diproduksi dengan standar yang seragam secara global. Audit pemasok dilakukan secara berkala untuk memastikan kualitas plasma dari berbagai sumber internasional tetap optimal (Lloyd & Feldman, 2023). Kontrol nasional atas pasokan dan distribusi PODP menjadi kunci dalam menjamin akses yang adil dan berkelanjutan, terutama di sistem kesehatan publik. Negara-negara yang menerapkan mekanisme kontrak jangka panjang dan sistem distribusi publik terbukti lebih tahan terhadap krisis pasokan global (Scaramuccia & Farrugia, 2006).

Inovasi dalam Sel Punca dan Kombinasi Plasma

Inovasi pada terapi sel punca terus berkembang pesat, terutama pada pemanfaatan sel punca mesenkimal yang berasal dari darah tali pusat (*Cord Blood-Derived Mesenchymal Stromal Cells/CB-MS*C). Kemajuan utama berpusat pada kemampuan untuk memproduksi MSCs secara "siap pakai" (*off-the-shelf*). Pendekatan ini memungkinkan ketersediaan sel punca secara massal, yang telah dikarakterisasi dengan baik, dan dapat disimpan dalam jangka panjang melalui pembekuan. Proses produksi melibatkan standardisasi dan kontrol kualitas yang ketat, mulai dari pemilihan donor, isolasi sel, ekspansi, hingga serangkaian pengujian keamanan dan identitas, seperti sterilitas, pengujian fenotipik, dan kemampuan diferensiasi menjadi berbagai jenis sel. (Squillaro et al., 2017). Karakterisasi

molekuler yang mendalam, termasuk analisis ekspresi gen, juga dilakukan untuk memahami potensi terapeutik MSCs ini. Meskipun fokus utama adalah pada pengembangan dan standarisasi proses produksi, terdapat eksplorasi luas mengenai potensi aplikasi klinis MSCs darah tali pusat dalam berbagai kondisi regeneratif dan imunomodulator. Inovasi ini berkontribusi pada kemajuan di bidang bioteknologi seluler dan terapi regeneratif, membuka jalan bagi aplikasi klinis yang lebih luas dan efisien dari produk sel punca yang aman dan terkontrol kualitasnya (Montemurro et al, 2024).

SIMPULAN

Produk obat derivat plasma memiliki peran yang sangat penting dalam dunia medis, terutama dalam menangani penyakit yang membutuhkan terapi protein spesifik. Di balik kemanfaatannya, proses produksi PODP sangat kompleks dan menuntut standar keamanan yang tinggi. Indonesia sebagai negara dengan potensi besar dalam pengumpulan plasma, masih menghadapi berbagai kendala seperti minimnya fasilitas fraksinasi dalam negeri dan belum optimalnya sistem donor plasma sukarela. dikarenakan sistem donor plasma belum terstruktur secara khusus untuk keperluan fraksinasi. Mayoritas donor plasma dilakukan melalui metode donor darah konvensional, di mana plasma merupakan komponen hasil pemisahan dari darah lengkap. Belum terdapat sistem donor plasma aferesis yang terintegrasi secara nasional, baik dari sisi pengumpulan, pelacakan mutu, maupun pemanfaatan untuk produksi PODP. Selain itu, regulasi terkait pengelolaan plasma untuk fraksinasi masih terbatas, sehingga berdampak pada keterbatasan suplai plasma.

DAFTAR PUSTAKA

- Agarwal, A., Gao, Y., Colunga Lozano, L.E., Asif, S., Bakaa, L., Ghadimi, M., Basmaji, J., Das, A., Loeb, M., Guyatt, G., 2022. Shorter versus longer durations of antibiotic treatment for patients with community-acquired pneumonia: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 12, e062428. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-062428>
- Anzueto, A., Niederman, M.S., Pearle, J., Restrepo, M.I., Heyder, A., Choudhri, S.H., 2019. Erratum: Community-acquired pneumonia recovery in the elderly (CAPRIE): Efficacy and safety of moxifloxacin therapy versus that of levofloxacin therapy (*Clinical Infectious Diseases* (January 1, 2006) 42 (73-81)). *Clin. Infect. Dis.* 42, 1350.
- Ben-Shimol, S., Levy-Litan, V., Falup-Pecurariu, O., Greenberg, D., 2024. Evidence for short duration of antibiotic treatment for non-severe community acquired pneumonia (CAP) in children — are we there yet? A systematic review of randomised controlled trials. *Pneumonia* 4, 16–23. <https://doi.org/10.15172/pneu.2014.4/432>
- Burhan, E., 2023. Orkestrasi Menuju Eliminasi Tuberkulosis di Indonesia pada Tahun 2030.
- Carmen Pope, Bp., 2023. Levofloxacin: 7 things you should know [WWW Document]. [drugs.com](https://www.drugs.com).
- Chen, C.-W., Chen, Y.-H., Cheng, I.-L., Lai, C.-C., 2021. Comparison of high-dose, short-course levofloxacin treatment vs conventional regimen against acute bacterial infection: meta-analysis of randomized controlled trials. *Infect. Drug Resist.* 1353–1361.
- Drugs.com., 2024. Levofloxacin Side Effects [WWW Document].

- Dunbar, L.M., Wunderink, R.G., Habib, M.P., Smith, L.G., Tennenberg, A.M., Khashab, M.M., Wiesinger, B.A., Xiang, J.X., Zadeikis, N., Kahn, J.B., 2021. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: A new treatment paradigm. *Clin. Infect. Dis.* 37, 752–760. <https://doi.org/10.1086/377539>
- Furukawa, Y., Luo, Y., Funada, S., Onishi, A., Ostinelli, E., Hamza, T., Furukawa, T.A., Kataoka, Y., 2023. Optimal duration of antibiotic treatment for community-acquired pneumonia in adults: a systematic review and duration-effect meta-analysis. *BMJ Open* 13, e061023.
- Gjini, E., Paupério, F.F.S., Ganusov, V. V, 2020. Treatment timing shifts the benefits of short and long antibiotic treatment over infection. *Evol. Med. Public Heal.* 2020, 249–263.
- Hughes, S., Kamranpour, P., Gibani, M.M., Mughal, N., Moore, L.S.P., 2020. Short-course Antibiotic Therapy: A Bespoke Approach Is Required. *Clin. Infect. Dis.* 70, 1793–1794. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz711>
- Hyun, H., Song, J.Y., Yoon, J.G., Seong, H., Noh, J.Y., Cheong, H.J., Kim, W.J., 2022. Risk factor-based analysis of community-acquired pneumonia, healthcare-associated pneumonia and hospital-acquired pneumonia: Microbiological distribution, antibiotic resistance, and clinical outcomes. *PLoS One* 17, e0270261.
- Idrees, N., Almeqdadi, M., Balakrishnan, V., Jaber, B., 2018. Hemodialysis for treatment of levofloxacin-induced neurotoxicity. *Hemodial. Int.* 23. <https://doi.org/10.1111/hdi.12687>
- Ishikawa, K., Masaki, T., Kawai, F., Ota, E., Mori, N., 2023. Systematic review of the short-term versus long-term duration of antibiotic management for neutropenic fever in patients with cancer. *Cancers (Basel)*. 15, 1611.
- Ito, A., Ishida, T., Tachibana, H., Nishiyama, A., Furuta, K., Tanaka, M., Tokioka, F., Yoshioka, H., Arita, M., Hashimoto, T., 2014. Beta lactam plus macrolide antibiotic combination therapy reduces the mortality of community-acquired pneumococcal pneumonia more than beta lactam antibiotics alone. *Eur. Respir. J.* 44.
- Lau, J.S.Y., Korman, T.M., Woolley, I., 2021. Life-long antimicrobial therapy: where is the evidence? *J. Antimicrob. Chemother.* 73, 2601–2612.
- Long, Y., Zheng, Y., Li, C., Guo, Z., Li, P., Zhang, F., Liu, W., Wang, Y., 2024. Respiratory pathogenic microbial infections: a narrative review. *Int. J. Med. Sci.* 21, 826.
- Merative, M., 2024. Drugs and Supplements Levofloxacin (Oral Route) [WWW Document]. MAYO Clin.
- Misnadiarly, 2021. Penyakit Infeksi Saluran Napas Pneumonia. *J. Heal.*
- Niederman, M.S., 2015. Macrolide-resistant pneumococcus in community-acquired pneumonia. Is there still a role for macrolide therapy? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*
- Podder, V., Sadiq, N.M., 2019. Levofloxacin.
- Prasetyo, E.Y., Kusumaratni, D.A., 2024. LEVOFLOXACIN VS CEFTRIAXONE PADA PASIEN PNEUMONIA RAWAT INAP DI RSUD Dr. ISKAK TULUNGAGUNG: STUDI ANALISIS EFEKTIVITAS BIAYA. *J. Med. Clin. Pharm.* 1, 30–41.
- Priambudi, B.N., Harsono, S.B., Hanifah, I.R., 2022. Hubungan interaksi obat antibiotik dengan length of stay pasien pneumonia

- di Rumah Sakit “X” Ponorogo. *J. Mandala Pharmacon Indones.* 8, 128–140.
- Rahardjoputro, R., Sholihah, I., Amrullah, A.W., 2023. Ketepatan Pemilihan Peresepan Antibiotik untuk Terapi Pneumonia pada Pasien Lansia Rawat Inap di Rumah Sakit X Surakarta: The Appropriate Selection of Antibiotic Prescriptions for Pneumonia Therapy in Elderly Inpatients at X Hospital Surakarta. *Indones. J. Pharm. Nat. Prod.* 6, 1–7.
- Ren, H., Li, X., Ni, Z.H., Niu, J.Y., Cao, B., Xu, J., Cheng, H., Tu, X.W., Ren, A.M., Hu, Y., Xing, C.Y., Liu, Y.H., Li, Y.F., Cen, J., Zhou, R., Xu, X.D., Qiu, X.H., Chen, N., 2017. Treatment of complicated urinary tract infection and acute pyelonephritis by short-course intravenous levofloxacin (750 mg/day) or conventional intravenous/oral levofloxacin (500 mg/day): prospective, open-label, randomized, controlled, multicenter, non-i. *Int. Urol. Nephrol.* 49, 499–507. <https://doi.org/10.1007/s11255-017-1507-0>
- Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, 10th ed, 2020.
- Sattar, S.B.A., Sharma, S., Headley, A., 2021. Bacterial pneumonia (nursing).
- Sharma, R., Sandrock, C.E., Meehan, J., Theriault, N., 2020. Community-acquired bacterial pneumonia—changing epidemiology, resistance patterns, and newer antibiotics: spotlight on delafloxacin. *Clin. Drug Investig.* 40, 947–960.
- Su, Z.T., Zenilman, J.M., Sfanos, K.S., Herati, A.S., 2020. Management of Chronic Bacterial Prostatitis. *Curr. Urol. Rep.* 21, 29. <https://doi.org/10.1007/s11934-020-00978-z>
- Truong, J., Ashurst, J. V, 2023. Pneumocystis jirovecii pneumonia, in: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing.
- Vardakas, K.Z., Trigkidis, K.K., Apiranthiti, K.N., Falagas, M.E., 2017. The dilemma of monotherapy or combination therapy in community-acquired pneumonia. *Eur. J. Clin. Invest.* 47, e12845.
- Walujo, D.S., Juwita, N., 2023. ANALISIS EFEKTIVITAS BIAYA ANTIBIOTIK LEVOFLOXACIN DAN CEFIXIME PADA PASIEN PNEUMONIA RAWAT INAP DI RSM AHMAD DAHLAN KEDIRI TAHUN 2022. *J. Pharma Bhakta* 3, 40–47.
- WHO, 2021. Revised WHO Classification and Treatment of Childhood Pneumonia at Health Facilities: Evidence Summaries, World Health Organization.