

**TESIS - BM185407** 

## PERANCANGAN STRATEGI MITIGASI RISIKO PADA PROSES KULTUR SEL PRODUKSI PROTEIN REKOMBINAN DENGAN METODE *HOUSE OF RISK*

YUANITA KUMALA DEWI 09211750016001

Dosen Pembimbing: Putu Dana Karningsih, S.T, M.Eng.Sc, Ph.D

Departemen Manajemen Teknologi Fakultas Desain Kreatif Dan Bisnis Digital Institut Teknologi Sepuluh Nopember 2020

#### LEMBAR PENGESAHAN TESIS

Tesis disusun untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar

Magister Manajemen Teknologi (M.MT)

di

Institut Teknologi Sepuluh Nopember

Oleh:

Yuanita Kumala Dewi

NRP: 09211750016001

Tanggal Ujian: 26 Juni 2020

Periode Wisuda: September 2020

Disetujui oleh:

Pembimbing:

1. Putu Dana K, ST, M.Eng.Sc, Ph.D NIP: 197405081999032001

Penguji:

1. Dr. Ir. Mokh. Suef, M.Sc(Eng) NIP: 196506301990031002

2. A.A. Bagus Dinariyana Dwi Putranta S.T., MES, Ph.D

NIP: 197505102000031001

Kepala Departemen Manajemen Teknologi

Janak yan

Fakultas Desain Kreatif Dan Bisnis Digital

Prof. I. Nyoman Pujawan, M.Eng, Ph.D, CSCP

NIP: 196912311994121076

#### PERANCANGAN STRATEGI MITIGASI RISIKO PADA PROSES KULTUR SEL PRODUKSI PROTEIN REKOMBINAN DENGAN METODE HOUSE OF RISK

Nama : Yuanita Kumala Dewi

NRP : 09211750016001

Pembimbing: Dr. Putu Dana Karningsih S.T, M.Eng.Sc, Ph.D

#### **ABSTRAK**

Kontaminasi mikroba, ketidakstabilan pada yield produksi dan cell line merupakan tantangan yang harus dihadapi industri bioteknologi farmasi ketika melakukan kultur sel sebagai salah satu tahapan proses produksinya. Seperti kasus yang dialami PT ABC yang telah mengalami kontaminasi mikroba sebanyak dua kali dalam proses kultur sel untuk produk protein rekombinannya. Total kerugian yang dialami akibat kontaminasi mikroba pada PT ABC sebesar 3,05 milyar rupiah dan berdampak pada terganggunya stok bahan obat protein rekombinan yang merupakan bahan baku obat untuk produk injeksi utama. Untuk itu, sangat diperlukan strategi mitigasi yang efektif untuk menangani beberapa risiko pada proses kultur sel yang saat ini belum diformulasikan oleh perusahaan. Penelitian ini bertujuan untuk merancang strategi mitigasi risiko pada proses kultur sel dengan metode House of risk (HOR). Terdapat dua matrix HOR yang digunakan pada penelitian ini. HOR1 digunakan untuk menentukan agen risiko mana yang harus diprioritaskan untuk tindakan pencegahan. Pada HOR2 akan dipilih beberapa strategi penanganan risiko yang efektif. Hasil penelitian menunjukkan terdapat 40 risiko dengan 31 agen risiko yang telah teridentifikasi. Berdasarkan hasil identifikasi, dipilih dua agen risiko yang akan dilakukan perancangan strategi penanganan. Terdapat enam tindakan proaktif yang diusulkan untuk strategi penanganan agen risiko dalam proses kultur sel produksi protein rekombinan di PT ABC.

Kata kunci: Mitigasi Risiko, House of Risk, HOR1, HOR2

# RISK MITIGATION STRATEGY IN CELL CULTURE PROCESS OF RECOMBINANT PROTEIN PRODUCTION USING HOUSE OF RISK METHOD

By : Yuanita Kumala Dewi Student Identity Number : 09211750016001

Supervisor : Putu Dana Karningsih S.T, M.Eng.Sc, Ph.D

#### **ABSTRACT**

Microbial contamination, instability in production yields and cell lines are the challenges that must be faced by the pharmaceutical biotechnology industry when conducting cell culture as one of the stages of its production process. Such is the case of PT ABC, which has been twice contaminated with microbes in the process of cell culture for its recombinant protein products. The total losses suffered due to microbial contamination at PT ABC amounted to 3.05 billion rupiah and resulted in disruption of the stock of recombinant protein drug ingredients which are the active pharmaceutical ingredient for major injection products. For this reason, effective mitigation strategies are needed to deal with the risk in the cell culture process. This study aims to design a risk mitigation strategy for risk in cell culture process using House of Risk (HOR) method. There are two HOR matrices used in this study. HOR1 is used to determine which risk agents should be prioritized for prevention. In HOR2, several effective risk management strategies will be chosen. The results showed there were 40 risks events and 31 risk agents identified. Based on the identification results, two risk agents were selected to be designed for the strategy risk control. There are six proactive actions proposed for the risk mitigation strategy in cell culture process of recombinant protein production in PT ABC.

Keywords: Risk Mitigation, House of Risk, HOR1, HOR2

#### KATA PENGANTAR

#### Bismillahirrahmanirrahiim.

Segala puji dan syukur kehadirat Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya, tidak lupa shalawat serta salam akan selalu tercurahkan bagi Nabi Muhammad SAW, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul "PERANCANGAN STRATEGI MITIGASI RISIKO PADA PROSES KULTUR SEL PRODUKSI PROTEIN REKOMBINAN DENGAN METODE HOUSE OF RISK".

Selesainya tesis ini tidak terlepas dari peran serta dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan kali ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

- 1. Putu Dana Karningsih, ST, M.Eng.Sc, Ph.D selaku dosen pembimbing di Magister Manajemen Teknologi (MMT) ITS.
- 2. Prof. Ir. I Nyoman Pujawan M. Eng., Ph.D., CSCP selaku Ketua Departemen Manajemen Teknologi.
- 3. Seluruh Dosen MMT ITS yang telah memberikan banyak ilmu, serta segenap karyawan MMT ITS.
- 4. Bapak Widjaja Sarwono yang telah memberikan dukungan berupa sponsor agar saya bisa melanjutkan studi magister.
- 5. Mr. Chang Woo Suh dan Ibu Anna Febriani selaku atasan saya yang selalu memberikan motivasi serta dukungan yang sangat berarti.
- 6. Mama, Papa, Eva dan suami saya tercinta Fauzi Hashami yang selalu memberikan dukungan, nasehat dan kasih sayang yang tidak akan pernah bisa digantikan dengan apa pun.
- 7. Seluruh teman sejawat yang telah membantu dalam proses pengarahan untuk penelitian ini.
- 8. Rekan-rekan Manajemen Industri MMT ITS Angkatan 2018 (Semester Genap).

Penulis berharap semoga laporan penelitian ini bermanfaat dan menambah wawasan keilmuan bagi pembaca. Penulis mengharapkan saran dan kritik untuk perbaikan dimasa yang akan datang.

Surabaya, 31 April 2020

**Penulis** 

## DAFTAR ISI

ABS	ΓRAK	iii
ABS	ΓRACT	iv
KAT	A PENGANTAR	. v
DAF'	TAR ISI	vi
DAF'	TAR GAMBARv	iii
DAF'	TAR TABEL	ix
BAB	I PENDAHULUAN	.1
1.1	Latar Belakang	. 1
1.2	Perumusan Masalah	.3
1.3	Tujuan Penelitian	.3
1.4	Manfaat Penelitian	. 4
1.5	Batasan Masalah	. 4
1.6	Sistematika Penelitian	. 4
BAB	II TINJAUAN PUSTAKA	.7
2.1	Kultur Sel Hewan	.7
2.2	Protein Rekombinan	.9
2.3	Risiko Kontaminasi Mikroba pada Kultur Sel Hewan	10
2.4	Manajemen Risiko	10
2.5	House of Risk (HOR)	16
2.6	Penelitian Terdahulu	19
BAB	III METODOLOGI PENELITIAN	21
3.1	Pemetaan Tahapan Kultur Sel Proses Produksi Protein Rekombinan di PT	
	ABC	21
3.2	Risk Assesstment.	21
3.2.1	Identifikasi Risiko	21
3.2.2	Analisis Risiko	23
3.2.3	Evaluasi Risiko	24
3.3	Risk Control	24
BAB	IV HASIL DAN PEMBAHASAN	27
<i>4</i> 1	Pembentukan Tim Manaiemen Risiko di PT ARC	27

LAN	1PIRAN	. 55
DAF	TAR PUSTAKA	. 51
BAB	V KESIMPULAN	49
4.8	Pembahasan Hasil	. 44
		. 39
4.7	Penetapan Penanganan Risiko (Risk Control) pada Proses Kultur di PT A	BC
	Risiko	. 36
4.6	Perhitungan Nilai Agregate Potential Risk (ARP) dan Penentuan Peringka	at
4.5	Penentuan Nilai Relasi antara Kejadian Risiko dengan Agen Risiko	. 35
	Protein Rekombinan di PT ABC	. 33
4.4	Identifikasi Agen Risiko (Risk Agent) pada Kultur Sel Proses Produksi	
4.3	Penentuan Kejadian Risiko dalam Proses Kultur di PT ABC	. 30
	ABC	. 28
4.2	Pemetaan Tahapan Kultur Sel Proses Produksi Protein Rekombinan di PI	

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1. Tahapan Kultur Sel dalam Proses Produksi Protein Rekombinan di
PT. ABC
Gambar 2.1. Teknologi DNA Rekombinan (Pham, 2018)9
Gambar 2.2. Tahapan Manajemen Risiko dalam Bidang Farmasi menurut ICH
Guidelines Q9
Gambar 3.1. Flowchart Penelitian
Gambar 4.1. Detail Proses pada Tahap <i>Ist Culture</i>
Gambar 4.2. Detail Proses pada Tahap 2 <sup>nd</sup> Culture
Gambar 4.3. Detail Proses pada Tahap Main Culture
Gambar 4.4. Detail Proses pada Tahap Harvest & Filtration
Gambar 4.5. Layout Ruang Produksi Kultur di PT ABC
Gambar 4.6. Contoh <i>Checklist</i> yang Digunakan dalam Proses Identifikasi Risiko
31
Gambar 4.7. Diagram Pareto dari Nilai ARP Semua Agen Risiko pada Proses
Kultur di PT ABC
Gambar 4.8. Contoh Pekerjaan Filling Media pada Tahapan 1st Culture yang
Dilakukan Secara Manual
Gambar 4.9. Persentase Golongan Strategy Risk Control dari Rekomendasi
Tindakan Proaktif

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Contoh Matriks HOR1	8
Tabel 2.2. Contoh Matriks HOR2	9
Tabel 2.3 Penelitian Terdahulu Terkait Penggunaan House of Risk dalam Berbaga	ıi
Bidang	9
Tabel 3.1. Tabel Penentuan Nilai Severity	3
Tabel 3.2. Tabel Penentuan Nilai Occurance	4
Tabel 4.1. Daftar Kejadian Risiko dan Severity pada Proses Kultur di PT ABC	
yang Teridentifikasi dari Checklist dan FGD	2
Tabel 4.2. Daftar Agen Risiko dan Occurence pada Proses Kultur di PT ABC	
yang Teridentifikasi	4
Tabel 4.3. Penentuan Nilai Relasi Kejadian Risiko dengan Agen Risiko 3'	7
Tabel 4.4. Perhitungan Nilai ARP untuk Tiap Agen Risiko (Matriks HOR1) pada	
Proses Kultur di PT ABC	8
Tabel 4.5. Daftar Tindakan Proaktif, Nilai Relasi dengan Agen Risiko Serta	
Derajat Kesulitan Tindakan Proaktif untuk Dilakukan	0
Tabel 4.6. Hasil Perhitungan <i>Total Effectiveness</i> (TEk), Hasil Penentuan <i>Degree</i>	
of Difficulty dan Perhitungan Effectiveness to Difficulty (Matriks HOR2)	3
Tabel 4.7. Peringkat Tindakan Proaktif Hasil Perhitungan ETDk dan Kategorinya	
44	4

#### BAB I

#### **PENDAHULUAN**

Pada bab ini akan dijelaskan mengenai latar belakang penelitian, perumusan masalah, tujuan dan manfaat penelitian, ruang lingkup batasan penelitian, dan sistematika penulisan.

#### 1.1 Latar Belakang

Industri bioteknologi telah mengalami perkembangan secara signifikan dalam beberapa tahun terakhir dan masih terus berkembang dengan cepat. Para ahli memperkirakan bahwa terapi protein baru mulai memasuki pangsa pasar, dengan gelombang pertama obat-obat golongan protein yang kemudian disusul oleh golongan antibodi dan obat peptida yang diharapkan akan masuk selanjutnya dalam 10-20 tahun ke depan (Chu dan Robinson 2001). Meningkatnya permintaan produk protein untuk terapi dari kultur sel hewan telah mengakibatkan pengembangan proses kultur sel hewan dalam skala besar dengan proses yang lebih efisien dan dapat diandalkan (Wang et al, 2001).

PT. ABC merupakan salah satu perusahaan manufaktur yang bergerak di bidang bioteknologi farmasi yang memproduksi protein rekombinan sebagai bahan obat dimana proses pembuatannya melibatkan kultur sel hewan. Rekombinan adalah bentuk genetik atau keturunan yang diperoleh melalui proses pemindahan dan penyusunan gen baru yang tidak terdapat pada induk atau orang tua (KBBI Online 2012-2019 versi 2.8 2020). Beberapa tantangan yang harus dihadapi dalam penggunaan kultur sel hewan adalah kontrol kualitas produk sambil memaksimalkan produktivitas, kontrol konsentrasi karbon dioksida pada proses, dan minimalisasi risiko kontaminasi selama proses maupun dari bahan baku dan juga kontrol manufaktur (Chu dan Robinson, 2001). Freshney (2010) juga menyimpulkan beberapa keterbatasan atau kekurangan yang ada pada proses kultur sel yaitu dibutuhkannya operator yang handal dan berpengalaman dalam penanganan kultur sel, jumlah protein target yang dihasilkan pada proses kultur sel sangat kecil bila dibandingkan dengan jumlah material yang digunakan, adanya pertumbuhan sel-sel yang tidak terdiferensiasi dari sel induk sehingga hal ini juga

berpengaruh pada hasil protein target yang dihasilkan, yang terakhir adalah ketidakstabilan pada *continous cell line* yang dapat menghasilkan variabilitas dari tiap tahap.

Dari beberapa keterbatasan pada proses kultur sel hewan untuk memproduksi protein rekombinan untuk agen terapi, risiko kontaminasi merupakan risiko yang paling sering dihadapi dan bersifat kritikal. Kontaminasi dalam penggunaan sel kultur hewan dalam industri oleh mikroorganisme ataupun virus dapat timbul karena berbagai sebab misalnya kesalahan personel, protokol aseptis yang tidak memadai, kegagalan dalam proses sterilisasi, kegagalan integritas peralatan, maupun penggunaan bahan baru yang tahan terhadap prosedur inaktivasi maupun removal (Croughan et al, 2014). Aseptis berasal dari kata aseptik yang menurut Kamus Besar Bahasa Indonesia (KBBI Online 2012-2019 versi 2.8 2020) memiliki arti bebas dari infeksi. Sedangkan protokol aseptis dalam proses pembuatan sediaan obat memiliki arti segala upaya yang dilakukan dalam usaha untuk menghilangkan atau meminimalisir risiko terjadinya kontaminasi mikroba pada sediaan obat yang mengakibatkan infeksi.

Tahapan kultur sel hewan dalam proses produksi protein rekombinan di PT ABC ini berdasarkan pada dokumen prosedur produksi PT ABC. Tahapan proses terbagi menjadi empat bagian utama yaitu *1st culture*, *2nd culture*, *main culture* dan dilanjutkan dengan tahapan *Harvest & Filtration* yang tiap bagian masih terbagi lagi menjadi beberapa tahapan sesuai dengan Gambar 1.1.

Kontaminasi merupakan salah satu masalah terbesar yang dihadapi PT ABC karena telah terjadi dua kali kontaminasi mikroba pada proses kultur sel yang mengakibatkan kerugian total sebesar 3,05 milyar rupiah pada tahun 2019. Kejadian pertama yang terjadi tanggal 22 Juli 2019 pada tahapan 2<sup>nd</sup> sub culture yang berakibat dimusnahkannya satu batch produk dengan kisaran kerugian sebesar 1,522 milyar rupiah. Dan kejadian kedua (29 November 2019) terjadi pada tahapan yang berbeda yaitu 2<sup>nd</sup> seed culture yang mengakibatkan hilangnya dua per tiga batch produk dan kerugian yang dialami perusahaan sebesar 1,526 milyar rupiah. Hal ini juga berdampak pada terganggunya stok bahan obat protein rekombinan di PT ABC yang merupakan bahan baku obat untuk produk injeksi utama. Dari beberapa masalah dan keterbatasan pada proses kultur sel yang telah dijabarkan di

atas, perlu dilakukan perancangan strategi penanganan risiko pada proses kultur sel PT ABC dengan metode *House of Risk*. Metode ini dikembangkan oleh Pujawan dan Geraldin (2009) yang bertujuan untuk untuk manajemen risiko dalam ruang lingkup operasi pada rantai pasok. Metode *House of Risk* (HOR) mencakup semua tahapan pada manajemen risiko yaitu identifikasi risiko, pengukuran risiko, evaluasi risiko, dan penentuan prioritas penanganan risiko.



Gambar 1.1. Tahapan Kultur Sel dalam Proses Produksi Protein Rekombinan di PT ABC.

Walaupun *House of Risk* dikembangkan untuk mengelola risiko pada ruang lingkup rantai pasok, namun juga dapat diadopsi pada ruang lingkup di luar rantai pasok. Anggrahini, Karningsih & Sulistiyono (2015) yang menggunakan metode ini untuk mengelola risiko kualitas dalam rantai pasok udang beku. Cahyani, Pribadi & Baihaqi (2016) yang melakukan implementasi *House of Risk* (HOR) untuk mitigasi risiko keterlambatan material dan komponen impor pada pembangunan kapal baru. Peneliti lainnya telah mengaplikasikan HOR di luar ruang lingkup rantai pasok yaitu Dewi, Syairudin & Nikmah (2015) untuk kasus pengembangan produk baru misalnya, atau dalam bidang proyek konstruksi seperti yang dilakukan oleh Purwandono & Pujawan (2010) dengan judul studi Aplikasi Model *House of Risk* (HOR) untuk Mitigasi Risiko Proyek Pembangunan Jalan Tol Gempol-Pasuruan. Penelitian ini akan menggunakan HOR untuk merencanakan mitigasi risiko dalam proses kultur sel hewan di industri farmasi.

#### 1.2 Perumusan Masalah

Masalah yang dihadapi adalah bagaimana strategi penanganan risiko pada proses kultur sel produksi protein rekombinan di PT ABC.

#### 1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan yang ingin dicapai dari pelaksanaan penelitian tesis yang dilakukan adalah peneliti dapat:

- 1. Melakukan identifikasi kejadian risiko dan agen (penyebab) risiko pada proses kultur sel produksi protein rekombinan di PT ABC.
- 2. Mengukur dan menentukan prioritas nilai agen risiko proses kultur sel produksi protein rekombinan di PT ABC.
- 3. Memformulasikan penanganan risiko dan menentukan prioritas penangan risiko proses kultur sel produksi protein rekombinan di PT ABC.

#### 1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan dapat diperoleh perusahaan bila penelitian ini diadopsi atau diimplemantasikan yaitu mempermudah pengambilan keputusan dengan menggunakan keilmuan atau sains terkait dengan masalah strategi mitigasi risiko pada proses kultur sel proses produksi protein rekombinan sehingga perusahaan dapat terhindar dari kerugian dan juga dapat menghasilkan bahan obat yang berkualitas sesuai strategi perusahaan PT ABC.

#### 1.5 Ruang Lingkup Penelitian

Yang menjadi batasan dalam penelitian ini adalah proses yang diteliti merupakan kultur sel hewan pada proses produksi protein rekombinan di PT ABC dari tahap *Ist culture* hingga tahap *Harvest and Filtration*. Hasil dari penelitian ini adalah rekomendasi strategi mitigasi atau penanganan risiko dan tidak sampai pada tahap implementasi penanganan risiko. Sedangkan asumsi yang dipergunakan pada penelitian ini, yaitu tidak terjadi perubahan tahapan proses pada kultur sel hewan proses produksi protein rekombinan di PT ABC.

#### 1.6 Sistematika Penelitian

Untuk memudahkan di dalam penyajian penelitian ini maka penulis membuat uraian secara garis besar setiap babnya yaitu sebagai berikut:

#### BAB I Pendahuluan

Membahas mengenai latar belakang penelitian mengenai masalah pada kultur sel proses produksi protein rekombinan yang dialami oleh PT ABC, rumusan masalah, tujuan penelitian, manfaat penelitian, batasan yang digunakan dalam menyelesaikan masalah serta sistematika penulisan dari penelitian.

#### BAB II Tinjauan Pustaka

Melandasi teori-teori yang digunakan pada penelitian perancangan strategi mitigasi risiko pada proses kultur sel pembuatan protein rekombinan yang digunakan untuk membahas pokok permasalahan yang dituangkan pada BAB I.

#### BAB III Metode Penelitian

Membahas tentang metode-metode yang digunakan dalam penelitian serta langkah-langkah yang dilakukan dalam menyelesaikan permasalahan.

#### BAB IV Hasil dan Pembahasan

Membahas mengenai pengumpulan dan pengolahan atau analisa data yang dilakukan dalam penelitian.

#### BAB V Kesimpulan

Pada bab ini akan dilakukan pengambilan kesimpulan terhadap hasil penelitian yang telah dilakukan dan saransaran untuk perbaikan. Pengambilan kesimpulan dilakukan untuk menjawab tujuan dari penelitian.

Halaman ini Sengaja Dikosongkan

#### **BAB II**

#### TINJAUAN PUSTAKA

Pada bab ini dijelaskan mengenai landasan teori yang digunakan. Landasan teori terdiri dari penjelasan mengenai Kultur Sel Hewan, Protein Rekombinan, Risiko Kontaminasi Mikroba pada Kultur Sel Hewan, Tahapan Kultur Sel Hewan dalam Proses Produksi Protein Rekombinan di PT ABC, Manajemen Risiko dan *House of Risk* (HOR).

#### 2.1 Kultur Sel Hewan

Kultur sel merupakan sebuah pencapaian besar dalam bidang biologi seluler. Kultur sel merupakan proses dimana sel-sel in vivo ditanam di luar tubuh dalam kondisi yang terkendali. Istilah "kultur sel" ini diterapkan untuk semua jenis kultur termasuk sel tumbuhan, hewan, mikroorganisme dan jamur. Namun kemunculan metode kultur sel hewan dan manusia menyebabkan lebih banyak terobosan dalam bioteknologi medis termasuk dalam produksi vaksin, protein rekombinan, antibodi monoklonal (*mAbs*) dan sel untuk transplantasi (Pham, 2018).

Menurut Harisson (1907) dan Carrel (1912) kultur jaringan telah dirancang pada awal abad ke dua puluh sebagai salah satu metode untuk mempelajari perilaku sel hewan yang bebas dari variasi sistemik yang mungkin timbul secara in vivo baik selama homeostasis normal dan di bawah tekanan percobaan. Sesuai dengan namanya, teknik ini diperkenalkan dengan penggunaan bagian atau fragmen dari jaringan lunak yang tidak terpilah (Fischer, 1925). Disegregasi jaringan menjadi sel yang terdispersi menggunakan *trypsin* pertama kali dilakukan oleh Rous (Rous & Jones, 1916).

Pada tahun 60an ditemukannya sel-sel fibroblast manusia WI-38 oleh Hayfick & Moorhead (1960) dan penelitian Wiktor et al (1964) dapat menunjukkan bahwa sel-sel ini dapat digunakan untuk memproduksi virus rabies untuk keperluan vaksin. Skala produksi yang lebih besar (menggunakan botol 1 Liter) dilakukan untuk mempelajari imunogenitas vaksin rabies murni pada tahun 1969 (Wiktor et al, 1969) hal ini merupakan suatu batu loncatan

dalam penggunaan teknolgi kultur sel dari skala laboratorium menjadi produksi skala besar.

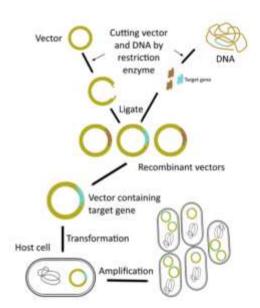
Batu loncatan lain terjadi pada Konferensi Lake Placid di tahun 1978 dimana FDA (*Food and Drug Administration*) memperbolehkan penggunaan *continuous cell line* untuk produksi obat biologis untuk digunakan pada manusia (Petricciani, 1995). Saat ini, sektor bioteknologi dan industri farmasi sangat bergantung pada kultur sel mamalia sebagai system bio-produksi untuk memproduksi berbagai bahan terapi biologis termasuk antibodi, interferon, hormon (misal Erythropoietin), faktor pembekuan dan juga vaksin (Freshney, 2010). Menurut Butler (2005) terdapat beberapa jenis sel hewan mamalia yang biasa digunakan untuk produksi bahan biologis dalam skala besar diantaranya adalah sel *Chinese Hamster Ovary* (CHO) yang biasa digunakan dal produksi protein rekombinan, *Mouse Myeloma* (NSO), *Baby Hamster Kidney* (BHK), *Human Embryonic Kidney* (HEK-293) atau sel *Human-Retina-derived* (PERC6) yang dapat digunakan sebagai alternatif.

Beberapa keuntungan dalam penggunaan kultur sel hewan mamalia dalam bioproduksi adalah sebagai berikut:

- a. Didapatkan *yield* produksi yang tinggi untuk proses protein rekombinan (Jones et al, 2003).
- b. Kestabilan ekspresi gen pada produksi komersial (Kim et at, 1998).
- c. Pertumbuhan sel yang dapat dikontrol misal umur sel yang diperpanjang dengan cara pengaturan jumlah nutrien dan kondisi lingkungan sel (Butler et al, 1983), hal ini mengindikasikan proses yang mudah, reliabel dan juga fleksibel pada fasilitas multiguna (Bibila & Robinson, 1995).
- d. Mempunyai kemampuan untuk penambahan *glycans* dalam sistesis protein (Butler, 2004), struktur protein terglikosilasi ini berperan penting dalam stabilitas protein dalam tubuh.

#### 2.2 Protein Rekombinan

Protein rekombinan adalah protein yang dibuat secara artifisial melalui teknologi DNA rekombinan. Arti dari kata rekombinan menurut Kamus Besar Bahasa Indonesia (KBBI) itu sendiri adalah bentuk genetik atau keturunan yang diperoleh melalui proses pemindahan dan penyusunan gen baru yang tidak terdapat pada induk (orang tua). Protein rekombinan memberikan terobosan penting dalam bioteknologi biomedis. Protein rekombinan tidak hanya digunakan dalam penelitian biomedis tetapi juga dalam pengobatan, sebagai obat. Protein rekombinan pertama yang digunakan dalam pengobatan adalah insulin manusia rekombinan pada tahun 1982 (Pham, 2018). Proses isolasi protein dari sumber alami dapat dilakukan namun tidak dapat memenuhi besarnya kebutuhan akan protein rekombinan. Teknologi DNA rekombinan merupakan metode yang lebih efisien untuk mendapatkan protein dalam jumlah besar. Secara umum teknologi DNA rekombinan memiliki lima tahapan yaitu memotong DNA yang diinginkan dengan situs restriksi, memperbanyak Salinan gen dengan PCR (Polymerase Chain Reaction), memasukkan gen ke dalam vektor, mentransfer vektor ke organisme inang dan memperoleh produk-produk gen rekombinan seperti yang digambarkan pada Gambar 2.1 (Pham, 2018).



Gambar 2.1. Teknologi DNA Rekombinan (Pham, 2018).

#### 2.3 Risiko Kontaminasi Mikroba pada Kultur Sel Hewan

Salah satu kekurangan pada teknologi kultur sel hewan adalah perlunya teknik aseptis dan lingkungan yang terkontrol dikarenakan sel hewan memerlukan waktu yang lebih lama dibandingkan kontaminan mikroba seperti bakteria, *yeast* dan *mold* (Freshney, 2010). Mempertahankan kondisi aseptis merupakan tantangan paling sulit untuk pelaku kultur sel. Diperlukan pelatihan dan pengalaman yang memadai, tetapi dalam situasi tertentu bahkan personel paling berpengalaman pun dapat mengalami kontaminasi.

Beberapa kontaminan yang umum ditemukan dalam kultur sel adalah bakteria, *yeast*, *fungi*, *molds*, mikoplasma dan terkadang protozoa (Freshney, 2010). Tipe dan spesies yang menginfeksi tidaklah penting, kecuali hal ini menjadi kejadian yang berulang dan terjadi dalam skala besar. Yang penting untuk diketahui adalah informasi umum terkait kontaminan misal bakteri yang berbentuk coccus atau batang, bagaimana kontaminan ini terdeteksi, lokasi dimana kultur tersebut terkahir kali mendapat perlakuan dan nama operator yang melakukan kultur (Freshney, 2010). Menurut Hay & Cour (1997) bila suatu kontaminasi terjadi berulang hal ini juga dapat memberikan benefit untuk melakukan identifikasi pada jenis kontaminan sehingga dapat diketahui dari mana asalnya. Namun dalam industri biofarmasi tentu saja kejadian berulang ini dapat menimbulkan kerugian yang tidak sedikit.

Menurut Freshney (2010) pada umumnya organisme yang *fast growing* menjadi sedikit problematik karena dapat dilihat dan terdeteksi dengan mudah sehingga kemudian kultur yang terkontaminasi dapat dibuang. Kesulitan lebih tinggi dapat muncul bila kontaminan bersifat *cryptic*, karena selain ukurannya terlalu kecil untuk diamati bahkan dengan mikroskop sekalipun (misalnya mikoplasma), atau kontaminan bersifat *slow growing* sehingga dapat lolos dari deteksi operator.

#### 2.4 Manajemen Risiko

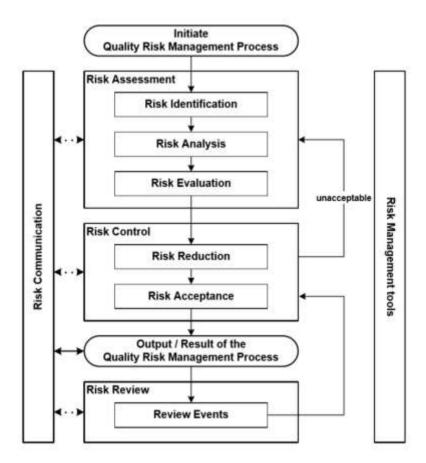
Terdapat beberapa definisi mengenai risiko, menurut *UK Association* for *Project Management* (1997) risiko merupakan peristiwa yang tidak pasti atau serangkaian keadaan yang bila terjadi akan berdampak pada pencapaian

tujuan sebuah proyek. Sedangkan *US Project Management Institute* (2000) mendefinisikan risiko sebagai peristiwa atau kondisi yang tidak pasti yang bila terjadi akan memberikan efek positif maupun negatif pada tujuan proyek. Dari kedua definisi tersebut dapat disimpulkan bahwa risiko merupakan sesuatu peristiwa, kondisi ataupun serangkaian keadaan yang tidak pasti yang bila terjadi akan memberikan dampak pada tujuan sebuah proyek baik dampak positif atau negatif. Dampak negatif ini yang sebisa mungkin dihilangkan atau diminimalisir. Manajemen risiko merupakan suatu pendekatan ilmiah untuk mengelola risiko dengan melakukan antisipasi kerugian dan merancang prosedur yang akan meminimalkan kerugian finansial (Vaughan, 2008).

Manajemen Risiko Kualitas (QRM) merupakan salah satu tugas penting dalam industri farmasi dikarenakan industri farmasi memproduksi obat-obatan yang kualitasnya berhubungan langsung dengan kesehatan pasien (Das et al, 2014). Manajemen risiko kualitas dalam bidang farmasi secara umum diatur dalam suatu pedoman yang dibuat oleh *International Conference on Harmonisation* (ICH). Menurut *ICH Guidelines Q9*, manajemen risiko kualitas dalam bidang farmasi merupakan suatu proses sistematis untuk penilaian, kontrol, komunikasi dan peninjauan risiko terhadap kualitas produk obat di seluruh siklus hidup produk.

Suatu tahapan manajemen risiko kualitas dalam bidang farmasi secara umum diuraikan dalam Gambar 2.2. Manajemen risiko kualitas dalam bidang farmasi menurut *ICH Guidelines Q9* harus mencakup proses sistematis yang dirancang untuk mengoordinasikan, memfasilitasi, dan mempermudah pengambilan keputusan dengan menggunakan keilmuan atau sains. Beberapa langkah yang dapat digunakan untuk memulai dan merencanakan proses manajemen risiko kualitas diantaranya dengan cara menentukan masalah dan atau menyusun pertanyaan terkait risiko, termasuk asumsi terkait yang dapat mengidentifikasi potensi risiko; mengumpulkan informasi latar belakang dan atau data tentang potensi bahaya, bahaya atau dampak kesehatan manusia yang relevan dengan penilaian risiko; identifikasi pemimpin sebagai pengambil keputusan dan sumber daya lain yang diperlukan; menentukan batas waktu,

hasil dan tingkat pengambilan keputusan yang tepat untuk proses manajemen risiko.



Gambar 2.2. Tahapan Manajemen Risiko Kualitas dalam Bidang Farmasi menurut *ICH Guidelines Q9*.

Tahapan *risk assessment* dari Gambar 2.2 terdiri dari identifikasi risiko dan juga analisis serta evaluasi risiko. Identifikasi risiko adalah penggunaan informasi secara sistematis untuk mengidentifikasi bahaya atau risiko yang merujuk pada deskripsi masalah. Informasi dapat mencakup data historis, analisis teoritis maupun pendapat dari pihak yang terkait atau berkepentingan terhadap risiko. Identifikasi risiko dilakukan dengan membahas pertanyaan seperti apa yang akan terjadi atau apa yang salah termasuk mengidentifikasi kemungkinan konsekuensi bila terjadi. Hal ini sebagai dasar untuk pengambilan langkah lebih lanjut dalam proses manajemen risiko kualitas. Analisis risiko adalah suatu estimasi risiko yang berkaitan dengan bahaya yang diidentifikasi. Analisis risiko merupakan suatu proses kualitatif atau kuantitatif yang menghubungkan kemungkinan terjadinya dan

tingkat keparahan bahaya. Sedangkan evaluasi risiko sendiri merupakan suatu tahapan membandingkan risiko yang diidentifikasi dan dianalisis dengan kriteria risiko yang diberikan. Hasil dari *risk assessment* dapat berupa estimasi risiko secara kuantitatif atau deskripsi kualitatif rentang risiko. Ketika risiko dinyatakan secara kuantitatif, probabilitas numerik digunakan. Atau, risiko dapat dinyatakan menggunakan deskriptor kualitatif, seperti "tinggi", "sedang", atau "rendah", yang harus didefinisikan sedetail mungkin. Kadang-kadang "skor risiko" digunakan untuk mendefinisikan deskriptor lebih lanjut dalam peringkat risiko. Dalam *risk assessment* secara kuantitatif, risiko diperkirakan memberikan kemungkinan konsekuensi yang spesifik, mengingat serangkaian keadaan yang dapat menimbulkan risiko. Dengan demikian, estimasi risiko secara kuantitatif berguna untuk satu konsekuensi tertentu pada suatu waktu.

Tahapan pengendalian risiko atau risk control mencakup pengambilan keputusan untuk mengurangi dan atau menerima risiko. Tujuan dari pengendalian risiko adalah untuk mengurangi risiko ke tingkat yang dapat diterima. Jumlah upaya yang digunakan untuk pengendalian risiko harus proporsional dengan signifikansi risiko. Pembuat keputusan mungkin menggunakan proses yang berbeda, termasuk analisis biaya-manfaat, untuk memahami tingkat optimal pengendalian risiko. Pengurangan risiko berfokus pada proses mitigasi atau penghindaran risiko kualitas ketika melebihi tingkat yang dapat diterima. Risk reduction atau pengurangan risiko merupakan tindakan yang diambil untuk mengurangi keparahan dan kemungkinan bahaya. Penerapan langkah-langkah pengurangan risiko dapat memperkenalkan risiko baru ke dalam sistem atau meningkatkan signifikansi risiko lain yang ada. Oleh karena itu, mungkin tepat untuk meninjau kembali penilaian risiko untuk mengidentifikasi dan mengevaluasi kemungkinan perubahan risiko setelah menerapkan proses pengurangan risiko. Sedangkan untuk risk acceptance atau penerimaan risiko adalah keputusan untuk menerima risiko karena event risk tersebut tidak bisa dihindari atau solusi yang harus dilakukan untuk menanggulanginya lebih mahal daripada dampak yang terjadi. Penerimaan risiko dapat berupa keputusan formal untuk menerima risiko residual atau dapat berupa keputusan pasif di mana risiko residual tidak ditentukan. Untuk beberapa jenis bahaya manajemen risiko kualitas terbaik mungkin tidak sepenuhnya

menghilangkan risiko. Dalam kondisi seperti ini strategi manajemen risiko kualitas yang tepat telah diterapkan dan bahwa risiko kualitas dikurangi ke tingkat yang dapat diterima. Tingkat risiko yang dapat diterima ini akan tergantung pada banyak parameter dan harus diputuskan berdasarkan kasus per kasus.

Terdapat pendapat lain terkait *risk control* yang termasuk dalam *risk strategy response*. Hillson (2014) mengelompokkan dalam lima golongan diantaranya adalah :

#### 1. Menghindari Risiko (*Avoid*)

Strategi respon risiko ini merupakan suatu respon negatif untuk menghindari risiko dengan cara menghindari penyebabnya. Suatu respon penghindaran risiko tertinggi pada keseluruhan proyek adalah pembatalan proyek. Walau pilihan ini merupakan pilihan terakhir namun seringkali merupakan tindakan yang tepat jika paparan risiko yang terjadi pada proyek secara keseluruhan tetap tinggi tidak dapat diterima dan bersifat terus menerus.

#### 2. Mengeksploitasi Risiko (*Exploit*)

Eksploitasi risiko merupakan suatu respon atau tanggapan agresif terhadap tingginya risiko yang dihadapi suatu proyek dengan cara mengambil keuntungan atau manfaat dari suatu risiko menjadi suatu peluang.

#### 3. Memindahkan / Membagi Risiko (*Share*)

Merupakan suatu bentuk respon terhadap risiko dengan cara memindahkan atau membagi risko ataupun tanggung jawab manajemen dengan pihak lain (sebagai contoh adalah *join venture*, *sub contract*, atau dapat juga berupa *merger*), sehingga bila risiko terjadi dampaknya pada proyek tidak akan seberapa besar.

#### 4. Mengurangi Risiko (*Reduce*)

Merupakan suatu respon untuk mereduksi dampak risiko dengan mereduksi probabilitas terjadinya *risk event*. Strategi ini biasanya melibatkan perencanaan kembali suatu proyek, perubahan ruang lingkup proyek, modifikasi level prioritas proyek, perubahan alokasi sumberdaya dan lain-lain.

#### 5. Menerima Risiko (Accept)

Merupakan suatu respon terhadap risiko secara individu dengan cara mempersiapkan diri dengan menerima akibat-akibat dari risiko yang terjadi, yang berarti mengambil keputusan untuk tetap melanjutkan proyek sesuai ketentuan yang sudah ditetapkan. Hal-hal yang perlu diperhatikan dalam penerapan strategi ini adalah mengetahui seberapa banyak akibat risiko yang diterima, memantau perubahan yang terjadi secara keseluruhan sebagai hasil proyek dan memastikan tingkat kontingensi yang tepat dalam proyek secara keseluruhan.

Dari Gambar 2.2 juga disebutkan tentang adanya risk communication atau komunikasi risiko. Komunikasi risiko merupakan suatu proses berbagi informasi tentang risiko dan manajemen risiko antara pengambil keputusan dan orang lain. Para pihak dapat berkomunikasi pada setiap tahap proses manajemen risiko. Hasil dari proses manajemen risiko kualitas harus dikomunikasikan didokumentasikan dengan tepat. Komunikasi perlu dilakukan dengan pihak-pihak yang berkepentingan misalnya antara regulator dan industri, industri dan pasien, antar bagian di dalam perusahaan, dll. Informasi yang diberikan dapat berkaitan dengan keberadaan, sifat, bentuk, probabilitas, tingkat keparahan, penerimaan, kontrol, perawatan, kemampuan mendeteksi atau aspek lain dari risiko terhadap kualitas.

ICH Guidelines Q9 juga mengatur tentang adanya *risk review*. Manajemen risiko harus menjadi bagian berkelanjutan dari proses manajemen kualitas. Mekanisme untuk meninjau atau memantau acara harus dilaksanakan. Hasil dari proses manajemen risiko harus ditinjau sebagai pengetahuan dan pengalaman baru. Frekuensi setiap peninjauan harus didasarkan pada tingkat risiko. Tinjauan risiko dapat mencakup pertimbangan ulang keputusan penerimaan risiko.

Manajemen risiko kualitas dalam bidang farmasi mendukung pendekatan ilmiah dan praktis sebagai dasar pengambilan keputusan. Secara umum, risiko terhadap kualitas telah dinilai dan dikelola dalam berbagai cara informal. Pendekatan ini memberikan informasi berguna yang mungkin mendukung topik seperti penanganan pengaduan, cacat kualitas, penyimpangan, dan alokasi sumber

daya. Selain itu, industri farmasi dan regulator dapat menilai dan mengelola risiko menggunakan berbagai macam tools manajemen risiko yang diakui maupun menggunakan prosedur internal. Berikut ini adalah beberapa perangkat yang dapat digunakan dalam Manajemen Risiko Kualitas (QRM):

- a. Beberapa perangkat dasar untuk manajemen risiko seperti flowchart, check sheets, dan lain-lain.
- b. Failure Mode and Effect Analysis (FMEA).
- c. Failure Mode, Effect and Critical Analysis (FMECA).
- d. Fault Tree Analysis (FTA).
- Hazard Analysis and Critical Control Point (HACCP).
- Hazard Operability Analysis (HAZOP).
- g. Preliminary Hazard Analysis (PHA).
- h. Risk Ranking and Filtering.
- Beberapa perangkat statistik penunjang.

#### 2.5 House of Risk (HOR)

House of risk (HOR) merupakan suatu metode analisis risiko kombinasi dari FMEA dan House of Quality (HOQ) yang dikembangkan oleh Pujawan & Geraldin (2009). Model ini didasarkan pada gagasan bahwa manajemen risiko rantai pasok hasrus proaktif dan fokus pada tindakan pencegahan untuk mengurangi kemungkinan terjadinya agen risiko. Usaha dalam mengurangi terjadinya agen risiko biasanya akan mencegah beberapa peristiwa risiko terjadi. Maka dari itu perlu untuk mengidentifikasi kejadian risiko dan agen risiko yang berkaitan. Biasanya satu agen risiko dapat menginduksi lebih dari satu kejadian risiko (Anggrahini et al, 2015).

Penilaian risiko dalam FMEA dilakukan melalui perhitungan RPN sebagai produk dari tiga faktor yaitu probabilitas terjadinya kejadian risiko, keparahan dampak dari kejadian risiko dan deteksi. Namun dalam HOR probabilitas yang dihitung adalah probabilitas untuk agen risiko dan keparahan dampak dari kejadian risiko. Sehingga menurut Pujawan & Geraldin (2009) Aggregate Risk Potential (APRj) dari agen risiko j dapat dihitung dengan rumus 2.1 sebagai berikut:

$$ARP_{j} = O_{j} \sum S_{i}R_{ij,} \tag{2.1}$$

dengan:

 $O_i$  = peluang terjadinya suatu agen risiko j (Occurance j),

 $S_i$  = keparahan dampak bila kejadian risiko *i* terjadi (*Severity i*),

 $R_{ij}$  = relasi antara agen risiko j dengan kejadian risiko i.

Kombinasi dengan model *House of Quality* (HOQ) diaplikasikan untuk mendeterminasi prioritas tindakan preventif pada agen risiko. Peringkat ditetapkan untuk masing-masing agen risiko *j* berdasarkan nilai ARP*j*. Terdapat dua model HOR yang dapat digunakan, HOR1 digunakan untuk menentukan agen risiko mana yang harus diprioritaskan untuk tindakan pencegahan. Contoh dari matriks HOR1 dapat kita lihat pada Tabel 2.1. Sedangkan tahapan kedua dalam metode *House of Risk* yaitu HOR2, pada HOR2 akan dipilih beberapa strategi penanganan risiko yang dianggap efektif untuk mengurangi probablitas dampak yang disebabkan oleh agen risiko. Perusahaan idealnya harus memilih serangkaian tindakan yang tidak begitu sulit untuk dilakukan tetapi secara efektif dapat mengurangi kemungkinan agen risiko terjadi.

Menurut Pujawan dan Geraldin (2009) tahapan yang dilakukan dalam HOR2 ini diawali dengan memilih sejumlah agen risiko dengan peringkat prioritas tinggi dan dapat dilakukan dengan menggunakan analisis Pareto dari ARPj untuk ditangani dalam HOR2, kemudian dilakukan identifikasi tindakan yang dianggap relevan untuk mencegah agen risiko dengan memperhatikan bahwa satu agen risiko dapat diatasi dengan lebih dari satu tindakan dan satu tindakan secara bersamaan dapat mengurangi kemungkinan terjadinya lebih dari satu agen risiko. Kemudian dilanjutkan dengan mencari besar hubungan antara strategi penanganan dengan agen risiko yang ada. Setelah didapatkan nilai hubungannya, dilanjutkan dengan menghitung nilai *Total Effectifness* (TEk) dan *Degree of Difficulty* (Dk), nilai TEk dapat diperoleh dengan menggunakan persamaan 2.2.

$$TE_k = \sum_j ARP_j E_{jk} \, \forall_k, \tag{2.2}$$

dengan:

APRj = Aggregate Risk Potential dari agen risiko j,

 $E_{jk}$  = Nilai hubungan antara tindakan preventif k dengan agen risiko j, dan kemudian terakhir dilakukan perhitungan rasio *Effectiveness To Difficulty* (ETDk) untuk mengetahui ranking prioritas dari strategi yang ada. ETDk dihitung menggunakan persamaan 2.3 sebagai berikut :

$$ETD_k = TE_k/D_k. (2.3)$$

dengan:

 $D_k$  = tingkat kesulitan dalam melakukan tindakan.

Untuk contoh matriks HOR2 dapat dilihat pada Tabel 2.2.

Tabel 2.1. Contoh Matriks HOR1

		Penyebab Risiko / Risk Agent (A)					
Proses	Risiko (E)	<b>A1</b>	A2	A3	A4	Aj	Severity
	<b>E</b> 1	R1					S1
1st Culture	<b>E2</b>		R2				S2
	<b>E3</b>			R3			<b>S</b> 3
	<b>E4</b>				R4		S4
2nd Culture	<b>E5</b>					R5	S5
	<b>E6</b>				R6		<b>S</b> 6
N/-:	<b>E7</b>			R7			S7
Main Culture	<b>E8</b>		R8				<b>S</b> 8
Culture	<b>E9</b>	R9					<b>S</b> 9
II	E10		R10				S10
Harvest and Filtration	E11			R11			S11
rittation	E12					Rj	S12
Occurance		<b>O</b> 1	O2	O3	O4	Oj	
ARP		ARP1	ARP2	ARP3	ARP4	ARPj	
Rangking		R1	R2	R3	R4	Rj	

Tabel 2.2. Contoh Matriks HOR2

	Tindakan Proaktif (PA)					
Agen Risiko (A)	PA1	PA2	PA3	PA4	PAk	ARPj
A1	E1					ARP1
A2		E2				ARP2
A3			E3			ARP3
<b>A4</b>				E4		ARP4
A5					Ek	ARP5
Total Effectiveness (TEk)	TE1	TE2	TE3	TE4	TEk	
Degree of Difficulty (Dk)	D1	D2	D3	D4	Dk	
Effecttiveness to Difficulty (ETDk)	ETD1	ETD2	ETD3	ETD4	ETDk	
Rangk of Priority (R)	R1	R2	R3	R4	Rk	

#### 2.6 Penelitian Terdahulu

Metode *House of Risk* (HOR) awalnya dikembangkan oleh Pujawan dan Geraldin (2009) yang bertujuan untuk untuk manajemen risiko dalam ruang lingkup operasi pada rantai pasok. Beberapa penelitian terkait penggunaan metode *House of Risk* telah dilakukan beberapa peneliti seperti yang tertera pada Tabel 2.3.

Tabel 2.3. Penelitian Terdahulu Terkait Penggunaan *House of Risk* dalam Berbagai Bidang.

Judul Penelitian	Peneliti	Tahun Penelitian	Bidang Lingkup Penelitian
Managing Quality Risk in a	Anggrahini,	2015	Rantai Pasok
Frozen Shrimp Supply Chain:	Karningsih &		
A Case Study	Sulistiyono		

Dilanjutkan ke halaman berikutnya

Tabel 2.3 (lanjutan).

Judul Penelitian	Peneliti	Tahun Penelitian	Bidang Lingkup Penelitian
Aplikasi Model House of Risk	Purwandono	2010	Proyek
(HOR) untuk Mitigasi Risiko	& Pujawan		Konstruksi
Proyek Pembangunan Jalan Tol			
Gempol-Pasuruan			
Risk Management in New	Dewi,	2015	Pengembangan
Product Development Process	Syairudin &		Produk Baru
for Fashion Industry: Case	Nikmah		
Study in Hijab Industry			
Studi Implementasi Model	Cahyani,	2016	Pengadaan
House of Risk (HOR) untuk	Pribadi &		Material
Mitigasi Risiko Keterlambatan	Baihaqi		
Material dan Komponen Impor			
pada Pembangunan Kapal Baru			
Pengelolaan Risiko pada	Kusnindah,	2014	Rantai Pasok
Supply Chain dengan	Sumantri &		
Menggunakan Metode House	Yuniarti		
of Risk (HOR) (Studi Kasus di			
PT.XYZ)			

#### **BAB III**

#### METODOLOGI PENELITIAN

Pada bab ini dijelaskan mengenai langkah-langkah atau pendekatan yang akan dilakukan dalam penelitian untuk merancang strategi mitigasi risiko pada tahapan kultur sel proses produksi protein rekombinan di PT ABC dengan menggunakan model *House of Risk* (HOR). Penyusunan penelitian ini secara garis besar digambarkan dalam *flowchart* seperti pada Gambar 3.1.

## 3.1 Pemetaan Tahapan Kultur Sel Proses Produksi Protein Rekombinan di PT ABC

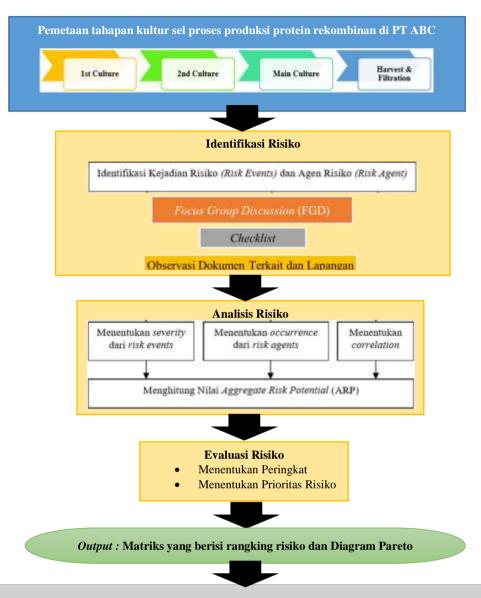
Pemetaan tahapan kultur sel proses produksi protein rekombinan di PT ABC didapat dari dokumen prosedur produksi PT ABC. Sebagaimana telah dijelaskan pada Gambar 1.1 bahwa proses kultur sel dibagi menjadi empat tahapan besar yaitu *1st Culture*, *2nd Culture*, *Main Culture*, *Harvest & Filtration*. Dari masing-masing tahapan besar masih dibagi lagi menjadi beberapa bagian kecil yang lebih detail.

#### 3.2 Risk Assessment

Pada tahap ini dilakukan identifikasi risiko, *risk analysis* dan *risk* evaluation.

#### 3.2.1 Identifikasi Risiko

Identifikasi risiko disini bertujuan untuk mengidentifikasi agen risiko maupun kejadian risiko selama proses kultur sel berlangsung. Identifikasi risiko dilakukan pada tiap tahapan proses kultur dengan cara brainstorming menggunakan Focus Group Discussion (FGD) dengan QA Manager, Production Manager dan Culture Supervisor serta dilakukan juga observasi langsung dengan melibatkan Production Manager, Culture Supervisor dan bagian Culture, dalam tahapan ini digunakan juga alat bantu berupa checklist untuk mempermudah proses identifikasi. Operator bagian Culture yang dipilih merupakan operator senior yang sudah memiliki pengalaman lebih dari tiga tahun dalam menjalankan tugasnya dan memiliki pendidikan minimal sarjana (sarjana biologi maupun sarjana farmasi)



#### Risk Control

- Identifikasi tindakan atau strategi mitigasi yang dianggap relevan untuk mencegah agen risiko
- Menentukan nilai relasi antara strategi mitigasi dan agen risiko
- Menghitung nilai *Total Effectifness* (TEk) dan *Degree of Difficulty* (Dk), dan kemudian terakhir dilakukan perhitungan rasio *Effectiveness To Difficulty* (ETDk) untuk mengetahui ranking prioritas dari strategi yang ada



Output: Matriks yang berisi usulan strategi mitigasi risiko dari agen risiko

#### Gambar 3.1. Flowchart Penelitian

sehingga dirasa memiliki wawasan dan keahlian yang cukup untuk membantu observasi.

#### 3.2.2 Analisis Risiko

Pada tahap ini dilakukan penentuan *severity* dari kejadian risiko, penentuan *occurance* dari agen risiko dan juga penentuan relasi agen risiko dengan kejadian risiko. Untuk penentuan nilai *severity* digunakan skala 1 sampai 5 dengan definisi yang tertuang pada Tabel 3.1. Penentuan nilai *severity* ini didapatkan dari dokumen internal perusahaan terkait manajemen risiko yang juga mengacu pada ICH *Guidelines*.

Tabel 3.1. Tabel Penentuan Nilai Severity

Skala	Definisi					
1	Tidak membawa dampak terhadap kualitas, tidak terdapat					
	dampak pada proses produksi yang signifikan atau dampak					
	finansial.					
2	Masalah kualitas dan masalah produksi yang kecil (misal					
	label lecet, banyak terjadi <i>reject</i> daripada biasanya).					
3	Masalah kualitas yang berdampak pada produksi untuk					
	waktu yang singkat.					
4	Dampak kualitas, adanya ketidakpatuhan (salah hitung,					
	salah label), berdampak pada produksi untuk jangka waktu					
	lama (downtime peralatan lama, pengerjaan ulang).					
5	Masalah kualitas dengan potensi dampak terhadap					
	keselamatan pasien, masalah produksi yang signifikan					
	(peristiwa yang tidak biasa dalam produksi yang					
	menyebabkan kehilangan sebagian besar produk).					

Sumber: Dokumen Internal PT. ABC, 2017.

Sedangkan untuk penentuan nilai *occurence* dari agen risiko juga menggunakan skala 1-5. Penentuan nilai *occurence* ini juga didapatkan dari dokumen internal perusahaan terkait manajemen risiko yang juga mengacu pada ICH sesuai pada Tabel 3.2.

Tabel 3.2. Tabel Penentuan Nilai Occurence

Skala	Definisi
1	Hampir tidak pernah dan atau sangat tidak mungkin terjadi.
2	Kemungkinan kejadian langka.
3	Mungkin terjadi, kejadian dapat terjadi 0 hingga 1 kali per bulan dan/ atau kejadian pada bagian terkecil bets yang bersangkutan dan tidak bisa diperbaiki.
4	Mungkin terjadi, kejadian dapat terjadi 2 hingga 3 kali per bulan dan/ atau kejadian pada bets yang bersangkutan.
5	Sering, dengan kejadian permanen atau bahkan tidak diketahui. Kejadian dapat terjadi 4 hingga 5 kali per bulan dan/ atau berdampak pada <i>batch</i> berikutnya.

Sumber: Dokumen Internal PT. ABC, 2017.

Pada penentuan nilai hubungan atau relasi antara agen risiko dengan kejadian risiko menggunakan nilai 0, 1, 3 dan 9, dimana di mana 0 mewakili tidak ada relasi dan 1, 3, dan 9 mewakili, masing-masing, relasi rendah, sedang, dan tinggi.

#### 3.2.3 Evaluasi Risiko

Pada tahap evaluasi risiko dilakukan perhitungan nilai ARP, peringkat ditetapkan untuk masing-masing agen risiko berdasarkan nilai ARP. *Output* atau hasil dari tahap ini berupa matriks untuk penentuan rangking prioritas agen risiko dilihat dari nilai ARP yang didapat. Diagram pareto dapat digunakan untuk membantu tahapan ini dengan menentukan jumlah agen risiko yang akan diprioritaskan.

#### 3.3 Risk Control

Setelah mendapat rangking prioritas agen risiko, dilakukan pemilihan sejumlah agen risiko dengan peringkat prioritas tinggi. Kemudian dilakukan identifikasi tindakan atau strategi mitigasi yang dianggap relevan untuk mencegah agen risiko. Dalam penelitian ini strategi mitigasi risiko bertujuan untuk menghindari risiko bila memungkinkan untuk dihindari, kemudian

mengurangi risiko (*reduce risk*) pada tahapan kultur sel. Setelah itu nilai korealsi antara strategi mitigasi dan agen risiko ditentukan dengan *QA Manager*, *Production Manager* dan *Culture Supervisor* yang dilanjutkan dengan menghitung nilai *Total Effectifness* (TEk) dan *Degree of Difficulty* (Dk). Kesulitan melakukan setiap tindakan diklasifikasikan menjadi tiga kategori yaitu nilai 3 mewakili mudah diaplikasikan, nilai 4 mewakili sedang dan nilai 5 mewakili sulit untuk diaplikasikan. Kemudian terakhir dilakukan perhitungan rasio *Effectiveness To Difficulty* (ETDk) untuk mengetahui ranking prioritas dari strategi yang ada. *Output* atau hasil dari tahapan ini berupa matriks yang berisi usulan mitigasi risiko dari agen risiko terpilih diselaraskan dengan strategi perusahaan yang kemudian hari dapat diaplikasikan PT ABC untuk strategi mitigasi risiko pada tahap kultur sel proses produksi protein rekombinan.

Halaman ini Sengaja Dikosongkan

#### **BAB IV**

### HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada bab ini dijelaskan mengenai pengumpulan dan pengolahan data yang dilakukan dalam penelitian untuk merancang strategi mitigasi risiko pada tahapan kultur sel proses produksi protein rekombinan di PT ABC dengan menggunakan model *House of Risk* (HOR). Pengumpulan data dimulai dari pemetaan tahapan kultur sel proses produksi protein rekombinan di PT. ABC dengan acuan dokumen internal perusahaan seperti dokumen pengolahan bets (*batch record*). Data yang ada dilakukan pengolahan dengan menggunakan metode House of Risk (HOR) yang terdiri dari dua fase. Fase HOR1 menghasilkan rangking prioritas dari agen risiko, sedangkan HOR2 menghasilkan Prioritas tindakan proaktif yang efektif dan efisien dalam rangka pengurangan dampak risiko.

### 4.1 Pembentukan Tim Manajemen Risiko di PT ABC

Untuk melakukan studi ini diperlukan pembentukan suatu tim manajemen risiko dan dilakukan sesuai dengan prosedur internal perusahaan yang terdiri dari para ekspert dan pengambil keputusan. Tim Manajemen Risiko pada studi ini terdiri dari 8 orang yaitu :

- Manajer QA sebagai personel yang berwenang dalam mengambil keputusan dalam hal pemastian mutu di perusahaan dan sebagai kepala Tim Manajemen Risiko.
- 2. Manajer Produksi sebagai personel yang berwenang untuk mengambil keputusan di departemen produksi.
- 3. Supervisor QA di bagian deviasi sebagai personel yang menyediakan data penyimpangan dan dokumentasi di perusahaan.
- 4. Manajer QC sebagai personel yang berwenang dalam pengambilan keputusan di bidang pengawasan mutu dan suport QA dalam penyediaan data.
- 5. Supervisor bagian Engineering sebagai personel yang berwenang dan ekspert dalam bidang teknik berkaitan dengan peralatan atau mesin, maupun fasilitas penunjang produksi di perusahaan.

- 6. Supervisor bagian *Production Management* sebagai personel yang ekspert dalam penjadwalan proses produksi dan kegiatan rantai pasok di perusahaan.
- 7. Supervisor Produksi di bagian Kultur sebagai personel yang ekspert dalam bidang teknis dan keilmuan di proses kultur sel di perusahaan.
- 8. Operator senior bagian Kultur sebagai personel yang ekspert dalam bidang teknis di proses kultur sel di perusahaan.

Tim manajemen risiko ini yang melakukan studi kajian risiko secara bertahap dan dilakukan pada tiap tahapan proses kultur dengan cara *brainstorming* menggunakan *Focus Group Discussion* (FGD).

## 4.2 Pemetaan Tahapan Kultur Sel Proses Produksi Protein Rekombinan di PT ABC

Pemetaan tahapan kultur sel proses produksi protein rekombinan di PT ABC secara garis besar tertera pada Gambar 1.1. Tahapan dibagi menjadi empat tahapan utama yaitu *1st culture*, *2nd culture*, *Main Culture* dan *Harvest* & *Filtration*. Tahapan proses untuk lebih detail dijabarkan pada Gambar 4.1, 4.2, 4.3 dan 4.4.



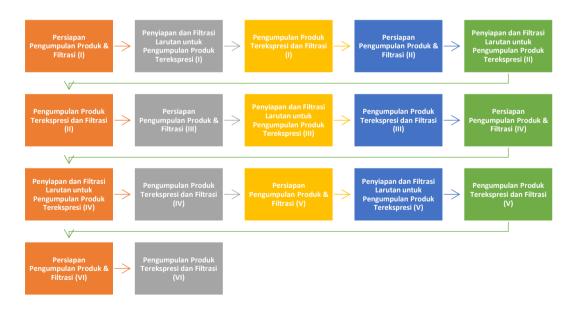
Gambar 4.1. Detail Proses pada Tahapan 1st Culture



Gambar 4.2. Detail Proses pada Tahapan 2nd Culture



Gambar 4.3. Detail Proses pada Tahapan Main Culture



Gambar 4.4. Detail Proses pada Tahapan Harvest & Filtration

### 4.3 Penentuan Kejadian Risiko dalam Proses Kultur di PT ABC

Untuk menentukan kejadian risiko atau risk agent dalam proses kultur dilakukan suatu *Focus Group Discussion* (FGD) dengan bantuan acuan data dari dokumen internal perusahaan seperti dokumen pengolahan batch, data NOE (*Notice of Event*) dan juga data deviasi. Dalam penentuan kejadian risiko ini juga dibuat *checklist* yang memudahkan tim untuk melakukan identifikasi risiko pada tiap tahap proses. Selain dari dokumen internal, identifikasi risiko juga dilakukan dengan observasi proses secara langsung, pengamatan dilakukan melalui jendela ruang B219 yang bersebelahan dengan koridor yang dapat dilihat dalam Gambar 4.5. Observasi ini dilakukan oleh tim manajemen risiko dalam satu waktu (bersamaaan maupun bergantian, tergantung siapa yang pada waktu itu dapat mengawasi jalannya proses) dan bila terdapat risiko yang teridentifikasi, hasilnya dicatat dalam *checklist*. Contoh *checklist* dapat dilihat dalam Gambar 4.6.



Gambar 4.5. Layout Ruang Produksi Kultur di PT ABC.

Checklist dibuat berdasarkan urutan tahapan proses secara detail yang berasal dari dokumen pengolahan batch, kemudian bisa dipilih sumber pengamatan apakah OL (Observasi Langsung), Dev (Deviasi) maupun NOE (Notice of Event). Observasi langsung dilakukan pada perwakilan 1 batch proses kultur yang tengah berlangsung di bulan April – Mei 2020, untuk mewakili data-data bets lain dapat dilihat dari daftar Notice of Event (NOE) digunakan untuk mencatat kejadian-kejadian yang tidak biasa atau hampir menyimpang dari prosedur atau pun persyaratan yang telah ditetapkan perusahaan), maupun dari deviasi (Deviasi merupakan suatu dokumen yang mencatat penyimpangan yang terjadi baik dari

prosedur maupun dari spesifikasi yang telah ditetapkan perusahaan). Setiap risiko yang terkait proses kultur dicatat masing-masing observer yang nantinya dalam FGD akan dibahas bersama-sama.

	Tahapan Proses	P	engamata	an	Deskripsi Risiko
	Talaipan Troses	OL	Dev	NOE	Deski poi Risiko
	1.1	Persia	pan 1 <sup>st</sup> Se	ed Culture	
1.1.1	Pemeriksaan kebersihan				
1.1.1	ruang kerja				
1.1.2	Pemeriksaan kebersihan				
1.1.2	peralatan				
	Lakukan pengujian filter				
1.1.3	sebelum digunakan				
	Persiapan dan sterilisasi				
1.1.4	container dan peralatan				
	Pemindahan material yang				
1.1.5	telah disterilisasi				
	1.2. Persiapan dan	Filtrasi	Larutan	untuk Prose	s Seed Culture
	Pemeriksaan kebersihan				
1.2.1	ruangan kerja				
	Pemeriksaan kebersihan				
1.2.2	peralatan				
1.2.3	Pemeriksaan air				
1.2.4	Penyiapan Larutan Asam				
1.2.5	Penyiapan Larutan Basa				
	Preparasi media untuk				
1.2.6	seed culture				
	Filtrasi media seed				
1.2.7	culture				
	Pengujian filter setelah				
1.2.8	penggunaan				
	penggunaan	1.3.	Seed Cul	ture	
	Pemeriksaan kebersihan	1101			
1.3.1	ruangan kerja				
	Pemeriksaan kebersihan				
1.3.2	peralatan				
	Material untuk 1 <sup>st</sup> seed				
1.3.3	culture				
	Pengoperasian CO2				
1.3.4	inkubator				
	Pemeriksaan sebelum				
1.3.5	proses 1 <sup>st</sup> seed culture				
1.3.6	Pembagian media				
1.3.7	Penyimpanan media				
1.3.7	Penerimaan WCB				
1.3.9	Peneriksaan WCB				
1.3.10	Pencairan WCB				
1.5.10	rencairan wcb				

Gambar 4.6. Contoh *Checklist* yang Digunakan dalam Proses Identifikasi Risiko Gambar 4.6 merupakan contoh *checklist* pada tahapan *Ist Culture*, observer mengisi *checklist* tersebut dan menjabarkan deskripsi risiko yang mereka temukan. Tiap observer dapat mengisi hal yang sama ataupun berbeda, yang nantinya dalam FGD akan dirapatkan dan direkap bersama. Hasil rekapan akan diverifikasi oleh personel terkait di lapangan misal operator senior dan supervisor kultur.

Setelah semua *checklist* dari tiap observer diisi, kejadian risiko yang ditemukan direkap dalam format lengkap, contoh dari format lengkap terdapat pada lampiran 1. Dari format rekapan tersebut, tim manajemen risiko mengelompokkan kembali dan didapatkan 40 kejadian risiko yang teridentifikasi dan sudah diberi

kode yang dapat dilihat dalam tabel 4.1. Sedangkan penentuan *severity* dari kejadian risiko berdasarkan telah dijelaskan sebelumnya pada Tabel 3.1 yang dibuat berdasarkan dokumen internal perusahaan sehingga interpretasi obeserver dalam tim akan sama satu sama lain yaitu skala 1 yang berarti kejadian risiko bila terjadi tidak membawa dampak terhadap kualitas, tidak terdapat dampak pada proses produksi yang signifikan atau dampak finansial, skala 2 yang berarti kejadian risiko bila terjadi dapat menimbulkan masalah kualitas dan masalah produksi yang kecil, skala 3 yang berarti kejadian risiko bila terjadi dapat menimbulkan masalah kualitas yang berdampak pada produksi untuk waktu yang singkat. Sedangkan skala 4 dan 5 berturut-turut memiliki arti bila kejadian risiko terjadi akan menimbulkan dampak kualitas yang berdampak pada produksi untuk jangka waktu lama (*downtime* peralatan lama, pengerjaan ulang) dan menimbulkan masalah kualitas dengan potensi dampak terhadap keselamatan pasien dan atau masalah produksi yang signifikan (peristiwa yang tidak biasa dalam produksi yang menyebabkan kehilangan sebagian besar produk).

Tabel 4.1. Daftar Kejadian Risiko dan *Severity* pada Proses Kultur di PT ABC yang Teridentifikasi dari *Checklist* dan FGD.

Kode	Kejadian Risiko (Risk Event)	Severity
E1	Ruangan belum dibersihkan	1
E2	Suhu ruangan tidak memenuhi persyaratan.	4
E3	Relative Humidity (RH) ruangan tidak memenuhi	
E3	persyaratan.	4
E4	Differential Pressure (DP) ruangan tidak memenuhi	
£4	persyaratan.	4
E5	Pemantauan mikroba lingkungan tidak memenuhi	
EJ	persyaratan	4
E6	Peralatan belum dibersihkan	4
E7	Hasil uji integritas filter tidak memenuhi persyaratan	4
E8	Kegagalan sterilisasi kontainer dan peralatan	4
E9	Material steril terpapar udara kotor	5
E10	Konduktifitas air tidak memenuhi persyaratan.	4
E11	Endotoksin air tidak memenuhi persyaratan	4
E12	Batas Mikroba air tidak memenuhi persyaratan.	5
E13	Salah menimbang jumlah material	4
E14	Terjadi kesalahan saat adjust pH	3
E15	Material terkontaminasi.	5

Tabel 4.1 (lanjutan).

Kode	Kejadian Risiko (Risk Event)	Severity
E16	Pemantauan mikroba personel tidak memenuh	
E10	persyaratan	5
E17	Kebocoran pada koneksi selang-selang	3
E18	Banyak material yang terbuang saat filtrasi.	2
E19	Kesalahan setting peralatan	2
E20	Peralatan gagal beroperasi	3
E21	Suhu peralatan tidak memenuhi persyaratan/tidak tercapai	2
	Kadar CO2 pada peralatan tidak memenuhi	_
E22	persyaratan.	3
E23	Jumlah material yang disiapkan tidak memadai.	4
E24	Media terpapar udara luar dalam waktu yang lama.	5
E25	Kontaminasi mikroba	5
E26	Media tumpah saat transfer	4
E27	Kesalahan dalam mengambil WCB	4
E28	WCB rusak	4
E29	Waktu pencairan WCB terlalu lama	3
E30	Banyak sel yang mati/terbuang.	4
E31	Kesalahan perhitungan sel	4
E32	Jumlah / pertumbuhan sel tidak memenuhi persyaratan	4
E33	Ketahanan sel tidak memenuhi persyaratan.	4
E34	Kontaminasi mikroba selama proses inkubasi	4
E35	Jumlah sel tidak terbagi rata/tidak homogen	3
E36	Kecepatan peralatan tidak memenuhi	
	persyaratan/tidak tercapai	3
E37	Kebocoran pada <i>flexboy</i> .	4
E38	Auto dispenser macet.	3
E39	Operator mengalami keletihan	4
E40	Peralatan tidak dibersihkan dengan baik dan benar.	4

# 4.4 Identifikasi Agen Risiko (*Risk Agent*) pada Kultur Sel Proses Produksi Protein Rekombinan di PT ABC

Dari kejadian risiko yang teridentifikasi pada Tabel 4.1 selama proses kultur, dilakukan identifikasi penyebab kejadian atau agen risiko. Identifikasi penyebab bisa menggunakan metode 5 M (*Man, Machine, Method, Materials* dan *Milleu*) sesuai dengan prosedur internal perusahaan dan disetujui bersama oleh tim manajemen risiko dalam FGD. Dari identifikasi risiko yang dilakukan,

didapatkan 31 agen penyebab risiko. Daftar agen risiko yang telah teridentifikasi dijabarkan pada Tabel 4.2.

Penentuan occurence dari agen risiko berdasarkan skala pada Tabel 3.2 yang dibuat berdasarkan dokumen internal perusahaan sehingga interpretasi para observer dalam tim akan sama satu sama lain. Skala 1 menggambarkan bahwa agen risiko hampir tidak pernah atau sangat tidak mungkin terjadi, skala menggambarkan kemungkinan kejadian langka, untuk skala 2 menggambarkan kemungkinan terjadi, kejadian dapat terjadi 0 hingga 1 kali per bulan dan/ atau kejadian pada bagian terkecil batch yang bersangkutan dan tidak bisa diperbaiki. Untuk skala 4 pada occurence menggambarkan kemungkinan terjadi, kejadian dapat terjadi 2 hingga 3 kali per bulan dan/ atau kejadian pada batch yang bersangkutan, sedangkan skala 5 menggambarkan sering terjadi, dengan kejadian permanen atau bahkan tidak diketahui. Kejadian dapat terjadi 4 hingga 5 kali per bulan dan/ atau berdampak pada batch berikutnya. Hasil penentuan *occurence* agen risiko juga dapat dilihat pada Tabel 4.2.

Tabel 4.2. Daftar Agen Risiko dan *Occurence* pada Proses Kultur di PT ABC yang Teridentifikasi.

Kode	Agen Risiko (Risk Agent)	Occurence
A1	Ketidak patuhan operator pada prosedur	4
A2	Masalah pada AHU	2
A3	Masalah pada Boiler	2
A4	Terdapat ruangan yang tidak tertutup dengan benar	2
A5	Kesalahan sampling	3
A6	Protokol aseptis yang tidak memadai	3
A7	Ruangan overload dengan personel	5
A8	Kebocoran Filter	2
A9	Filter mengalami kebuntuan	2
A10	Pure Steam Generator (PSG) bermasalah	2
A11	Kesalahan setting alat	2
A12	Alat overload	3
A13	Kebocoran pada kemasan terluar material	2
A14	Prosedur tidak memadai	4
A15	Masalah pada water treatment (WT)	2
A16	Kesalahan pembacaan alat	2
A17	Kesalahan analisa	2
A18	Kebocoran pada heat exchanger (HE)	4

Tabel 4.2 (lanjutan).

Kode	Agen Risiko (Risk Agent)	Occurence				
A19	Tidak dilakukan doublecheck	3				
A20	A20 Operator tidak terkualifikasi					
A21	Tidak dilakukan uji saat material datang	4				
A22	Material terpapar udara kotor dalam waktu yang					
AZZ	lama	3				
A23	Kesalahan handling material oleh operator	4				
A24	Kapasitas filter terlalu besar	3				
A25	Jumlah material yang difiltrasi terlalu kecil	3				
A26	Alat rusak / kondisi tidak baik	2				
A27	Perbedaan dengan suhu ambien terlalu jauh	2				
A28	Masalah pada CO2 Generator / Line	2				
A29	Suhu penyimpanan tidak sesuai	1				
A30	Jumlah operator tidak memadai	5				
A31	Operator bekerja secara manual dan dalam waktu					
ASI	yang lama	5				

### 4.5 Penentuan Nilai Relasi antara Kejadian Risiko dengan Agen Risiko

Setelah identifikasi penentuan nilai hubungan antara agen risiko dengan kejadian risiko menggunakan nilai 0, 1, 3 dan 9, dimana 0 mewakili tidak ada relasi dan 1, 3, dan 9 mewakili, masing-masing, relasi rendah, sedang, dan tinggi. Hasil penentuan nilai relasi antara kejadian risiko dengan agen risiko dapat dilihat pada Tabel 4.3.

Penentuan nilai hubungan atau relasi ini mengadopsi dari *House of Quality* (HOQ) dimana seperti yang sudah dijelaskan pada Bab II bahwa metode *House of Risk* merupakan kombinasi antara FMEA dengan *House of Quality*. Tim manajemen Risiko PT ABC menggunakan nilai relasi 0, 1, 3 dan 9 dengan mengacu kepada beberapa sumber jurnal penelitian sebelumnya seperti yang dilakukan oleh Pujawan dan Geraldin (2009); Anggrahini, Karningsih & Sulistiyono (2015); Purwandono & Pujawan (2010); maupun yang dilakukan Dewi, Syairudin & Nikmah (2015) di berbagai bidang. Namun terdapat satu referensi tentang *House of Quality* yang menyebutkan bahwa untuk menentukan nilai relasi atau hubungan adalah 3 hal yaitu (Shin & Kim, 2007):

1. Tipe dari beban skala (*Type of Weighting Scale* atau yang biasa disingkat TW).

- 2. Kekuatan dari beban skala (*Strenght of Weighting Scale* atau biasa disingkat SW).
- 3. Denotasi dari Perbedaan (*Denotes the Difference* atau biasa disingkat DD).

Shin & Kim (2007) menyatakan di penelitiannya bahwa ketiga hal tersebut merupakan faktor yang sangat berpengaruh dalam penentuan rentang beban skala dan berhubungan dengan derajat kepercayaan suatu data. Suatu masukan bagi tim manajemen risiko PT ABC untuk ke depannya lebih memperhatikan pemilihan rentang ini.

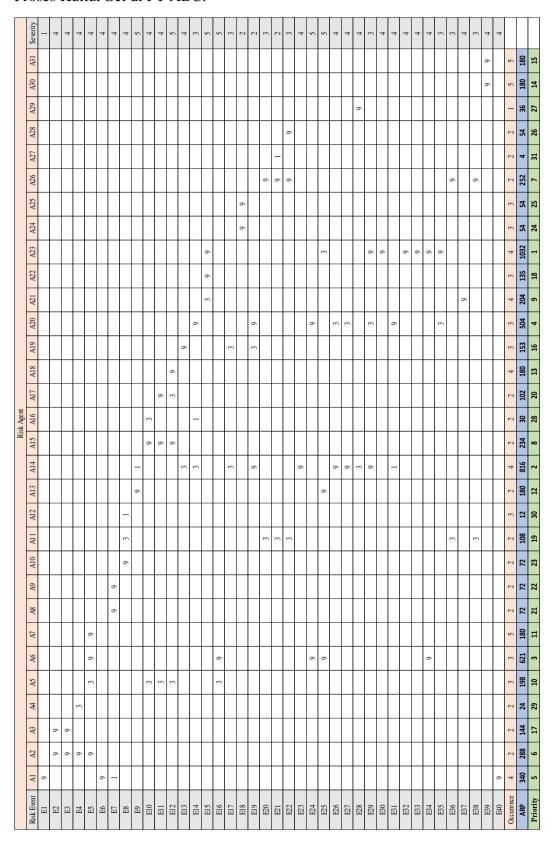
## 4.6 Perhitungan Nilai *Agregate Potential Risk* (ARP) dan Penentuan Peringkat Risiko

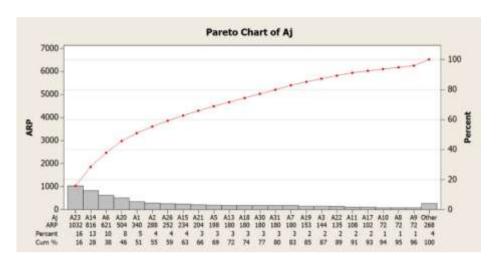
Setelah semuai nilai severity dari kejadian risiko, nilai occurence dari agen risiko serta nilai hubungan atau relasi antara kejadian risiko dengan agen risiko ditentukan, selanjyutnya dapat dilakukan perhitungan nilai *Agregate Potential Risk* (ARP). Nilai ARP dapat dihitung dengan menggunakan Rumus 2.1. Hasil perhitungan nilai ARP agen risiko merupakan salah satu tahapan HOR yaitu HOR1 dan dapat hasilnya dapat dilihat pada Tabel 4.4. Setelah didapatkan ARP dari masing-masing agen risiko kemudian ditentukan rangking atau prioritas agen risiko dari nilai ARP-nya. Semakin besar nilai ARP suatu agen risiko maka semakin tinggi prioritas agen risiko tersebut untuk ditangani. Peringkat agen risiko dapat dilihat pada diagram Pareto di Gambar 4.7.

Tabel 4.3. Penentuan Nilai Relasi Kejadian Risiko dengan Agen Risiko

	Severity	-	4	4	4	4	4	4	4	S	4	4	5	4	3	5	S	3	2	2	3	2	3	4	5	5	4	4	4	3	4	4	4	4	4	3	3	4	3	4	4	
-	A31 Se																																							6		5
	A30 A																																							6		5
	A29 A																												6													1
ı ⊩	A28																						6																			2
	A27 A																					_																				2
	A26 A																				6	6	6														6		6	H		2
	A25 A																		6																							3
	A24 A																		6																							3
	A23 A															6										3				6	6		6	6	6	6				H		4
l ⊩	A22 A															6																										3
	A21															3																						6				4
	A20														6					6					6		3	3		3		6				3						3
	A19													6				3		3																						3
-	418 <sup>⊿</sup>												6																													4
												6																														2
Risk Agent	A16 A17										3				_																											2
Risk	A15 /										6	6	6																													2
	A14									1				3	3			3		6				6			6	6	3	6		1										4
	A13 /									6																6																2
	A12 /								1																																	3
	A11								3												3	3	3														3		3			2
	A10								6																																	2
	δĄ							6																																		2
ŀ	A8							6																																		2
	A7					6																																				5
ŀ	9e					6											6								6	6									6							3
	A5					3					33	3	3				33																									3
l ⊦	7				3																																					2
	A3		6	6																																						2
j	Ş		6	6	6	6																																				2
	A1	6					6	-																																	6	4
	Risk Event	E1	E2	E3	E4	ES	E6	E7	E8	E9	E10	E11	E12	E13	E14	E15	E16	E17	E18	E19	E20	E21	E22	E23	E24	E25	E26	E27	E28	E29	E30	E31	E32	E33	E34	E35	E36	E37	E38	E39	E40	Occurence

Tabel 4.4. Perhitungan Nilai ARP untuk Tiap Agen Risiko (Matriks HOR1) pada Proses Kultur Sel di PT ABC.





Gambar 4.7. Diagram Pareto Dari Nilai ARP Semua Agen Risiko pada Proses Kultur PT ABC

Dari perhitungan ARP dan diagram Pareto didapatkan dua agen risiko prioritas yang berkontribusi terhadap 80% dari total ARP yaitu A23 (kesalahan handling material oleh operator, dengan nilai ARP 1032 dan persentase kumulatif 16%), kemudian A14 (prosedur tidak memadai, dengan nilai ARP 816 dan presentase kumulatif 28%).

## 4.7 Penentuan Penanganan Risiko (Risk Control) pada Proses Kultur di PT ABC

Penanganan risiko atau *risk control* merupakan bagian dari HOR2. Tahapan *risk control* ini dilakukan setelah didapatkan agen risiko paling potensial dari hasil perhitungan ARP di matriks HOR1. Tahapan ini dimulai dengan melakukan identifikasi tindakan proaktif yang dianggap relevan dan efektif untuk mengurangi probablitas dampak yang disebabkan oleh agen risiko. Hasil identifikasi tindakan proaktif dapat dilihat pada Tabel 4.7. Untuk menentukan usulan tindakan proaktif, dilakukan diskusi dalam FGD setelah hasil perhitungan ARP matriks HOR1 didapat.

Setelah tindakan proaktif diidentifikasi, langkah selanjutnya adalah mencari besar hubungan atau relasi antara tindakan proaktif dengan agen risiko yang ada untuk kemudian menghitung nilai *Total Effectifness* (TEk). Penentuan nilai hubungan antara tindakan proaktif dengan agen risiko menggunakan skala 0, 1, 3 dan 9, dimana 0 mewakili tidak ada relasi. Sedangkan skala 1, 3, dan 9

mewakili, masing-masing, relasi rendah, sedang, dan tinggi. Hasil penentuan relasi antara antara tindakan proaktif dengan agen risiko juga dapat dilihat pada Tabel 4.5.

Tabel 4.5. Daftar Tindakan Proaktif, Nilai Relasi dengan Agen Risiko serta Derajat Kesulitan Tindakan Proaktif untuk Dilakukan.

Kode	Agen Risiko	PA	Kode	Nilai Relasi	Dk
A23	Kesalahan handling material oleh operator	Training dan kualifikasi personel diakomodasi oleh departemen QA (pelatihan dan training operator dilakukan secara inhouse, sedangkan staf dilakukan inhouse dan menggunakan jasa third party) yang dilakukan secara berkala (inhouse training dilakukan seminggu sekali dan bila diperlukan, sedangkan training dengan third party dilakukan minimal satu bulan sekali). Kualifikasi personel aseptis dilakukan 6 bulan sekali.	PA1	9	3
		Penambahan fungsi satu orang tiap dalam tim sebagai verifikator untuk doublecheck.	PA2	3	3
		Perubahan alur kerja menjadi lebih efisien dan nyaman, misal adanya rotasi jenis pekerjaan (filling media, buka tutup roller bottle, transfer roller bottle).	PA3	9	3
		Penggantian proses yang awalnya dilakukan secara manual secara bertahap diganti menjadi semi otomatis.	PA4	9	5
A14	Prosedur tidak memadai	Revisi dokumen terkait menjadi lebih detail, baik dari segi tanggung jawab, ruang lingkup maupun prosedur pelaksaan.	PA5	9	3

Training dan kualifikasi personel yang saat ini sudah dilakukan hanyalah 1 minggu sekali dan dilakukan *inhouse* baik untuk operator maupun staff. Hanya para manager yang diberi eksklusifitas dapat mengikuti pelatihan di luar perusahaan. Maka dari itu pengaturan kembali program training

khususnya operator dan staf produksi bagian kultur perlu diperbaiki untuk menambah wawasan tentang proses kultur sel. Kesalahan-kesalahan yang terjadi hingga terjadi penyimpangan dalam proses akibat faktor *human error* diharapkan dapat diminimalisir. Para staf yang kebanyakan memiliki latar belakan pendidikan farmasi atau apoteker masih belum memahami mendalam tentang pentingnya proses *handling* di dalam kuktur sel hewan, sehingga bilamana penyimpangan terjadi dalam proses kultur diharapan para staf maupun operator dapat berkontribusi untuk memberikan masukan secara keilmuwan dalam pemecahan masalah. Selama ini yang banyak terjadi adalah para staf terutama yang masih baru dan dengan latar belakang pendidikan non biologi masih susah untuk melakukan *troubleshooting* dalam proses. Hanya manager dan supervisor yang menginvestigasi dan hasil investigasi dirasa kurang sesuai dengan kenyataan. Dengan perbaikan program training dan kualifikasi diharapkan bila nantinya ada suatu masalah di dalam proses, lini terbawah (operator) hingga lini teratas (manajer) dapat saling melengkapi.

Walau program training untuk menambah wawasan diperbaiki, tim manajemen merasa human error masih bisa dihindari lagi dengan adanya sistem doublecheck, dimana 1 orang yang melakukan sesuatu kemudian orang lain harus melakukan verifikasi atau mengecek apakah sudah sesuai prosedur atau tidak. Maka penambahan fungsi satu orang tiap dalam tim sebagai verifikator untuk *doublecheck* perlu dimasukkan sebagai salah satu tindakan proaktif untuk mengatasi adanya kesalahan *handling* yang dilakukan oleh operator.

Lamanya jam kerja dan kemonotonan jenis pekerjaan juga dapat berdampak pada ketidaknyamanan operator yang melakukan proses kultur. Proses kultur sendiri melibatkan suatu sel hidup yang dapat menghasilkan produk yang berbeda dari cara personel melakukan handling sel. Dalam proses kultur diwajibkan dilakukan secara aseptis sehingga gerakan operator pun tidak boleh terburu-buru. Ketidaknyamanan operator ini juga dapat berdampak pada terjadinya kesalahan pada saat handling dikarenakan kelelahan atau konsentrasi menurun sehingga perlu suatu adanya modifikasi.

Modifikasi yang dilakukan dapat berupa perubahan alur kerja menjadi lebih efisien dan nyaman, misal adanya rotasi jenis pekerjaan (misal operator yang bertugas untuk *filling* media, buka tutup *roller bottle* dan transfer *roller bottle* diatur untuk bergantian, bukan hanya tugas 1 orang yang sama dalam jangka waktu lama). Contoh pekerjaan *filling* media pada tahapan *seed culture* dapat dilihat pada Gambar 4.8. Modifikasi lainnya dapat dilakukan dengan cara penggantian proses yang awalnya dilakukan secara manual secara bertahap diganti menjadi semi otomatis. Misal dengan penggunaan *conveyor* untuk transfer maupun penggunaan auto dispenser untuk *filling* media. Namun untuk modifikasi yang kedua ini perlu adanya tambahan investasi berupa alat dan juga adanya perubahan dalam proses akibat penambahan alat, hal ini dikategorikan menjadi tindakan proaktif yang sangat susah dilakukan karena juga terkait pada perubahan dokumen validasi proses.

Untuk agen risiko A14 (prosedur tidak memadai) perlu dilakukan pemeriksaan dokumen terkait proses produksi, misal dokumen Instruksi Kerja Penanganan Sel di departemen produksi yang sudah waktunya mengalami revisi. Revisi perlu dilakukan terkait dengan kesesuaian anatar yang tertera di dokumen, teori keilmuwan dan kemudahan untuk aplikasi di lapangan. Kejelasan tanggung jawab tiap bagian juga perlu diperhatikan di tiap dokumen.

Penambahan *warning system* untuk mencegah terjadinya kontaminasi sangat susah untuk dilakukan. Beberapa alasan *warning system* untuk kontaminasi susah diaplikasikan adalah sebagai berikut :

- 1. Kontaminasi dapat diketahui setelah terjadi insiden melalui kekeruhan media, bau dan tingkat keasaman dari media.
- 2. Pemantauan mikroba lingkungan dilakukan pararel pada saat proses produksi dan hasilnya keluar setelah dilakukan inkubasi selama 7 hari, sehingga untuk mengetahui hasil tidak memenuhi spesifikasi dalam pemantauan mikroba lingkungan tidak dapat dilakukan dalam waktu cepat. Bisa jadi kontaminasi sudah terjadi namun hasil pemantauan lingkungan belum release.

Setelah ditentukan nilai relasi antara tindakan proaktif dengan agen risiko, dilakukan perhitungan *Total Effectiveness* (TEk) dan kemudian

dilakukan penentuan *Degree of Difficulty* (Dk) atau tingkat kesulitan untuk melakukan setiap tindakan proaktif yang diklasifikasikan menjadi tiga kategori yaitu nilai 3 mewakili mudah diaplikasikan, nilai 4 mewakili sedang dan nilai 5 mewakili sulit untuk diaplikasikan yang kemudian dimasukkan kedalam matriks HOR2 untuk menghitung rasio *Effectiveness to Difficulty* (ETDk) sehingga dapat diketahui ranking prioritas dari strategi yang ada. Hasil perhitungan TEk, penentuan Dk, perhitungan ETDk dan rangking tindakan proaktif dapat dilihat pada Tabel 4.6.



Gambar 4.8. Contoh Pekerjaan *Filling* Media pada Tahapan *1st Culture yang* Dilakukan Secara Manual.

Tabel 4.6. Hasil Perhitungan *Total Effectiveness* (TEk), Penentuan *Degree of Difficulty* dan Perhitungan *Effectiveness to Difficulty* (Matriks HOR2)

Risk		Tindak	an Proakt	if (PA)		ADD
Agent	PA1	PA2	PA3	PA4	PA5	ARP
A14					9	816
A23	9	3	9	9		1032
Total Effectiveness (TEk)	9288	3096	9288	9288	7344	
Degree of Difficulty (Dk)	3	3	5	5	3	
Effectiveness to Difficulty (ETDk)	3096	1032	1858	1858	2448	
Rank PA	1	5	3	4	2	

### 4.8 Pembahasan Hasil

Dari hasil pengolahan menggunakan matriks HOR2 pada Tabel 4.8, didapatkan rangking prioritas tindakan proaktif yang dapat dilakukan PT. ABC dalam merancang strategi mitigasi risiko pada tahapan kultur sel proses produksi protein rekombinan. Rangking prioritas tindakan proaktif ditentukan dari nilai *Effectiveness by Difficulty* (ETDk) yang berfungsi untuk menunjukkan strategi penanganan yang dapat diterapkan terlebih dahulu karena dianggap lebih mudah diaplikasikan dan efektif untuk penanganan agen risiko yang ada. Urutan tindakan proaktif (PA) yang direkomendasikan untuk PT ABC seperti yang tertera pada Tabel 4.7 dan digolongkan sesuai *strategy risk control* yang sudah dijelaskan pada Bab II.

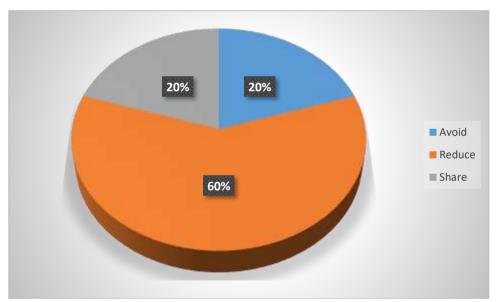
Tabel 4.7. Peringkat Tindakan Proaktif Hasil Perhitungan ETDk dan Kategorinya.

Code	ETDk	Rank	PA Description	Category
PA1	3096	1	Training dan kualifikasi personel diakomodasi oleh departemen QA (pelatihan dan training operator dilakukan secara inhouse, sedangkan staf dilakukan inhouse dan menggunakan jasa third party) yang dilakukan secara berkala (inhouse training dilakukan seminggu sekali dan bila diperlukan, sedangkan training dengan third party dilakukan minimal satu bulan sekali). Kualifikasi personel aseptis dilakukan 6 bulan sekali.	Avoid
PA5	2448	2	Revisi dokumen terkait menjadi lebih detail, baik dari segi tanggung jawab, ruang lingkup maupun prosedur pelaksaan.	Reduce
PA3	1858	3	Perubahan alur kerja menjadi lebih efisien dan nyaman, misal adanya rotasi jenis pekerjaan (filling media, buka tutup roller bottle, transfer roller bottle).	Reduce

Tabel 4.7 (lanjutan).

ĺ	Code	ETDk	Rank	PA Description	Category
	PA4	1858	4	Penggantian proses yang awalnya dilakukan secara manual secara bertahap diganti menjadi semi otomatis.	Reduce
	PA2	1032	5	Penambahan fungsi satu orang tiap dalam tim sebagai verifikator untuk doublecheck.	Share

Dari lima tindakan proaktif yang direkomendasikan, 60% merupakan strategi *Reduce* atau mengurangi risiko, kemudian 20% merupakan strategi *Avoid* atau menghindari risiko dan 20% PA termasuk golongan *Share* atau membagi risiko. Persentase golongan *strategy risk control* dijabarkan lebih jelas pada Gambar 4.9.



Gambar 4.9. Persentase Golongan *Strategy Risk Control* dari Rekomendasi Tindakan Proaktif.

PT ABC merupakan perusahaan bioteknologi farmasi yang mempunyai visi untuk menjadi "*The First & Best Biological Company in Indonesia*". Untuk menggapai misinya, PT ABC memiliki misi sebagai berikut ini :

 Menjadi perusahaan BioGMP pertama yang dapat membuat senyawa obat biologis hingga produk jadi yang berkualitas di Indonesia.

- 2. Dapat menyediakan produk atau sediaan biologis dengan harga yang lebih terjangkau untuk masyarakat Indonesia.
- 3. Mengembangkan program pelatihan terkait *BioGMP* oleh para ahli sesuai standard internasional dalam rangka berkontribusi untuk pengembangan industri bioteknologi di Indonesia.
- 4. Menciptakan lingkungan & timbal balik yang baik dan sehat untuk semua kalangan baik itu karyawan, partner dan pelanggan.

Rekomendasi tindakan proaktif harus sesuai dengan visi misi PT ABC agar didapatkan strategi mitigasi risiko yang selaras dan tidak bertentangan dengan strategi perusahaan. Dari visi dan misi PT ABC dapat diketahui bahwa PT ABC sebagai industri bioteknologi farmasi tidak hanya menitikberatkan pada profit perusahaan, namun kualitas produk maupun kulaitas hidup karyawan dan pasien (pelanggan) juga sangat penting. Sebagai perusahaan yang bergerak dalam industri farmasi PT ABC juga dituntut untuk melindungi kesehatan pasien, standar kualitas yang konsisten harus selalu diterapkan. Rekomendasi tindakan proaktif yang selaras dengan visi misi perusahaan dapat dilihat pada:

- 1. Tindakan untuk perbaikan kualitas, menjaga keamanan produk, kesinambungan proses agar tetap berlangsung (PA5 dan PA2).
- 2. Tindakan terkait training, kualifikasi dan pengembangan diri personel (PA1).
- 3. Tindakan untuk mengurangi kesalahan dalam proses akibat ketidaknyamanan personel (PA3 dan PA4).

Rekomendasi tindakan proaktif yang sudah selaras dengan visi misi perusahaan hendaknya dimasukkan juga ke dalam *Key Performance Indicator* (KPI) masing-masing departemen terkait (tidak hanya departemen Produksi), misalnya training dan kualifikasi personel kultur dapat dimasukkan ke dalam KPI dari departemen *Quality Assurance* (QA) sehingga dapat dipastikan bahwa semua personel yang terlibat dalam proses sudah terkualifikasi dan mumpuni untuk melakukan proses kultur.

Perbaikan secara terus menerus seperti revisi dokumen secara berkala untuk melihat efektifitas dan kesesuaian prosedur dengan di lapangan, perubahan alur kerja dan juga penggantian proses dari manual ke semi otomatis dapat masuk dalam KPI departemen QA dan juga produksi di bidang *continuous improvement*.

Halaman ini Sengaja Dikosongkan

#### **BAB V**

#### KESIMPULAN

Pada bab ini akan dilakukan pengambilan kesimpulan terhadap hasil penelitian yang telah dilakukan dan rekomendasi strategi mitigasi risiko pada tahapan kultur sel proses produksi protein rekombinan di PT ABC dengan menggunakan model *House of Risk* (HOR). Adapun kesimpulan dari penelitian ini adalah:

- 1. Kejadian risiko (risk event) pada proses kultur sel produksi protein rekombinan di PT ABC teridentifikasi sebanyak 40 kejadian. Sedangkan agen risiko yang teridentifikasi pada proses kultur sel produksi protein rekombinan di PT ABC teridentifikasi sebanyak 31 agen risiko.
- 2. Dari hasil perhitungan ARP dari agen risiko dapat ditentukan peringkat atau prioritas agen risiko, penentuan prioritas ini dapat dilakukan dengan bantuan diagram Pareto. Dari perhitungan ARP dan diagram Pareto didapatkan dua agen risiko prioritas yang berkontribusi terhadap 80% dari total ARP yaitu A23 (kesalahan *handling* material oleh operator, dengan nilai ARP 1032 dan persentase kumulatif 16%), kemudian A14 (prosedur tidak memadai, dengan nilai ARP 816 dan presentase kumulatif 28%).
- 3. Tindakan proaktif yang direkomendasikan pada PT ABC sesuai dengan urutan prioritas adalah training dan kualifikasi personel diakomodasi oleh departemen QA (pelatihan dan training operator dilakukan secara *inhouse*, sedangkan staf dilakukan *inhouse* dan menggunakan jasa *third party*) yang dilakukan secara berkala (inhouse training dilakukan seminggu sekali dan bila diperlukan, sedangkan training dengan *third party* dilakukan minimal satu bulan sekali). Kualifikasi personel aseptis dilakukan 6 bulan sekali (PA1), kemudian yang kedua revisi dokumen terkait menjadi lebih detail, baik dari segi tanggung jawab, ruang lingkup maupun prosedur pelaksaan. (PA5), perubahan alur kerja menjadi lebih efisien dan nyaman (PA3), Penggantian proses yang awalnya dilakukan secara manual secara bertahap diganti menjadi semi otomatis (PA4) dan yang terakhir penambahan fungsi satu orang tiap dalam tim sebagai verifikator untuk *doublecheck* (PA2).

- 4. Rekomendasi tindakan proaktif untuk perancangan mitigasi risiko pada tahapan kultur sel proses produksi protein rekombinan yang selaras dengan visi misi perusahaan dapat dilihat pada :
  - a. Tindakan untuk perbaikan kualitas, menjaga keamanan produk, kesinambungan proses agar tetap berlangsung (PA5 dan PA2).
  - b. Tindakan terkait training, kualifikasi dan pengembangan diri personel (PA1).
  - c. Tindakan untuk mengurangi kesalahan dalam proses akibat ketidaknyamanan personel (PA3 dan PA4).
- 5. Rekomendasi untuk penelitian selanjutnya adalah perlunya pembuatan justifikasi yang jelas terkait penentuan suatu nilai hubungan antara agen risiko dengan kejadian risiko.

### DAFTAR PUSTAKA

- Anggrahini, D, Karningsih, P.D, dan Sulistiyono, M. (2015), "Managing Quality Risk in a Frozen Shrimp Supply Chain: a Case Study." *Industrial Engineering and Service Science*. Hal. 252 260.
- APM (1997), *PRAM Project Risk Analysis and Management Guide*. Association for Project Management. Norwich, UK.
- Bibila, T. A., dan Robinson, D. K. (1995), "In Pursuit of the Optimal Fed-batch Process for Monoclonal Antibody Production." *Biotechnology Progress*, Vol. 11, no.1, hal 1–13.
- Butler, M, (2004), Animal cell culture and technology, 2nd edition, Bios Scientific, Oxford.
- Butler, M., T. Imamura, J. Thomas, and W. G Thilly. (1983), "High Yields from Microcarrier Cultures by Medium Perfusion." *Journal of Cell Science*, Vol. 61, hal. 351–363.
- Butler, M. (2005), "Animal Cell Cultures: Recent Achievements and Perspectives in the Production of Biopharmaceuticals." *Application Microbiolology Biotechnology*, Vol. 68, no. 3, hal. 283–291.
- Cahyani, Z.D., Pribadi S. R. W. dan Baihaqi . I. (2016), "Studi Implementasi Model House of Risk (HOR) untuk Mitigasi Risiko Keterlambatan Material dan Komponen Impor pada Pembangunan Kapal Baru ." *Jurnal Teknik ITS*, Vol. 5, no. 2, hal. G52-G59.
- Carrel, A. (1912), "On the Permanent Life of Tissues Outside the Organism." *Journal of Experimental Medicine*, Vol. 15, no. 5, hal. 516–528.
- Chu, Lily, and Robinson D.K,. (2001), "Industrial Choices for Protein Production by Large-scale Cell Culture ." *Current Opinion in Biotechnology*, Vol. 12, no. 2, hal. 180-187.

- Croughan, Matthew, Delfosse, dan Svay. (2014), "Microbial Contamination in Industrial Animal Cell Culture Operations." *Pharmaceutical Bioprocessing*, Vol.2, hal. 23–25.
- Das, A., Kadwey, P., Mishra, J. K., dan Moorkoth, S. (2014). "Quality Risk Management (QRM) in Pharmaceutical Industry: Tools and Methodology ." *International Journal of Pharmaceutical Quality Assurance*, Vol. 5, no. 3, hal. 13-21.
- Dewi, D. S., Syairudin, B., dan Nikmah, E. N. (2015), "Risk Management in New Product Development Process for Fashion Industry: Case Study in Hijab Industry." *Procedia Manufacturing*, Vol. 4, hal. 383 391.
- Freshney, R. Ian, (2010), *Culture of Animal Cell, A Manual of Basic Technique* and *Specialized Applications*, 6<sup>th</sup> edition, John Wiley & Sons, Inc., New York.
- Harrison, Ross G. (1906), "Observations on The Living Developing Nerve Fiber." Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, Vol. 4, no. 1, hal. 140-143.
- Hay, R. J., & Cour. I. (1997), "Testing for Microbial Contamination: Bacteria and Fungi." dalam *Cell and Tissue Culture: Laboratory Procedures*, eds.Doyle, Griffiths, J. B., & Newall, D. G., Chichester, UK., module 7A:2.
- Hayflick, L., dan P. S. Moorhead. (1961), "The Serial Cultivation of Human Diploid Cell Strains." *Experimental Cell Research*, Vol. 25, no. 3, hal. 585–621.
- Hillson, D. (2014), "Managing Overall Project Risk", dipresentasikan PMI® Global Congress 2014, EMEA, Dubai, United Arab Emirates. Newtown Square, Project Management Institute.
- Committee for Human Medicinal Products (2015), *ICH Guideline Q9 on Quality Risk Management*. European Medicines Agency (EMA), London.

- Jones, D., Kroos, N., Anema, R., et al. (2003), "High-level Expression of Recombinant IgG in the Human Cell Line per C6." *Biotechnology Progress*, Vol. 19, no. 1, hal. 163–168.
- 2020. *KBBI Online 2012-2019 versi 2.8*. February 21. https://kbbi.web.id/rekombinan.
- Kim, N. S., Kim, S. J. dan Lee. G. M., (1998), "Clonal Variability Within Dihydrofolate Reductase-mediated Gene Amplified Chinese Hamster Ovary Cells: Stability in The Absence of Selective Pressure." *Biotechnolgy Bioengineering*, Vol. 60, no. 6., hal. 679–688.
- Kusnindah, C., Sumantri, Y., dan Yuniarti, R., (2014), Pengelolaan Risiko pada Supply Chain dengan Menggunakan Metode House of Risk (HOR) (Studi Kasus di PT. XYZ)." *Jurnal Rekayasa dan Manajemen Sistem Industri*, Vol. 2, no. 3, hal. 661-671.
- Ramadani, A. N, (2017). "Manajemen Risiko", PT Daewoong Infion, Pasuruan.
- Petricciani, J.C. (1995), "The Acceptability of Continuous Cell Lines: a Personal and Historical Perspective", dalam *Animal Cell Technology. Developments Towards the 21st Century*, eds. Beuvery EC, Griffiths JB, Zeijlemaker WP, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, hal. 605–609.
- Pham, Phuc V. 2018. "Medical Biotechnology: Techniques and Applications", dalam *Omics Technologies and Bio-engineering: Volume 1: Towards Improving Quality of Life*, eds. Barh, Debmalya & Azevedo, Vasco, Academic Press, hal 449-469.
- PMI. 2000. A Guide to the Project Management Book of Knowledge (PMBOK Guide), 6th edition, Project Management Institute, Upper Darby.
- Pujawan, Nyoman & Geraldin, Laudine. (2009), "House of Risk: a Model for Proactive Supply Chain Risk Management." *Business Process Management Journal*, Vol. 15, no. 6, hal. 1463-7154.
- Purwandono, D. K. dan Pujawan, I. N., (2010), "Aplikasi Model House of Risk (HOR) Untuk Mitigasi Risiko Proyek Pembangunan Jalan Tol Gempol-

- Pasuruan", *Prosiding Seminar Nasional Manajemen Teknologi XI*, Surabaya.
- Rous, P., and Jones, F. S. (1916), "A Method of Obtaining Suspensions of Living Cells from The Fixed Tissues, and for The Plating Out of Individual Cells." *Journal of Experimental Medicine*, Vol. 23, no. 4, hal. 549-555.
- Shin, Jong-Seok & Kim, Kwang-Jae. (2000), "Effect and Choice of the Weighting Scale in QFD", *Quality Engineering*, Vol. 12, No. 3, hal. 347-356
- Vaughan, E. J. (2008) *Fundamental of Risk and Insurance*, 10th edition. John Wiley & sons, Inc., New York.
- Wang, M. D., Yang, M., Huzel, N., dan Butler, M., (2002) "Erythropoietin Production from CHO Cells Grown by Continuous Culture in a Fluidizedbed Bioreactor." *Biotechnology and Bioengineering*, Vol. 77, no.2, hal 194-203.
- Wiktor, T. J., Fernandes, M. V. dan Koprowski, H. (1964), "Cultivation of Rabies Virus in Human Diploid Cell Strain WI-38." *Journal of Immunology*, Vol. 93, hal. 353–366.

LAMPIRAN  ${\it Contoh \ Daftar \ Kejadian \ Risiko \ yang \ Diidentifikasi \ dalam \ Proses \ {\it 1st \ Culture} }$ 

1.1 Per	rsiapan 1 <sup>st</sup> Seed Culture							
		1. Ruangan belum dibersihkan						
		2. Suhu ruangan tidak memenuhi persyaratan.						
1.1.1	Pemeriksaan kebersihan ruang kerja	3. <i>Relative Humidity</i> (RH) ruangan tidak memenuhi persyaratan.						
		4. <i>Differential Pressure</i> (DP) ruangan tidak memenuhi persyaratan.						
		5. Pemantauan mikroba lingkungan tidak memenuhi persyaratan						
1.1.2	Pemeriksaan kebersihan peralatan	Peralatan belum dibersihkan						
1.1.3	Lakukan pengujian filter sebelum digunakan	Hasil uji integritas filter tidak memenuhi persyaratan						
1.1.4	Persiapan dan sterilisasi container dan peralatan	Kegagalan sterilisasi kontainer dan peralatan						
1.1.5	Pemindahan material yang telah disterilisasi	Material steril terpapar udara kotor						
1.2. Per	rsiapan dan Filtrasi Laru	ıtan untuk Proses Seed Culture						
		1. Ruangan belum dibersihkan						
		2. Suhu ruangan tidak memenuhi persyaratan.						
1.2.1	Pemeriksaan kebersihan ruangan kerja	3. <i>Relative Humidity</i> (RH) ruangan tidak memenuhi persyaratan.						
		4. <i>Differential Pressure</i> (DP) ruangan tidak memenuhi persyaratan.						
		5. Pemantauan mikroba lingkungan tidak memenuhi persyaratan						
1.2.2	Pemeriksaan kebersihan peralatan	Peralatan belum dibersihkan						
122	Pemeriksaan air	Konduktifitas air tidak memenuhi persyaratan.						
1.2.3	remenksaan air	2. Endotoksin air tidak memenuhi persyaratan						

Contoh Daftar Kejadian Risiko yang Diidentifikasi dalam Proses  $I^{st}$  Culture (lanjutan).

		3. Batas Mikroba air tidak memenuhi persyaratan.					
1.2.4	Penyiapan Larutan Asam	Salah menimbang jumlah material					
1.2.5	Penyiapan Larutan Basa	Salah menimbang jumlah material					
		<ol> <li>Terjadi kesalahan saat adjust pH</li> <li>Bahan baku FBS terkontaminasi.</li> <li>Suhu ruangan tidak memenuhi</li> </ol>					
1.2.6	Preparasi media untuk	persyaratan  4. Relative Humidity (RH) ruangan tidak memenuhi persyaratan.					
	seed culture	5. <i>Differential Pressure</i> (DP) ruangan tidak memenuhi persyaratan.					
		6. Pemantauan mikroba lingkungan tidak memenuhi persyaratan					
		7. Pemantauan mikroba personel tidak memenuh persyaratan					
1.2.7	Filtrasi media <i>seed</i>	1. Kebocoran pada koneksi selang-selang					
1.2.7	culture	2. Banyak material yang terbuang saat filtrasi.					
1.2.8	Pengujian filter setelah penggunaan	Hasil uji integritas filter tidak memenuhi persyaratan					
1.3. Sec	ed Culture						
		1. Ruangan belum dibersihkan					
		2. Suhu ruangan tidak memenuhi persyaratan.					
1.3.1	Pemeriksaan kebersihan ruangan kerja	3. <i>Relative Humidity</i> (RH) ruangan tidak memenuhi persyaratan.					
		4. <i>Differential Pressure</i> (DP) ruangan tidak memenuhi persyaratan.					
		5. Pemantauan mikroba lingkungan tidak memenuhi persyaratan					
1.3.2	Pemeriksaan kebersihan peralatan	Peralatan belum dibersihkan					

Contoh Daftar Kejadian Risiko yang Diidentifikasi dalam Proses *1st Culture* (lanjutan).

1.3.3	Material untuk 1 <sup>st</sup> seed culture	Material steril terpapar udara kotor	
1.3.4	Pengoperasian CO2 inkubator	Kesalahan setting peralatan	
	micoutor	2. Peralatan gagal beroperasi	
	Pemeriksaan sebelum proses 1 <sup>st</sup> seed culture	Suhu peralatan tidak memenuhi persyaratan	
		2. Kadar CO2 pada peralatan tidak memenuhi persyaratan.	
1.3.5		3. <i>Relative Humidity</i> (RH) ruangan tidak memenuhi persyaratan.	
		4. <i>Differential Pressure</i> (DP) ruangan tidak memenuhi persyaratan.	
		5. Pemantauan mikroba lingkungan tidak memenuhi persyaratan	
1.3.6	Pembagian media	<ol> <li>Jumlah material yang disiapkan tidak memadai.</li> <li>Media terpapar udara kotor dalam</li> </ol>	
		waktu yang lama.	
		3. Kontaminasi mikroba pada media	
1.3.7	Penyimpanan media	Kontaminasi mikroba pada media	
1.3.8	Penerimaan WCB	Media tumpah saat transfer	
	Pemeriksaan WCB	1. Kesalahan dalam mengambil WCB	
1.3.9		2. WCB rusak	
		3. WCB terkontaminasi	
1.3.10	Pencairan WCB	Waktu pencairan WCB terlalu lama	
1.3.11	Seed culture	Suhu ruangan tidak memenuhi persyaratan.	
		2. Relative Humidity (RH) ruangan tidak memenuhi persyaratan.	
		3. <i>Differential Pressure</i> (DP) ruangan tidak memenuhi persyaratan.	
		4. Pemantauan mikroba lingkungan tidak memenuhi persyaratan.	

Contoh Daftar Kejadian Risiko yang Diidentifikasi dalam Proses  $I^{st}$  Culture (lanjutan).

		5. Pemantauan mikroba personel tidak memenuhi persyaratan	
		6. Banyak Sel yang terbuang.	
		7. Kontaminasi mikroba	
		1. Kesalahan perhitungan sel	
1.3.12	Perhitungan sel	2. Jumlah sel tidak memenuhi persyaratan	
		3. Ketahanan sel tidak memenuhi persyaratan.	
1.3.13	Pemeriksaan periode kultur	1. Kontaminasi mikroba	
	Kuitui	2. Kegagalan fungsi peralatan	
1.4. Pe	1.4. Persiapan Sub Kultur Pertama		
		1. Ruangan belum dibersihkan	
1.4.1	Pemeriksaan pembersihan ruangan	2. Suhu ruangan tidak memenuhi persyaratan.	
		3. <i>Relative Humidity</i> (RH) ruangan tidak memenuhi persyaratan.	
		4. <i>Differential Pressure</i> (DP) ruangan tidak memenuhi persyaratan.	
		5. Pemantauan mikroba lingkungan tidak memenuhi persyaratan	
1.4.2	Pemeriksaan kebersihan peralatan	Peralatan belum dibersihkan	
1.4.3	Pengujian filter sebelum penggunaan	Hasil uji integritas filter tidak memenuhi persyaratan	
1.4.4	Persiapan dan sterilisasi container dan peralatan	Kegagalan sterilisasi kontainer dan peralatan	
1.4.5	Pemindahan material steril	Material steril terpapar udara kotor	
1.5. Persiapan dan Penyaringan Larutan untuk Sub Kultur Pertama			
1.5.1	Pemeriksaan kebersihan ruangan kerja	1. Ruangan belum dibersihkan	
1.3.1		2. Suhu ruangan tidak memenuhi persyaratan.	

Contoh Daftar Kejadian Risiko yang Diidentifikasi dalam Proses  $1^{st}$  Culture (lanjutan).

angan ngan tidak
igan tidak
enuhi nhi enuhi
an tidak pH
an tidak pH
tan tidak belum
ni con tidak
gan tidak langan
5
ıgan tidak
el tidak
lai
ng-selang
1 1

Contoh Daftar Kejadian Risiko yang Diidentifikasi dalam Proses  $I^{st}$  Culture (lanjutan).

		2. Banyak material yang terbuang saat filtrasi.	
1.5.9	Filtrasi larutan TPLSX	<ol> <li>Kebocoran pada koneksi selang-selang</li> <li>Banyak material yang terbuang saat filtrasi.</li> </ol>	
1.5.10	Pengujian filter setelah penggunaan	Hasil uji integritas filter tidak memenuhi persyaratan	
1.6. Su	b Kultur Pertama		
		1. Ruangan belum dibersihkan	
		2. Suhu ruangan tidak memenuhi persyaratan.	
1.6.1	Pemeriksaan kebersihan area kerja	3. <i>Relative Humidity</i> (RH) ruangan tidak memenuhi persyaratan.	
		4. <i>Differential Pressure</i> (DP) ruangan tidak memenuhi persyaratan.	
		5. Pemantauan mikroba lingkungan tidak memenuhi persyaratan	
1.6.2	Pemeriksaan kebersihan peralatan	Peralatan belum dibersihkan.	
1.6.3	Pembagian media	1. Jumlah material yang disiapkan tidak memadai.	
		2. Media terpapar udara kotor dalam waktu yang lama.	
		3. Kontaminasi mikroba pada media	
1.6.4	Penyimpanan media	Kontaminasi mikroba pada media	
1.6.5	Pemeriksaan sebelum proses sub kultur pertama	1. Terdapat kontaminasi	
		Pertumbuhan sel tidak memenuhi persyaratan	
1.6.6	Sub kultur pertama	Suhu ruangan tidak memenuhi persyaratan	
		2. Relative Humidity (RH) ruangan tidak memenuhi persyaratan.	
		3. <i>Differential Pressure</i> (DP) ruangan tidak memenuhi persyaratan.	
		4. Pemantauan mikroba lingkungan tidak memenuhi persyaratan	

Contoh Daftar Kejadian Risiko yang Diidentifikasi dalam Proses *1st Culture* (lanjutan).

		5. Pemantauan mikroba personel tidak memenuh persyaratan	
		6. Jumlah material tidak memadai	
		7. Sel banyak yang mati/terbuang	
		8. Jumlah sel tidak terbagi rata.	
		1. Kesalahan perhitungan sel	
1.6.7	Perhitungan sel	2. Jumlah sel tidak memenuhi persyaratan	
1.0.7	Termtungan ser	3. Ketahanan sel tidak memenuhi persyaratan.	
1.6.8	Pemeriksaan periode	Kontaminasi mikroba	
	kultur	2. Kegagalan fungsi peralatan	
1.7. Pe	rsiapan Sub Kultur Kedu	a	
		1. Ruangan belum dibersihkan	
1.7.1	Pemeriksaan pembersihan ruang kerja	2. Suhu ruangan tidak memenuhi persyaratan.	
		3. <i>Relative Humidity</i> (RH) ruangan tidak memenuhi persyaratan.	
		4. <i>Differential Pressure</i> (DP) ruangan tidak memenuhi persyaratan.	
		5. Pemantauan mikroba lingkungan tidak memenuhi persyaratan	
1.7.2	Pemeriksaan kebersihan peralatan	Peralatan belum dibersihkan	
1.7.3	Pengujian filter sebelum penggunaan	Hasil uji integritas filter tidak memenuhi persyaratan	
1.7.4	Persiapan dan sterilisasi container dan peralatan	Kegagalan sterilisasi kontainer dan peralatan	
1.7.5	Pemindahan materi steril	Material steril terpapar udara kotor	
1.8. Pe	rsiapan dan Filtrasi Laru	tan untuk Sub Kultur Kedua	
1.8.1	Pemeriksaan kebersihan ruangan kerja	1. Ruangan belum dibersihkan	
1.0.1		2. Suhu ruangan tidak memenuhi persyaratan.	

Contoh Daftar Kejadian Risiko yang Diidentifikasi dalam Proses  $I^{st}$  Culture (lanjutan).

		3. <i>Relative Humidity</i> (RH) ruangan tidak memenuhi persyaratan.	
		4. <i>Differential Pressure</i> (DP) ruangan tidak memenuhi persyaratan.	
		5. Pemantauan mikroba lingkungan tidak memenuhi persyaratan	
1.8.2	Pemeriksaan kebersihan peralatan	Peralatan belum dibersihkan.	
	Pemeriksaan air	<ol> <li>Konduktifitas air tidak memenuhi persyaratan.</li> <li>Endotoksin air tidak memenuhi</li> </ol>	
1.8.3		persyaratan  3. Batas Mikroba air tidak memenuhi persyaratan.	
1.8.4	Pembuatan larutan PBS	Jumlah material yang disiapkan tidak memadai.     Terjadi kesalahan saat adjust pH	
1.8.5	Filtrasi larutan PBS	<ol> <li>Kebocoran pada koneksi selang-selang</li> <li>Banyak material yang terbuang saat filtrasi.</li> </ol>	
	Persiapan media untuk sub kultur kedua	Suhu ruangan tidak memenuhi persyaratan	
		2. Relative Humidity (RH) ruangan tidak memenuhi persyaratan.	
1.8.6		3. <i>Differential Pressure</i> (DP) ruangan tidak memenuhi persyaratan.	
		4. Pemantauan mikroba lingkungan tidak memenuhi persyaratan	
		5. Pemantauan mikroba personel tidak memenuh persyaratan	
		6. Jumlah material tidak memadai	
		7. Terjadi kesalahan saat adjust pH	
1.8.7	Filtrasi media untuk sub kultur kedua	1. Kebocoran pada koneksi selang-selang	
		2. Banyak material yang terbuang saat filtrasi.	
1.8.8	Filtrasi larutan TPLSX	1. Kebocoran pada koneksi selang-selang	

Contoh Daftar Kejadian Risiko yang Diidentifikasi dalam Proses *1st Culture* (lanjutan).

		2. Banyak material yang terbuang saat filtrasi.		
1.8.9	Pengujian filter setelah penggunaan	Hasil uji integritas filter tidak memenuhi persyaratan		
1.9. Su	b Kultur Kedua			
	Pemeriksaan kebersihan area kerja	1. Ruangan belum dibersihkan		
		2. Suhu ruangan tidak memenuhi persyaratan.		
1.9.1		3. <i>Relative Humidity</i> (RH) ruangan tidak memenuhi persyaratan.		
		4. <i>Differential Pressure</i> (DP) ruangan tidak memenuhi persyaratan.		
		5. Pemantauan mikroba lingkungan tidak memenuhi persyaratan		
1.9.2	Pemeriksaan kebersihan peralatan	1. Peralatan belum dibersihkan		
1.7.2		2. Masa berlaku label bersih peralatan habis.		
	Pembagian media	Jumlah material yang disiapkan tidak memadai.		
1.9.3		Media terpapar udara kotor dalam waktu yang lama.		
		3. Kontaminasi mikroba pada media		
1.9.4	Penyimpanan media	Kontaminasi mikroba pada media		
	Pemeriksaan sebelum proses sub kultur kedua	Suhu peralatan tidak memenuhi persyaratan		
1.9.5		2. Kadar CO2 pada peralatan tidak memenuhi persyaratan.		
		3. <i>Relative Humidity</i> (RH) ruangan tidak memenuhi persyaratan.		
		4. <i>Differential Pressure</i> (DP) ruangan tidak memenuhi persyaratan.		
		5. Pemantauan mikroba lingkungan tidak memenuhi persyaratan		
		1. Terdapat kontaminasi		
1.9.6	Sub kultur kedua	2. Pertumbuhan sel tidak memenuhi persyaratan		

Contoh Daftar Kejadian Risiko yang Diidentifikasi dalam Proses  $I^{st}$  Culture (lanjutan).

1.9.7	Perhitungan sel	1.	Kesalahan perhitungan sel
		2.	Jumlah sel tidak memenuhi persyaratan
		3.	Ketahanan sel tidak memenuhi
		per	persyaratan.
1.9.8	Pemeriksaan periode kultur	1.	Kontaminasi mikroba
		2.	Kegagalan fungsi peralatan