

BAB V

PEMBAHASAN

A. Kriteria Pasien Penerima Plasma Konvalesen

Berdasarkan 3 jurnal yang telah direview, menunjukkan penetapan kriteria pasien COVID-19 yang dapat diberi plasma konvalesen yaitu pasien COVID-19 yang parah dan mengancam jiwa. Penetapan kriteria tersebut didasarkan dari ketetapan yang dikeluarkan oleh *United State Food and Drug Administration* (FDA). Salah satu keparahan pasien COVID-19 merujuk pada kondisi pasien yang mengalami tekanan parsial oksigen pada arteri (PaO₂) / fraksi inspirasi oksigen (FiO₂) ≤ 300 mmHg. Kondisi ini merujuk pada kondisi *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) klasifikasi ringan. Gejala pernafasan ini dapat bersifat baru atau memburuk dalam satu minggu dari peristiwa yang diketahui. Kondisi ini dapat ditegaskan dengan *rontgen* dada, *CT scan*, atau *ultrasonografi* (USG) paru-paru (Arif, 2020).

Penelitian yang dilakukan oleh Xu, Zhe., dkk., menganalisa sampel biopsi yang diambil dari jaringan paru-paru, hati, dan jantung dari pasien yang menderita COVID-19 dengan status parah. Hasilnya menunjukkan kerusakan *alveolar difus bilateral* dengan eksudat *fibromyxoid* seluler. Paru kanan menunjukkan deskuamasi jelas dari pneumosit dan pembentukan membran hialin, yang menunjukkan sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS). Jaringan paru-paru kiri menunjukkan edema paru dengan pembentukan membran hialin, yang menunjukkan fase awal ARDS. Infiltrat inflamasi mononuklear interstisial, yang didominasi oleh limfosit, terlihat di kedua paru. Sel-sel *syncytial* berinti banyak dengan pneumosit yang membesar atipikal yang ditandai oleh nukleus besar, sitoplasma granular amfofilik, dan *nukleolus* yang menonjol diidentifikasi di ruang *intra-alveolar*, menunjukkan perubahan mirip sitopatik virus.

Dalam jurnal penelitian yang dilakukan oleh Ling Li, dkk., menunjukkan kriteria yang hampir serupa dengan temuan dalam *literature review* ini. Jurnal tersebut menjelaskan kondisi pasien dengan parah dan mengancam

jiwa yang dapat di transfusi plasma konvalesen. Dalam panduan yang dikeluarkan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Anestesi dan Terapi Intensif Indonesia (PERDATIN) menunjukkan bahwa status keparahan pada pasien COVID-19 merujuk pada perawatan dalam ICU. Pemberian plasma konvalesen pada kondisi pasien seperti ini dapat meningkatkan perbaikan klinis pasien

Deteksi kondisi pasien secara dini, yang memenuhi kriteria keparahan dan mengancam jiwa dapat mengurangi perburukan kondisi klinis pasien COVID-19. Dengan deteksi yang dilakukan secara dini, akan mempercepat pemberian terapi intensif pada pasien. Penelitian yang dilakukan oleh Salazar, E dkk., menunjukkan hasil penurunan angka kematian yang signifikan pada pasien yang ditransfusi dengan plasma konvalesen dalam 44 jam setelah rawat inap.

B. Prosedur Pemberian Plasma Konvalesen

Berdasarkan jurnal yang direview, menunjukkan pemberian plasma konvalesen menggunakan dosis yang ditentukan. Pemberian kepada pasien didasarkan pada kondisi klinis pasien. Pemberian plasma konvalesen berupa komponen darah *Fresh Frozen Plasma* (FFP) yang sudah dicairkan. Pengambilan komponen plasma dilakukan dengan metode apheresis (Tiberghien, 2020). Pemberian komponen ini juga harus didasarkan pada kompatibilitas golongan darah ABO (Mulyantari dan Yasa, 2016). Dalam beberapa jurnal, tidak memperhatikan kompatibilitas golongan darah Rhesus. Seperti dalam jurnal penelitian yang dilakukan oleh Ling Li, dkk. Hal ini kaitannya dengan pemberian plasma konvalesen dalam bentuk komponen darah plasma (Mulyantari dan Yasa, 2016).

Dalam jurnal yang dipublikasikan oleh Seghatchian, J., dan Lanza, F., mencantumkan dalam manajemen kualitas terkait plasma konvalesen yang didasarkan pada ketetapan yang dikeluarkan oleh WHO, antara lain sebagai berikut:

- a) Pengumpulan dan penyimpanan spesimen darah dari donor dan pasien baik sebelum maupun sesudah perawatan. Hal ini untuk menganalisa karakteristik produk yang efektif dan dosis yang tepat, sehingga didapatkan manfaat yang optimal.
- b) Pengambilan produk plasma hanya menggunakan metode apheresis. Hal ini untuk menghilangkan sel darah merah donor yang tidak dibutuhkan oleh pasien serta untuk mengoptimalkan volume plasma yang didapatkan.
- c) Transfusi darah utuh untuk plasma konvalesen, harus dihindari kecuali penggunaan darah lengkap adalah untuk indikasi klinis.
- d) Perlakuan pra-seleksi dan pra-donasi dalam pengambilan darah plasma konvalesen harus dikonfirmasi. Seperti pemeriksaan fisik donor untuk tes kesehatan. Jika plasma dikumpulkan sebelum 28 hari setelah penyembuhan dari penyakit, harus dilakukan konfirmasi dengan tes PCR dengan swab nasofaring dalam interval setidaknya 24 jam. Pemeriksaan titer antibodi anti-SARS-CoV-2 sebelum digunakan. Plasma harus disimpan dalam keadaan beku. Volume plasma yang akan dikumpulkan sekitar 200-600 ml (tanpa antikoagulan). Donasi plasma konvalesen pertama dengan donasi kedua (dengan donasi plasma 600 ml) tidak boleh kurang dari 7 hari, dan jarak dengan donasi darah utuh setidaknya harus 8 minggu.

Komponen darah plasma konvalesen harus didasarkan pada prinsip dan kaidah dalam pelayanan darah. Produk plasma konvalesen yang berbentuk *Fresh Frozen Plasma* (FFP) harus memperhatikan prinsip pengambilan darah, dari mulai seleksi calon donor, pengambilan darah, pengolahan darah, serta penyimpanan. Produk komponen plasma konvalesen diambil dari proses pengambilan darah dengan metode Apheresis, sehingga harus sesuai standar pengambilan darah metode Apheresis.

Berdasarkan PMK 91 tahun 2015, menjelaskan bahwa standar pengambilan darah dengan metode Apheresis, dimulai dari pemeriksaan pradonasi, penusukan atau pengambilan darah vena, pemeriksaan paska

donasi, sampai pada pencatatan dan dokumentasi. Pemeriksaan pradonasi harus dilakukan untuk memastikan bahwa calon donor memenuhi syarat pengambilan darah, serta kit Apheresis yang digunakan masih layak. Pada pemeriksaan pradonasi, calon donor akan diperiksa terkait pemeriksaan hematologi terlebih dahulu. Penusukan vena atau pengambilan darah harus dilaksanakan secara aseptik, untuk mencegah kontaminasi terkait durasi pengambilan darah yang lama. Penusukan harus dilakukan dengan sekali tusuk.

Dalam kaitanya mengenai dosis pemberian plasma konvalesen, ada beberapa dosis yang digunakan antara lain 200 ml dan 300 ml. Dalam jurnal yang direview, 2 diantaranya menggunakan dosis 300 ml, sedangkan satu jurnal menggunakan dosis 200 ml. Dalam jurnal penelitian yang dilakukan oleh Tiberghien, dkk., setiap pasien ditransfusi dengan 200-400 ml plasma konvalesen. Sedangkan pada penelitian yang dilakukan oleh Ling Li, dkk., menggunakan dosis 13ml/kg berat badan. Plasma konvalesen ditransfusikan 10 ml pada 15 menit awal, kemudian meningkat hingga 100 ml tiap jam dengan monitoring ketat. Penelitian yang dilakukan oleh Pei, dkk., mentransfusikan plasma konvalesen secara perlahan dalam 15 menit awal, untuk melihat apakah ada reaksi transfusi atau tidak.

Transfusi darah harus dilakukan dengan memperhatikan besar manfaat daripada efek samping yang dari produk yang ditransfusikan. Pemeriksaan titer antibodi pada plasma donor harus dilakukan untuk menentukan kualitas dari produk plasma konvalesen, sehingga manfaat yang diperoleh oleh pasien dapat tercapai secara maksimal. Penelitian yang dilakukan oleh Salazar, E., dkk menunjukkan bahwa pemberian plasma konvalesen dengan titer tinggi yaitu $\geq 1:1350$ dapat mengurangi angka kematian secara signifikan. Selaras dengan penelitian tersebut, Libster, dkk., menggunakan titer antibodi 1:1000 yang ditransfusikan pada lansia, dapat mengurangi perkembangan keparahan COVID-19.

C. Hasil Pemberian Plasma Konvalesen

Hasil didefinisikan sebagai pengaruh atau dampak dari pemberian plasma konvalesen. Dari hasil yang diperoleh akan diketahui apakah pengaruh pemberian plasma konvalesen memberikan kemanfaatan atau justru mengarah kepada hal yang merugikan bagi pasien yang menerima. Setiap penelitian memiliki tolok ukur yang berbeda dalam menilai hasil dari pemberian plasma konvalesen. Penelitian yang dilakukan oleh Salazar, E., dkk., menganalisis angka kematian dari pasien yang ditransfusi dengan plasma konvalesen. Ada pula penelitian yang menjadikan perbaikan klinis pada pasien COVID-19 sebagai tolok ukur dari hasil pemberian plasma konvalesen. Selain itu, terdapat pula penelitian yang menganalisa keamanan dari transfusi plasma konvalesen pada pasien COVID-19 yang parah dan mengancam jiwa, seperti jurnal penelitian oleh Shehry, N dkk.

Tujuan dari tranfusi plasma konvalesen adalah untuk memberikan antibodi pasif yang dapat menurunkan *viral load*, sehingga dapat mengurangi keparahan dari kondisi pasien. Keputusan pemberian transfusi harus diperhatikan secara sesama, dan disetujui oleh pasien. Idealnya komponen yang ditransfusikan tidak memberikan efek samping yang merugikan bagi pasien. Dalam menjamin keamanannya, usaha yang dapat dilakukan dimulai dari seleksi donor, pemeriksaan golongan darah, skrining infeksi menular lewat transfusi darah (IMLTD), pengolahan dan penyimpanan komponen, serta uji silang serasi. Komponen darah yang aman dan berkualitas dapat menunjang transfusi darah yang bermanfaat bagi pasien (Rojas dan Whid, 2020).

Kemanfaatan terapi plasma konvalesen bagi pasien COVID-19 juga bergantung pada usia dari pasien itu sendiri. Berdasarkan temuan dalam jurnal yang berjudul "*Treatment of Severe COVID-19 with Convalescent Plasma in Bronx, New York*", menunjukkan adanya efek yang sangat menguntungkan yaitu penurunan angka kematian sampai dengan 4x lipat pada pemberian plasma konvalesen untuk pasien dengan usia < 65 tahun. Penelitian ini, didukung oleh penelitian yang dilakukan Yang, W., dkk., yang

menunjukkan risiko kematian pada kelompok usia lanjut lebih tinggi dibandingkan usia yang lebih muda. Hal ini berkaitan dengan respon imunitas dari pasien yang berusia >65 tahun atau lansia.

Disregulsi terkait sistem kekebalan tubuh dan usia disebut dengan *immunosenescence*, yaitu kondisi dimana terjadi peningkatan kerentanan terhadap patogen infeksius dan respon imun yang buruk pada lansia. Pada lansia, titer antibodi akan berkurang dan kualitas respon imun lebih buruk dibandingkan dengan orang yang masih muda. Sel T akan terpengaruh selama penuaan, sehingga terjadi repertoar sel T dan akumulasi dari himpunan sel yang berdiferensiasi yang kemudian diubah menjadi sel efektor. Selain itu, restrukturisasi kelenjar getah bening juga terjadi dalam masa penuaan (Stephen, N. dkk., 2019). Beberapa hal itulah yang menyebabkan buruknya respon imun pada lansia, yang kemudian berpengaruh terhadap efek dari pemberian terapi plasma konvalesen.

Pemilihan plasma konvalesen dengan titer antibodi tinggi menunjukkan hasil kemanfaatan yang baik, dibandingkan dengan plasma konvalesen dengan titer antibodi rendah (Salazar, E., dkk., 2021). Hal ini selaras dengan penelitian yang dilakukan oleh Ventura, dkk., yang menggunakan plasma konvalesen dengan titer 1:3200 dalam penelitiannya. Dalam kaitanya dengan manfaat dari plasma konvalesen, penelitian yang dilakukan oleh Boonyaratanakornkit, dkk., melaporkan hubungan antara infeksi yang lebih parah dan tanggapan sel T yang lebih tinggi secara umum, khususnya, tanggapan CD4 + T follicular helper (Tfh) yang beredar. Sel Tfh memberikan sinyal positif kritis ke sel B spesifik antigen dalam reaksi pusat germinal kelenjar getah bening, kemudian mendorong respon antibodi yang kuat dan tahan lama.

Penelitian yang dilakukan Michael, dkk., menunjukkan hubungan tingkat antibodi anti-SARS-CoV-2 dengan risiko kematian akibat COVID-19 dimoderasi oleh status ventilasi mekanis. Risiko kematian yang lebih rendah dalam 30 hari pada kelompok titer tinggi dibandingkan pada kelompok titer rendah di antara pasien yang tidak menerima ventilasi mekanis sebelum

transfusi, dan tidak ada efek pada risiko kematian yang diamati di antara pasien yang telah menerima ventilasi mekanis.

Pemberian plasma konvalesen menunjukkan kelangsungan hidup yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien tanpa plasma konvalesen. Hal ini dilaporkan oleh Shehry, N dkk. Pemberian plasma konvalesen dapat menurunkan angka kematian pada pasien COVID-19 dalam 7 hari dibanding dengan kelompok kontrol tanpa pemberian plasma konvalesen (Aarthi, dkk., 2021).

Pemberian plasma konvalesen, tetap beresiko menimbulkan efek samping berupa reaksi transfusi terhadap pasien, meskipun persentasenya kecil. Beberapa jurnal melaporkan reaksi transfusi seperti temuan dalam jurnal yang kedua, menunjukkan 7 orang mengalami efek samping reaksi transfusi berupa reaksi alergi ringan dan sesak nafas dari pemberian plasma konvalesen.

Penelitian yang dilakukan oleh Michael, dkk., menunjukkan efek samping serius termasuk angka kematian (0,3%), dalam 4 jam pertama setelah transfusi adalah <1%. Dari 36 reaksi transfusi yang dilaporkan, ada 25 insiden terkait efek samping serius yang dilaporkan, termasuk kematian (n = 4), kelebihan beban sirkulasi terkait transfusi (TACO) (n = 7), cedera paru akut terkait transfusi (TRALI) (n = 11), dan reaksi transfusi alergi parah (n = 3). Namun, hanya 2 dari 36 efek samping yang dinilai pasti terkait dengan transfusi plasma yang sembuh oleh dokter yang merawat. Angka kematian 7 hari adalah 14,9%. Namun demikian, penelitian yang dilakukan oleh Shehry, N dkk. dan Yoon, H dkk., tidak melaporkan adanya reaksi transfusi akibat pemberian plasma konvalesen.