

BAB V

PEMBAHASAN

1. Kriteria Pendonor Plasma Konvalesen

Pendonor darah adalah seseorang yang menyumbangkan darah atau komponen darahnya kepada pasien dengan tujuan penyembuhan penyakit dan pemulihan kesehatan. Plasma konvalesen merupakan komponen darah yang diambil dengan menggunakan metode apheresis, aphereseis adalah suatu prosedur donor darah dengan mengambil komponen darah yang dibutuhkan saja dan mengembalikan komponen darah lainnya kembali kedalam tubuh pendonor (PMK No 91, 2015).

Menurut PMK No. 91 (2015) kriteria pendonor darah terdiri dari kriteria umum yang diterapkan ke semua pendonor darah dan kriteria tambahan yang diterapkan ke pendonor darah yang menyumbangkan komponen darah spesifik seperti pendonor darah apheresis. Kriteria seleksi umum meliputi:

- a) Minimal berusia 17 tahun, pendonor pertamakali > 60 tahun, dan pendonor ulang > 65 tahun dengan perhatian khusus.
- b) Berat badan \geq 55 kg
- c) Tekanan darah 90/60 mmHg hingga 160/100 mmHg
- d) Denyut nadi 50-100 kali/menit dan teratur
- e) Suhu tubuh 36,5-37,5 °C
- f) Kadar hemoglobin 12,5-17 gr/dL
- g) Penampilan pendonor menunjukkan anemia, *jaundice*, sianosis, tidak stabilan mental, dan dalam pengaruh alkohol.
- h) Tidak terinfeksi penyakit HIV, Hepatitis B, Hepatitis C, Sifilis, HTLV1, WNV, dan *Chagas Disease*.

Berdasarkan review jurnal menyebutkan bahwa kriteria pendonor plasma konvalesen yaitu seseorang yang telah pulih COVID-19 disertai bukti pemeriksaan, negative terhadap SARS-CoV-2, berusia minimal 18 - 60 tahun untuk pendonor pertama dan 65 tahun untuk pendonor yang telah rutin mendonorkan darahnya, tidak muncul gejala selama 14 hari sebelum donor,

negative antibody HLA, dan memenuhi syarat standar donor darah (Eric et al, 2020). Menurut Abolghasem, dkk (2020) kriteria pendonor plasma konvalesen lainnya yaitu memiliki antibody penetral terhadap SARS-CoV-2 dengan titer 160, negative terhadap infeksi HIV, Hepatitis B, Hepatitis C, HTLV1, *Chagas Disease*, dan West Nile Virus, serta memenuhi kriteria seleksi donor umum.

Kriteria pendonor plasma konvalesen menurut FDA yaitu telah pulih dari COVID-19, bukti positif COVID-19 dari laboratorium dengan tes diagnostik pada saat sakit atau positif tes serologis terhadap antibody SARS-CoV-2 setelah pulih jika tidak dilakukan pengujian diagnostik pada saat sakit, dan tidak ada muncul gejala 14 hari sebelum mendonorkan darah. Serta diutamakan pendonor laki-laki atau perempuan yang tidak memiliki riwayat kehamilan atau wanita yang negatif antibodi HLA pada tes kehamilan terakhir, titer antibodi penetral disarankan minimal 1: 160. Titer antibodi penetral 1: 80 dapat diterima jika tidak ada alternatif lain (Tugce et al, 2020).

Pada usia 16-17 tahun boleh melakukan donor darah tetapi dengan syarat bahwa calon pendonor memenuhi kriteria seleksi donor darah. Selain itu, harus dengan izin orang tua atau wali serta memberitahu kepada orang tua atau wali tentang donor darah, manfaat donor darah, dan resiko donor darah sehingga dengan informasi yang diberikan dapat diterima oleh orang tua atau wali. Usia 17 tahun sudah termasuk dewasa dimana tingkat penolakan untuk donor darah lebih sedikit dibandingkan dengan kelompok lansia karena mempunyai masalah kesehatan. Sedangkan seseorang dengan usia < 17 tahun tidak boleh melakukan donor darah karena sedang dalam masa-masa membutuhkan zat besi yang tinggi. Sebuah studi di Amerika Serikat pada tahun 2006 melaporkan bahwa terdapat 10, 7% pendonor dengan usia 16 tahun yang mengalami reaksi donor dan 2, 8% pendonor dengan usia 17 tahun keatas yang mengalami reaksi donor (WHO, 2012).

Pada penelitian Viola, dkk (2020) menyebutkan dalam pemilihan pendonor plasma konvalesen terdapat beberapa pemeriksaan yang dilakukan, seperti infeksi SARS-CoV-2 dengan RT-PCR, hasil pemeriksaan RT-PCR negatif dengan masa tunggu dua minggu, tes tambahan RT-PCR dengan hasil negatif sebelum plasmaferesis, dan konfirmasi adanya Ab spesifik SARS-CoV-2. Hal ini dilakukan karena produk terapi yang berasal dari manusia harus dilakukan pengujian yang ketat untuk memastikan kualitas yang seragam dan keselamatan pasien.

Antibody penetral yang terdapat dalam plasma konvalesen dari pasien yang telah pulih dari COVID-19 berfungsi untuk menetralkan SARS-CoV-2 sehingga virus dalam peredaran darah termusnahkan (Mardiah et al, 2020), sehingga dalam seleksi donor plasma konvalesen perlu dilakukan pemeriksaan titer Ab terhadap SARS-CoV-2 untuk mendapatkan efek terapeutik yang diinginkan. Sedangkan pada pendonor plasma konvalesen sendiri terdapat resiko, resiko berupa reaksi donor dapat diantisipasi dengan melakukan seleksi donor yang mendalam. Resiko bagi pendonor yaitu munculnya efek samping baik ringan maupun berat. Efek samping donor plasma konvalesen ringan seperti dehidrasi, pusing, kelelahan, pingsan, dan pusing. Dalam kasus kesalahan teknik dapat mengakibatkan hematoma, transfer berbagai infeksi terkait bakteri dan virus yang disebabkan oleh pendonor sendiri maupun petugas. Serta dalam donor apheresis dapat timbul efek samping berupa keracunan sitrat dengan gejala yang timbul yaitu mati rasa, denyut nadi tidak teratur, dan sesak napas yang dapat menyebabkan muntah, shock, serangan jantung, hingga kematian (Sitaram, 2020).

Dosis pemberian plasma konvalesen di berbagai Negara berbeda-beda, Shenzhen Third People's Hospital, China memberikan plasma dengan titer antibodi minimal 1: 640 dengan volume 200 mL dalam satukali pembeberian. Sedangkan The European Commission Directorate-General for Health and Food Safety menyarankan pemberian plasma konvalesen dengan titer antibody $\geq 1: 320$, meskipun titer antibody yang disarankan lebih

rendah namun efektif (Burhan et al, 2020). Studi kinetika antibody menunjukkan antibody pertamakali terdeteksi pada immunoglobulin G (IgG) sekitar hari ke-10 dan titer antibody puncak pada hari ke-28, sehingga waktu optimal melakukan donor plasma konvalesen adalah empat minggu setelah timbul gejala (Mucha & Quraishy, 2020).

HLA (*Human Leukocyte Antigen*) adalah sebuah sistem yang didalamnya terdapat antibody dan antigen dari leukosit. Antibody HLA pada pendonor dapat menyebabkan reaksi transfusi, seperti *Febrile Non Hemolytic Transfusion* (FNHTR) dan *Transfusion Lung Injury* (TRALI). FNHTR adalah reaksi transfusi dengan gejala demam dan tidak diikuti dengan reaksi hemolisis. Sedangkan TRALI adalah reaksi transfusi yang menyerang paru-paru sehingga menyebabkan pasien kesulitan bernapas. Anti-HLA dapat menyebabkan reaksi transfusi FNHTR bila terjadi reaksi antara Ab leukosit pada plasma pasien dengan komponen darah donor yang mengandung Ag leukosit. Ab akan bereaksi dengan leukosit membentuk kompleks Ag-Ab sehingga terjadi pelepasan sitokin, sitokin yang dilepaskan akan merangsang hipotalamus sehingga pasien merasakan demam. Serta dapat menyebabkan TRALI karena anti-HLA dari plasma donor yang berasal dari riwayat paparan Ag sebelum donor atau donor dengan riwayat melahirkan beberapa kali (wanita multipara) mengaktivasi netrofil pasien sehingga sel netrofil masuk ke paru-paru dan menempel pada kapiler serta melepaskan berbagai macam substansi. Pelepasan berbagai macam substansi akan merusak sel endotel paru yang mengakibatkan bocornya kapiler, sehingga cairan akan keluar menuju alveoli dan mengakibatkan pembengkakan pada paru-paru (Maharani & Noviar, 2018).

2. Kriteria Pasien Penerima Plasma Konvalesen

Kriteria pasien penerima plasma konvalesen berdasarkan literature review yaitu pasien COVID-19 dengan gejala berat dan / atau mengancam jiwa

(kritis). Pasien COVID-19 dengan gejala berat yaitu sesak napas (*Dispnea*), frekuensi napas ≥ 30 /menit, kadar oksigen dalam darah (saturasi oksigen) $\geq 93\%$ dalam ruangan, rasio tekanan parsial oksigen arteri / fraksi oksigen inspirasi < 300 , dan infiltrate paru $> 50\%$ dalam 24 sampai 48 jam (Eric et al, 2020). Kriteria pasien COVID-19 dengan gejala berat lainnya menurut Erlina, dkk (2020) pada pasien remaja atau dewasa yaitu pasien yang memiliki gejala klinis pneumonia meliputi batuk, demam, sesak, dan napas cepat. Serta satu dari gejala seperti frekuensi napas > 30 x/menit, distress pernapasan berat, atau SpO₂ $< 93\%$ pada udara ruangan. Sedangkan pada pasien anak dikatakan memiliki gejala berat bila memiliki gejala klinis pneumonia meliputi batuk atau kesulitan bernapas ditambah setidaknya satu diantara gejala lain seperti sianosis sentral atau SpO₂ $< 93\%$, distress pernapasan (seperti napas cepat, *grunting*, dan tarikan dinding dada yang sangat berat), dan muncul tanda bahaya umum (seperti ketidakmampuan menyusui atau minum, penurunan kesadaran atau kejang). Sedangkan pasien COVID-19 dengan gejala mengancam jiwa atau kritis yaitu pasien yang mengalami gagal napas, syok septic, dan/atau disfungsi atau kegagalan multi organ (Eric et al, 2020). Menurut Erlina, dkk (2020) pasien yang dikatakan memiliki gejala mengancam jiwa atau kritis yaitu bila pasien mengalami *Acute Distress Respiratory Syndrome* (ADRS), sepsis, dan syok sepsis.

Kriteria pasien penerima plasma konvalesen lainnya menurut Abolghasem et al (2020) yaitu pasien COVID-19 yang berusia 18 sampai 75 tahun, dengan rasio PaO₂/FiO₂ ≤ 250 , tingkat immunoglobulin A (IgA) normal, tidak ada hipertensi yang tidak terkontrol (HTN), tekanan darah sistolik ≥ 90 mmHg, tidak sedang diintubasi, *Glasgow Coma Scale* (GCS) ≥ 12 , dan laju filtrasi glomerulus (GFR) ≥ 30 . Serta tidak ada riwayat penyakit seperti gagal jantung, penyakit hati kronis, dan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK).

3. Hasil Pemberian Plasma Konvalesen

Terapi plasma konvalesen adalah imunoterapi adaptif klasik, dengan menggunakan plasma yang mengandung titer Ab spesifik tinggi terhadap SARS-CoV-2 yang berasal dari pasien COVID-19 yang telah pulih ditransfusikan ke pasien dengan infeksi yang sama. Antibody yang spesifik mengikat virus dan menetralkan aktivitas virus. Antibody dalam plasma konvalesen menekan viremia, yang mencapai puncaknya setelah 7 hari dan pasien mulai memberi respon primer pada 10-14 hari yang diikuti dengan pembersihan virus. Terapi plasma konvalesen untuk pengobatan COVID-19 menunjukkan bahwa titer Ab penetral yang efektif yaitu 1:80 hingga 1:640. Namun, variabelitas titer Ab untuk plasma konvalesen yang akan ditransfusikan ke pasien COVID-19 dan inaktivasi patogen tidak ada batasan (wang et al in sitaram et al, 2020).

Penelitian yang dilakukan Eric et al (2020) melibatkan 316 pasien yang ditransfusikan plasma konvalesen dengan titer Ab yang berbeda-beda dan 2408 pasien sebagai control. Kemudian dilakukan seleksi berdasarkan hasil setelah 28 hari perlakuan yang diberikan, dari seleksi didapatkan 1082 pasien yang memenuhi hasil. Pada 1082 pasien yang mencapai hasil dalam 28 hari dilakukan pencocokan skor dengan kriteria pasien yang ditetapkan, berdasarkan pencocokan skor didapatkan 387 pasien yang cocok terdiri dari 136 pasien yang diberikan plasma konvalesen dan 251 pasien yang tidak diberikan plasma konvalesen sebagai control.

Pada 316 pasien yang diberikan plasma konvalesen diberikan perlakuan berbeda berdasarkan waktu pemberian plasma konvalesen yaitu pemberian plasma konvalesen dalam 72 jam saat masuk, pemberian plasma konvalesen setelah 72 jam masuk, dan pemberian plasma konvalesen setelah 72 jam setelah masuk dengan titer Ab 1:1350. Hasil yang didapatkan dalam 28 hari setelah pemberian plasma konvalesen pada pasien dengan waktu pemberian plasma konvalesen dalam waktu 72 jam saat masuk dan setelah 72 jam masuk dengan titer Ab 1:1350 yaitu angka kematian pada pasien lebih rendah dibandingkan pasien yang tidak diberikan plasma konvalesen. Sedangkan pasien yang diberikan plasma konvalesen dengan waktu > 72 jam setelah

masuk menunjukkan bahwa angka kematian pasien lebih tinggi dibandingkan pasien control.

Hasil pemberian plasma konvalesen atau terapi plasma konvalesen pada pasien COVID-19 berdasarkan literature review yaitu penurunan angka kematian pada pasien setelah 28 hari pemberian plasma konvalesen. Penelitian yang dilakukan oleh Eric, dkk (2020) terkait hasil pemberian plasma konvalesen yang melibatkan pasien COVID-19 yang dikelompokkan berdasarkan karakteristik umur, jenis kelamin, indeks masa tubuh, komordibitas, dan syarat ventilasi awal 48 jam sejak masuk. Penelitian ini dilakukan dengan mengelompokkan pasien berdasarkan karakteristik yang sesuai dan waktu pemberian plasma konvalesen. Variasi pemberian plasma konvalesen dikelompokkan menjadi 3 yaitu pemberian plasma konvalesen dalam 72 jam setelah masuk, pemberian plasma konvalesen > 72 jam setelah masuk, dan pemberian plasma konvalesen dalam 72 jam setelah masuk dengan titer Ab plasma 1: 1350. Hasil yang didapatkan berdasarkan waktu pemberian plasma konvalesen menunjukkan angka kematian pada pasien yang diberikan plasma konvalesen lebih rendah dibandingkan pasien yang tidak menerima plasma konvalesen (pasien control) pada kelompok pasien yang diberikan plasma konvalesen dalam 72 jam setelah masuk dan 72 jam setelah masuk dengan titer Ab 1:1350. Sedangkan pemberian plasma konvalesen pada pasien > 72 jam setelah masuk tidak ada penurunan resiko kematian. (Eric et al, 2020).

Penelitian yang dilakukan Abolghasem, dkk (2020) menunjukkan hasil pemberian plasma konvalesen pada pasien COVID-19 yang sama dimana terjadi penurunan angka kematian pada pasien. Penelitian ini melibatkan 64 pasien COVID-19 yang dibagi menjadi dua kelompok yaitu 32 pasien yang menerima plasma konvalesen dan 32 pasien yang tidak menerima plasma konvalesen sebagai control. Karakteristik pasien yang dilibatkan dalam penelitian ini yaitu pasien dengan perawatan NIV sebanyak 19 orang pada pasien penerima plasma konvalesen (12 laki-laki dan 7 perempuan) dan 14 pasien dari kelompok pasien control (8 laki-laki dan 6 perempuan). Serta

pasien dengan kebutuhan intubasi sebanyak 14 pasien dari kelompok pasien yang akan menerima plasma konvalesen (9 laki-laki dan 5 perempuan) dan 8 pasien dari kelompok control (4 laki-laki dan 4 perempuan). Hasil yang didapatkan dalam 28 hari setelah pemberian plasma konvalesen yaitu 43 pasien dipulangkan terdiri dari 25 pasien yang diberikan plasma konvalesen dan 18 pasien dari kelompok control, 21 pasien meninggal yang terdiri dari 7 pasien yang diberikan plasma konvalesen dan 14 pasien dari kelompok control. Serta pasien yang mengalami kesembuhan lebih banyak pada pasien yang diberikan plasma konvalesen dibandingkan dengan pasien dari kelompok control. Penelitian yang dilakukan Xingsheng, dkk (2020), terhadap efektifitas penggunaan plasma konvalesen pada pasien COVID-19 menunjukkan hasil yang sama dengan penelitian Eric, dkk dan Abolghasem yaitu perbaikan gejala klinis dan fungsi pernapasan membaik. Serta angka kematian yang menurun.