

BAB IV HASIL DAN ANALISIS

A. Hasil

1. Kriteria Pasien Penerima Plasma Konvalesen

Berdasarkan hasil temuan dari jurnal yang direview, kriteria pasien COVID-19 yang menerima terapi plasma konvalesen adalah sebagai berikut:

Tabel 4.1 Temuan Kriteria Pasien Penerima Plasma Konvalesen

No.	Penulis	Judul	Tujuan	Metode	Temuan
1.	Yoon, H. A., Bartash, R., Gendlin, I., Rivera, J., dkk. (2021).	Treatment of Severe COVID-19 with Convalescent Plasma in Bronx, New York.	Membandingkan mortalitas dan hasil klinis pasien COVID-19 yang menerima plasma konvalesen dengan kelompok kontrol.	Kohort pedekatan retrospektif dengan <i>propensity score matched</i>	Pasien COVID-19 yang memenuhi kriteria untuk mendapatkan transfusi plasma konvalesen adalah: <ul style="list-style-type: none"> • pasien COVID-19 yang telah dirawat di rumah sakit selama ≤ 3 hari • menunjukkan gejala 3 sampai 7 hari sebelum transfusi, • membutuhkan ≥ 5 liter dukungan oksigen melalui kanul hidung • mendapatkan intubasi < 24 jam • membutuhkan ventilasi mekanis • mengalami syok, dan atau mengalami kegagalan organ • menyetujui pemberian transfusi plasma konvalesen.
2.	Salazar, E., Christensen, P. A., Graviss, E. A. dkk. (2021).	Significantly Decreased Mortality in a Large Cohort of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients Transfused Early with Convalescent Plasma	Menganalisa hasil pemberian plasma konvalesen pada pasien COVID-19 dalam penurunan angka kematian.	<i>Cohort Study</i> dengan <i>propensity score matched</i>	Pasien dengan keparahan didefinisikan sebagai satu atau lebih dari berikut ini: <ul style="list-style-type: none"> • sesak napas (dispnea) • kecepatan pernapasan $30x /$ menit • saturasi oksigen darah 93% (suhu kamar) • tekanan parsial oksigen pada arteri/ rasio fraksi inspirasi oksigen < 300 • infiltrat paru $> 50\%$ dalam 24 sampai 48 jam (dari penilaian skrining). Penyakit yang mengancam jiwa didefinisikan sebagai satu

		Containing High-Titer Anti-Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Spike Protein IgG			atau lebih dari berikut ini: gagal napas, syok septik, dan / atau disfungsi atau kegagalan multi organ.
3.	Al Shehry, N., Zaidi, S. Z. A., Al Askar., A., dkk. (2021).	Safety and Efficacy of Convalescent Plasma for Severe COVID-19: Interim Report of a Multicenter Phase II Study from Saudi Arabia	Menyajikan temuan sementara dari studi nasional yang menyelidiki keamanan dan kemanjuran plasma konvalesen yang mengandung antibodi IgG yang dapat dideteksi sebagai strategi pengobatan untuk COVID-19	Observasional dengan <i>propensity score matched</i>	Pasien yang mendapatkan terapi plasma konvalesen dalam jurnal penelitian ini, yaitu : a) Memiliki gejala yang parah, meliputi: • dispnea dengan frekuensi pernafasan $\geq 30x$ /menit, • saturasi oksigen dalam darah $\leq 93\%$, • tekanan parsial oksigen pada arteri/ rasio fraksi inspirasi oksigen <300 , • dan / atau infiltrat paru $> 50\%$ dalam 24-48 jam. b) Memerlukan perawatan intensif (ICU) yang diperlukan atau, c) Mengalami kondisi yang mengancam jiwa (gagal pernafasan, syok septik, dan disfungsi atau kegagalan multi organ).

2. Prosedur Pemberian Plasma Konvalesen

Prosedur pemberian plasma konvalesen pada pasien COVID-19 dari temuan *review* jurnal adalah sebagai berikut:

Tabel 4.2 Temuan Prosedur Pemberian Plasma Konvalesen

No.	Penulis	Judul	Temuan
1.	Yoon, H. A., Bartash, R., Gendlin, I., Rivera, J., dkk. (2021).	Treatment of Severe COVID-19 with Convalescent Plasma in Bronx, New York.	Prosedur pemberian terapi plasma konvalesen yang ditemukan adalah sebagai berikut : 1) Dilakukan monitoring sebelum pemberian transfusi plasma konvalesen. 2) Pemeriksaan ELISA untuk mendeteksi titer antibodi IgG, IgM, dan IgA pada calon penerima plasma konvalesen. 3) Pencocokan golongan darah ABO.

			<ol style="list-style-type: none"> 4) Pasien ditransfusi sebanyak 1 unit kantong sekitar 200 ml plasma konvalesen dengan golongan darah ABO yang sama selama kurang lebih 2-3 jam. 5) Kemudian dilakukan monitoring terkait reaksi transfusi. 6) Pemeriksaan ELISA untuk mendeteksi lonjakan titer antibodi IgG, IgM, dan IgA pada penerima transfusi plasma konvalesen. 7) Uji netralisasi <i>rVSV-SARS-CoV-2 S</i>
2.	Salazar, E., Christensen, P. A., Graviss, E. A. dkk. (2021).	Significantly Decreased Mortality in a Large Cohort of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients Transfused Early with Convalescent Plasma Containing High-Titer Anti-Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Spike Protein IgG	Pemilihan komponen plasma konvalesen disesuaikan berdasarkan golongan darah ABO. Sebagian besar pasien ditransfusi dengan dosis 300 ml plasma konvalesen. Mayoritas pasien menerima plasma konvalesen dengan anti-RBD IgG titer 1:1350, 24 pasien ditransfusi dengan titer IgG anti-RBD > 1:150 tapi <1: 1350, 6 pasien menerima unit atau satu-satunya plasma konvalesen dengan titer IgG anti-RBD <1: 150. Dari pasien yang menerima unit pemulihan kedua plasma, 71 menerimanya dengan IgG anti-RBD titer 1: 1350, dan 4 pasien menerimanya dengan anti-RBD IgG titer > 1: 150 tetapi <1: 1350.
3.	Al Shehry, N., Zaidi, S. Z. A., Al Askar, A., dkk. (2021).	Safety and Efficacy of Convalescent Plasma for Severe COVID-19: Interim Report of a Multicenter Phase II Study from Saudi Arabia	<p>Prosedur pemberian terapi plasma konvalesen yang ditemukan adalah sebagai berikut :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Pasien yang memenuhi syarat melakukan proses persetujuan. 2) Pemilihan plasma berdasarkan kompatibilitas ABO, tanpa memperhatikan kecocokan golongan darah rhesus. 3) Pemberian plasma konvalesen dalam bentuk komponen Fresh Frozen Plasma (FFP) dengan dosis 300 ml setidaknya sekali, atau sehari sampai 5 sesi jika diperlukan. 4) Pemantauan reaksi transfusi, meliputi anafilaksis, TRALI, naupun TACO. 5) Pemberian tindakan terapeutik lanjutan disesuaikan dengan kebutuhan pasien.

3. Hasil Pemberian Plasma Konvalesen

Berdasarkan hasil temuan dari jurnal yang direview, hasil pemberian plasma konvelesen antara lain sebagai berikut:

Tabel 4.3 Temuan Hasil Pemberian Plasma Konvalesen

No.	Penulis	Judul	Temuan
1.	Yoon, H. A., Bartash, R., Gendlin,	Treatment of Severe COVID-19 with Convalescent Plasma in Bronx, New York.	<p>Hasil pemberian plasma konvalesen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tidak ada perbedaan yang signifikan dalam mortalitas antara 73 pasien penerima plasma konvalesen dan 73 kelompok kontrol pada hari ke 28.

	I., Rivera, J., dkk. (2021).		<ul style="list-style-type: none"> • Berdasarkan usia, pasien penerima plasma konvalesen < 65 tahun memiliki angka kematian lebih rendah pada hari ke 28 sedangkan pasien penerima plasma konvalesen dengan usia ≥ 65 tahun tidak memiliki perbedaan yang signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol dalam angka kematian ada hari ke 28. • Tidak ada perbedaan mortalitas antara pasien penerima plasma konvalesen dan kelompok kontrol terkait kebutuhan oksigen awal. • Penerima plasma konvalesen dengan usia < 65 tahun memiliki penurunan angka kematian hingga 4 kali lipat (8,8% vs 29,4%) dan penurunan oksigenasi 4 kali lipat dari kelompok kontrol (11,8% vs 35,3%). • Tidak ada perbedaan signifikan pada mortalitas pasien penerima plasma konvalesen dengan usia ≥ 65 tahun dibandingkan dengan kelompok kontrol (52,6% vs 45,9%). • Tidak ada hubungan signifikan antara plasma konvalesen <i>Neutralizing Antibody</i> atau titer protein IgG Spike dan mortalitas atau status oksigenasi pada penerima plasma konvalesen. • Tidak ada reaksi transfusi merugikan akibat pemberian plasma konvalesen pada pasien penerima.
2.	Salazar, E., Christensen, P. A., Graviss, E. A. dkk. (2021).	Significantly Decreased Mortality in a Large Cohort of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients Transfused Early with Convalescent Plasma Containing High-Titer Anti-Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Spike Protein IgG	<p>Hasil pemberian plasma konvalesen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kurva Kaplan-Meier menunjukkan penurunan angka kematian secara signifikan dalam 60 hari pada pasien yang ditransfusikan terhadap kecenderungan kontrol yang sesuai skor (P Z 0,02). • Signifikansi statistik meningkat menjadi 0,003 ketika algoritma pencocokan dan analisis dibatasi untuk pasien yang transfusi dengan plasma titer IgG anti-RBD 1: 1350. • Angka kematian tidak signifikan berbeda dalam 60 hari pada pasien yang diintubasi pada hari ke 0 atau di pasien yang ditransfusi > 72 jam setelah masuk, bahkan ketika analisis dibatasi pada pasien yang menerima plasma dengan titer IgG anti-RBD dari 1: 1350. • Tidak ada perbedaan yang signifikan pada mortalitas ketika analisis dibatasi pada pasien yang menerima plasma dengan titer anti-RBD IgG dari <1: 1350. • Angka kematian menurun secara signifikan pada pasien yang menerima plasma dengan

			<p>titer anti-RBD IgG dari titer 1: 1350 dalam 72 jam setelah masuk.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kurva Kaplan-Meier menunjukkan penurunan angka kematian dalam 60 hari pada pasien yang ditransfusi dengan plasma sembuh dengan anti- RBD IgG 1: 1350 dalam 44 jam relatif masuk untuk skor kecenderungan kontrol yang cocok (P Z 0,004). • Ditemukan 7 orang mengalami efek samping reaksi transfusi dari pemberian plasma konvalesen. Terdapat 6 kejadian yang diklasifikasikan sebagai reaksi alergi, lima diantaranya reaksi alergi ringan, sedangkan 1 orang mengalami ruam. Satu pasien mengalami perkembangan buruk berupa sesak nafas.
3.	Al Shehry, N., Zaidi, S. Z. A., Al Askar., A., dkk. (2021).	Safety and Efficacy of Convalescent Plasma for Severe COVID-19: Interim Report of a Multicenter Phase II Study from Saudi Arabia	<p>1) Hasil utama :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Transfusi plasma konvalesen secara keseluruhan aman, tanpa menimbulkan efek samping. • Semua kematian dalam kelompok intervensi yang diberi transfusi plasma konvalesen telah ditinjau dan dinyatakan tidak terkait dari pemberian transfusi plasma konvalesen. • Median lama pemberian perawatan ICU adalah 8 hari. <p>2) Hasil sekunder :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tidak ada perbedaan statistik dalam median jumlah hari terkait <i>mechanical ventilation</i> antara kelompok intervensi (10 hari; rata-rata 5-20 hari) dengan kelompok kontrol (8,5 hari; rata-rata 5-13 hari). • Tidak ada perbedaan statistik yang signifikan dalam median jumlah hari untuk pemulihan klinis antara kelompok intervensi (16,5 hari; rata-rata 12-36,5 hari) dengan kelompok kontrol (15 hari; rata-rata 11-21 hari). • Kematian dalam 30 hari pada kelompok intervensi adalah 26,3% dibandingkan dengan kelompok kontrol yaitu 39,3%, namun demikian secara statistik tidak signifikan. Hal itu dapat dikarenakan karena kecilnya ukuran sampel. • Pada kelompok intervensi menunjukkan kelangsungan hidup, dibandingkan dengan kelompok kontrol dengan log-rank test P = 0,0061; (interval kepercayaan 95%) ; 0,554 (0,299-1,027). • Pemberian transfusi plasma konvalesen pada tahap awal yaitu sebelum dapat mengancam jiwa, kemungkinan memiliki efek yang lebih menguntungkan.

B. Analisis

1. Kriteria Pasien Penerima Plasma Konvalesen

Pada ketiga jurnal yang direview, menunjukkan persamaan dalam penggunaan metode penelitian yaitu metode *propensity score matched*. Ketiga jurnal tersebut juga memiliki persamaan dalam menetapkan kriteria pasien yang menerima plasma konvalesen. Ketiga jurnal tersebut merujuk pada kondisi pasien yang membutuhkan perawatan pada Intensive Care Unit (ICU). Dua diantaranya menetapkan kriteria pasien yang menerima plasma konvalesen dengan status parah dan mengancam jiwa. Parah yang didefinisikan sebagai satu atau lebih dari kondisi berikut ini: sesak napas (dispnea), kecepatan pernapasan ≥ 30 x/ menit, saturasi oksigen darah $\leq 93\%$ (suhu kamar), tekanan parsial oksigen pada arteri / rasio fraksi inspirasi oksigen < 300 , dan / atau infiltrat paru $> 50\%$ dalam 24 sampai 48 jam (dari penilaian skrining), membutuhkan perawatan intensif dalam Intensive Care Unit (ICU). Penyakit yang mengancam jiwa didefinisikan sebagai satu atau lebih dari berikut ini: gagal napas, syok septik, dan / atau disfungsi atau kegagalan multi organ.

Terdapat sedikit perbedaan pada jurnal yang pertama terkait penetapan kriteria pasien COVID-19 yang menerima plasma konvalesen. Perbedaan kriteria tersebut diantaranya adalah; lama hari perawatan di rumah sakit dari awal masuk, yaitu pasien COVID-19 yang telah dirawat di rumah sakit selama ≤ 3 hari atau menunjukkan gejala 3 sampai 7 hari sebelum transfusi, kebutuhan dukungan oksigen melalui kanul hidung, serta durasi pemberian tindakan intubasi.

Dalam jurnal penelitian yang dilakukan oleh Salazar, E dkk., tidak mencantumkan secara jelas kriteria pasien COVID-19 yang masuk dalam kelompok intervensi, namun mencantumkan jurnal yang sudah dipublikasikan sebelumnya yang memuat kriteria ini. Kriteria yang digunakan sangat detail termasuk dalam kriteria pasien COVID-19 yang tereksklusi, seperti riwayat reaksi parah sebelumnya untuk transfusi produk darah dengan imputabilitas,

pasien yang memiliki penyakit stadium akhir yang tidak terkompensasi dan tidak diobati; dan / atau pasien mengalami kelebihan cairan atau kondisi lain yang menghambat pemberian plasma. Jurnal ini juga mencantumkan kondisi seperti apa yang dapat membuat pasien dari kelompok intervensi tidak dapat ditransfusi plasma konvalesen secara berulang.

2. Prosedur Pemberian Plasma Konvalesen

Berdasarkan jurnal yang direview, ketiganya memiliki persamaan dalam penetapan prosedur pemberian plasma konvalesen pada kelompok intervensi. Persamaan tersebut terletak pada pemberian transfusi plasma konvalesen berdasarkan kompatibilitas golongan darah ABO. Pemilihan komponen darah tersebut tanpa memperhatikan golongan darah rhesus dari komponen plasma yang ditransfusikan.

Dari ketiga jurnal tersebut, 2 jurnal diantaranya memiliki persamaan yang lain, yaitu terkait dosis pemberian komponen plasma konvalesen. Pada jurnal yang kedua dan ketiga, memiliki kesamaan dalam dosis pemberian plasma yaitu dengan memberikan plasma konvalesen sebanyak 300 ml pada setiap dosis pemberian. Dosis yang berbeda digunakan pada jurnal yang pertama yang menggunakan dosis 200 ml plasma konvalesen dalam pemberiannya kepada pasien COVID-19 yang termasuk kelompok intervensi.

Perbedaan pada jurnal penelitian yang dilakukan oleh Yoon, H dkk., menggunakan pemeriksaan titer antibodi IgG, IgM, dan IgA pada penerima transfusi plasma konvalesen. Pemeriksaan titer antibodi ini dilakukan menggunakan metode Enzyme Link Immuno Sorbent Assay (ELISA). Pemeriksaan ini dilakukan sebelum maupun sesudah pemberian transfusi plasma konvalesen. Selain itu, pada jurnal ini juga melakukan pemeriksaan uji neutralisasi antibodi rVSV-SARS-CoV-2 S pada kelompok intervensi pasca pemberian transfusi.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Salazar, E dkk., tidak mencantumkan prosedur pemberian transfusi plasma konvalesen pada kelompok intervensi. Pada jurnal penelitian ini, hanya mencantumkan dosis

pemberian plasma konvalesen. Jurnal ini, menjelaskan bahwa dalam pemberian transfusi, dibagi dalam beberapa jenis pengenceran titer anti-receptor binding domain (RBD). Titer tersebut diantaranya 1:1350, > 1:150 tapi <1:1350, dan <1:150.

Pada jurnal penelitian yang dilakukan oleh Shehry, N dkk., mencantumkan jenis komponen plasma konvalesen yang digunakan yaitu Fresh Frozen Plasma. Selain itu ada jurnal ini juga mencantumkan pemberian plasma konvalesen dapat lakukan sampai 5 sesi dalam sehari pada kondisi yang dibutuhkan.

3. Hasil Pemberian Plasma Konvalesen

Pada ketiga jurnal yang *direview* menunjukkan bahwa 2 dari jurnal mendapati hasil keamanan dari transfusi plasma konvalesen tanpa adanya efek samping reaksi transfusi. Kedua jurnal tersebut yaitu jurnal pertama dan ketiga. Sedangkan jurnal yang kedua, menunjukkan adanya efek samping dalam 7 orang yang diberi transfusi plasma konvalesen. Reaksi tersebut berupa reaksi transfusi sesak nafas dan reaksi alergi.

Dari ketiga jurnal tersebut, memiliki perbedaan dalam menganalisa hasil klinis pasien dalam kelompok intervensi yang diberi transfusi plasma konvalesen. Jurnal yang berjudul pertama menganalisa dalam 28 hari. Jurnal yang kedua, menganalisa pasien dalam 60 hari. Sedangkan jurnal yang ketiga, menganalisa pasien dalam 30 hari setelah pemberian transfusi plasma konvalesen.

Pada jurnal penelitian yang dilakukan oleh Yoon, H dkk., menunjukkan hasil penurunan angka kematian yang signifikan pada pasien < 65 tahun yang mendapatkan transfusi plasma konvalesen. Angka kematian 4 kali lipat lebih rendah (8,8% vs 29,4%) dan penurunan oksigenasi atau kematian dalam 28 hari 4 kali lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol (11,8 vs 35,3%). Penelitian ini juga menunjukkan bahwa pemberian plasma konvalesen pada pasien COVID-19 yang berusia <65 tahun lebih bermakna klinis dibandingkan dengan pasien yang berusia ≥ 65 tahun.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Salazar, E dkk., menunjukkan bahwa pemberian plasma konvalesen dengan titer tinggi dan dalam 44 jam setelah rawat inap dapat mengurangi angka kematian secara signifikan. Pasien COVID-19 yang ditransfusi dengan titer anti-RBD IgG $\geq 1:1350$ memiliki angka kematian lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol (6,2% vs 12,4%). Pasien dalam kelompok intervensi yang ditransfusi dengan titer anti-RBD IgG $\geq 1:1350$ dan ditransfusi dalam 72 jam setelah rawat inap memiliki angka kematian lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol (5,7% s 10,7%). Pasien yang ditransfusi dengan titer anti-RBD IgG 1:1350 dan mendapatkan intubasi memiliki angka kematian lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol (23,1% vs 30,8%). Pasien yang ditransfusi dengan titer anti-RBD IgG 1:1350 dalam waktu 44 jam setelah rawat inap menunjukkan hasil angka kematian yang jauh lebih rendah dibandingkan dengan pasien yang tidak ditransfusi (4% vs 12,3%).

Pada jurnal penelitian yang dilakukan oleh Shehry, N dkk., menunjukkan pemberian transfusi plasma konvalesen yang aman. Selain itu median lama perawatan ICU selama 8 hari. Hasil pemberian terapi plasma konvalesen menurunkan angka kematian dibandingkan dengan kelompok kontrol. Angka kematian pasien yang ditransfusi plasma konvalesen dalam 30 hari sebesar 26,3% (10), sedangkan kelompok kontrol 39,3% (46). Penurunan angka kematian tersebut tidak signifikan secara statistik, namun penurunan 13% angka kematian sangat bermakna. Kelompok intervensi menunjukkan kelangsungan hidup yang lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol.