

BAB I PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

COVID-19 adalah penyakit menular, pertama kali dilaporkan di Wuhan, Hubei, China, pada Desember 2019 (Bellos et al., 2021). Penyakit ini merupakan virus RNA untai tunggal, subgenus *Sarbecovirus* dari genus *Betacoronavirus*, memiliki fitur genetik mirip pada kelelawar (Dana et al., 2020). COVID-19 dengan cepat memicu peringatan darurat kesehatan global dan menyebar ke berbagai negara. WHO mengumumkan dimulainya pandemi pada tanggal 12 Maret 2020.

Dalam pandemi yang berkembang pesat, pilihan terapi harus tersedia dengan cepat. Saat ini, pengobatan penyakit merupakan tantangan dan kurangnya bukti klinis dengan agen antivirus. Skema terapeutik dengan Lopinavir atau Ritonavir gagal membuktikan penurunan mortalitas secara keseluruhan (Cao et al., 2020). Penelitian oleh Chen et al., (2020) dengan cara eksperimental membuktikan Hydroxychloroquine, berpengaruh menurunkan suhu tubuh dan remisi batuk pada kelompok intervensi dibandingkan dengan kontrol. Penelitian lain memberi kesan bahwa Azitromisin dan Hydroxychloroquine dapat mengurangi *viral load*, namun, tanggapan klinis yang terkait dengan pendekatan ini tidak dievaluasi dan masih harus ditentukan (Gautret et al., 2020). Kombinasi ini baru-baru ini dikaitkan dengan hasil yang lebih buruk ketika Hydroxychloroquine diberikan pada dosis tinggi (tingkat kematian yang lebih tinggi). Dengan demikian, tidak ada pengobatan yang efektif dan aman untuk pengelolaan COVID-19.

Mengingat kurangnya bukti untuk pengobatan COVID-19 dan vaksin, intervensi klasik sejak awal abad ke-20 muncul kembali sebagai pilihan untuk pengendalian penyakit yaitu menggunakan *convalescent plasma* (Rojas et al., 2020). *Convalescent plasma* atau plasma konvalesen mengacu pada plasma yang dikumpulkan dari individu setelah terinfeksi dan pengembangan antibodi (Bloch et al., 2020). Terapi antibodi pasif, melalui transfusi plasma konvalesen, dapat mencegah infeksi klinis atau keparahan klinis pada individu pajanan patogen serta paling efektif diberikan secara profilaksis atau digunakan lebih awal setelah timbulnya gejala (Rajendran et al., 2020). Penggunaan transfusi plasma yang sudah sembuh bisa sangat bermanfaat dalam pandemic COVID-19 saat ini, mengingat kurangnya pilihan pencegahan dan terapeutik yang spesifik. Terapi plasma konvalesen sangat diminati ketika vaksin atau terapi khusus belum tersedia untuk virus yang muncul, seperti sindrom pernapasan akut parah, SARS-CoV-2, yang menyebabkan COVID-19.

Plasma dari pasien yang telah sembuh telah digunakan dalam dua epidemi virus korona lainnya di abad ke-21 yaitu SARS pada tahun 2003 dan MERS dari tahun 2012 hingga saat ini (Bloch et al., 2020). Dalam pandemi saat ini, ada laporan bahwa plasma *convalescent* telah digunakan di China untuk merawat pasien COVID-19. Penelitian yang dilakukan oleh Duan et al., (2020), dalam studi percontohan terhadap 10 pasien COVID-19 kondisi parah, para peneliti mengumpulkan plasma konvalesen dengan titer antibodi penetral pada atau melebihi pengenceran 1:640. Terapi plasma konvalesen tidak mengakibatkan efek samping yang serius pada penerima. Semua 10 pasien mengalami perbaikan gejala (misalnya, demam, batuk, sesak napas, dan nyeri dada) dalam 1 sampai 3 hari setelah transfusi; mereka juga menunjukkan perbaikan radiologis pada lesi paru. Pada tujuh pasien RNA-emik, transfusi plasma pemulihan untuk sementara dikaitkan dengan viral load tidak terdeteksi. Selanjutnya, skrining terhadap 39 dari 40 (97.5%) pasien COVID-19 yang pulih menunjukkan titer antibodi penetral untuk 160 atau lebih. Serangkaian kasus dari lima pasien yang sakit kritis di Cina juga melaporkan perbaikan dalam status klinis setelah transfusi dengan plasma sembuh (SARS-CoV-2 IgG titer > 1000), sebagaimana dibuktikan dengan menghentikan ventilasi mekanis, pengurangan *viral load*, peningkatan oksigenasi, dan stabilisasi klinis.

Plasma konvalesen telah digunakan selama lebih dari 100 tahun sebagai imunoterapi pasif untuk pneumonia influenza, dan baru-baru ini untuk SARS-CoV-19. Kekebalan pasif yang didorong oleh plasma Konvalesen dapat memberikan *Neutralizing antibodies* (Nabs) menahan infeksi. Kemanjuran terapi ini telah dikaitkan dengan konsentrasi NAbs dalam plasma dari donor yang pulih. Dalam SARS-CoV dan MERS ditemukan bahwa NAbs mengikat protein pengikat reseptor *spike1* (S1-RBD), domain terminal S1-N dan S2, sehingga menghambat masuknya mereka, membatasi amplifikasi virus. Selain itu, jalur yang dimediasi oleh antibodi lainnya seperti aktivasi komplemen, sitotoksitas seluler yang bergantung pada antibodi, dan/ atau fagositosis juga dapat meningkatkan efek terapeutik plasma Konvalesen

Meskipun demikian, sementara data mendukung keamanan dan potensi kemanjuran plasma konvalesen, diperlukan penelitian lebih lanjut. Penelitian ini memberikan ringkasan bukti secara sistematis tentang kemanjuran plasma konvalesen sebagai strategi dari pemulihan infeksi COVID-19.

B. Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh terapi plasma konvalesen berpengaruh terhadap pasien COVID-19?

C. Tujuan penelitian

Tujuan dari tinjauan sistematis ini yaitu untuk mengidentifikasi pengaruh dari terapi plasma konvalesen terhadap pasien COVID-19 dari studi-studi primer terdahulu.

D. Manfaat penelitian

Manfaat penelitian ini, terbagi menjadi:

1. Manfaat Teoritis

Systematic review ini diharapkan dapat meningkatkan pemahaman tentang konsep teori pengaruh terapi plasma konvalesen berpengaruh terhadap pasien COVID-19.

2. Manfaat Praktis

- a. *Systematic review* ini diharapkan dapat menjadi masukan bagi institusi pendidikan dan fasilitas kesehatan tentang pengaruh terapi plasma konvalesen kepada pasien COVID-19.
- b. Bagi petugas kesehatan, hasil *systematic review* ini dapat digunakan sebagai referensi dalam memberikan terapi terhadap pasien COVID-19.

E. Keaslian Penelitian

1. **Rajendran et al., (2020)** dengan judul “*Convalescent plasma transfusion for the treatment of COVID-19: Systematic review*”

Kajian ini dilakukan untuk mengevaluasi efektivitas terapi tranfusi plasma konvalesen pada pasien COVID-19 berdasarkan publikasi yang dilaporkan. Database yang digunakan yaitu PubMed, EMBASE, dan Medline hingga 19 April 2020. Temuan utama dari data yaitu: plasma yang sembuh dapat menurunkan angka kematian pada pasien yang sakit kritis, peningkatan titer antibody penetral dan hilangnya SARS-CoV-2-RNA diamati pada hampir semua pasien setelah terapi, dan efek menguntungkan pada gejala klinis setelah pemberian plasma. Perbedaan dengan penelitian yang akan dilakukan yaitu: database yang digunakan adalah google scholar, PubMed, ScienceDirect, dan BMJ serta waktu untuk mencari artikel adalah tahun 2020 hingga 2021.

2. **Bakhtawar et al., (2020)** dengan Judul **“*Convalescent Plasma Therapy and Its Effects On COVID-19 Patient Outcomes: A Systematic Review of Current Literature*”**

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi kemanjuran terapi plasma konvalesen dan pengaruhnya terhadap pasien COVID-19. *Systematic review* ini mencakup semua studi yang dilakukan pada Desember 2019 hingga Juni 2020. Sebanyak 10 studi yang berisi laporan kasus, rangkaian kasus, studi observasional dan uji coba kontrol acak. Hasil dari penelitian adalah, terapi plasma konvalesen menghasilkan perbaikan penting pada gejala klinis pasien dan parameter radiologis dan biokimia yang terkait dengan infeksi COVID-19. Perbedaan penelitian ini dengan yang akan dilakukan adalah desain studi yang digunakan yaitu eksperimental sedangkan pada penelitian ini mencakup semua termasuk observasional dan tahun pencarian yang akan digunakan yaitu mulai tahun 2020 hingga 2021.

3. **Mehta et al., (2020)** dengan Judul **“*Characteristics of registered Clinical Trials Assessing Treatments for COVID-19: A Cross-Sectional Analysis*”**

Tujuan dari penelitian ini untuk mengkarakterisasi uji klinis terdaftar yang menilai obat atau plasma konvalesen untuk pasien COVID-19. Desain penelitian yang digunakan adalah *cross-sectional* dari uji klinis untuk pengobatan COVID-19 yang terdaftar di negara Amerika Serikat atau di negara-negara yang berkontribusi pada platform registrasi Uji Klinis Internasional WHO. Hasil dari penelitian ini yaitu secara keseluruhan, 201 uji klinis terdaftar untuk menguji manfaat terapeutik dari 92 obat atau plasma, termasuk 64 dalam monoterapi dan 28 kombinasi berbeda. Hanya delapan (8,7%) produk atau kombinasi yang melibatkan entitas molekul baru. Terapi tes lain memiliki berbagai kegunaan medis sebelumnya, termasuk sebagai antivirus, antimalaria, immunosupresan dan perawatan onkologi. Dalam 152 percobaan (75.7%), pasien diacak untuk pengobatan atau pembanding, termasuk 55 percobaan dengan beberapa bentuk penelitian yang membutuhkan dan 97 penelitian label terbuka. 49 (24.4%) uji coba tanpa desain acak termasuk 29 penelitian bersenjata tunggal dan 20 uji coba dengan beberapa kelompok pembanding. Kebanyakan desain uji coba menampilkan banyak titik akhir. Titik akhir klinis diidentifikasi dalam 134 (66.7%) percobaan dan termasuk gejala COVID-19, kematian, pemulihan, membutuhkan perawatan intensif dan keluar dari rumah sakit. Perbedaan antara penelitian ini dengan yang akan dilakukan, terletak pada desain penelitian yang digunakan yaitu

menggunakan *systematic review*, selain itu lokasi penelitian yang akan dilakukan mencakup seluruh dunia sedangkan yang dilakukan di penelitian ini hanya di negara Amerika Serikat.

4. **Cabral et al., (2021) dengan Judul “*Expert Opinions on the Most Promising Treatments and Vaccine Candidates for COVID-19: Global Cross-Sectional Survey of Virus Researchers in the Early Months of the Pandemic*”**

Penelitian ini bertujuan untuk menilai pendapat lebih dari 1000 peneliti virus yang memiliki pengetahuan tentang pencegahan dan pengobatan penyakit manusia terkait virus corona untuk menentukan kandidat obat dan vaksin yang paling menjanjikan untuk mengatasi COVID-19. Metode penelitian yang digunakan yaitu memetakan uji klinis terkait COVID-19 yang terdaftar di ClinicalTrials.gov. Data ini digunakan untuk menyiapkan kuesioner survei tentang perawatan dan kandidat vaksin COVID-19. Pada Mei 2020, survei global dilakukan dengan penulis publikasi ilmiah baru-baru ini yang diindeks di Web of Science Core Collection terkait dengan virus, coronavirus sindrom pernapasan akut parah, virus corona, dan COVID-19. Hasil penelitian adalah Remdesivir, imunoglobulin dari pasien yang sembuh, dan plasma dianggap sebagai pengobatan yang paling menjanjikan pada Mei 2020, sementara ChAdOx1 dan mRNA-1273 dianggap sebagai kandidat vaksin yang paling menjanjikan. Perbedaan dengan penelitian yang akan dilakukan adalah, desain penelitian yang digunakan yaitu *systematic review* dari studi primer eksperimental, selain itu, variabel bebas yang akan diteliti adalah plasma konvalesen sedangkan pada penelitian ini adalah obat dan vaksin.

5. **Benner et al., (2020) dengan Judul “*SARS-CoV-2 Antibody Avidity Responses in COVID-19 Patients and Convalescent Plasma Donors*”**

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengkarakterisasi titer antibodi SARS-CoV-2 immunoglobulin G (IgG) dan respon aviditas pada pasien akut dan pasien sembuh, dan membandingkan hubungannya dengan titer antibodi penetral. Titer IgG anti-lonjakan dan anti-nukleokapsid SARS-CoV-2 dan aviditas diukur dalam kohort longitudinal pasien rawat inap COVID-19 (n = 16 individu) dan sampel penampang donor plasma yang sembuh (n = 130). Korelasi epidemiologi aviditas diperiksa pada donor dengan regresi linier. Hasil penelitian adalah Pada donor plasma pemulihan, tingkat aviditas anti-lonjakan yang lebih tinggi dikaitkan dengan usia yang lebih tua, jenis kelamin laki-laki, dan rawat inap. NT yang lebih tinggi

memiliki korelasi positif yang lebih kuat dengan aviditas IgG anti-lonjakan (Spearman $\rho=0.386$; $P < 0.001$) dibandingkan dengan aviditas IgG anti-nukleokapsid (Spearman $\rho=0.211$; $P=0.026$). Peningkatan tingkat aviditas IgG anti-lonjakan dikaitkan dengan NT yang tinggi (≥ 160) (rasio prevalensi yang disesuaikan = 1.58 (CI 95% = 1.19 hingga 212), tidak tergantung pada usia, jenis kelamin, dan rawat inap. Perbedaan penelitian ini dengan penelitian yang akan dilakukan yaitu, desain penelitian yang digunakan adalah eksperimental sedangkan penelitian ini menggunakan kohort longitudinal.

