



Pengaruh Pemberian Plasma Konvalesen terhadap Lama Rawat Inap Pasien COVID-19

Muhammad Ikrar Hermanadi,¹ Jason Theola,¹
Kemal Akbar Suryoadji,¹ Dhiya Athaullah Nurfateen Ashadi¹

¹Program Studi Pendidikan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Masih meningkatnya kasus positif dan kematian COVID-19 di Indonesia menuntut fasyankes agar bisa mempersingkat durasi hospitalisasi/ rawat inap untuk efisiensi sumber daya kesehatan dan peningkatan kualitas pelayanan. Terapi adjuvan pasien rawat inap antara lain terapi plasma konvalesen (TPK). *Review* ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian TPK dan terapi standar dibandingkan terapi standar saja terhadap durasi rawat inap pasien COVID-19. Penelusuran artikel secara manual pada empat database, yaitu PubMed, Cochrane, ScienceDirect, dan Scopus. Kata kunci yang digunakan adalah *convalescent plasma, COVID-19 therapy, COVID-19 serotherapy, length of stay*. Metode seleksi berdasarkan kriteria eligibilitas mendapatkan 1 artikel yang kemudian ditelaah kritis dari segi kesahihan, kepentingan, dan kemampooterapan. Satu artikel tinjauan sistematis merupakan artikel yang sah dan penting, tetapi kurang memiliki kemampooterapan karena demografi dan kondisi klinis yang tidak sesuai. *Review* ini menyimpulkan bahwa pemberian TPK tidak memengaruhi durasi rawat inap pasien COVID-19. Diperlukan studi lebih lanjut dengan demografi dan kondisi klinis yang sesuai untuk mendapat keyakinan tertinggi.

Kata kunci: COVID-19, lama rawat inap, terapi plasma konvalesen

ABSTRACT

Indonesia is still in an ongoing trend of positive cases and deaths caused by COVID-19. This condition urges health care facilities to reduce length of stay for more efficient health resources management and higher quality of care. Adjuvant therapy to hospitalized patients includes convalescent plasma therapy (CPT). This review aims to determine the effect of CPT on length of stay of COVID-19 patients in comparison to standard therapy. Literature search is through hand searching and through four databases: PubMed, Cochrane, ScienceDirect, and Scopus. Keywords used are: convalescent plasma, COVID-19 therapy, COVID-19 serotherapy, length of stay. Selection through eligibility criteria resulted in one systematic review article, then critically appraised by its' validity, importance, and applicability. The article selected is valid and important, yet lack of applicability due to discrepancy in demographics and clinical conditions. The review concluded that CPT does not affect the length of stay of COVID-19 patients. More research with similiar demographics and clinical conditions are needed to achieve highest level of certainty.

Muhammad Ikrar Hermanadi, Jason Theola, Kemal Akbar Suryoadji, Dhiya Athaullah Nurfateen Ashadi. Effect of Plasma Convalescent Therapy on Length of Stay of COVID-19 Patients

Keywords: Convalescent plasma therapy, COVID-19, length of stay

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Indonesia masih berada dalam tren kenaikan kasus positif dan kematian COVID-19.¹ Pada 8 Maret 2021, terdapat lebih dari 1.379.662 kasus positif dan 37.266 kematian COVID-19 di Indonesia.¹ Jumlah kematian tersebut sebagian besar diatribusikan pada virulensi SARS-CoV-2, sebagian kecil karena insufisiensi kapasitas fasilitas pelayanan kesehatan (fasyankes).² Kapasitas fasyankes didefinisikan sebagai kemampuan fasyankes memberikan pelayanan berkualitas tinggi kepada semua pasien dalam kurun waktu tertentu.²

Insufisiensi ini menciptakan urgensi bagi fasyankes untuk dapat mengelola sumber daya kesehatan dengan efisien.

Pengelolaan sumber daya kesehatan secara efisien dapat mempersingkat durasi rawat inap/hospitalisasi pasien. Strategi ini diharapkan dapat mengurangi kesulitan alokasi tenaga kesehatan, alat pelindung diri, jumlah tempat tidur, serta penggunaan obat dan ventilator bagi fasyankes.² Di sisi lain, hal ini juga bermanfaat bagi pasien mengingat peningkatan durasi rawat inap diasosiasikan dengan beban finansial signifikan, morbiditas

mortalitas yang dapat dihindari, dan masalah koordinasi pelayanan pasca-pemulangan.³ Durasi rawat inap yang lebih lama juga berpengaruh terhadap tingkat kecemasan dan persepsi keparahan derajat penyakit pasien dengan COVID-19.⁴ Dengan demikian, dibutuhkan modalitas terapi yang efektif bagi pasien COVID-19 yang dirawat inap dan dapat mengurangi durasi rawat inap pasien.

Terapi plasma konvalesen (TPK) merupakan terapi adjuvan yang dapat diberikan pada pasien COVID-19 bergejala sedang atau berat dengan tujuan menurunkan mortalitas.⁵

Alamat Korespondensi email: ikrar.hermanadi@gmail.com



Penggunaan TPK dengan tujuan mengurangi durasi rawat inap pasien COVID-19 belum diteliti lebih lanjut walaupun sudah terbukti dalam penanganan wabah *Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)*.⁶ Artikel *review* ini menelaah pengaruh TPK terhadap durasi rawat inap pasien COVID-19.

Ilustrasi Kasus

Ny. JD berusia 33 tahun datang dengan keluhan utama sesak sejak 1 hari sebelum masuk rumah sakit. Pasien juga mengeluh demam, batuk kering, napas cepat, hidung tersumbat, nyeri otot, dan mudah lelah. Satu minggu lalu, pasien merasa demam, batuk kering, dan tidak bisa menghidu, sehingga pasien menjalani PCR. Lima hari lalu, pasien terkonfirmasi positif COVID-19, sehingga diresepkan beberapa obat dan disarankan menjalani isolasi mandiri di rumah. Pasien rutin konsumsi parasetamol, azitromisin, favipiravir, *low molecular weight heparin* (LMWH), dan vitamin C. Pada pemeriksaan fisik didapatkan kesadaran *compos mentis*, napas cuping hidung, tanpa retraksi iga, tekanan darah 110/74 mmHg, suhu tubuh 35,7°C, frekuensi napas 26 kali per menit, frekuensi nadi 76 kali per menit, dan SpO₂ 95% dengan udara ruangan. Pasien menyangkal riwayat komorbid. Saat ini pasien stabil dan sedang dirawat di RSCM Kiara. Ia menanyakan apakah terapi plasma konvalesen dapat mempersingkat lama rawat di RS.

Pertanyaan Klinis

Untuk menjawab tujuan review ini, kami merumuskan pertanyaan “Bagaimana pengaruh pemberian terapi plasma konvalesen dan terapi standar dibandingkan terapi standar saja terhadap lama rawat inap pasien COVID-19?” Detail pertanyaan dan studi dituangkan dalam **Tabel 1**.

METODE

Strategi Pencarian

Pencarian literatur dilakukan melalui beberapa *database*, yaitu Medline (via PubMed), Cochrane, Science Direct, dan Scopus pada 8 Maret 2021. Kata kunci yang digunakan antara lain: *convalescent plasma*, *COVID-19 therapy*, *COVID-19 serotherapy*, *length of stay*. Pencarian secara manual juga dilakukan dari sumber lain yaitu dengan mencari versi terbaru dari tinjauan sistematis. Strategi pencarian dicantumkan pada **Tabel 2**.

Kriteria Eligibilitas

Kriteria inklusi adalah artikel dipublikasi dalam 2 tahun terakhir, berbahasa Inggris, studi dalam tahap final, artikel naskah lengkap dapat diakses, dan memiliki desain percobaan acak terkontrol, meta-analisis, atau tinjauan sistematis. Kriteria eksklusi adalah studi dengan PICO yang tidak relevan dengan penulisan *review* ini dan studi yang belum

selesai.

Seleksi Artikel

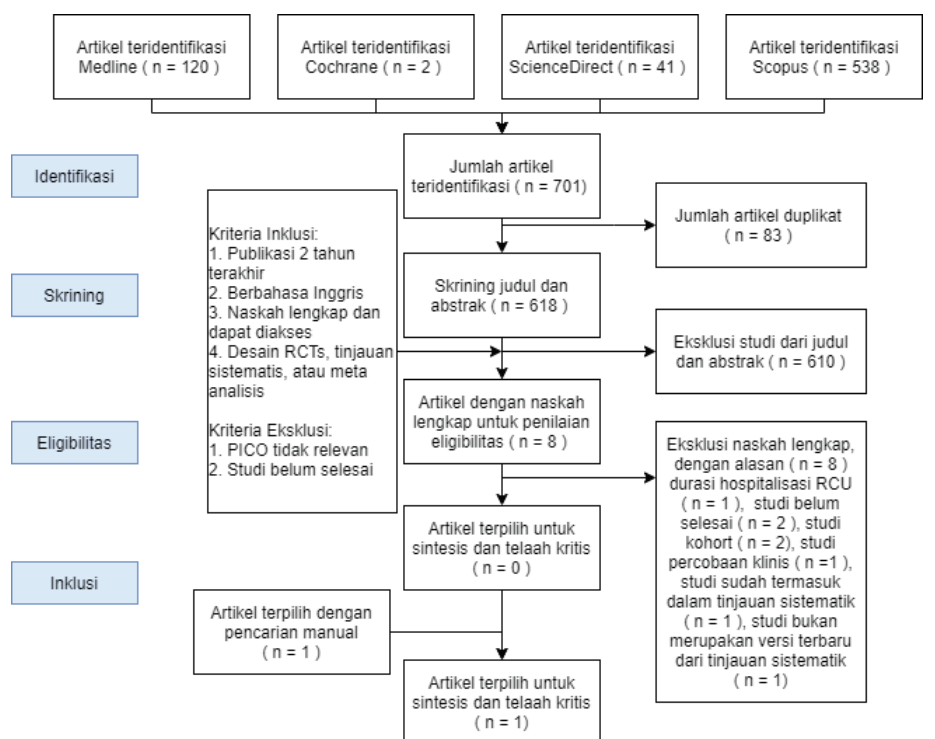
Penulis menemukan 701 artikel dari beberapa *database* dan 1 artikel dari penelusuran manual dengan mencari versi terbaru dari tinjauan sistematis. Dari 702 artikel tersebut, dilakukan eksklusi duplikat (n= 83), skrining judul, dan abstrak sesuai kriteria inklusi dan eksklusi (n

Tabel 1. Formulasi PICO

| Patient/Problem (P) | Intervention (I) | Comparison (C) | Outcome (O) |
|------------------------|--|----------------|-------------------|
| Pasien COVID-19 | Terapi plasma konvalesen dengan terapi standar | Terapi standar | Durasi rawat inap |
| Tipe pertanyaan klinis | Intervensi | | |
| Desain studi | Meta-analisis, tinjauan sistematis, dan <i>Randomized Controlled Trials</i> (RCTs) | | |

Tabel 2. Strategi Pencarian Literatur

| Database | Strategi Pencarian | Temuan |
|----------------------|---|--------|
| Medline (via PubMed) | “Convalescent Plasma” OR “COVID-19/therapy”[Mesh] OR “COVID-19 serotherapy” [Supplementary Concept]) AND “Length of Stay”[Mesh]) | 120 |
| Cochrane | #1(convalescent plasma):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #2 MeSH descriptor: [COVID-19] explode all trees and with qualifier(s): [therapy - TH] #3(COVID-19 serotherapy):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #4MeSH descriptor: [Length of Stay] explode all trees #5 #1 or #2 or #3 #6 #4 and #5 | 2 |
| Science Direct | (Convalescent Plasma OR COVID-19 therapy OR COVID-19 serotherapy) AND (Length of Stay) | 41 |
| Scopus | (TITLE-ABS-KEY (convalescent AND plasma) OR TITLE-ABS-KEY (covid-19 AND therapy) OR TITLE-ABS-KEY (covid-19 AND serotherapy) AND TITLE-ABS-KEY (length AND of AND stay) | 538 |
| Total | | 701 |



Gambar. Diagram alur strategi penelusuran



= 610), serta eksklusi naskah lengkap dengan alasan tertentu (n = 8). Jumlah studi akhir yang digunakan untuk sintesis dan telaah kritis adalah 1. Metode seleksi artikel dicantumkan pada Gambar.

HASIL

Ringkasan Studi

Terdapat 1 literatur yang digunakan untuk sintesis, yaitu tinjauan sistematik oleh Chai, et al, (2020).⁷ Rangkuman karakteristik studi tersebut tercantum di Tabel 3.

Telaah Kritis

Studi Chai, et al, (2020)⁷ ditelaah kritis dengan kriteria *Oxford Center for Evidence Based Medicine*. Studi Chai, et al, (2020) merupakan tinjauan sistematis yang meninjau dua RCT berbeda, yaitu oleh Gharbaran, et al, (2020)⁸ dan Li, et al, (2020).⁹ Studi Gharbaran, et al, (2020) memiliki PICO berupa populasi berumur median 62 tahun dengan komorbiditas yang diberi intervensi TPK 300 mL 1-2 kali administrasi dengan luaran TPK tidak berpengaruh terhadap durasi rawat inap/hospitalisasi.⁸ Studi Li, et al, (2020) memiliki PICO berupa populasi berumur median 70 tahun dengan komorbiditas

yang diberi intervensi TPK 200 mL (median) 1-2 kali administrasi dengan luaran TPK tidak berpengaruh terhadap durasi rawat inap.⁹ Studi Chai, et al, (2020) dinilai sah karena memiliki PICO yang jelas, pencarian inklusif yang memastikan hampir tidak ada artikel tertinggal, kriteria eligibilitas yang sesuai, dilakukannya telaah kritis, hanya menginklusi studi dengan kualitas tinggi, perangkuman hasil dalam tabel dan *forest plot*, serta penjelasan heterogenitas antar studi.⁷ Studi ini penting karena menyediakan hasil dalam bentuk meta-analisis, dilengkapi dengan *Pooled Hazard Ratio*, *Confidence Interval*, dan studi yang homogen.⁷ Studi ini memberikan hasil berupa pemberian TPK tidak berpengaruh terhadap durasi rawat inap (HR 1,44; 95% CI 0,98-2,11). Studi ini tidak memiliki kemampooterapan karena demografi dan kondisi klinis yang berbeda dengan pasien kami serta bukti yang kurang kuat untuk menjelaskan pengaruh TPK terhadap durasi rawat inap/hospitalisasi.⁷

- A. Kesahihan (*Validity*)
- B. Kepentingan (*Importance*)
- C. Kemampooterapan (*Applicability*)

PEMBAHASAN

Studi Gharbaran, et al, (2020) dan Li, et al, (2020) merupakan RCTs yang dihentikan prematur karena alasan berbeda.^{8,9} Studi Gharbaran, et al, (2020) dihentikan karena terdapat titer antibodi SARS-CoV-2 tinggi dalam plasma pasien yang diinklusi dan hampir serupa dengan titer antibodi pendonor.⁸ Studi Li, et al, (2020) dihentikan karena tidak ada kasus baru COVID-19 selama 7 hari setelah 24 Maret 2020.⁹ Hal ini menyebabkan kekuatan kedua studi berkurang mengingat penghentian studi secara prematur dapat mengakibatkan *bias* pelaporan serta hasil yang belum paripurna.⁷

Hasil tidak signifikan penggunaan TPK terhadap durasi rawat inap dan mortalitas dapat diatribusikan kepada terlambatnya pemberian TPK kepada pasien. Gharbaran memberikan TPK kepada 64 pasien yang sudah bergejala COVID-19 selama 10 hari (*interquartile range*, IQR 6-15).⁸ Li memberikan TPK kepada 103 pasien yang sudah bergejala COVID-19 selama 30 hari (IQR 20-39 hari).⁹ Chai, et al, mengklaim penggunaan TPK terhadap pengurangan durasi rawat inap bergantung kepada pemberian yang lebih awal dan cenderung bermakna sebagai

Tabel 3. Karakteristik studi⁷⁻⁹

| Penulis (Tahun) | Studi yang ditinjau | Desain Studi | Population | Intervention | Comparison | Outcome |
|----------------------------------|---------------------|---------------------|---|--|---|--|
| Chai, et al. (2020) ⁷ | - | Tinjauan Sistematis | Pasien COVID-19 tanpa restriksi usia, jenis kelamin dan etnis Kriteria eksklusi berupa: Pasien SARS atau MERS Pasien dengan komorbid penyakit viral selain COVID-19 | TPK dan terapi hiperimun imunoglobulin | Kelompok kontrol (hanya pada studi dengan kelompok kontrol) | Durasi hingga pemulangan pasien (luaran sekunder) |
| Gharbaran (2020) ⁸ | RCTs | | Pasien dengan kriteria 1. Umur: median 61 (intervensi) dan 63 (kontrol) 2. Jenis kelamin: 62 laki – laki dan 24 perempuan 3. Jumlah partisipan: 86 4. Keparahan penyakit: sedang hingga berat 5. Komorbiditas: penyakit jantung, penyakit paru, HTN, DM, kanker, imunodefisien, CKD, dan sirosis hepatitis | Perawatan standar dengan TPK TPK diadministrasikan dengan metode berikut: 300 mL plasma konvalesen IV 1 kali | Perawatan standar tanpa TPK | TPK tidak diasosiasikan dengan pengurangan durasi hospitalisasi (HR 0,88; CI 0,49-1,6; p=0,68) |
| Li (2020) ⁹ | RCTs | | Pasien dengan kriteria 1. Umur: 70 (median) 2. Jenis kelamin: 60 laki – laki dan 43 perempuan 3. Jumlah partisipan: 103 (52 intervensi, 51 kontrol) 4. Keparahan penyakit: berat hingga kritis 5. Komorbiditas: penyakit jantung, penyakit serebrovaskular, penyakit ginjal, penyakit liver, kanker, HTN, DM | Perawatan standar dengan TPK TPK diadministrasikan dengan metode berikut: 4-13 mL/kgBB plasma konvalesen IV (median 200 mL) 1-2 kali | Perawatan standar tanpa TPK | Pemulangan pasien pada hari ke-28: 51% pada grup plasma vs 36% pada grup kontrol (HR 1,61; 95% CI: 0,88-2,95; p=0,12) |

RCTs: Randomized Controlled Trials, SARS: Severe Acute Respiratory Syndrome, MERS: Middle-East Respiratory Syndrome, TPK: Terapi Plasma Konvalesen, HTN: Hipertensi, DM: Diabetes Melitus, CKD: Chronic Kidney Disease, IV: Intravena, HR: Hazard Ratio, CI: Confidence Interval



Tabel 4. Telaah kesahihan tinjauan sistematis pada studi Chai, *et al.* (2020) ⁷

| Pertanyaan | Ya/Tidak/Tidak Jelas |
|---|----------------------|
| Pertanyaan (PICO) apa yang ditujukan oleh tinjauan sistematis ini? | Ya |
| Apakah pada tinjauan ini hampir tidak mungkin terdapat artikel penting dan relevan yang tertinggal? | Ya |
| Apakah kriteria yang digunakan untuk inklusi artikel sesuai? | Ya |
| Apakah dilakukan telaah kritis pada hasil seleksi studi? | Ya |
| Apakah studi tersebut hanya menginklusi studi dengan kualitas tinggi dan sesuai dengan PICO? | Ya |
| Apakah hasil dari tinjauan sistematis telah dituangkan dalam tabel dan <i>forest plot</i> ? | Ya |
| Apakah heterogenitas studi dinilai dan dijelaskan? | Ya |
| Apakah tinjauan sistematis ini sah? | Ya |

Tabel 5. Telaah kepentingan tinjauan sistematis pada studi Chai, *et al.* (2020) ⁷

| Pertanyaan | Ya/Tidak/Tidak Jelas |
|---|----------------------|
| Apakah studi menyediakan besar luaran? Seberapa besar luaran studi? | Ya |
| Apakah studi yang digunakan dalam <i>review</i> ini homogen? | Ya |
| Apakah tinjauan sistematis ini penting? | Ya |

Tabel 6. Telaah kemampuserapan tinjauan sistematis pada studi Chai, *et al.* (2020) ⁷

| Pertanyaan | Ya/Tidak/Tidak Jelas |
|---|----------------------|
| Apakah karakteristik pasien dalam studi sangat berbeda dari latar klinis anda sehingga hasil studi tidak bisa diterapkan? | Ya |
| Apakah terapi tersebut dapat diterapkan dalam kondisi klinis anda? | Ya |
| Apakah potensi manfaat terapi tersebut lebih besar dari potensi bahaya yang dapat ditimbulkan? | Tidak |
| Apakah studi ini memiliki kemampuserapan pada pasien? | Tidak |

profilaksis daripada terapi pada kasus berat.⁷ Namun, *timing* optimal pemberian TPK pada pasien COVID-19 belum diketahui.⁷

Penulis menghipotesiskan TPK sebaiknya diberikan dalam waktu kurang dari 9 hari pasca-awitan gejala COVID-19. Hal ini didukung studi RECOVERY yang memberikan *tocilizumab* pada 4116 pasien dengan gejala COVID-19 selama 9

hari (IQR 7-13) pada kelompok *tocilizumab* dan 10 hari (IQR 7-14) pada kelompok kontrol serta 2 hari (IQR 1-5, kedua kelompok) pasca-admisi rumah sakit.¹⁰ Berdasarkan studi Ligong, *et al.*, hari ke-9 merupakan fase amplifikasi jaras imunopatologis pada pasien COVID-19.¹¹ Pada fase yang berlangsung pada hari ke-5 hingga ke-14 ini, terjadi produksi masif mediator inflamasi dan perekrutan sel inflamatori yang

mengamplifikasi proses imunopatologis.¹¹ TPK dengan *neutralizing antibodies* yang berguna melakukan klirens terhadap SARS-CoV-2, idealnya diberikan saat replikasi pesat SARS-CoV-2 dalam fase inisiasi jaras imunopatologis (berlangsung pada hari ke-1 sampai ke-4).^{7,11} Hal ini dilakukan untuk mencegah gejala berat seperti dispnea (hari ke-5 sampai ke-7 setelah awitan), sepsis (hari ke-10 setelah awitan), dan ARDS (hari ke-8 sampai ke-12 setelah awitan).¹¹ Penggunaan *tocilizumab* yang cukup efektif pada hari ke-9 setelah awitan merupakan acuan yang baik untuk meneliti penggunaan TPK terhadap mortalitas dan lama rawat inap.

SIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan telaah kritis terhadap tinjauan sistematis dan mempertimbangkan kekurangan kedua RCTs yang ditinjau, penulis menyimpulkan bahwa TPK tidak memengaruhi durasi rawat inap/hospitalisasi pasien COVID-19. Hal ini didasarkan dari telaah kepentingan berupa *hazard ratio* yang menyentuh *line of no effect*. Hasil ini diterima mengingat studi yang ditelaah adalah studi dengan kualitas bukti tertinggi (tinjauan sistematis terhadap RCTs). Penulis merekomendasikan penelitian RCTs lebih lanjut untuk meneliti pengaruh TPK terhadap durasi rawat inap pasien COVID-19. Kedua RCTs yang ditinjau oleh Chai, *et al.*, (2020) merupakan studi yang determinasi dini sehingga hasilnya kurang konklusif, mungkin memengaruhi luaran yang diharapkan, serta jumlah sampel yang sedikit (189 partisipan).

DAFTAR PUSTAKA

1. Peta sebaran COVID-19 [Internet]. 2021 Mar 08. <https://covid19.go.id/peta-sebaran-covid19>
2. Weissman GE, Crane-Droesch A, Chivers C, Luong T, Hanish A, Levy MZ, et al. Locally informed simulation to predict hospital capacity needs during the COVID-19 pandemic. *Ann Intern Med.* 2020 Apr 7;20:1260. doi: 10.7326/M20-1260
3. Mathew PJ, Jehan F, Kulvatunyou N, Khan M, O'Keeffe T, Tang A, et al. The burden of excess length of stay in trauma patients. *Am J Surg.* 2018;216(5):881-5. doi: 10.1016/j.amjsurg.2018.07.044. Epub 2018 Jul 31.
4. Hu Y, Chen Y, Zheng Y, You C, Tan J, Hu L, et al. Factors related to mental health of inpatients with COVID-19 in Wuhan, China. *Brain Behav Immun.* 2020;89:587-93.
5. Burhan E, Susanto AD, Nasution SA, Ginanjar E, Pitoyo CW, et al. Pedoman tatalaksana COVID-19. 3rd Ed. 2020 Des.
6. Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):398-400. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30141-9. Epub 2020 Feb 27.
7. Chai KL, Piechotta V, Kimber C, Monsef I, Doree C, Wood EM, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID 19: A living systematic review. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020. 2020 Okt 12;CD013600(10). DOI: 10.1002/14651858.CD013600.pub3.
8. Gharbharan A, Jordans CEC, Geurtsvankessel C, den Hollander JG, Karim F, Mollem FPN, et al. Convalescent Plasma for COVID-19. A randomized clinical trial. *MedRxiv.* 2020 Jul 3. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.07.01.20139857>
9. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324(5):460-70. doi:10.1001/jama.2020.10044
10. Horby PW, Pessoa-Amorim G, Peto L, Brightling CE, Sarkar R, Thomas K, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): Preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv.* 2021 Feb 11. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.11.21249258>
11. Ligong L, Zhang H, Zhan M, Jiang J, Yin H, Dauphars DJ, et al. Preventing mortality in covid-19 patients: which cytokine to target in a raging storm? *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:677. Published online 2020 Jul 17. doi: 10.3389/fcell.2020.00677