

Manfaat Terapi Plasma Konvalesen pada Infeksi Covid-19

Asep Sukohar¹, Zihan Zetira²

¹Bidang Ilmu Farmakologi dan Farmasi Klinis, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Pandemi penyakit *Coronavirus* 2019 (COVID-19) yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 telah menyita perhatian dunia. Pada bulan Juni kasus telah menyebar lebih dari 200 negara dan teritori. Amerika menduduki tingkat tertinggi kasus terkonfirmasi berjumlah 4.437.946 dan kasus kematian berjumlah 119,761. Di Indonesia terdapat 47.898 kasus terkonfirmasi dan 2.535 kasus kematian. Sampai saat ini tidak terdapat obat spesifik ataupun vaksin yang tersedia untuk menangani COVID-19. Prinsip terapi di Indonesia yaitu suplementasi oksigen, terapi cairan, obat-obatan vasopresor, antibiotik empiris, terapi simptomatik, dan kortikosteroid sistemik. *Food and Drug Administration* (FDA) merekomendasikan terapi pasien COVID-19 menggunakan plasma konvalesen yang diambil dari pasien yang sudah pulih dari infeksi. Terapi plasma konvalesen adalah pemberian antibodi poliklonal pasif (Ab) untuk memberikan kekebalan segera yang sudah digunakan lebih dari satu abad yang lalu. Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa penggunaan plasma konvalesen meningkatkan kelangsungan hidup pasien, memperbaiki gejala klinis, menurunkan angka kematian dan belum ada efek samping yang merugikan secara signifikan.

Kata kunci : COVID-19, penyakit infeksi, terapi plasma konvalesen

Benefits of Convalescent Plasma Therapy in COVID-19 Infection

Abstract

The pandemic of coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by SARS-CoV-2 has attracted the world's attention. On June the cases spreaded more than 200 countries and territories. America occupied the highest level of confirmed cases 4.437.946 and fatality cases 119.761. In Indonesia has 47.898 confirmed cases and 2.535 fatality cases. Until now there are no specific drugs or vaccines available to treat COVID-19. The principle therapy in Indonesia are oxygen supplementation, fluid therapy, vasopressor drugs, empiric antibiotic, symptomatic therapy, and systemic corticosteroid. The Food and Drug Administration (FDA) recommends therapy in patients COVID-19 are use convalescent plasma taken from patients who recovered from infection. Convalescent plasma therapy is the administration of passive polyclonal antibodies (Ab) to provide immediate immunity that has been used more than a century ago. Several studies have reported that the use of convalescent plasma increases patient survival, improves clinical symptoms, decreases mortality and there are no significant adverse effects.

Keywords: Convalescent plasma therapy, COVID-19, infectious disease

Korespondensi: Zihan Zetira, alamat Jl. Manggis, Pasir Gintung No. 28 Bandar Lampung, HP 082186344455, e-mail: zetirazihan@gmail.com

Pendahuluan

Pada Desember 2019, *novel coronavirus* 2019 (2019-nCoV) ditemukan dan diidentifikasi di Wuhan, Provinsi Hubei, Cina sebagai kasus pneumonia. Kemudian World Health Organization (WHO) mendefinisikan kasus tersebut dengan COVID-19 pada tanggal 11 Maret 2020.¹ Epidemi tersebut menyebar dengan cepat keseluruh dunia dalam waktu 3 bulan.²

Pada tanggal 12 Maret 2020, Tiongkok melaporkan bahwa terdapat 80.980 kasus terkonfirmasi dan 3.173 kasus kematian, pada saat itu juga WHO resmi menandai COVID-19 sebagai suatu pandemi.² Pada

bulan Maret terdapat 1.528 kasus terkonfirmasi dan 136 kasus kematian.³⁻⁴

Berdasarkan data seluruh dunia pada bulan Juni kasus telah menyebar lebih dari 200 negara dan teritori. Terdapat 8.993.659 kasus terkonfirmasi dan 469.587 kasus kematian. Amerika menduduki tingkat tertinggi kasus terkonfirmasi dan kasus kematian, kasus terkonfirmasi berjumlah 4.437.946 dan kasus kematian berjumlah 119,761. Di Indonesia terdapat 47.898 kasus terkonfirmasi dan 2.535 kasus kematian.⁵⁻⁶

Di China, Amerika Serikat dan beberapa Negara lain telah menetapkan pembatasan sementara dalam sistem perjalanan dengan tujuan untuk

memperlambat penyebaran dari COVID-19.⁷ Wabah COVID-19 menciptakan rasa panik secara global, sampai saat ini tidak terdapat obat spesifik dan vaksin yang tersedia untuk menangani COVID-19. Penelitian terkait pengobatan yang efektif sedang berlangsung diseluruh dunia. Sedangkan di Cina melaporkan bahwa mereka telah berhasil memberikan pasien yang terinfeksi COVID-19 menggunakan plasma konvalesen.⁸⁻⁹

Para dokter di Cina beralih ke transfusi plasma konvalesen berdasarkan pada Diagnosis Pneumonitis dan Program Perawatan untuk infeksi SARS-CoV-2, apabila terapi menggunakan obat-obatan tidak memuaskan. Plasma konvalesen digunakan sebagai upaya terakhir untuk meningkatkan kelangsungan hidup pasien dengan infeksi sindrom pernapasan akut. Meskipun potensi antivirus dan imunomodulator masih dievaluasi pada pasien COVID-19, namun menurut fisiopatologi terapi plasma konvalesen dapat menurunkan angka mortalitas.¹⁰⁻¹²

Terapi dengan plasma konvalesen adalah terapi konsep lama yang digunakan untuk mengobati pasien yang terinfeksi berbagai macam organisme, seperti pada pandemi Flu Spanyol tahun 1918, pandemik SARS tahun 2003 dan wabah Ebola di Afrika tahun 2015.^{4,13} Penggunaan terapi plasma konvalesen telah direkomendasikan oleh *Food and Drug Administration* (FDA) sejak bulan Mei, kepada pelayanan kesehatan dan peneliti tentang penggunaan plasma konvalesen yang diambil dari pasien yang sudah pulih dari COVID-19.¹⁴

Isi

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 atau SARS-CoV-2 merupakan keluarga β -*coronavirus* yang bertanggung jawab atas penyebab pandemi *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19).¹⁵⁻¹⁶ *Coronavirus* memiliki genom RNA rantai tunggal yang mengkode empat protein struktural utama : *spike protein* (S), *membrane protein* (M), *envelope protein* (E), dan *nucleocapsid protein* (N). *Spike protein* merupakan satu struktural terpenting, karena terdiri dari tiga heterodimer S1-S2 yang berikatan dengan reseptor enzim pengonversi angiotensin 2 (ACE2) pada pneumosit II.¹⁷⁻¹⁸

Saat pertama kali ditemukan, COVID-19 dianggap sebagai zoonosis yang mematikan, namun penelitian lain menunjukkan bahwa transmisi terjadi antara orang ke orang melalui udara.¹⁹⁻²⁰ Berdasarkan kasus lain yang didapatkan transmisi dapat terjadi melalui droplet, fekal-oral, konjungtiva, muntah, urin dan tinja.²¹

Gambaran klinis yang ditimbulkan bervariasi, dimulai dari tanpa gejala hingga menyebabkan komplikasi seperti gagal nafas, syok septik dan kegagalan multi organ.^{9,19} Infeksi COVID-19 cenderung mempengaruhi pada pasien tua, obesitas dan memiliki kormobiditas, sehingga berhubungan dengan peningkatan mortalitas pasien. Pasien yang memiliki sistem kekebalan tubuh rendah seperti HIV, pengonsumsi obat immunosupresan jangka panjang dan wanita hamil, rentan untuk terinfeksi COVID-19.²²

Berdasarkan penelitian Zhang dkk, sebagian besar pasien yang terinfeksi COVID-19 menunjukkan gejala umum seperti demam (91,7%), batuk (75,0%), kelelahan (75,0%), gejala gastrointestinal (39,6%) dan memiliki kormobiditas seperti hipertensi (30,0%) dan diabetes melitus (12,1%). Pada gambaran radiologis ditemukan adanya *ground glass opacity* atau *patchy bilateral* (89,6%), sedangkan pada temuan laboratorium ditemukan adanya limfopenia (75,4%) dan eosinopenia (52,9%).²³ Peningkatan dari NLR dan limfopenia dapat terjadi pada pasien terinfeksi COVID-19. Penurunan sel T CD4+ pada umumnya terjadi pada pasien yang berat tapi tidak terdapat perubahan yang signifikan pada CD8+ dan sel B.¹⁰

Sampai saat ini, di seluruh Negara belum ada terapi yang terbukti efektif pada pasien COVID-19 selain pengobatan dengan obat antivirus, kortikosteroid, immunoglobulin dan ventilasi mekanis noninvasif ataupun invasif.¹⁰ Prinsip terapi pasien COVID-19 di Indonesia yaitu suplementasi oksigen, terapi cairan, obat-obatan vasopressor, antibiotik empiris, terapi simptomatik, dan dapat diberikan kortikosteroid sistemik meskipun tidak rutin diberikan.²⁴

Di Cina, menggunakan terapi plasma konvalesen sebagai upaya terakhir apabila strategi trapeutik saat ini tidak memuaskan.

Terapi diutamakan pada pasien sakit kritis untuk meningkatkan kelangsungan hidup pasien.^{7,11} Terapi plasma konvalesen adalah pemberian antibodi poliklonal pasif (Ab) untuk memberikan kekebalan segera yang sudah digunakan lebih dari satu abad yang lalu, untuk mencegah dan mengobati banyak penyakit menular dan terbukti dapat menurunkan angka kematian pasien di Rumah Sakit.^{2,25}

Selain berperan dalam menekan virus, antibodi yang ditransfer secara pasif, plasma konvalesen dapat membersihkan infeksi virus dan membersihkan sel yang terinfeksi.²⁶ Terapi plasma konvalesen sudah digunakan sejak tahun 1880-an sampai era antibiotik untuk mengobati berbagai infeksi, seperti infeksi virus ataupun bakteri. Pada tahun 1890 Plasma Konvalesen dikembangkan untuk mengobati difteri melalui serum darah, selanjutnya pada tahun 1920 digunakan untuk pencegahan atau pengobatan demam berdarah, pertusis hingga tahun 1970.^{12,27}

Terapi Plasma konvalesen pada infeksi H1N1 2009 dapat mengurangi *viral load*, membersihkan saluran pernapasan, menurunkan respon sitokin serum, dan mortalitas pada pasien.¹¹ Selain itu plasma konvalesen telah digunakan sebagai terapi wabah Virus Ebola di Afrika, berdasarkan penelitian dilakukan oleh Edwads, dkk melaporkan bahwa terdapat penurunan mortalitas dan tidak ditemukan reaksi serius yang merugikan dalam penggunaan terapi plasma konvalesen.²⁸ Pada pasien terinfeksi SARS *coronavirus* dan influenza yang berat menunjukkan penurunan signifikan secara statistik pada kelompok pasien yang sudah dilakukan terapi plasma konvalesen dibandingkan placebo atau tanpa terapi (*odd ratio*, 0.25; 95% *confidence interval*, 0.14-0.45).²⁵

Pedoman Pencegahan, Diagnosis, dan Pengobatan COVID-19 oleh *National Health Commission* (NHC) di Cina telah merekomendasikan rejimen kombinasi *protease inhibitor* (lopinavir dan ritonavir) dengan INF- α untuk mengobati COVID-19 dalam menurunkan tingkat kematian, selain itu WHO merekomendasikan *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO) pada pasien hipoksia refrakter untuk terapi tambahan.

Namun para ahli mengusulkan potensi klinis dan manfaat dari plasma konvalesen dalam mengelola pasien yang terinfeksi COVID-19.^{13,21}

Adapun beberapa penelitian yang telah menunjukkan manfaat terapi plasma konvalesen terhadap infeksi COVID-19 (dirangkum dalam **Tabel 1**). Shen, dkk memberikan terapi plasma konvalesen kepada 5 pasien sebanyak 400 mL yang mengandung titer antibodi lebih dari 1:1000, setelah 3 hari dilakukan transfusi pasien mengalami penurunan suhu tubuh hingga kembali normal, peningkatan Pao₂/Fio₂, ARDS mengalami penyembuhan, titer antibodi meningkat dan *viral load* menjadi negatif dalam 12 hari paska transfusi.⁸

Duan, dkk memberikan kepada 10 pasien COVID-19 yang mengalami sakit parah sebanyak 200 mL yang mengandung titer antibodi lebih besar dari 1:640, didapatkan hasil bahwa pasien mengalami normalisasi pada suhu tubuh dan saturasi oksihemoglobin, tidak ditemukan gangguan pernafasan dan perbaikan pada gambaran radiologi.²

Zhang, dkk melakukan tranfusi kepada 4 pasien sebanyak 200 mL-2400 mL diapatkan perbaikan dari kondisi klinis, gambaran radiologi dan pemeriksaan serologi pada keempat pasien.²³ Selanjutnya Ahn, dkk memberikan transfusi kepada 2 pasien sebanyak 500 mL yang mengandung titer antibodi sebanyak 0,586 dan 0,532 dengan interval 12 jam. Setelah dilakukan transfusi kedua pasien dinyatakan negatif pada hari ke 20 dan 26 perawatan.²⁶

Ye, dkk memberikan transfusi kepada 1 pasien laki-laki dan 1 pasien perempuan sebanyak 600 mL dan 400 mL. Setelah dilakukan transfusi kedua pasien menunjukkan gejala yang signifikan.¹⁸ Terapi plasma konvalesen pada pasien terinfeksi COVID-19 menunjukkan penurunan mortalitas pada pasien kritis, meningkatkan titer antibodi dan menghilangkan SARS-CoV-2 RNA didalam tubuh pasien, meningkatkan perbaikan klinis dan gambaran radiologi serta tidak ada efek samping yang signifikan akibat terapi plasma konvalesen.²⁹

Pasien yang melakukan pendonoran harus memenuhi persyaratan kelayakan donor berdasarkan rekomendasi dari FDA, yaitu : i) dilakukan pemeriksaan swab nasofaring pada

saat terinfeksi atau pemeriksaan serologi antibodi SARS-CoV-19 yang dinyatakan positif saat pasien sudah sembuh, ii) gejala klinis tidak ditemukan setidaknya selama 14 hari sebelum melakukan donor, iii) Pemeriksaan anti-HLA

negatif, iv) Mengukur kecukupan titer antibodi SARS-CoV-19, FDA merekomendasikan antibodi penetralisir SARS-CoV-19 minimal 1:160, namun jika tidak tersedia maka 1:80 dapat diterima.¹⁴

Tabel 1. Intervensi dan manfaat pemberian terapi plasma konvalesen pada pasien COVID-19 (Rajendran dkk, 2020)

Sumber	Desain	Waktu	Jumlah Pasien	Karakteristik Pasien	Pajanan	Hasil
Shen dkk (2020)	Case Series	20 Januari - 25 Maret 2020.	5	36 - 73 th, qRT-PCR (+) - Pneumonia berat - PAO2/FIO2 <300 mmHg - Menggunakan ventilasi mekanis	- 10 – 22 hari - 400 mL (Titer Antibodi > 1: 1000)	- Temp. normal - Pao2/Fio2 ↑ - ARDS sembuh - ELISA dan titer antibodi ↑ - Viral load (-)
Duan dkk (2020)	Case Series	23 Januari - 19 Februari 2020	10	34-78 th, qRT-PCR (+) 1/4 dari kondisi : - Pasien berusia ≥ 18 tahun - Gangguan pernafasan - SpO2 < 93% dalam keadaan istirahat - Pao2/Fio2<300 mmHg	- 16,5 hari (median) - 200 mL (titer antibodi >1:640)	- Suhu normal - Tidak terdapat dispnea - SpO2 normal - Perbaikan radiologi
Zhang dkk (2020)	Case Series	16 Febuari – 15 Maret 2020	4	31-73 th, qRT-PCR (+) - Pasien gagal nafas yang membutuhkan ventilasi mekanis	- 15,25 hari (mean) - 200-2400 mL (titer antibodi tidak diukur)	- pasien mengalami perbaikan
Ahn dkk (2020)	Case Report	22 Febuari – 20 Maret 2020	2	71 th (Lk) qRT-PCR (+) 67 th (Pr) qRT-PCR (+) - ARDS berat dan membutuhkan ventilasi mekanis	- Hari ke 10 (Lk), titer antibodi 0,586 - Hari ke 6 (Pr), titer antibodi 0,532 - 500 mL interval 12 jam.	- Pasien berhasil disapih oleh ventilasi mekanis dan diekstubasi. - Dinyatakan negatif
Ye dkk (2020)	Case Report	11 Febuari – 28 Maret 2020	2	69 tahun (Lk) 75 tahun (Pr) Kriteria : - Pasien terkonfirmasi laboratorium - Kelainan CT-Scan dada - Gejala memburuk setelah perawatan - Hasil positif dari usap tenggorokan - Pasien sakit kritis	- Hari ke 33 - 600 mL (Lk) dan 400 mL (Pr)	- Kedua pasien mengalami perbaikan.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Salazar, dkk dari 25 pasien yang diberikan terapi plasma konvalesen, menyatakan bahwa pemeberian terapi

plasma konvalesen aman bagi pasien kritis yang terinfeksi COVID-19.⁴ Beberapa peneliti menyatakan bahwa belum ada efek samping merugikan secara signifikan dalam menggunakan plasma

konvalesen, namun penelitian lainnya melaporkan bahwa terdapat beberapa efek samping harus diperhatikan.^{2,30}

Secara umum risiko yang dapat terjadi setelah transfusi adalah *transfusion-related acute lung injury* (TRALI), *transfusion-associated circulatory overload* (TACO), dan reaksi alergi atau reaksi anafilaksis. Risiko lain yang jarang ditemui seperti penularan infeksi, demam, aloimunisasi sel darah aloimunisasi sel darah merah, dan reaksi transfusi hemolitik.³¹ Pada pasien Ebola plasma konvalesen menyebabkan TRALI namun risiko ini sangat jarang terjadi.² Pada pasien MERS-CoV dapat menyebabkan syok anafilaksis, dan TRALI.³² Pada pasien Influenza A (H1N1) dapat menyebabkan mengginggkil dan peningkatan suhu tubuh.²⁵

Beberapa hal penting dalam penggunaan plasma konvalesen yaitu 1) Pengumpulan dan penyimpanan spesimen darah dari donor dan penerima (sebelum dan sesudah perawatan), 2) Pengumpulan plasma konvalesen menggunakan apheresis untuk menghindari kehilangan sel darah merah dan mengoptimalkan volume plasma, 3) Menentukan kriteria kesesuaian plasma konvalesen dengan menilai kelayakan dari pasien COVID-19 yang dapat disembuhkan, sebelum pendonor sembuh telah dipastikan bahwa terkonfirmasi terinfeksi COVID-19 menggunakan uji diagnostik, jarak melakukan pendonoran setidaknya 14 hari setelah pulih, untuk menghindari faktor risiko TRALI, pasien yang mendapatkan transfusi sebaiknya adalah pasien yang belum memiliki anak atau belum melakukan aborsi, 4) Melakukan penyaringan dan pengujian pada pendonor, selanjutnya sampel darah atau serum disimpan dan dibekukan pada suhu -30 sampai -80 °C, 5) Mendokumentasikan setiap proses pengumpulan plasma konvalesen, 6) Menerapkan rekomendasi tambahan seperti mengikuti prosedur dan rekomendasi standar, memastikan kompatibilitas ABO antara pendonor dan penerima, transfusi plasma dari dua pendonor memberikan hasil yang lebih baik, pendonor dapat menerima dosis awal 200 mL diikuti dengan satu atau

dua dosis tambahan 200 mL sesuai dengan tingkat keparahan penyakit.³³

Ringkasan

Pada Desember 2019, *novel coronavirus* 2019 (2019-nCoV) ditemukan dan diidentifikasi di Wuhan, Provinsi Hubei, Cina sebagai kasus pneumonia. Kemudian WHO mendefinisikan kasus tersebut dengan COVID-19 pada tanggal 11 Maret 2020. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* atau SARS-CoV-2 merupakan keluarga β -*coronavirus*. Gambaran klinis yang ditimbulkan bervariasi, dimulai dari tanpa gejala hingga menyebabkan komplikasi seperti gagal nafas, syok septik dan kegagalan multi organ.

Sebagian besar pasien yang terinfeksi COVID-19 menunjukkan gejala umum seperti demam, batuk, kelelahan, gejala gastrointestinal dan memiliki kormobiditas seperti hipertensi dan diabetes melitus. Pada gambaran radiologis ditemukan adanya gambaran *ground glass opacity* atau *patchy bilateral*, sedangkan pada temuan laboratorium ditemukan adanya limfopenia dan eosinopenia

Wabah COVID-19 menciptakan rasa panik secara global, sampai saat ini tidak terdapat obat spesifik dan vaksin yang tersedia untuk menangani COVID-19. Prinsip terapi pasien COVID-19 di Indonesia yaitu suplementasi oksigen, terapi cairan, obat-obatan vasopressor, antibiotik empiris, terapi simptomatik, dan dapat diberikan kortikosteroid sistemik meskipun tidak rutin diberikan. Di Cina, menggunakan terapi plasma konvalesen sebagai upaya terakhir apabila strategi terapeutik saat ini tidak memuaskan. Terapi diutamakan pada pasien sakit kritis untuk meningkatkan kelangsungan hidup pasien.

Terapi plasma konvalesen telah terbukti dapat menurunkan risiko kematian secara signifikan, dapat menekan virus, membersihkan infeksi virus dan membersihkan sel yang terinfeksi. Beberapa penelitian melaporkan bahwa penggunaan plasma konvalesen dapat menormalkan suhu tubuh, meningkatkan Pao₂/Fio₂,

memperbaiki gejala klinis serta kondisi ARDS, menurunkan *viral load*, memperbaiki gambaran radiologis.

Pasien yang melakukan pendonoran harus memenuhi persyaratan kelayakan donor berdasarkan rekomendasi dari FDA, yaitu : i) dilakukan pemeriksaan swab nasofaring pada saat terinfeksi atau pemeriksaan serologi antibodi SARS-CoV-19 yang dinyatakan positif, saat pasien sudah sembuh, ii) gejala klinis tidak ditemukan setidaknya selama 14 hari sebelum melakukan donor, iii) Pemeriksaan anti-HLA negatif, iv) mengukur kecukupan titer antibodi SARS-CoV-19, FDA merekomendasikan antibodi penetralisir SARS-CoV-19 minimal 1:160, namun jika tidak tersedia maka 1:80 dapat diterima.

Beberapa peneliti menyatakan bahwa belum ada efek samping merugikan secara signifikan dalam menggunakan plasma konvalesen, namun penelitian lainnya melaporkan bahwa terdapat beberapa efek samping harus diperhatikan seperti TRALI, TACO, reaksi alergi, reaksi anafilaksis, menggigil dan demam.

Simpulan

Terapi plasma konvalesen pada pasien COVID-19 dapat meningkatkan kelangsungan hidup pasien dengan bukti yang menjanjikan tentang keamanan, memperbaiki gejala klinis dan menurunkan angka kematian.

Daftar Pustaka

- Jin Y-H, Cai L, Cheng Z-S, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res*. 2020;7(4):69-70. doi:10.4038/jmj.v31i2.72
- Duan K, Liu B, Li C, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(17):9490-9496. doi:10.1073/pnas.2004168117
- Susilo A, Rumende CM, Pitoyo CW, et al. Coronavirus Disease 2019 : Tinjauan Literatur Terkini Coronavirus Disease 2019 : Review of Current Literatures. *J Penyakit Dalam Indones*. 2020;7(1):45-67.
- Salazar E, Perez KK, Ashraf M, et al. Treatment of COVID-19 Patients with Convalescent Plasma. *Am J Pathol*. Published online 2020.
- World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 70. Published 2019. Accessed June 24, 2020. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?gclid=CjwKCAjw88v3BRBFEiwApwLevRLLA2KTsslhUnxlrWnjHDDNdyXMyOSfizDcXmMqmhfLVgfgJzRoCj1MQAvD_BwE
- Gugus Tugas Percepatan Penanganan Covid-19. Published online 2020. doi:covid19.go.id
- Fauci AS, Lane HC, Redfield RR. Covid-19 - Navigating the uncharted. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1268-1269. doi:10.1056/NEJMe2002387
- Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients with COVID-19 with Convalescent Plasma. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(16):1582-1589. doi:10.1001/jama.2020.4783
- Keith P, Day M, Perkins L, Moyer L, Hewitt K, Wells A. A novel treatment approach to the novel coronavirus : an argument for the use of therapeutic plasma exchange for fulminant. 2020;24(128):1-3.
- Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *J Chem Inf Model*. 2019;53(9):1689-1699. doi:10.1017/CBO9781107415324.004
- Hung IFN, To KKW, Lee CK, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):447-456. doi:10.1093/cid/ciq106
- Rojas M, Rodríguez Y, Monsalve DM, et al. Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action. *Autoimmun Rev*. 2020;19(7):102554. doi:10.1016/j.autrev.2020.102554
- Sullivan HC, Roback JD. Convalescent Plasma: Therapeutic Hope or Hopeless Strategy in the SARS-CoV-2 Pandemic.

- Chest. 2020;(January):1-4.
14. Food and Drug Administration. Recommendations for Investigational COVID-19 Convalescent Plasma. Published 2020. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/recommendations-investigational-covid-19-convalescent-plasma#Collection of COVID-19>
 15. Ren LL, Wang YM, Wu ZQ, et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(9):1015-1024. doi:10.1097/CM9.0000000000000722
 16. Zheng M, Song L. Novel antibody epitopes dominate the antigenicity of spike glycoprotein in SARS-CoV-2 compared to SARS-CoV. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(5):536-538. doi:10.1038/s41423-020-0385-z
 17. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-574. doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8
 18. Ye M, Fu D, Ren Y, et al. Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. *J Med Virol*. Published online 2020:0-1. doi:10.1002/jmv.25882
 19. Lian J, Jin X, Hao S, et al. Analysis of Epidemiological and Clinical Features in Older Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outside Wuhan. *Oxford Univ Press Infect Dis Soc Am*. Published online 2020:1-8. doi:10.1093/cid/ciaa242
 20. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223):514-523.
 21. Kakodkar P, Kaka N, Baig M. A Comprehensive Literature Review on the Clinical Presentation, and Management of the Pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Cureus*. 2020;12(4):1-18. doi:10.7759/cureus.7560
 22. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7
 23. Zhang B, Liu S, Tan T, et al. Treatment With Convalescent Plasma for Critically Ill Patients With SARS -CoV-2 Infection. 2020;(January).
 24. Burhan E, Isbaniah F, Susanto AD, et al. Pneumonia COVID-19 Diagnosis Dan Penatalaksanaan Di Indonesia.; 2020. doi:10.1331/JAPhA.2015.14093
 25. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: A systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis*. 2015;211(1):80-90. doi:10.1093/infdis/jiu396
 26. Ahn JY, Sohn Y, Lee SH, et al. Use of convalescent plasma therapy in two covid-19 patients with acute respiratory distress syndrome in Korea. *J Korean Med Sci*. 2020;35(14):2-9. doi:10.3346/JKMS.2020.35.E149
 27. Marano G, Vaglio S, Pupella S, et al. Convalescent plasma: New evidence for an old therapeutic tool? *Blood Transfus*. 2016;14(2):152-157. doi:10.2450/2015.0131-15
 28. Edwards T, Semple MG, De Weggheleire A, et al. Design and analysis considerations in the Ebola-Tx trial evaluating convalescent plasma in the treatment of Ebola virus disease in Guinea during the 2014-2015 outbreak. *Clin Trials*. 2016;13(1):13-21. doi:10.1177/1740774515621056
 29. Rajendran K, Narayanasamy K, Rangarajan J, Rathinam J, Natarajan M, Ramchandran A. Convalescent plasma transfusion for the treatment of COVID-19: Systematic review. *J Med Virol*. Published online 2020:1-9. doi:10.1002/jmv.25961

30. Sahu KK, Jindal V, Siddiqui AD, Cerny J, Gerber JM. Convalescent Plasma Therapy: A Passive Therapy for An Aggressive COVID-19. *J Med Virol*. Published online 2020. doi:10.1002/jmv.26047
31. Chary MA, Barbuto AF, Izadmehr S, Hayes BD, Burns MM. COVID-19: Therapeutics and Their Toxicities. *J Med Toxicol*. 2020;(April). doi:10.1007/s13181-020-00777-5
32. Chun S, Chung CR, Ha YE, et al. Possible Transfusion-Related Acute Lung Injury Following Convalescent Plasma Transfusion in a Patient With Middle East Respiratory Syndrome. Published online 2016:393-395.
33. Seghatchian J, Lanza F. Convalescent plasma, an apheresis research project targeting and motivating the fully recovered COVID 19 patients: A rousing message of clinical benefit to both donors and recipients alike. Elsevier. 2020;(January).