

**KORELASI KADAR *C-REACTIVE PROTEIN*
DENGAN *OUTCOME* PASIEN COVID-19
(Studi Observasional Analitik di Rumah Sakit
Islam Sultan Agung Semarang)**

Skripsi

untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Disusun Oleh:

Irfan Pratama Putra Arto

30101800083

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2022

SKRIPSI

KORELASI KADAR *C-REACTIVE PROTEIN* DENGAN
OUTCOME PASIEN COVID-19
(Studi Observational Analitik di Rumah Sakit
Islam Sultan Agung Semarang)

Yang dipersiapkan dan disusun oleh:

Irfan Pratama Putra Arto

30101800083

Telah dipertahankan didepan Dewaan Penguji
pada tanggal 29 Juli 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I

Dr. dr. Danis Pertiwi Mai, Med., Sp. PK.

Anggota Tim Penguji

Digitally signed
by Ardina Putri
Aulia
Date:
2022.01.26
11:33:06 +07'00'

Penibimbing II

dr. Rahayu, Sp.MK., MJIomed

dr. Erwin Budi Cahyono, SpPD.



Dr. dr. H. Setvo Trisnadi, SpKF.,SH

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Irfan Pratama Putra Arto

NIM : 30101800083

Dengan ini saya nyatakan bahwa Karya Tulis Ilmiah yang berjudul:

**“KORELASI KADAR C-REACTIVE PROTEIN DENGAN *OUTCOME*
PASIEN RAWAT INAP COVID-19 (Studi Observasional Analitik Di Rumah
Sakit Islam Sultan Agung Semarang)”**

adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar karya tulis orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan aturan yang berlaku.

Semarang, 18 Januari 2022
Yang menyatakan,



Irfan Pratama Putra Arto
30101800083

PRAKATA

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Alhamdulillahirrabbi'l'amin, segala puji bagi Allah Tuhan Yang Maha Kuasa atas limpahan rahmat, hidayah, dan nikmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Skripsi dengan judul **“KORELASI KADAR C- REACTIVE PROTEIN DENGAN OUTCOME PASIEN RAWAT INAP COVID-19 (Studi Observasional Analitik di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang)”** dengan penuh pertolongan-Nya.

Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan banyak terima kasih kepada:

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF.,SH., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. Dr. dr. Danis Pertiwi M.si. Med., Sp. PK dan dr. Rahayu Sp.MK. selaku dosen pembimbing I dan II yang telah dengan sabar meluangkan waktu, pikiran, dan tenaga untuk mengarahkan dan membimbing penulis hingga terselesaikannya skripsi ini.
3. dr. Andina Putri Aulia, M.Si dan dr. Erwin Budi Cahyono, Sp.PD, selaku dosen penguji yang telah dengan sabar meluangkan waktu dan pikiran untuk mengarahkan dan membimbing penulis hingga terselesaikannya skripsi ini.
4. Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang bagian Rekam Medis, selaku tempat pengambilan sample penelitian Korelasi kadar CRP dengan

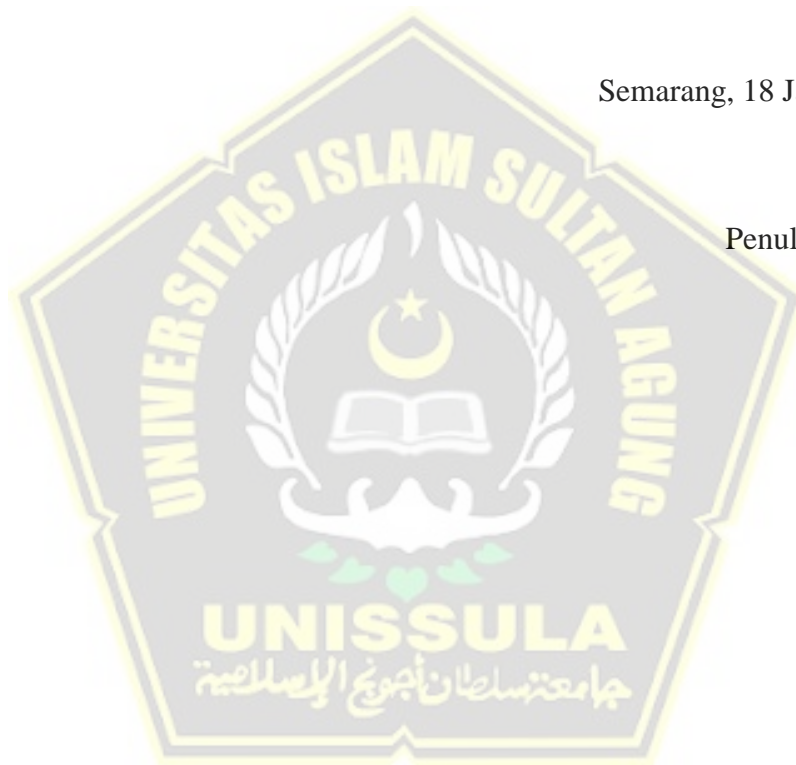
Outcome pasien rawat inap COVID-19.

5. Ayah dr. H. Budi Arto dan Mama HJ. Batiniyah Noor Hidayah yang telah mencurahkan segalanya, memberikan doa, limpahan kasih sayang, fasilitas, dan dukungan yang tiada henti.

Sebagai akhir kata dari penulis, penulis hanya bisa berharap semoga Skripsi ini dapat bermanfaat. Wassalamu'alaikum Wr. Wb

Semarang, 18 Januari 2022

Penulis



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR SINGKATAN	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR LAMPIRAN.....	xi
INTISARI.....	xii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1. Tujuan Umum	4
1.3.2. Tujuan Khusus	4
1.4. Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1. Manfaat Teoritis	4
1.4.2. Manfaat Praktis	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1. COVID-19	7
2.1.1. Gambaran Umum	7
2.1.2. Patogenesis.....	7
2.1.3. Faktor Komorbid COVID-19.....	10
2.2. <i>C-Reactive Protein</i> (CRP)	13
2.2.1. Definisi CRP	13
2.2.2. Peran Pemeriksaan Kadar CRP pada Infeksi SARS Co V-2	14
2.2.3. Faktor yang Mempengaruhi Kadar CRP	15
2.3. Korelasi Kadar CRP dengan <i>Outcome</i> Pasien COVID-19.....	15

2.4.	Kerangka Teori.....	17
2.5.	Kerangka Konsep	18
2.6.	Hipotesis	18
BAB III METODE PENELITIAN.....		19
3.1.	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian	19
3.2.	Variabel dan Definisi Operasional	19
3.2.1.	Variabel Penelitian	19
3.2.2.	Definisi Operasional.....	19
3.3.	Populasi dan Sampel.....	20
3.3.1.	Populasi	20
3.3.2.	Sampel.....	20
3.3.3.	Besar Sampel.....	21
3.4.	Instrumen dan Bahan Penelitian.....	22
3.5.	Cara Penelitian.....	22
3.5.1.	Perencanaan.....	22
3.6.	Alur Penelitian.....	23
3.7.	Tempat Waktu dan Tanggal	24
3.7.1.	Tempat Penelitian.....	24
3.7.2.	Waktu Penelitian	24
3.8.	Analisa Data	24
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN		26
4.1.	Hasil Penelitian.....	26
4.1.1.	Karakteristik Subjek Penelitian.....	26
4.1.2.	Gambaran Kadar CRP	28
4.1.3.	Korelasi kadar <i>C-Reactive Protein</i> dengan <i>Outcome</i>	28
4.2.	Pembahasan	29
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....		33
5.1.	Kesimpulan.....	33
5.2.	Saran	33
DAFTAR PUSTAKA		34
LAMPIRAN		37

DAFTAR SINGKATAN

ACE2	: <i>Angiotensin Converting Enzym 2</i>
ARSD	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
CCL2	: <i>C-C Motif Ligand 2</i>
CCL5	: <i>C-C Motif Ligand 5</i>
COVID-19	: <i>Corona Virus Dissease-19</i>
CRP	: <i>C- Reactive Protein</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
IL-1 β	: <i>Interleukin 1 Beta</i>
IL-6	: <i>Interleukin 6</i>
IL-8	: <i>Interleukin 8</i>
Kemenkes	: <i>Kementrian Kesehatan</i>
MCP-1	: <i>Monocyte Chemotactic Protein 1</i>
NOD-Like Receptors	: <i>Nucleotide Binding and Oligomerization Domain Like Receptors</i>
PAI -1	: <i>Plasminogen Activator Inhibitor-1</i>
PPOK	: <i>Penyakit Paru Obstruktif Kronis</i>
RIG-I-Like receptors	: <i>Retinoic Acid Inducible Gene-I-Like Receptors</i>
SARS CoV-2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2</i>
Sel NK	: <i>Sel Natural Killer</i>
TNF α	: <i>Tumor Necrosis Factor-Alpha</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Kerangka Teori.....	17
Gambar 2.2. Kerangka Konsep	18
Gambar 3.1. Alur Penelitian.....	23



DAFTAR TABEL

Tabel 4.1. Karakteristik Subjek Penelitian.....	27
Tabel 4.2. Gambaran Kadar CRP.....	28



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	<i>Descriptive Statics</i> Hasil Analisis data pasien COVID-19.....	37
Lampiran 2.	Korelasi Kadar <i>C-Reactive Protein</i> dengan <i>Outcome</i> Pasien COVID-19	39
Lampiran 3.	Surat EC (<i>Ethical Clearance</i>).....	40
Lampiran 4.	Surat Keterangan Selesai Penelitian	41
Lampiran 5.	Hasil Turnitin.....	42
Lampiran 6.	Surat Undangan Ujian Skripsi	43



INTISARI

Corona Virus Disease 19 (COVID-19) merupakan suatu penyakit infeksi yang disebabkan oleh SARS-CoV-2. Penggunaan parameter CRP pada skrining COVID-19 bertujuan untuk melihat derajat inflamasi yang terjadi pada pasien COVID-19. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi kadar CRP dengan *Outcome* pasien COVID-19 yang dirawat inap di RSI Sultan Agung Semarang.

Penelitian ini termasuk penelitian analitik observasional dengan rancangan penelitian *Cohort Retrospektif*. Besar sampel penelitian sebanyak 100 sampel pasien berusia <60 tahun terdiagnosis COVID-19 di RSI Sultan Agung periode 2020/2021 berdasarkan usia, jenis kelamin, *Outcome* (sembuh/meninggal), dan komorbid. Teknik sampling penelitian ini adalah teknik *non – probability sampling* dengan metode *purposive sampling* serta memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Data dianalisis dengan Uji *Spearman Rank Correlation Coefficient*.

Hasil penelitian ini menunjukkan rerata kadar CRP sebesar 40,8 mg/L. Jumlah pasien dengan kondisi sembuh yaitu sebesar 69 pasien dan meninggal yaitu sebesar 31 pasien. Mayoritas pasien COVID-19 berusia lanjut usia akhir yaitu antara usia 56 – 65 tahun dan hanya sebanyak 3% pasien berusia masa remaja akhir (17 – 25 tahun). Jumlah pasien COVID-19 berjenis kelamin laki-laki lebih banyak daripada perempuan. Komorbid terbanyak yang dialami pasien adalah hipertensi sebesar 36%, disusul oleh diabetes mellitus sebanyak 14%. Hasil uji *Spearman Rank Correlation Coefficient* pada nilai signifikansi atau Sig. (1-tailed) sebesar 0,000.

Kesimpulan penelitian ini yaitu terdapat korelasi kadar *C-Reactive Protein* dengan *Outcome* pasien COVID-19

Kata kunci : COVID-19, CRP, *Outcome*.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Corona Virus Disease 19 (COVID-19) merupakan suatu penyakit infeksi yang disebabkan oleh SARS-CoV-2. Deteksi dini pada pasien COVID-19 dapat membantu menegakkan diagnosis dan memperkirakan berat ringannya penyakit sehingga dapat dilakukan penatalaksanaan dengan baik dan angka *Outcome* dapat ditekan (Tjahyadi *et al.*, 2020). *C- Reactive Protein* (CRP) merupakan protein fase akut yang disintesis oleh hati (Agnes R Indrati, 2015). Kadar CRP merupakan salah satu parameter yang digunakan dalam skrining pasien di masa pandemi COVID-19. Infeksi COVID-19 menyebabkan reaksi imun yang berlebihan. Tinggi rendahnya kadar CRP berkorelasi dengan berat ringannya inflamasi. Penelitian mengenai korelasi kadar CRP dengan *Outcome* pasien COVID-19 menunjukkan bahwa semakin banyak inflamasi yang terjadi dalam tubuh pasien maka, semakin tinggi juga kadar CRP (Gennaro *et al.*, 2020).

Data WHO tanggal 13 Juni 2021, menunjukkan kasus COVID-19 yang terkonfirmasi positif di seluruh dunia sebanyak 118.119.333, dengan jumlah angka kematian mencapai 2.621.944. Negara Indonesia saat ini peringkat 18 dunia dan peringkat 1 Asia Tenggara dengan total kasus COVID-19 mencapai 1.911.358 orang terkonfirmasi positif dengan jumlah pasien meninggal sebanyak 52.879 (WHO, 2021). Provinsi Jawa Tengah menduduki peringkat ke 3 Nasional dengan 215.684 pasien terkonfirmasi

positif COVID-19 dan jumlah pasien meninggal 13.969. Hasil pemeriksaan di kota Semarang menunjukkan pasien yang terkonfirmasi positif COVID-19 tercatat sebanyak 42.564 dengan jumlah kasus kematian sebanyak 3.208 (WHO, 2021). Adanya pandemi ini mengakibatkan banyak sekali dampak di berbagai bidang. Hampir semua negara mengalami kerugian yang besar. Penelitian ini diharapkan dapat membantu dalam deteksi dini untuk membantu diagnosis pasien COVID-19.

Masa inkubasi COVID-19 berlangsung selama \pm 2 minggu ditandai dengan jumlah leukosit dan limfosit yang menurun, dan pasien mulai merasakan gejala. Jumlah leukosit dan limfosit menyebabkan adanya sitokin proinflamasi dan kemokin (IL-6, TNF α , IL-8, MCP-1, IL-1 β , CCL2, CCL5, dan interferon) melalui aktivasi makrofag dan limfosit. Adanya lepasan sitokin ini mengakibatkan teraktivasi sel imun adaptif seperti sel T, neutrofil, dan sel NK, bersamaan dengan produksi sitokin proinflamasi yang meningkat. Peningkatan sitokin proinflamasi menyebabkan inflamasi oleh jaringan paru yang menyebabkan kematian dalam waktu singkat karena kerusakan epitel dan endotel paru-paru (Gennaro *et al.*, 2020; Lingeswaran *et al.*, 2020). Pemantauan dini terhadap COVID-19 merupakan salah satu upaya penatalaksanaan pasien yang baik (L.Wang *et al.*, 2020). Perjalanan penyakit SARS-CoV-2 akan masuk melalui membrane mukosa terutama pada nasofaring, melalui traktus respiratorius yang akan menyerang organ target yang mengeluarkan *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2), seperti paru-paru, jantung, sistem ginjal dan system pencernaan (Gennaro *et*

al., 2020). CRP merupakan biomarker penting yang berfungsi sebagai penanda awal infeksi dan inflamasi (Ali, 2020). Penggunaan parameter CRP pada skrining COVID-19 bertujuan untuk melihat derajat inflamasi yang terjadi. Kadar CRP pada COVID-19 disebabkan karena produksi sitokin berlebih (Gennaro *et al.*, 2020). kadar CRP puncaknya terjadi dalam kurun waktu 48 jam sejak onset penyakit dan konsentrasinya menurun ketika tahap inflamasi berakhir dan pasien dinyatakan sembuh (Ali, 2020). Penelitian tentang kadar CRP menunjukkan hasil bahwa terdapat korelasi dengan status *Outcome* pasien COVID-19 (Katmawanti, 2020).

Dari latar belakang di atas penulis ingin meneliti korelasi kadar CRP dengan *Outcome* pasien COVID-19 di RSI Sultan Agung Semarang. RSI Sultan Agung Semarang merupakan rumah sakit rujukan lini ke 2 dan menerima rujukan pasien COVID-19 dari daerah sekitar Jawa Tengah dan sekitarnya. RSI Sultan Agung Semarang memiliki fasilitas untuk perawatan pasien COVID-19 sudah sangat memadai.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dapat dirumuskan masalah penelitian yaitu, adakah korelasi kadar CRP dengan *Outcome* pasien COVID-19 yang dirawat inap di RSI Sultan Agung Semarang?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui korelasi kadar CRP dengan *Outcome* pasien COVID-19 yang dirawat inap di RSI Sultan Agung Semarang.

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Mengetahui gambaran karakteristik usia, dan komorbid pasien COVID-19 yang dirawat inap di RSI Sultan Agung Semarang.

1.3.2.2. Mengetahui rerata kadar CRP pada pasien COVID-19 yang dirawat inap di RSI Sultan Agung Semarang.

1.3.2.3. Mengetahui *Outcome* pasien COVID-19 yang dirawat inap di RSI Sultan Agung Semarang.

1.3.2.4. Menganalisis korelasi antara kadar CRP dengan *Outcome* pasien COVID-19 yang dirawat inap di RSI Sultan Agung Semarang.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

1.4.1.1. Secara teoritis hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat yaitu: Memberikan sumbangan pemikiran bagi tenaga medis untuk menghadapi pasien COVID-19 berdasarkan usia, komorbid, kadar CRP, dan resiko *Outcome* yang berkaitan dengan kadar CRP.

1.4.1.2. Memberikan sumbangan ilmiah dalam ilmu medis mengenai usia yang rentan terkena COVID-19, macam-macam komorbid yang beresiko terkena COVID-19, kadar CRP pada pasien COVID-19, tingkat resiko *Outcome* pada pasien COVID 19, serta korelasi antara kadar C-Reactive Protein dengan *Outcome* pasien COVID-19.

1.4.1.3. Sebagai pijakan dan referensi pada penelitian-penelitian selanjutnya yang berhubungan dengan usia yang rentan terkena COVID-19, macam-macam komorbid yang beresiko terkena COVID-19, kadar CRP pada pasien COVID-19, tingkat resiko *Outcome* pada pasien COVID 19, serta korelasi antara kadar C- Reactive Protein dengan *Outcome* pasien COVID-19.

1.4.2. Manfaat Praktis

Secara praktis penelitian ini dapat bermanfaat sebagai berikut :

1.4.2.1. Bagi Penulis

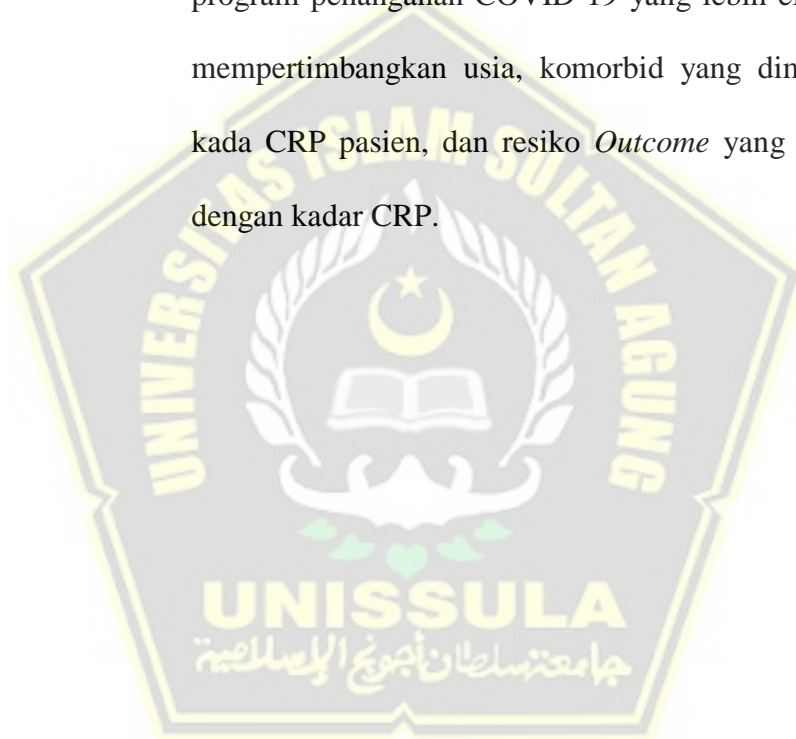
Dapat menambah wawasan penulis tentang usia yang rentan terkena COVID-19, macam-macam komorbid yang beresiko terkena COVID-19, kadar CRP pada pasien COVID- 19, tingkat resiko *Outcome* pada pasien COVID 19, serta korelasi antara kadar C-Reactive Protein dengan *Outcome* pasien COVID-19.

1.4.2.2. Bagi Tenaga Medis

Dapat menambah pengetahuan dan sumbangan pemikiran dalam menangani pasien COVID-19 berdasarkan usia, komorbid, kadar CRP, dan resiko *Outcome* yang berkaitan dengan kadar CRP.

1.4.2.3. Bagi Rumah Sakit

Sebagai bahan pertimbangan dalam menyusun program penanganan COVID-19 yang lebih efisien dengan mempertimbangkan usia, komorbid yang dimiliki pasien, kadar CRP pasien, dan resiko *Outcome* yang berhubungan dengan kadar CRP.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. COVID-19

2.1.1. Gambaran Umum

Corona Virus Disease-19 (COVID-19) adalah penyakit pernapasan yang sangat menular disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2* (SARS-CoV-2) (Kemendagri, 2020). Penyakit ini pertama kali ditemukan di Wuhan China pada Desember 2019 dan menyebar ke seluruh dunia. COVID-19 adalah penyakit pernapasan yang dapat berpotensi parah yang ditandai adanya demam, batuk, dan sesak napas. Penyakit ini juga dapat merusak organ utama, seperti jantung atau ginjal (WHO, 2020).

2.1.2. Patogenesis

SARS CoV-2 memasuki paru-paru melalui saluran pernafasan. Virus akan menyerang organ target yang memiliki reseptor *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2), seperti paru-paru, jantung, ginjal, dan saluran pencernaan (Gennaro *et al.*, 2020).

SARS-CoV-2 memiliki protein yang disebut protein S terlibat dalam proses adsorpsi virus ke dalam organ target. Kemampuan virus untuk berikatan dengan ACE 2 *receptor* membran ekstraselular yang dihasilkan pada sel epitel, protein S ke protease selular, yaitu *Transmembran Protease Serin2* (TMPRSS2) (Handayani *et*

al.,2020; Kumar *et al.*, 2020; Lingeswaran *et al.*, 2020). Protein S pada SARS CoV-2 memiliki struktur tiga dimensi yang hampir sama pada *receptor-binding*. Protein S pada COVID-19 memiliki keterkaitan ikatan yang kuat dengan organ target manusia (Zhang *et al.*, 2020).

Tingkat keparahan gejala COVID-19 berbeda pada tiap orang karena adanya pencetus lain seperti faktor risiko dan penyakit komorbid. Virus akan menyebar melalui sistem peredaran darah, menyerang organ target yang mengekspresikan ACE2 serta timbul gejala ringan. Dalam 4-7 hari sejak gejala awal, keadaan pasien semakin memburuk ditandai sesak, lesi pada paru, dan turunnya jumlah limfosit. Infeksi parah SARS-CoV-2 dapat menyebabkan disfungsi sistem hemostatik yang mengarah ke keadaan hiperkoagulasi, menyebabkan adanya *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) suatu kondisi yang umumnya juga ditemukan pada sepsis, dan komplikasi lain. Tingkat keparahan klinis berkorelasi dengan usia (>70 tahun), diabetes mellitus, penyakit paru obstruktif kronis (PPOK), hipertensi, dan obesitas (Gennaro *et al.*, 2020; Susilo *et al.*, 2020).

Sistem imun tubuh manusia mempunyai kemampuan mendeteksi RNA virus melalui *RIG-IIike receptors*, *NOD-like receptors*, dan *Toll-like receptors*. Hal tersebut dapat memicu munculnya produksi *interferon* (IFN), serta memicu munculnya

efektor anti viral seperti sel CD8+, sel *Natural Killer* (NK), dan makrofag. Infeksi ditandai dengan replikasi virus yang cepat serta terhambatnya produksi Interferon (IFN), terutama oleh sel dendritik, makrofag, dan sel epitel respirasi disusul oleh kadar sitokin proinflamasi seiring dengan progres penyakit (Allegra *et al.*, 2020; Lingeswaran *et al.*, 2020).

Peningkatan sitokin proinflamasi di dalam serum seperti IL-1 β , IL-6, IL-12, IFN, IP10 dan MCP-1 pada pasien SARS dengan inflamasi paru dan rusaknya paru-paru yang luas memicu pengaktifan sel T-helper-1 (Th1). Sehingga, menyebabkan meningkatnya produksi sel T-helper 2 (Th2) yang menghasilkan sitokin IL-4 dan IL-10 yang dapat menurunkan inflamasi SARS-CoV-2 memiliki efek sitopatik dan menurunkan sistem imun yang menjadi penentu tingkat keparahan infeksi dan kerusakan jaringan yang diakibatkan oleh respon imun yang berlebihan (L.Guo *et al.*, 2020; Qin *et al.*, 2020). Respon imun yang berlebihan dan tidak teregulasi dengan baik dapat menimbulkan masalah pada tubuh yaitu munculnya badai sitokin dimana pada kasus COVID-19 terjadi kenaikan berbagai sitokin terutama IL-6. Badai sitokin yang terjadi dapat menandakan adanya progresivitas dari ARDS dan kegagalan multiorgan ekstrapulmo seperti kerusakan ginjal, hati dan jantung (Guo *et al.*, 2020).

2.1.3. Faktor Komorbid COVID-19

Menurut Setiati *et al.*, (2020) terdapat beberapa pembagian faktor risiko yang dapat memperburuk keadaan pasien COVID-19 :

2.1.3.1. Usia > 60 Tahun

Tingkat fatalitas kasus secara keseluruhan adalah 2,3%. Kasus fatal terutama pada pasien usia lanjut, khususnya mereka yang berusia ≥ 80 tahun (sekitar 15%), dan 70 hingga 79 tahun (8,0%). Sekitar setengah (49,0%) dari pasien kritis mempunyai komorbiditas yang sudah ada sebelumnya seperti penyakit kardiovaskular, diabetes mellitus, penyakit pernapasan kronis, dan penyakit onkologi. Sementara 1% pasien berusia 9 tahun atau lebih muda, tidak ada kasus fatal yang terjadi pada kelompok ini. Semua peneliti dan tokoh otoritas wilayah sepakat bahwa lansia masuk kedalam kelompok berisiko tinggi terinfeksi SARS CoV-2 akibat sistem kekebalan tubuh yang melemah seiring dengan penambahan usia.

2.1.3.2. Hipertensi

Hipertensi adalah kondisi dimana seseorang mengalami tekanan darah di atas normal. Tekanan darah sistolik lebih dari 140 mmHg dan tekanan darah diastolik lebih dari 90 mmHg (WHO, 2014). Hipertensi adalah salah

satu komorbid yang sering ditemukan pada pasien COVID-19 dengan jumlah rata-rata 15% pasien memiliki riwayat hipertensi. Hipertensi akan memperburuk keadaan tubuh pasien yang terinfeksi SARS CoV-2. Virus ini akan mengikat *Angiotensin converting enzyme 2* (ACE2) yang ada di paru-paru kemudian masuk ke dalam sel. Penggunaan obat anti hipertensi *Angiotensin Converting Enzim Inhibitor* (ACEI) dan *Angiotensin reseptor blockers* (ARBs) dalam meminimalisasi hipertensi, masih belum jelas apakah dapat bermanfaat atau justru memperburuk keadaan pada pasien COVID-19 (Kreutz *et al.*, 2020).

2.1.3.3. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus adalah penyakit metabolik yang ditandai adanya kadar glukosa darah akibat gangguan produksi dan sekresi insulin (Smeltzer *et al.*, 2013; Kowalak, 2011). Virus COVID-19 akan mempercepat kerusakan organ target pada pasien DM. Infeksi yang disebabkan oleh SARS CoV-2 dapat merusak organ pankreas sehingga fungsi dari organ tersebut turun dan tidak dapat mensekresi hormon-hormon untuk proses metabolisme tubuh termasuk insulin. Dalam studi SARS, ditemukan bahwa virus dapat masuk ke pulau Langerhans melalui ACE2, merusak sel β pankreas dan menyebabkan

diabetes mellitus akut. ACE2 diekspresikan di berbagai jaringan dan organ tubuh manusia. *Outcome* terjadi melalui ketidakseimbangan sistem Renin Angiotensin (RAS) dan tingkat faktor inflamasi (Saraswati, 2009).

2.1.3.4. Penyakit Jantung Koroner

Penyakit Jantung Koroner (PJK) merupakan kelainan organ jantung yang disebabkan adanya penyempitan atau obstruksi pembuluh arteri yang mengalirkan darah ke otot jantung. Jantung mendapatkan suplai darah dari arteri coronaria utama yang bercabang menjadi arteri yang lebih kecil (Iman, 2011). Infeksi SARS CoV-2 menyebabkan aktivasi sitokin pro inflamasi seperti IL-1 α , IL-1 β , dan TNF- α yang mengakibatkan badai sitokin. Mekanisme prokoagulan ditandai adanya sitokin IL-6 yang berlebih sehingga sel hepatosit meningkatkan produksi fibrinogen, PAI-1, dan CRP yang memicu terjadinya thrombosis di berbagai pembuluh mikrovaskuler, vena maupun arteri dalam tubuh, yang kesemuanya fatal bagi pasien COVID-19 (Luscher T, 2020).

2.1.3.5. Obesitas

Obesitas adalah penumpukan lemak yang berlebihan atau abnormal yang dapat mengganggu kesehatan (WHO,2017). Penyebab utama terjadinya obesitas yaitu

ketidakseimbangan antara asupan energi dengan pengeluaran energi (Betty, 2004). Obesitas adalah kondisi yang ditandai gangguan keseimbangan energi tubuh yaitu terjadi keseimbangan energi positif yang akhirnya disimpan dalam bentuk lemak di jaringan tubuh (Nelm *et al.*, 2011).

Penelitian menunjukkan bahwa salah satu faktor yang menyebabkan kadar CRP semakin tinggi adalah seseorang yang menderita obesitas. Hal ini disebabkan karena jumlah jaringan adiposa terutama pada bagian abdominal melakukan sekresi sitokin yang lebih banyak dibandingkan bagian subkutan. Selain letak distribusi penyimpanan lemak, faktor asupan tinggi lemak jenuh juga berpengaruh terhadap kadar CRP, baik secara langsung atau melalui penyimpanan lemak tubuh (Prendergast, 2014).

2.2. *C-Reactive Protein* (CRP)

2.2.1. Definisi CRP

C-Reactive Protein (CRP) adalah suatu biomarker petanda inflamasi yang sensitif dengan kadar stabil di dalam serum. CRP diproduksi dan distimulasi oleh pelepasan mediator proinflamasi termasuk interleukin-1, interleukin -6, dan *Tumor Necrosis Factor-Alpha* (TNF- α). CRP sering dikaitkan dengan proses peradangan akut meskipun juga dapat ditemukan pada peradangan kronis. CRP dapat bereaksi dengan C-polisakarida *streptococcus pneumonia*.

Oleh karena itu, CRP dapat digunakan sebagai penanda awal terjadinya peradangan dan kerusakan jaringan. Respon fase akut antara lain respon fisiologis non spesifik dan respon biokimiawi terhadap jaringan yang rusak, terinfeksi, adanya inflamasi, dan pada kasus keganasan (Sarwono, 2014).

2.2.2. Peran Pemeriksaan Kadar CRP pada Infeksi SARS Co V-2

Proses inflamasi pada umumnya diawali oleh sel makrofag dan sel monosit. Sel makrofag dan monosit akan melepaskan sitokin yang mampu mengendalikan migrasi leukosit ke dalam jaringan sehingga dapat merangsang adanya proses inflamasi. Inflamasi ini akan mempengaruhi aktivitas hepar dengan cara sitokin proinflamasi IL-6, IL-1 dan TNF- α akan merangsang sel hepatosit untuk meningkatkan produksi protein fase akut seperti CRP dan serum protein amiloid A. Protein tersebut akan merangsang proses inflamasi sehingga terjadi kadar hingga 1000 kali dari kadar normal. Pada infeksi virus dan bakteri terjadi kadar CRP dalam plasma (Ali, 2012).

Adanya peningkatan sitokin proinflamasi tersebut memungkinkan pengaktifan sel T-helper-1 (Th1). Sedangkan pada infeksi yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 menyebabkan terjadinya peningkatan sekresi sel T-helper-2 (Th2) yang menghasilkan sitokin IL-4 dan IL-10 yang dapat menekan inflamasi (Huang *et al.*, 2020). Produksi sitokin proinflamasi IL-1, TNF- α dan terutama IL-6 dari

berbagai sel tersebut menstimulasi sintesis CRP oleh Hepar (Susantiningsih, 2015).

2.2.3. Faktor yang Mempengaruhi Kadar CRP

Kebiasaan merokok juga dapat meningkatkan kadar CRP akibat stress oksidatif yang dihasilkan. Stress oksidatif kemudian mengganggu regulasi adipositokin menyebabkan kadar CRP. Pengaruh stress oksidatif ini dapat bertahan hingga waktu cukup lama. Penyakit infeksi atau penyakit lain yang menyebabkan proses inflamasi seperti infeksi bakteri, pneumonia, demam rematik akut, *chron's disease*, *ulcerative coelitis*, osteoarthritis, dan penyakit neoplastic juga dapat meningkatkan kadar CRP. Faktor lain yang berpengaruh yaitu durasi tidur. Durasi tidur < 6 jam setiap harinya dapat mengganggu sirkulasi leukosit dan meningkatkan kadar CRP (Ridker *et al.*, 2010 ; Larson *et al.*, 2008)

2.3. Korelasi Kadar CRP dengan *Outcome* Pasien COVID-19

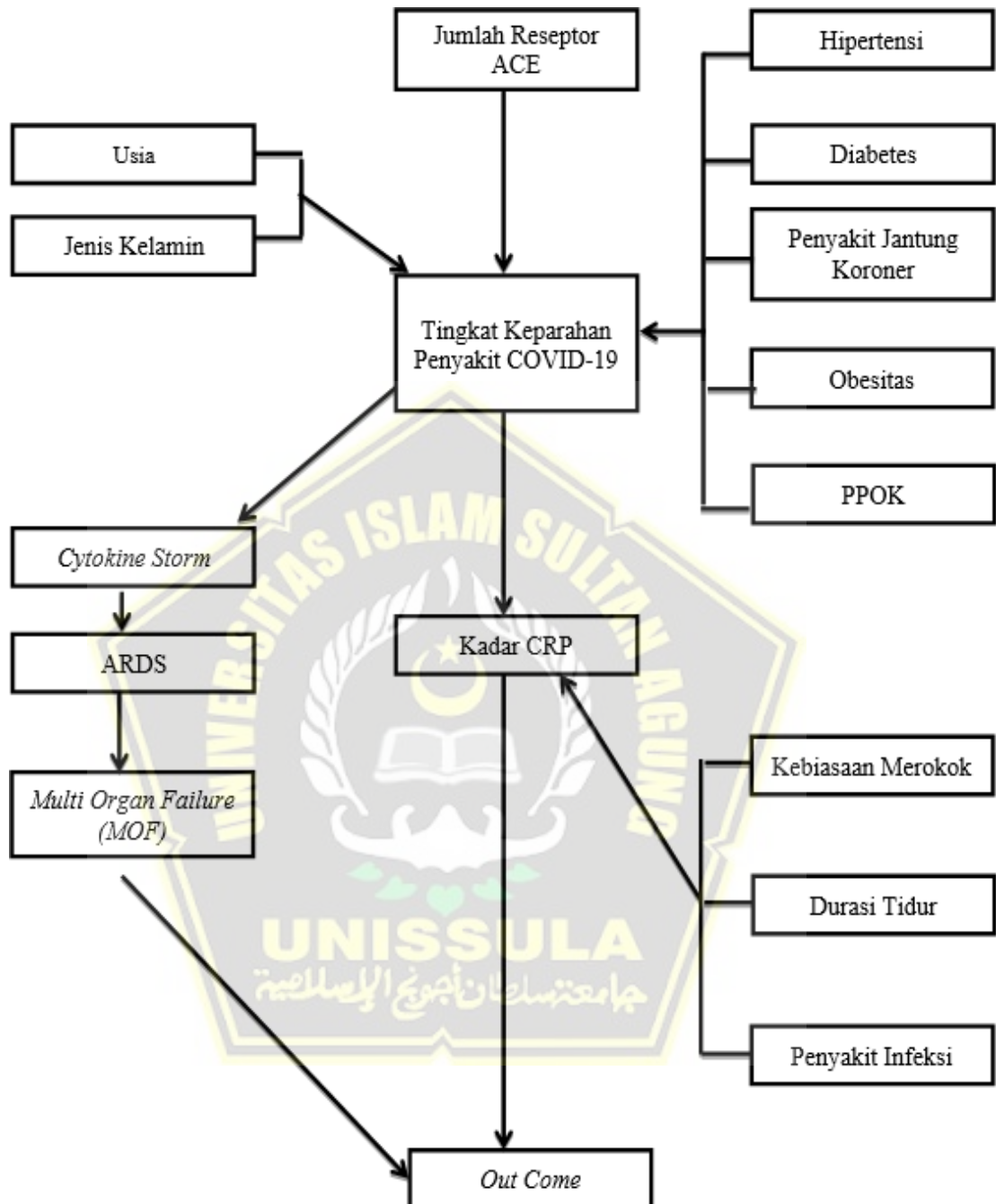
SARS-COV-2 virus RNA yang tersusun dari empat struktur protein dan sebagai agen penyebab terjadinya COVID- 19. Virus ini menyerang sistem pernafasan melalui droplet. Infeksi SARS CoV-2 menyebabkan aktivasi sitokin pro inflamasi seperti IL-1 α , IL-1 β , dan TNF- α yang mengakibatkan badai sitokin. *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) merupakan komplikasi paling sering dari reaksi hiperinflamasi COVID-19 yang dapat memicu *Multi Organ Failure* (MOF). Berbagai pemeriksaan

digunakan untuk penegakan diagnostik dan menilai perkembangan penyakit, salah satunya adalah pemeriksaan laboratorium.

Pemeriksaan laboratorium ditegakkan untuk membantu mengenali infeksi virus. Evaluasi dari pemeriksaan laboratorium ditemukan adanya C-reactive protein (CRP), disertai adanya anemia, leukopenia seperti pada infeksi virus lainnya (Kemenkes, 2020; Huang *et al.*, 2019; WHO, 2020).

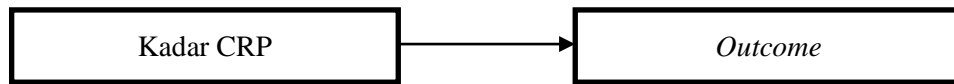
Seiring bertambah usia, maka akan diikuti dengan menurunnya imunitas dan fungsi organ. Adanya penyakit penyerta seperti diabetes mellitus, penyakit jantung, Obesitas dan hipertensi juga sangat berisiko memperparah kondisi pasien, baik usia muda maupun usia lanjut, sehingga dapat mengarah ke kondisi berat yang semakin memperparah fungsi organ (Guo *et al.*, 2020). CRP berperan sebagai respon imun untuk melawan infeksi. Kadar CRP yang meningkat menunjukkan adanya proses inflamasi selama terinfeksi COVID-19. Sehingga apabila terjadi kadar CRP, tenaga Kesehatan dapat memonitoring fungsi organ dan respon inflamasi melalui pemeriksaan laboratorium untuk menekan angka *Outcome* (Huang *et al.*, 2020).

2.4. Kerangka Teori



Gambar 2.1. Kerangka Teori

2.5. Kerangka Konsep



Gambar 2.2. Kerangka Konsep

2.6. Hipotesis

Terdapat korelasi antara kadar CRP dengan *Outcome* pasien rawat inap COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan pendekatan Cohort Retrospektif.

3.2. Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel Penelitian

3.2.1.1. Variabel Bebas

Kadar CRP.

3.2.1.2. Variabel Terikat

Outcome

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. Kadar CRP

Banyaknya CRP dalam darah pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang yang dinyatakan lebih dari 10 mg/L yang diketahui dari catatan rekam medis pasien.

Skala data: Rasio

3.2.2.2. *Outcome*

Kondisi pasien COVID-19 yang dinyatakan saat keluar dari Rumah Sakit yang didapatkan dari catatan rekam medis, yang dikategorikan sebagai sembuh dan meninggal.

Skala data: Nominal.

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi

3.3.1.1. Populasi Target

Pasien terkonfirmasi positif COVID-19 yang dirawat di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

3.3.1.2. Populasi Terjangkau

Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah Pasien terkonfirmasi positif COVID-19 yang dirawat di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang periode Agustus 2020 – Maret 2021.

3.3.2. Sampel

Bagian dari populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

3.3.2.1. Kriteria Inklusi

1. Pasien COVID-19 berusia ≤ 60 tahun yang didapatkan dari rekam medis pasien.
2. Pasien COVID-19 yang dirawat inap dengan derajat sedang sampai kritis
3. Pasien COVID-19 dirawat inap dengan catatan medis tercantum kadar CRP

3.3.2.2. Kriteria Eksklusi

1. Data rekam medis di rumah sakit tidak lengkap.
2. Pasien pasca-operasi
3. Wanita hamil

3.3.3. Besar Sampel

Rumus besar sampel dihitung memakai rumus korelasi analitik korelatif nominal-nominal dari Dahlan (2013)

$$n = \left(\frac{Z\alpha + Z\beta}{0,5 \ln \frac{1+r}{1-r}} \right)^2 + 3$$

$$n = \left(\frac{1,960 + 1,280}{0,5 \ln \frac{1+0,45}{1-0,45}} \right)^2 + 3$$

$$n = 48$$

Keterangan:

n = Jumlah total sampel yang dibutuhkan

$Z\alpha$ = Deviat baku dari alpha (1,960)

α = Kesalahan tipe I (0,05 = 5%)

$Z\beta$ = Deviat baku dari beta (1,280)

β = Kesalahan tipe II (0,1 = 10%)

\ln = Eksponensial atau log dari bilangan natural

r = Koefisien korelasi minimal yang dianggap bermakna (0,45)

Dari hasil perhitungan rumus tersebut maka jumlah sampel minimal dapat diperoleh sebesar 48 Pasien. Jumlah sampel yang diambil sebanyak 100 Pasien.

3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

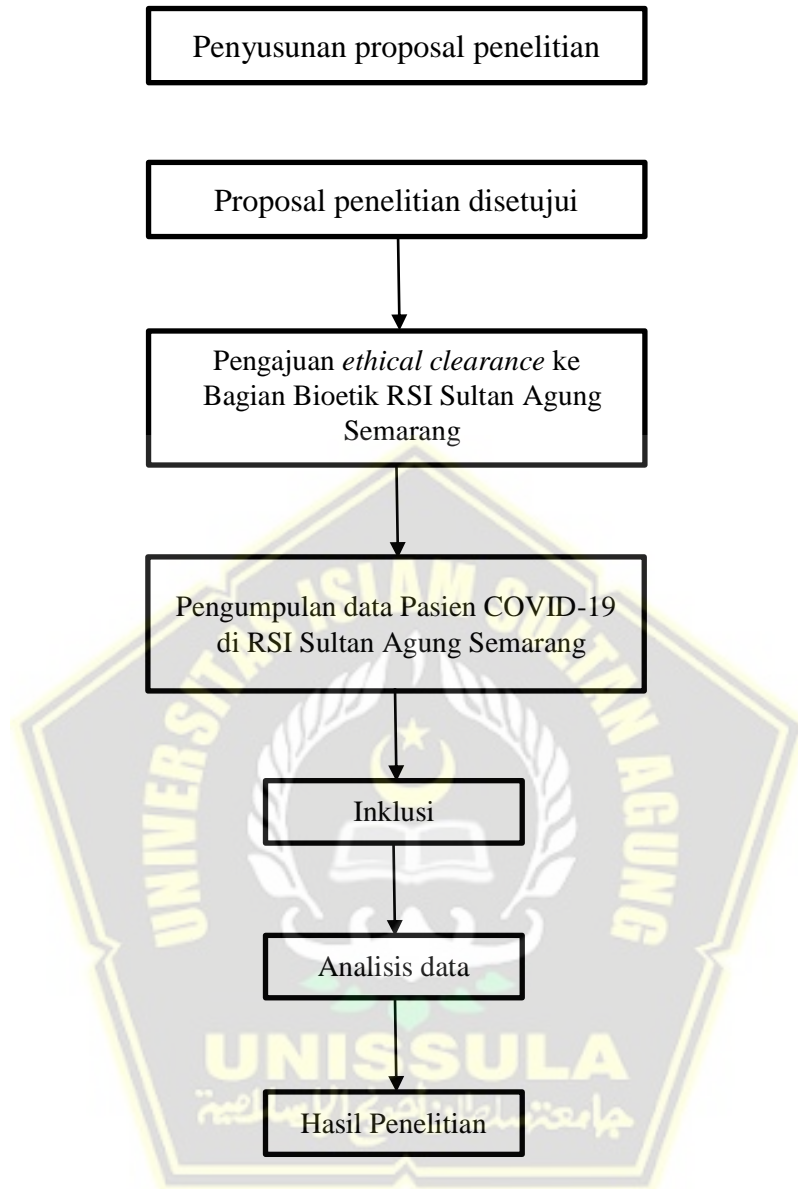
Instrumen yang digunakan untuk mendapatkan data penelitian adalah dengan menggunakan hasil catatan medik di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Kemudian, data yang didapat akan diolah dengan menggunakan aplikasi *Statistical Package for the Social Sciences*(SPSS).

3.5. Cara Penelitian

3.5.1. Perencanaan

Perencanaan penelitian dimulai dari perumusan masalah, menyusun studi pendahuluan, menentukan populasi dan sampel penelitian, serta membuat rancangan penelitian. Pelaksanaan Penelitian Pelaksanaan penelitian diawali mengajukan *ethical clearance* ke bagian Bioetika Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Populasi ditentukan dengan menggunakan teknik *non – probability sampling* dengan metode *purposive sampling* dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi akan dimasukkan ke dalam sampel penelitian hingga jumlahnya terpenuhi. Kemudian, sampel data yang sudah didapatkan akan diolah menggunakan aplikasi *Statistical Package for the Social Sciences*(SPSS).

3.6. Alur Penelitian



Gambar 3.1. Alur Penelitian

3.7. Tempat Waktu dan Tanggal

3.7.1. Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

3.7.2. Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan pada bulan Mei 2021.

3.8. Analisa Data

Data berupa rekam medis pasien yang dikumpulkan meliputi, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan laboratorium. Data yang terkumpul selanjutnya dilakukan coding, entri, editing, kemudian dilakukan analisis menggunakan program komputer. Analisa data meliputi analisis deskriptif dan uji hipotesis. Dilakukan analisis diskriptif pada variabel umur, jenis kelamin, Kadar CRP dalam darah dan *Outcome* COVID-19. Masing-masing variabel dilakukan uji normalitas data. Variabel Pasien COVID-19 dan CRP disajikan sebagai rerata dan simpang baku. Tujuan analisis ini untuk mengetahui adanya korelasi signifikan antara variabel bebas dan terikat. Uji statistic yang digunakan yaitu uji statistik *Spearman* dengan nilai kemaknaan ($\alpha = 0,05$) atau tingkat kepercayaan 95%.

Setelah melalui perhitungan persamaan analisis uji korelasi *Spearman* kemudian dilakukan pengujian dengan menggunakan kriteria yang ditetapkan, yaitu dengan membandingkan nilai ρ dengan ρ yang dirumuskan sebagai berikut:

Jika, ρ hitung ≤ 0 , berarti diterima dan ditolak. Jika, ρ hitung > 0 , berarti ditolak dan diterima.



BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Data penelitian korelasi kadar *C-Reactive Protein* dengan kematian pasien COVID-19 didapatkan dengan menggunakan hasil catatan medik di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang 2020/2021 yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Sampel penelitian diperoleh 100 pasien terdiagnosis COVID-19 dengan kadar CRP lebih dari 10 mg/L yang menjalani rawat Inap di Bangsal Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang berusia ≤ 60 tahun dan memiliki data rekam medis yang lengkap.

4.1.1. Karakteristik Subjek Penelitian

Terdapat 100 orang yang menjadi subjek penelitian ini. Table 4.1 menunjukkan karakteristik subjek penelitian.

Tabel 4.1. Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel	Sembuh (n=87)	Variabel	Nilai <i>p</i>
Usia (tahun)	48 (20-59)	50 (26-58)	0,073 ^m
Jenis Kelamin			
Laki-laki	49 (84,5%)	9 (15,6%)	0,379 ^c
Perempuan	38 (90,5%)	4 (9,5%)	
Lama Perawatan (hari)	11 (3-27)	7 (1-15)	<0,001 ^m
Gejala			
Demam	85 (89,5%)	10 (10,5%)	0,015 ^f
Batuk	82 (88,2%)	11 (11,8%)	0,225 ^f
Sesak Napas	81 (89,0%)	10 (11,0%)	0,091 ^f
Onset Gejala (hari)	5 (1-12)	7 (4-14)	<0,001 ^m
Komorbid			
Diabetes	27 (79,4%)	7 (20,6%)	0,098 ^f
Hipertensi	27 (75,0%)	9 (25,0%)	0,010 ^f
Penyakit Jantung	4 (66,7%)	2 (33,3%)	0,173 ^t
Asma	1 (100,0%)	0 (0,0%)	0,870 ^f
Penyakit Ginjal	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0,130 ^f
Hasil Radiologi			
Bronkopneumonia Bilateral	87 (87,0%)	13 (13,0%)	-

Keterangan: m = *Mann Whitney*; c = *Chi square*; f = *Fisher*

Pada tabel 4.1. diatas menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan karakteristik usia, jenis kelamin, gejala batuk, gejala sesak napas, komorbid diabetes, komorbid penyakit jantung, komorbid asma, komorbid penyakit ginjal, dan hasil radiologi antara Kelompok pasien yang sembuh dan meninggal. Terlihat juga bahwa kelompok pasien sembuh memiliki durasi rawat inap yang lebih lama, lebih banyak yang mengalami demam, memiliki onset gejala yang lebih singkat, serta lebih banyak yang mengalami hipertensi.

4.1.2. Gambaran Kadar CRP

Tabel 4.2. Gambaran Kadar CRP

Variabel	Sembuh (n=87)	Meninggal (n=13)	Nilai <i>p</i>
Nilai CRP	15,36	98,04	0,000 ^m
Klasifikasi	(2,13-115,56)	(3,90-410,85)	
Tinggi (>0,3)	85 (86,73)	13 (13,26%)	0,338 ^c
Normal (≤ 0,3)	2 (100%)	0 (0%)	

Keterangan: ^m = *Mann Whitney*; ^c = *Chi Square*; ^J = *Fisher*

Tabel 4.2 tersebut tersaji bahwa mean CRP pasien yang sembuh secara signifikan lebih rendah daripada yang meninggal ($p=0,000$). Namun hasil tabulasi silang menunjukkan bahwa kelompok pasien yang meninggal pada kelompok CRP tinggi tidak memperlihatkan perbedaan proporsi secara signifikan daripada kelompok CRP rendah ($p=0,007$).

4.1.3. Korelasi kadar *C-Reactive Protein* dengan *Outcome*

Data penelitian ini sudah dikumpulkan, dilakukan koding, tabulasi data dan data entri. Berdasarkan output SPSS *Spearman Rank Correlation Coefficient*, diketahui Sig. atau $p=0,000$, karena nilai p (0,05) Sig. maka artinya ada hubungan signifikan (berarti) antara variabel Kadar CRP dengan *Outcome*. Dari output SPSS, diperoleh angka koefisien korelasi sebesar 0,658', artinya tingkat kekuatan hubungan (korelasi) antara variabel kadar CRP dengan *Outcome* adalah kuat karena berada pada rentang 0,600– 0,799 (Sugiyono, 2013).

4.2. Pembahasan

Terdapat 100 sampel dalam penelitian ini dengan komposisi 56 laki-laki dan 44 perempuan. Sampel diperoleh dari hasil catatan medik di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang 2020/2021 yang berusia 17- 60 tahun dan memiliki catatan medis yang lengkap. Terdapat perbandingan signifikan komorbid hipertensi, durasi rawat inap, gejala demam, dan onset gejala pada kelompok sembuh dan meninggal.

Hipertensi adalah salah satu komorbid yang sering ditemukan pada pasien COVID-19. Hipertensi akan memperburuk keadaan tubuh pasien yang terinfeksi SARS CoV-2. Virus ini akan mengikat *Angiotensin converting enzyme 2* (ACE2) yang ada di paru-paru kemudian masuk ke dalam sel. Penggunaan obat anti hipertensi *Angiotensin Converting Enzim Inhibitor* (ACEI) dan *Angiotensin reseptor blockers* (ARBs) dalam meminimalisasi hipertensi, masih belum jelas apakah dapat bermanfaat atau justru memperburuk keadaan pada pasien COVID- 19 (Kreutz *et al.*, 2020). Pasien COVID-19 yang mengalami hipertensi akan memiliki risiko 1,83 kali lipat lebih besar untuk mengalami kematian daripada pasien yang tidak mengalami hipertensi ($p < 0,001$) (Hägg *et al.*, 2020).

Selaras dengan penelitian ini hasil penelitian yang dilakukan oleh Wang (2020) mendapati bahwa gejala demam dan batuk tidak berhubungan dengan *Outcome* pasien COVID-19 ($p = 0,428$ dan $p = 0,077$) (Wang *et al.*, 2020). Penelitian lain mengenai onset juga selaras dengan penelitian ini, bahwa didapatkan onset gejala tidak berhubungan dengan *Outcome* pasien

COVID-19 ($p=0,170$) (Khoshnood *et al.*, 2020). Namun, dalam penelitian lain menemukan bahwa sesak napas berhubungan dengan *Outcome* pasien COVID-19 ($p=0,019$) (Wang *et al.*, 2020). Gambaran radiologi thorax pada penelitian ini tidak dapat dianalisis secara statistik karena didapatkan seluruh pasien mengalami pneumonia bilateral. Namun pada penelitian lain menunjukkan bahwa gambaran radiologi paru terbukti berkorelasi dengan *Outcome* klinis pasien (Cozzi *et al.*, 2020).

Penelitian ini menemukan bahwa kadar *C-Reactive Protein* berkorelasi dengan *Outcome* pasien COVID-19 dengan tingkat korelasi yang kuat. Rerata sample yang mengalami kenaikan kadar CRP mempunyai kadar CRP sebesar 40,8. SARS-COV-2 virus RNA yang tersusun dari empat struktur protein dan sebagai agen penyebab terjadinya COVID-19. Virus ini menyerang sistem pernafasan melalui droplet. Berbagai pemeriksaan digunakan untuk penegakan diagnostik dan menilai perkembangan penyakit, salah satunya adalah pemeriksaan laboratorium. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pemeriksaan rutin kadar CRP memiliki kontribusi penting untuk memprediksi tingkat keparahan penyakit COVID-19 (Yitbarek *et al.*, 2021)

Pemeriksaan laboratorium ditegakkan untuk membantu mengenali infeksi virus. Evaluasi dari pemeriksaan laboratorium ditemukan adanya peningkatan *C-Reactive Protein* (CRP), disertai adanya anemia, leukopenia seperti pada infeksi virus lainnya (Kemenkes, 2020; Huang *et al.*, 2019; WHO, 2020). Penelitian metaanalisis yang telah dilakukan menunjukkan

bahwa peningkatan kadar CRP dikaitkan dengan *Outcome* yang buruk pada pasien COVID-19 (risk ratio (RR) 1,84, 96% IK (1,45 – 2,33), $p < 0,001$)

(Huang *et al.*, 2020). Penelitian lain juga menunjukkan kadar CRP sangat berkaitan dengan kematian di rumah sakit pada pasien COVID-19. Pendekatan berbasis biomarker inflamasi seperti kadar CRP harus dievaluasi untuk meningkatkan *Outcome* pasien COVID-19 (Nathaniel *et al.*, 2021)

Seiring bertambah usia, maka akan diikuti dengan menurunnya imunitas dan fungsi organ. Adanya penyakit penyerta seperti diabetes melitus, penyakit jantung, Obesitas dan hipertensi juga sangat berisiko memperparah kondisi pasien, baik usia muda maupun usia lanjut, sehingga dapat mengarah ke kondisi berat yang semakin memperparah fungsi organ (Guo *et al.*, 2020).

CRP berperan sebagai respon imun untuk melawan infeksi. Kadar CRP yang meningkat menunjukkan adanya proses inflamasi selama terinfeksi COVID-19. Sehingga apabila terjadi peningkatan kadar CRP, tenaga kesehatan dapat memonitoring fungsi organ dan respon inflamasi melalui pemeriksaan laboratorium untuk menekan angka kematian (Huang *et al.*, 2020).

Penelitian ini memiliki keterbatasan berupa kriteria eksklusi dalam populasi. Pasien dengan komorbid seperti hipertensi berpotensi mengalami *Outcome* buruk. *Outcome* pasien yang buruk pada penelitian ini tidak murni disebabkan oleh peningkatan kadar CRP dari infeksi virus SARS-CoV-2

tetapi juga dapat disebabkan oleh komorbid pasien.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil yang didapatkan dapat disimpulkan:

- 5.1.1. Terdapat korelasi antara kadar CRP dengan *Outcome* pada pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.
- 5.1.2. Pasien sembuh COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang memiliki median nilai CRP yang secara signifikan lebih rendah daripada pasien yang meninggal ($p = 0,000$).
- 5.1.3. Sebagian besar pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang memiliki *Outcome* sembuh (87,0%).
- 5.1.4. Kekuatan korelasi antara kadar CRP dengan *Outcome* pasien COVID19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang adalah kuat ($r = 0,658$).

5.2. Saran

Penelitian selanjutnya disarankan agar mempertimbangkan beberapa komorbid yang dapat mempengaruhi kadar CRP ke dalam kriteria eksklusi.

DAFTAR PUSTAKA

- Abadini, D., & Wuryaningsih, C. E. (2018). Determinan Aktivitas Fisik Orang Dewasa Pekerja Kantoran di Jakarta Tahun 2018. *Jurnal Promosi Kesehatan Indonesia* Vol. 14 / No. 1 / Januari 2019.
- Allegra, A., Gioacchino, M. Di, Tonacci, A., Musolino, C., & Gangemi, S. (2020). *Immunopathology of SARS-CoV-2 Infection : Immune Cells and Mediators , Prognostic Factors , and Immune-Therapeutic Implications*. *Journal of Molecular Sciences*, 21(4782), 1–19. <https://doi.org/10.3390/ijms21134782>.
- Azizah, Lilik Ma'rifatul (2011). *Keperawatan Lanjut Usia*. Yogyakarta : Graha Ilmu
- C. Wang, P.W. Horby, F.G. Hayden, G.F. Gao *A novel coronavirus outbreak of global health concern Lancet*, 395 (10223) (2020), pp. 470-473, 10.1016/S0140-6736(20)30185-9.
- El-shorbagy HH, Ghoname IA: *High-sensitivity C-Reactive Protein as a marker of Cardiovascular risk in obese children and adolescents*. *Health*: 2010,p. 1078-1084.
- Gennaro, F. Di, Pizzol, D., Marotta, C., Antunes, M., Racialbuto, V., Veronese, N., & Smith, L. (2020). *Coronavirus Diseases (COVID-19) Current Status and Future Perspectives : A Narrative Review*. *International Journal of Environmental Research and Public Health Environmental Research and Public Health*, 17(2690), 1–11. <https://doi.org/10.3390/ijerph17082690>.
- Hägg, S., Jylhävä, J., Wang, Y., Xu, H., Metzner, C., Annetorp, M., & Religa, D. (2020). *Age, frailty, and comorbidity as prognostic factors for short-term Outcomes in patients with coronavirus disease 2019 in geriatric care*. *Journal of the American Medical Directors Association*, 21(11), 1555-1559.
- Handayani, D., Hadi, D. R., Isbaniah, F., Burhan, E., & Agustin, H. (2020). *Penyakit Virus Corona 2019*. *Jurnal Respirologi Indonesia*, 40(2), 119–129.
- Huang C, WangY, LiX, *et al.*, *Clinical features of patients infected with 2019 novel corona virus in Wuhan, China*. *Lancet* 2020. Doi :10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. *C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-*

2019:a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*. 2020 Jan-Dec;14:1753466620937175. doi: 10.1177/1753466620937175. PMID: 32615866; PMCID: PMC7336828.

Kemendagri–Pedoman Umum Menghadapi Pandemi COVID-19 bagi Pemerintah Daerah 2020

Khoshnood, R. J., Ommi, D., Zali, A., Ashrafi, F., Vahidi, M., Azhide, A., ... & Fatemi, A. (2020). Epidemiological Characteristics, Clinical Features, and *Outcome* of COVID-19 Patients in Northern Tehran, Iran; a Cross-Sectional Study. *Advanced Journal of Emergency Medicine*.

Kreutz R, Algharably EAEH, Azizi M, *et al.*, *Hypertension, the renin angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19*. *CardiovascRes*. 2020:1-12.doi:10.1093/cvr/cvaa097

Kumar, C. V. S., Mukherjee, S., Harne, P. S., Subedi, A., Ganapathy, M. K., Patthipati, V. S., & Sapkota, B. (2020). *Novelty in the Gut : A Systematic Review Analysis of the Gastrointestinal Manifestations of COVID-19*. *BMJ Open Gastroenterology*, 7(e000417), 1–9. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2020-000417>.

Levitzy YS, Guo C-Y, Rong J, Larson MG, Walter RE, Keaney JF *et al.*, *Relation of smoking status to a panel of inflammatory markers: The Framingham offspring*. *Atherosclerosis* 2008; 201: 217–224.

Lingeswaran, M., Goyal, T., Ghosh, R., & Suri, S. (2020). *Inflammation , Immunity and Immunogenetics in COVID-19 : A Narrative Review*. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 35(3), 2 60–273. <https://doi.org/10.1007/s12291-020-00897-3>.

Nathaniel R Smilowitz, Dennis Kunichoff, Michael Garshick, Binita Shah, Michael Pillinger, Judith S Hochman, Jeffrey S Berger, *C-reactive protein and clinical Outcomes in patients with COVID-19*, *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 23, 14 June 2021, Pages 2270–2279, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1103>

Prendergast AJ, Rukobo S, Chasekwa B, Mutasa K, Ntozini R, Mbuya MNN *et al.* *Stunting is characterized by chronic inflammation in zimbabwean infants*. *PLoS One* 2014; 9: e86928.

Sarwono, Jonathan. (2014). *Metode Riset Online: Teori, Praktik, dan Pembuatan Aplikasi*. Jakarta: Elex Media Komputindo.

Sugiyono. 2013. *Metode Penelitian Pendidikan Pendekatan Kuantitatif, Kualitatif, dan R&D*. Bandung: Alfabeta.

- Susantiningsih T. Obesity and stress oxydative. Juke UNILA. 2015. Maret 2015.5(9), 89-93.
- Susilo,A., Rumende, C. M., Pitoyo, C. W., Santoso, W. D., Yulianti, M., Sinto, R., Yuniastuti, E. (2020). *Coronavirus Disease 2019 : Tinjauan Literatur Terkini*. Jurnal Penyakit Dalam Indonesia, 7(1), 45–67. Tjahyadi RM, Astuti T, Listyoko AS. Lab/SMF Pulmnologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia. p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN:2685 7898<https://doi.org/10.36408/mhjc.v7i1A.467>
- Wang, D., Yin, Y., Hu, C., Liu, X., Zhang, X., Zhou, S., ... & Peng, Z. (2020). *Clinical course and Outcome of 107 patients infected with the novel coronavirus, SARS-CoV-2, discharged from two hospitals in Wuhan, China*. Critical Care, 24(1), 1-9.
- World Health Organization. (2020). *World Health Organization Coronavirus Disease 2019 Global Situation 2020*. Retrieved August 31, 2020, from [https://covid19.who.int/Xie J, Covassin N, Fan Z, Singh P, Gao W, Li G, Kara T, Somers VK. Association Between Hypoxemia and Mortality in Patients With COVID- 19. Mayo Clin Proc. 2020 Jun;95\(6\):1138-1147. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.04.006. Epub 2020 Apr 11. PMID: 32376101; PMCID: PMC7151468](https://covid19.who.int/Xie J, Covassin N, Fan Z, Singh P, Gao W, Li G, Kara T, Somers VK. Association Between Hypoxemia and Mortality in Patients With COVID- 19. Mayo Clin Proc. 2020 Jun;95(6):1138-1147. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.04.006. Epub 2020 Apr 11. PMID: 32376101; PMCID: PMC7151468).
- Yitbarek, G. Y., Walle Ayehu, G., Asnakew, S., Ayele, F. Y., Bariso Gare, M., Mulu, A. T., Dagnaw, F. T., & Melesie, B. D. (2021). *The role of C-reactive protein in predicting the severity of COVID-19 disease: A systematic review*. SAGE open medicine, 9, 20503121211050755. <https://doi.org/10.1177/20503121211050755>
- Zhang P, Gao Q, Wang T, Ke Y, et al. *Evaluation of recombinant nucleocapsid and spike protein serological diagnosis of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. Medrxiv. 2020; Tersedia di: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20036954v1>
- Zhang, H., Penninger, J. M., Li, Y., Zhong, N., & Slutsky, A. S. (2020). *Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) as a SARS CoV 2*