

**HUBUNGAN C-REACTIVE PROTEIN DENGAN *BRIXIA SCORE* PADA  
PASIEN COVID-19**

**Studi Observasional Analitik Pada Pasien Terkonfirmasi COVID-19 Di  
Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode 2020-2021**

Skripsi

Untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai gelar sarjana kedokteran



diajukan oleh

**Danissa Fauzira**

30101900055

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG  
SEMARANG**

**2022**

**SKRIPSI**  
**HUBUNGAN C-REACTIVE PROTEIN DENGAN BRIXIA SCORE PADA PASIEN**  
**COVID-19**  
**Studi Observasional Analitik Pada Pasien Terkonfirmasi COVID-19 Di Rumah Sakit**  
**Islam Sultan Agung Semarang Periode 2022-2021**

Dipersiapkan dan disusun oleh

**Danissa Fauzira**

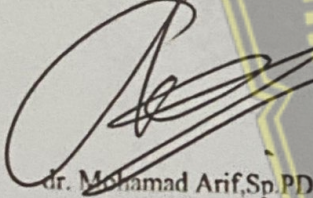
**30101900055**

Yang telah di pertahankan di depan dewan penguji pada tanggal 24 September 2022

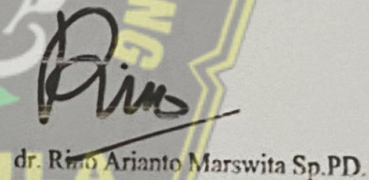
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

**Susunan Tim Penguji :**

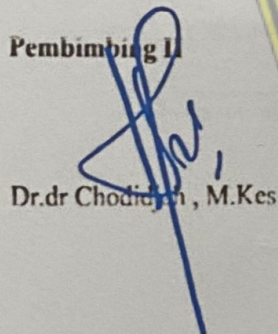
**Pembimbing I**

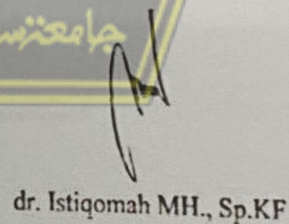
  
dr. Mohamad Arif, Sp.PD

**Anggota Tim Penguji**

  
dr. Rino Arianto Marswita Sp.PD.

**Pembimbing II**

  
Dr.dr Chodidien, M.Kes

  
dr. Istiqomah MH., Sp.KF

Semarang, 24 September 2022

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



Dr.dr. H. Setyo Tegsnadi, S.H., Sp.KF

## SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama : Danissa Fauzira

NIM : 30101900055

Dengan ini menyatakan bawa skripsi berjudul :

**HUBUNGAN C-REACTIVE PROTEIN DENGAN *BRIXIA SCORE*  
PADA PASIEN COVID-19 (Studi Observasional Analitik Pada Pasien  
Terkonfirmasi COVID-19 Di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang  
Periode 2020-2021)**

Adalah benar hasil karya saya dan dengan penuh kesadaran saya tidak melakukan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar karya tulis orang lain. Jika saya terbukti melakukan kecurangan, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan peraturan yang ada

Semarang, 24 September 2022

Yang menyatakan,



The image shows a yellow rectangular official stamp with a red border. Inside the stamp, there is a red circular emblem with a star and crescent. Below the emblem, the text "METERAI TEMPEL" is printed in black. At the bottom of the stamp, the alphanumeric code "2BB62AJX643915812" is visible. A black handwritten signature is written over the stamp.

Danissa Fauzira



## PRAKATA

*Assalamualaikum warahmatullahi wabarakatuh*

*Alhamdulillahirobbil alamin*, puji dan syukur atas kehadiran Allah SWT atas rahmat dan hidayah-Nya. Tiada kata lain selain mengucapkan puji syukur sehingga saya selaku penulis mampu menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah dengan judul “**HUBUNGAN C-REACTIVE PROTEIN DENGAN *BRIXIA SCORE* PADA PASIEN COVID-19 (Studi Observasional Analitik Pada Pasien Terkonfirmasi COVID-19 Di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode 2020-2021)** sebagai persyaratan untuk mendapatkan gelar sarjana Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Dalam penulisan dan penyusunan Karya Tulis Ilmiah penulis ingin mengucapkan terimakasih sebesar-besarnya kepada berbagai pihak atas dukungan dan juga bimbinganya selama ini, diantaranya:

1. Dr. dr. Setyo Trisnadi, Sp.KF.,S.H. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang .
2. dr. Mohamad Arif Sp.PD selaku dosen pembimbing pertama yang telah memberikan bimbingan, ilmu, motivasi, saran dan dukungan selama penulis menyelesaikan penelitian ini.
3. Dr. dr. Chodidjah, M.Kes selaku dosen pembimbing kedua saya yang telah memberikan ilmu, motivasi, dukungan dan bimbingan selama penulis menyelesaikan penelitian ini tepat waktu

4. dr. Rino Arianto Marswita, Sp.PD selaku dosen penguji pertama yang telah memberikan masukan, saran dan dukungan sehingga peneliti dapat menyelesaikan penelitian tepat waktu.
5. dr. Istiqomah, MH, Sp.KF selaku dosen penguji kedua saya yang telah memberikan masukan, saran dan dukungan sehingga peneliti dapat menyelesaikan penelitian tepat waktu
6. Kepada Instalasi Radiologi dan bagian Rekam Medis Rumah Sakit Islam Sultan Agung yang sudah memberikan kesempatan sehingga penulis dapat melakukan penelitian dan pengambilan data.
7. dr. Dria Anggraeny S.,Sp.Rad selaku dosen spesialis radiologi yang telah membantu penulis dalam mengintrepretasikan *Brixia Score* pada pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.
8. Keluarga tercinta Bapak Dadang Yuniawan, Ibu Heni Indriyaswari , adik Adha Fauzi dan Bella Carissa, nenek, eyang dan saudara- saudara terimakasih atas dukungan, pengorbanan, kasih sayang, perhatian, bimbingan, cinta dan arahan sejak penulis dari kecil hingga berada di titik ini
9. Teman-teman dari Kemdes (SMP), Lebhe (SMA), Daiva Ardian Dipta, Annisa Dita Rahmasari, Hayyu Adenia Andarini, Sekar Ayu Putri Utami, Arrumaisha, Rafika Putri Yuniarti, Farah Cira Aydina dan Alzurasya Bintang Adhinewa dan juga temen-temorticosa 2019 yang telah memberikan banyak dukungan, bantuan dan doanya

Penulis menyadari bahwa masih ada kekurangan yang terdapat dalam penulisan Karya Tulis Ilmiah ini. Oleh karena itu penulis mengharapkan saran dan kritik agar dapat lebih baik untuk Karya Tulis Ilmiah selanjutnya. Harapan penulis semoga Karya Tulis Ilmiah ini dapat bermanfaat bagi kita semua dalam bidang kedokteran ataupun non kedokteran.

*Wassalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.*

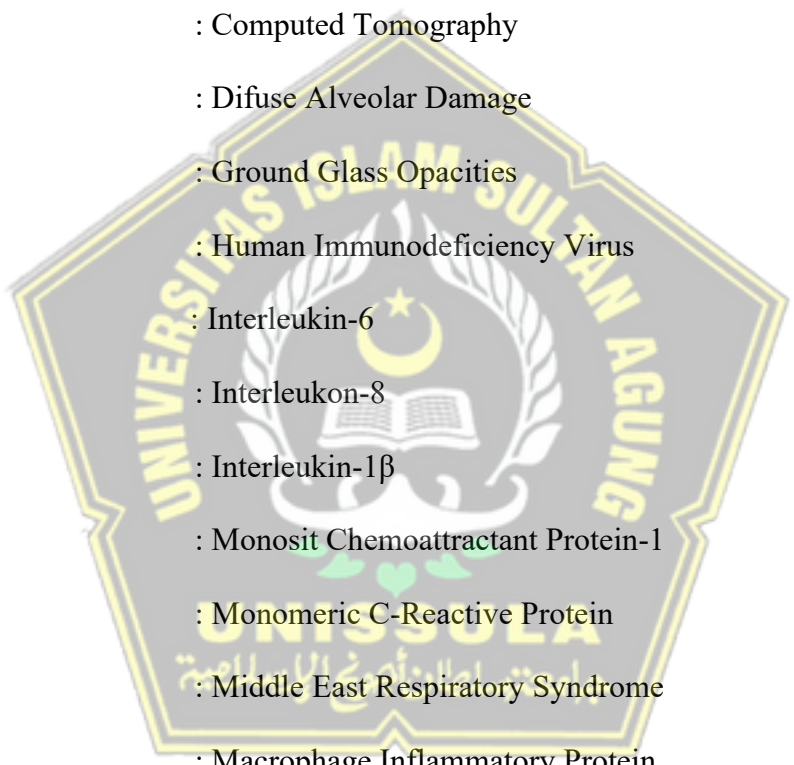


## DAFTAR ISI

|                                                                                      |                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| .....                                                                                | Error! Bookmark not defined. |
| <b>SURAT PERNYATAAN</b> .....                                                        | Error! Bookmark not defined. |
| <b>PRAKATA</b> .....                                                                 | ii                           |
| <b>DAFTAR ISI</b> .....                                                              | vii                          |
| <b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....                                                        | ix                           |
| <b>DAFTAR TABEL</b> .....                                                            | xi                           |
| <b>DAFTAR GAMBAR</b> .....                                                           | xii                          |
| <b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....                                                         | xiii                         |
| <b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....                                                       | 1                            |
| <b>1.1 Latar Belakang</b> .....                                                      | 1                            |
| <b>1.2 Rumusan Masalah</b> .....                                                     | 4                            |
| <b>1.3 Tujuan Penelitian</b> .....                                                   | 4                            |
| 1.3.1 Tujuan Umum .....                                                              | 4                            |
| 1.3.2 Tujuan Khusus .....                                                            | 4                            |
| <b>1.4 Manfaat Penelitian</b> .....                                                  | 4                            |
| 1.4.1 Manfaat Akademis .....                                                         | 4                            |
| 1.4.2 Manfaat Bagi Masyarakat .....                                                  | 5                            |
| <b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....                                                 | 6                            |
| <b>2.1 BRIXIA SCORE</b> .....                                                        | 6                            |
| 2.1.1 Definisi .....                                                                 | 6                            |
| 2.1.2 Penilaian <i>Brixia Score</i> .....                                            | 8                            |
| 2.1.3 <i>Score</i> Pada Pasien COVID .....                                           | 11                           |
| 2.1.4 Perbandingan <i>Scoring</i> Rontgen Paru pada Pasien COVID-19 .....            | 14                           |
| <b>2.2 Kadar C-Reactive Protein</b> .....                                            | 15                           |
| 2.2.1 Definisi .....                                                                 | 15                           |
| 2.2.2 Mekanisme Kerja .....                                                          | 17                           |
| <b>2.3 COVID-19</b> .....                                                            | 18                           |
| 2.3.1 DEFINISI .....                                                                 | 18                           |
| 2.3.2 ETIOLOGI .....                                                                 | 18                           |
| 2.3.3 PATOGENESIS .....                                                              | 20                           |
| 2.3.4 DIAGNOSIS .....                                                                | 23                           |
| <b>2.4 Hubungan <i>Brixia Score</i> Dengan CRP</b> .....                             | 25                           |
| <b>2.5 Faktor yang mempengaruhi <i>Brixia Score</i> dan C-Reactive Protein</b> ..... | 27                           |
| 2.5.1 Faktor yang Mempengaruhi <i>Brixia Score</i> .....                             | 27                           |
| 2.5.2 Faktor yang Mempengaruhi <i>C-Reactive Protein</i> .....                       | 30                           |
| 2.5.3 Faktor yang Mempengaruhi COVID-19 .....                                        | 34                           |
| <b>2.6 Kerangka Teori</b> .....                                                      | 37                           |
| <b>2.7 Kerangka Konsep</b> .....                                                     | 38                           |
| <b>2.8 Hipotesis</b> .....                                                           | 38                           |
| <b>BAB III METODE PENELITIAN</b> .....                                               | 39                           |

|                                                     |           |
|-----------------------------------------------------|-----------|
| <b>3.1 Jenis Penelitian.....</b>                    | <b>39</b> |
| <b>3.2 Variabel dan Definisi Operasional .....</b>  | <b>39</b> |
| 3.2.1 Variabel Penelitian .....                     | 39        |
| 3.2.2 Definisi Operasional.....                     | 39        |
| <b>3.3 Populasi.....</b>                            | <b>40</b> |
| 3.3.1 Populasi Target.....                          | 40        |
| 3.3.2 Populasi Terjangkau.....                      | 41        |
| <b>3.4 Kriteria Inklusi dan Ekslusi.....</b>        | <b>41</b> |
| 3.4.1 Kriteria Inklusi .....                        | 41        |
| 3.4.2 Kriteria Ekslusi.....                         | 41        |
| <b>3.5 Besar Sampel .....</b>                       | <b>42</b> |
| <b>3.6 Instrumen Penelitian .....</b>               | <b>43</b> |
| <b>3.7 Cara Penelitian.....</b>                     | <b>43</b> |
| 3.7.1 Perencanaan penelitian.....                   | 43        |
| 3.7.2 Pelaksanaan Penelitian .....                  | 44        |
| <b>3.8 Alur Penelitian .....</b>                    | <b>45</b> |
| <b>3.9 Tempat dan Waktu Penelitian.....</b>         | <b>46</b> |
| 3.9.1 Tempat.....                                   | 46        |
| 3.9.2 Waktu .....                                   | 46        |
| <b>3.10 Analisis Hasil.....</b>                     | <b>46</b> |
| 3.10.1 Analisis Univariat.....                      | 46        |
| 3.10.2 Analisa Bivariat.....                        | 46        |
| <b>BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN .....</b> | <b>47</b> |
| <b>4.1 Hasil Penelitian .....</b>                   | <b>47</b> |
| 4.1.1 Hasil Analisis Univariat .....                | 47        |
| 4.1.2 Hasil Analisis Bivariat .....                 | 49        |
| <b>4.2 Pembahasan.....</b>                          | <b>50</b> |
| <b>BAB V SIMPULAN DAN SARAN.....</b>                | <b>54</b> |
| <b>5.1 Simpulan.....</b>                            | <b>54</b> |
| <b>5.2 Saran .....</b>                              | <b>55</b> |
| <b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>                          | <b>56</b> |
| <b>LAMPIRAN .....</b>                               | <b>62</b> |

## DAFTAR SINGKATAN



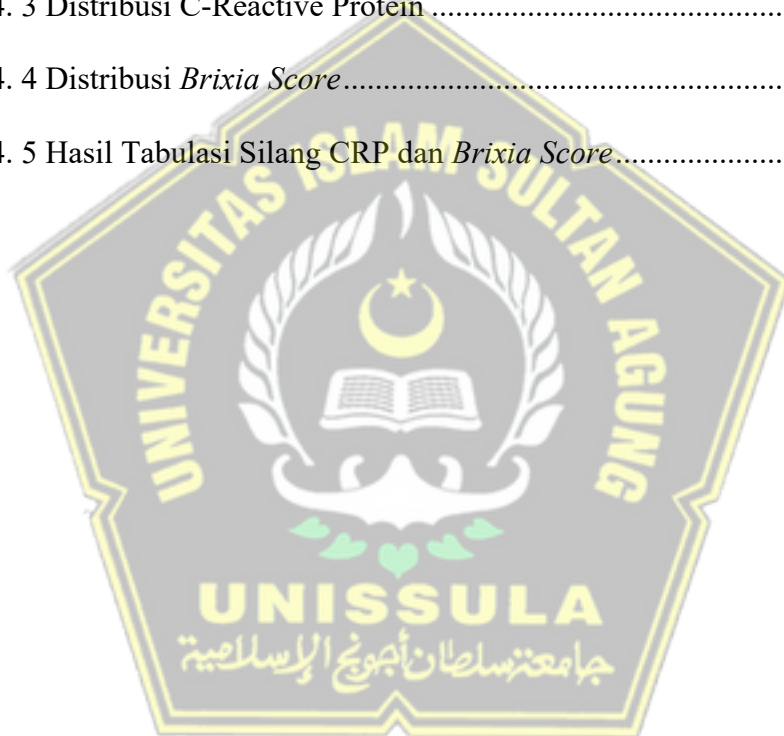
|              |                                          |
|--------------|------------------------------------------|
| ACE-2        | : Angiotensin Converting Enzym 2         |
| ARDS         | : Acute Respiratory Syndrome             |
| CKD          | : Chronic Kidney Disease                 |
| CRP          | : C-Reactive Protein                     |
| CT           | : Computed Tomography                    |
| DAD          | : Difuse Alveolar Damage                 |
| GGO          | : Ground Glass Opacities                 |
| HIV          | : Human Immunodeficiency Virus           |
| IL-6         | : Interleukin-6                          |
| IL-8         | : Interleukon-8                          |
| IL-1 $\beta$ | : Interleukin-1 $\beta$                  |
| MCP-1        | : Monosit Chemoattractant Protein-1      |
| MCRP         | : Monomeric C-Reactive Protein           |
| MERS         | : Middle East Respiratory Syndrome       |
| MIP-1        | : Macrophage Inflammatory Protein        |
| NCRP         | : Native C-Reactive Protein              |
| NETs         | : Neutrophil Extracellular Traps         |
| NLR          | : Neutrophil Lymphocyte Ratio            |
| NSTEMI       | : Non ST Elevation Myocardial Infraction |
| PA           | : Patologi Anatomi                       |
| PPOK         | : Penyakit Paru Obstruksi Kronis         |

|            |                                                   |
|------------|---------------------------------------------------|
| RALE       | : Radiographic Assesment of Lung Edema            |
| RAS        | : Sistem Renin-Angiotensin                        |
| SARS-Cov-2 | : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 |
| STEMI      | : ST Elevation Myocardial Infraction              |
| TNF-A      | : Tumor Necrosis Factor-A                         |
| WHO        | : World Health Organization                       |



## DAFTAR TABEL

|                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------|----|
| Table 2. 1 Pembagian <i>Brixia Score</i> .....                     | 10 |
| Table 2. 2 Pembagian C-Reactive Protein pada COVID-19.....         | 16 |
| Tabel 4. 1 Distribusi Frekuensi Usia.....                          | 47 |
| Tabel 4. 2 Distribusi Jenis Kelamin .....                          | 48 |
| Tabel 4. 3 Distribusi C-Reactive Protein .....                     | 48 |
| Tabel 4. 4 Distribusi <i>Brixia Score</i> .....                    | 48 |
| Tabel 4. 5 Hasil Tabulasi Silang CRP dan <i>Brixia Score</i> ..... | 49 |



## DAFTAR GAMBAR

|                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Gambar 2. 1 Pembagian Zona Paru pada <i>Brixia Score</i> .....                             | 8  |
| Gambar 2. 2 Foto Thoraks dengan <i>Brixia Score</i> .....                                  | 10 |
| Gambar 2. 3 Pembagian Paru pada <i>RALE Score</i> .....                                    | 11 |
| Gambar 2. 4 Pembagian Lapang Paru pada <i>Modifiet Chest X-Ray Scoring System</i><br>..... | 13 |
| Gambar 2. 5 Struktur SARS-CoV-2 .....                                                      | 19 |
| Gambar 2. 6 Kerangka Teori .....                                                           | 37 |
| Gambar 2. 7 Kerangka Konsep .....                                                          | 38 |
| Gambar 3. 1 Alur Penelitian .....                                                          | 45 |



## DAFTAR LAMPIRAN

|                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------|----|
| Lampiran 1 Daftar Pasien COVID-19.....                       | 62 |
| Lampiran 2 Analisis Data.....                                | 65 |
| Lampiran 3 Ethical Clearance .....                           | 67 |
| Lampiran 4 Surat Izin Melakukan Pelitian .....               | 68 |
| Lampiran 5 Surat Izin Melaksanakan Penelitian .....          | 68 |
| Lampiran 6 Surat Keterangan Telah Melakukan Penelitian ..... | 69 |
| Lampiran 7 Foto Dokumentasi Penelitian.....                  | 69 |



# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

*Brixia Score* dan *C-Reactive Protein* (CRP) adalah pemeriksaan yang dapat mengidentifikasi infeksi pada organ, termasuk organ paru. Kasus infeksi paru yang saat ini angkanya terus meningkat adalah *Coronavirus Disease* (COVID-19), banyaknya kasus kematian terkait COVID-19 juga berkembang pesat dan menjadi ancaman yang serius. CRP merupakan salah satu marker terjadinya inflamasi, yang dapat kita lihat sebagai pertanda seseorang terkena infeksi. Kadar CRP akan meningkat ketika tubuh mengalami inflamasi yang salah satunya bisa diakibatkan karena COVID-19. Selain melihat kadar CRP, adanya foto thoraks yang dinilai dengan penilaian *Brixia Score* membantu dalam menilai keparahan suatu penyakit, terutama pada penyakit yang berhubungan dengan organ paru. Pada penilaian *Brixia Score* paru akan dibagi menjadi 3 zona dan menilai infiltrat berdasarkan sistem *scoring* pada lapang paru. Peningkatan CRP akan berkorelasi positif dengan tingginya *Brixia Score* akibat COVID-19, maka dari itu pentingnya mengetahui hubungan antara *C-reactive Protein* dan *Brixia Score* untuk mengetahui keparahan akibat COVID-19 (Wang, 2020).

COVID-19 merupakan masalah kesehatan yang dapat menyerang berbagai kalangan dan menyebar dalam waktu yang cepat. Virus ini mulai dilaporkan pertama kali di Wuhan, Provinsi Hubei Cina yang kemudian menyebar di berbagai negara termasuk Indonesia. COVID-19 disebabkan coronavirus yang dikenal

dengan sebutan *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV 2).

Terjadi puncak lonjakan COVID-19 di Indonesia pada bulan Juli hingga Agustus. Puncak tertinggi kasus terkonfirmasi COVID-19 y sebanyak 56.757 perhari dan terjadi pada tanggal 15 Juli 2021, dengan kasus kematian tertinggi pada tanggal 27 Juli yaitu 2.069 perhari dan pada tanggal 9 Agustus 2021 yaitu sebanyak 2.048 kasus perhari, dengan kasus COVIS-19 di Indonesia pada bulan agustus dilaporkan 4.073.831 kasus terkonfirmasi COVID-19 (World Health Organization, 2020). Munculnya varian Delta menyebabkan peningkatan kasus terkonfirmasi dan kematian mulai meningkat secara tajam. Hingga saat ini 26 Maret 2022 tercatat 5.995.876 kasus terkonfirmasi COVID-19 dengan 154.570 kasus kematian (Satuan Tugas Penanganan COVID-19, 2022).

Paparan SARS-CoV-2 ini mengakibatkan terjadinya proses inflamasi pada penderita, baik inflamasi yang akut ataupun kronik. Biomarker inflamasi dan imun utama yang berhubungan dengan penyakit COVID-19 adalah ditemukan peningkatan *C-reactive protein* (CRP) yang signifikan pada fase awal infeksi pasien COVID-19. CRP adalah mediator utama dari respons fase akut setelah peristiwa inflamasi dan terutama disintesis oleh biosintesis hati yang bergantung pada IL-6. *C-reactive protein* (CRP) diketahui akan meningkat sebagai respon terhadap cedera, infeksi dan peradangan, ketika terjadi reaksi inflamasi maka didapatkan adanya peningkatan serum CRP pada tubuh. Inflamasi akut ataupun kronik menyebabkan kadar CRP meningkat secara cepat. Pada sebuah penelitian dikatakan

seseorang yang terkonfirmasi COVID-19 dan mempunyai kadar CRP >41,9 mg/L dapat mengalami prognosis yang cukup parah (Liu *et al.*, 2020).

Pemeriksaan radiologi memiliki peranan penting dalam mendeteksi infeksi virus di tahap awal salah satunya adalah foto thoraks. Pada gambaran Foto thoraks pasien COVID-19 biasanya menunjukkan gambaran *Airpace*, *Opacities* dengan konsolidasi dan *Ground Glass Opacity* (GGO). Pada foto thoraks dada terdapat sistem skor yang dikembangkan oleh *Borghesi dan Maroldi* yang dinamakan *Brixia Score*. *Brixia Score* ini adalah sistem skor untuk penilaian akan keparahan parenkim paru pada pasien COVID-19 terutama pada kasus sedang sampai berat (Abo-Hedibah, Tharwat and Elmokadem, 2021). Pada penilaian *Brixia Score* ini paru akan terbagi menjadi enam wilayah dan akan diberikan peringkat berdasarkan tingkat keparahannya (Signoroni *et al.*, 2021).

Penelitian yang dilakukan oleh *Nicole R. Sproston dan Jason J. Ashworth* yang diketahui pada pasien COVID-19 kadar CRP akan meningkat secara signifikan karena reaksi inflamasi dan kerusakan jaringan, tingginya kadar CRP juga menunjukkan gejala yang lebih parah dan berhubungan dengan kerusakan paru serta prognosis yang lebih buruk. Peningkatan kadar serum CRP menjadi prediktor *independent* yang kuat bagi penyakit kardiovaskuler (Sproston and Ashworth, 2018). CRP dapat membantu mengkonfirmasi radang paru-paru dimana CRP adalah prediktor utama hasil X-ray positif dengan ambang nilai >30 mg/L (Gatti *et al.*, 2020).

Berdasarkan latar belakang tersebut serta masih sedikitnya penelitian tentang hubungan *C-reactive protein* dengan *Brixia Score* pada pasien COVID-19, maka

peneliti tertarik meneliti Hubungan *C-Reactive Protein* dengan *Brixia Score* pada Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

## 1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana Hubungan *C-Reactive Protein* dengan *Brixia Score* pada Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang ?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan *C- Reactive Protein* dengan *Brixia Score* pada pasien terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar *C-Reactive Protein* pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.
2. Mengetahui *Brixia Score* pada pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.
3. Menganalisis hubungan *C-reactive Protein* dengan *Brixia Score* pada pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Manfaat Akademis

Menjadi referensi pada penelitian selanjutnya mengenai hubungan *C – Reactive Protein* dengan *Brixia Score* pada pasien terkonfirmasi COVID-19.

#### 1.4.2 Manfaat Bagi Masyarakat

Memberikan ilmu baru kepada masyarakat khususnya kepada pasien COVID -19 tentang karakteristik pasien COVID-19.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 *BRIXIA SCORE*

##### 2.1.1 Definisi

SARS-CoV-2 menyebabkan penularan yang tinggi yang dapat menginfeksi paru-paru dan salah satu komplikasinya dapat menyebabkan pneumonia berat sampai *Acute respiratory distress syndrome* (ARDS). Salah satu pemeriksaan yang berperan penting dalam mendiagnosis COVID-19 adalah pemeriksaan radiologi, dengan pemeriksaan ini dapat membantu dalam menilai tingkat keparahan pada pasien terutama mengevaluasi paru-paru pasien yang terkena kasus positif COVID-19 (Maroldi *et al.*, 2021). Dalam mengevaluasi kasus keparahan yang diakibatkan oleh SARS-CoV-2 ini di China menggunakan *Computed Tomography* (CT) sebagai lini pertama dalam metode diagnostik COVID-19 untuk mengevaluasi serta mendeteksi gambaran paru-paru pada pasien terkonfirmasi . Namun perlu diketahui bahwa penilaian menggunakan CT Scan ini tidak mudah dan juga memerlukan biaya yang lumayan, apalagi ketika pandemi COVID-19 paparan radiasi pada pemeriksaan ini bisa memberikan pengaruh buruk ataupun kontradiksi pada beberapa pasien. Maka dari itu pada sebuah literatur di rumah sakit italia menggunakan foto thoraks sebagai lini pertama dalam membantu mendiagnosis COVID-19 (Cozzi *et al.*, 2020).

Foto thoraks adalah salah satu pemeriksaan radiologi yang menggunakan sedikit sinar radiasi untuk memperoleh gambaran pencitraan untuk menemukan adanya suatu kelainan pada sebuah organ, dimana pemeriksaan ini signifikan untuk pneumonia COVID-19 ataupun biasanya digunakan untuk mendiagnosis COVID-19 pada kasus menengah hingga berat. Pada pemeriksaan ini akan di ketahui gambaran radiografik termasuk konsolidasi, *Ground Glass Opacities* (GGO), adanya penyakit spesifik pada paru kanan dan kiri ataupun adanya gambaran patologi paru seperti kardiomegali, efusi pleura, atau pneumothoraks (Cozzi *et al.*, 2020). Walaupun foto thoraks tidak lebih bagus daripada CT scan tapi foto thoraks ini lebih mudah digunakan dan fleksibel terutama pada saat pandemi dan ketika kita mengamati GGO, pada foto thoraks lebih mudah terlihat dibandingkan menggunakan CT scan.

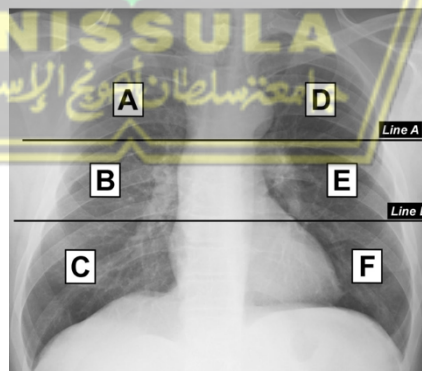
Pada foto thoraks terdapat suatu sistem penilaian untuk menilai pneumonia pada COVID-19 yaitu *Brixia Score*, dimana penilaian ini akan membantu menentukan keputusan klinis dari pasien (Maroldi *et al.*, 2021). *Brixia Score* adalah sistem penilaian foto thoraks yang digunakan untuk mengetahui gambaran keparahan paru pada pasien COVID-19. Keparahan COVID-19 dipengaruhi oleh adanya komorbiditas seperti hipertensi, diabetes dan penyakit kardiovaskuler, dimana hal itu dapat memperburuk prognosis pasien (Ruan *et al.*, 2020). Untuk itu ada sebuah penilaian klinis pada foto thoraks untuk mengukur tingkat keparahan kelainan paru-paru

pada pasien COVID-19 yaitu *Brixia Score*. *Brixia Score* ini nantinya akan menilai keparahan paru dalam 18 point klinis (Borghesi *et al.*, 2020).

*Brixia Score* ini cukup spesifik dalam menilai keparahan paru, bukan hanya akibat COVID-19 saja namun kerusakan paru akibat hal lain. Dimana *Score* ini menilai konsolidasi, *Ground Glass Opacities* yang menilai penyakit alveolar dan interstitial. Dalam penelitian sebelumnya *Brixia Score* yang tinggi juga menunjukkan kasus kematian dan kemungkinan masuk ICU yang cukup tinggi (Hanley *et al.*, 2021).

### 2.1.2 Penilaian *Brixia Score*

Langkah pertama yang akan dilakukan adalah membagi paru-paru menjadi 6 zona dengan proyeksi antero posterior atau bisa juga dengan posisi postero anterior, hal ini bergantung pada posisi pasien.



Gambar 2. 1 Pembagian Zona Paru pada *Brixia Score*  
(Borghesi and Maroldi, 2020)

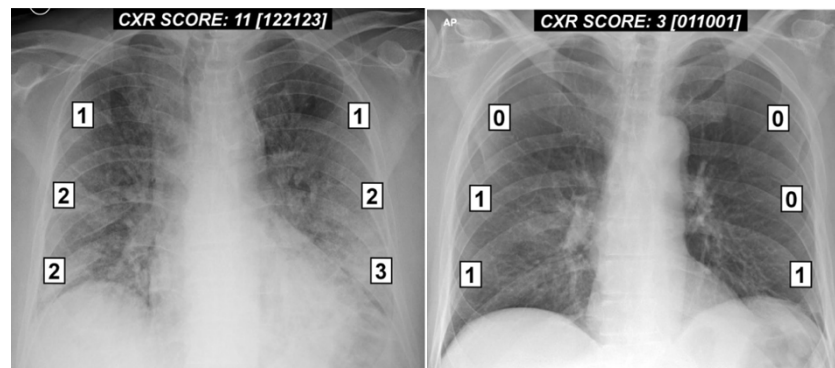
Dengan pembagain zona

- Zona atas ( A dan D ) ada di atas dinding arcus aorta
- Zona tengah ( B dan E ) berada di bawah dinding inferior arcus aorta dan diatas dinding inferior vena pulmonalis inferior dextra
- Zona bawah ( C dan F ) di bawah dinding inferior vena pulmonalis inferior dextra

Setelah paru dibagi menjadi 6 zona dilakukan *scoring* disetiap zona tersebut berdasarkan gambaran foto thoraks pasien. Pemberian *Score* dimulai dengan skala 0 sampai 3 dengan ketentuan sebagai berikut :

- *Score* 0 tidak ada kelainan paru-paru
- *Score* 1 terdapat gambaran infiltrat interstisial
- *Score* 2 terdapat gambaran infiltrat interstisial dan alveolar (infiltrat interstisial lebih banyak)
- *Score* 3 terdapat infiltrat alveolar dan interstisial pada zona paru (infiltrat alveolar lebih banyak)

Untuk gambaran lain seperti adanya efusi pleura atau pembesaran pembuluh darah tidak dimasukkan dalam range skor pada penilaian ini. Skor dari ke enam zona ini nantinya akan di tambahkan secara keseluruhan dari A hingga F untuk mendapatkan keseluruhan *Brixia Score* dengan nilai maksimal adalah 18.



Gambar 2. 2 Foto Thoraks dengan *Brixia Score*  
(Borghesi and Maroldi, 2020)

Dalam klasifikasi penilaian dengan *Brixia Score* akan terbagi menjadi 4 kelompok menurut hasil skor total yaitu.

Table 2. 1 Pembagian *Brixia Score*

|     |              |        |
|-----|--------------|--------|
| I   | Skor 0       | Normal |
| II  | Skor 1 – 6   | Ringan |
| III | Skor 7 – 12  | Sedang |
| IV  | Skor 13 - 18 | Berat  |

(Abo-Hedibah, Tharwat and Elmokadem, 2021)

Semakin tinggi nilai *Brixia Score* menunjukkan tingkat keparahan dan perkembangan penyakit paru yang lebih tinggi (Abo-Hedibah, Tharwat and Elmokadem, 2021)

### 2.1.3 Score Pada Pasien COVID

#### A. *Radiographic Assessment of Lung Edema (RALE)*

*Radiographic Assessment of Lung Edema (RALE)* adalah salah satu penilaian *Score* yang dapat digunakan pada pasien COVID-19. *RALE Score* ini lebih sederhana karena membagi lapang paru menjadi dua wilayah dan dapat dilakukan oleh dokter umum sedangkan *Brixia Score* ini hanya dapat dilakukan oleh ahli radiologi (Setiawati *et al.*, 2021a). *RALE Score* ini menilai luas dan densitas kekeruhan aveolar pada gambaran foto thoraks. Sistem penilaian disini akan membagi paru menjadi dua wilayah paru-paru yaitu secara vertikal dan horizontal sehingga didapatkan quadran 1, quadran 2, quadran 3 dan quadran 4.



Gambar 2. 3 Pembagian Paru pada *RALE Score*  
(Warren *et al.*, 2018).

RALE *Score* dengan keterlibatan konsolidasi atau GGO diberikan *Score* 0 – 4 dengan kriteria:

- 0 : tidak ada konsolidasi atau GGO
- 1 : < 25%
- 2 : 25 – 50%
- 3 : 50 – 75 %
- 4 : > 75 %

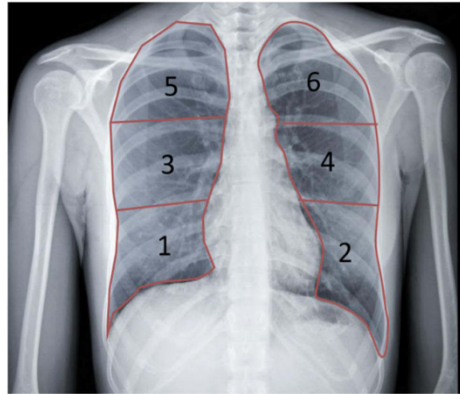
RALE *Score* dengan sedikit atau banyaknya kekeruhan diberikan *Score* 1- 4 dengan kriteria:

- 1 : kabur
- 2 : sedang
- 3 : padat

Dari setiap *Score* yang didapat baik konsolidasi dan kekeruhan tiap wilayah akan dikalikan, setelah itu Q1,Q2,Q3 dan Q4 akan dijumlahkan untuk memperoleh *Score* akhir dengan nilai maksimum 48 (Warren *et al.*, 2018).

### ***B. Modified Chest X-Ray Scoring System***

Menghitung keparahan dari proyeksi anterior dan posteroanterior dengan membagi paru-paru menjadi 6 wilayah disebut dengan *Modified Chest X-Ray Scoring System*.



Gambar 2. 4 Pembagian Lapang Paru pada *Modifiet Chest X-Ray Scoring System*

(Setiawati *et al.*, 2021a).

Masing-masing dari wilayah tersebut akan diberikan nilai 0 – 2 berdasarkan berapa % lesinya.

- 0 : tidak terdapat lesi
- 1 : jika ada gambaran infiltrat atau konsolidasi < 50%
- 2 : jika ada gambaran infiltrat atau konsolidasi > 50%

*Score* kemudian dijumlahkan dengan nilai maksimal 12, lalu dikategorikan dengan klasifikasi jumlah *Score*:

1 – 4 : Ringan

5 – 8 : Sedang

9 – 12 : Parah

(Setiawati *et al.*, 2021a)

#### 2.1.4 Perbandingan *Scoring* Rontgen Paru pada Pasien COVID-19

Perlunya pendekatan radiologi yang baik sehingga penggolongan pasien COVID-19 dapat dilakukan dengan tepat, sehingga tatalaksana yang diberikan juga tepat. Sistem *Brixia Score* menjadi sistem penilaian terbaik yang dapat memberikan informasi rinci dan distribusi paru yang baik. Selain itu *Brixia Score* juga berguna dalam menilai tingkatan pasien dengan infeksi COVID-19 berdasarkan keparahan kasus (Signoroni *et al.*, 2021). Sementara *RALE Score* dapat memprediksi kebutuhan oksigen tambahan pada pasien COVID-19 (Borghesi *et al.*, 2020), walaupun *RALE Score* lebih mudah digunakan dan memiliki pembagian wilayah paru yang lebih sedikit daripada *Brixia Score* namun *RALE Score* kurang memiliki indikator yang detail dalam menilai foto thoraks untuk mendiagnosis keparahan pada pasien COVID-19 (Cozzi *et al.*, 2020).

*Modified Chest X-Ray Scoring System* dapat membantu dalam mendiagnosis pneumonia pada pasien COVID-19 dan dapat membantu dalam penentuan manajemen sejak awal, namun perlu diketahui bahwa pasien COVID-19 tidak selalu hadir dengan radang paru-paru, sehingga sistem ini dinilai kurang akurat untuk mendapatkan memberikan informasi yang lebih jelas. Walaupun begitu ketiga penilaian ini sangat membantu dalam menentukan tingkat keparahan pasien COVID-19 (Setiawati *et al.*, 2021b).

## 2.2 Kadar C-Reactive Protein

### 2.2.1 Definisi

*C-Reactive Protein* adalah protein inflamasi akut yang dapat meningkat apabila tubuh mengalami infeksi atau peradangan yang dapat ditemukan pada pemeriksaan laboratorium (Setiawati *et al.*, 2021b). CRP disintesis paling banyak di hepatosit hati dan akan diinduksi oleh pelepasan interleukin-6 (IL-6) sebagai respon terhadap inflamasi (Sproston and Ashworth, 2018). CRP ini akan meningkat beberapa jam setelah terjadinya inflamasi dan karena salah satu fungsi CRP adalah pengenali patogen asing yang masuk dalam tubuh nantinya hal ini memicu aktivasi dari jalur komplemen klasik imunitas bawaan dengan mengaktifkan jalur C1q.

Tingkat serum CRP dikaitkan dengan prognosis pada pasien dengan penyakit dengan aterosklerosis, gagal jantung, fibrilasi atrium, infar miokard, dan transplantasi jantung, dimana CRP ini memiliki peranan aktif dalam patofisiologi penyakit kardiovaskular. Ketika kadar Hs-CRP > 3mg/L perlu dipantau lebih lanjut karena berisiko tinggi dalam perkembangan penyakit kardiovaskular, sedangkan kadar normal CRP adalah < 3 m/L (Johns *et al.*, 2018). Dalam sebuah penelitian CRP dapat digunakan dalam mendiagnosis secara awal terjadinya pneumonia, pada kasus pneumonia berat akan memiliki CRP yang tinggi (Sproston and Ashworth, 2018). Kadar CRP pada pasien COVID-19 dapat dikategorikan sebagai berikut :

Table 2. 2 Pembagian C-Reactive Protein pada COVID-19

| C-Reactive Protein Levels<br>pada COVID-19 | Tingkat Keparahan |
|--------------------------------------------|-------------------|
| < 33 mg/L                                  | Ringan            |
| 33 - 80 mg/L                               | Sedang            |
| 80 - 120 mg/L                              | Berat             |
| >120 mg/L                                  | Sangat Berat      |

(Javed *et al.*, 2020)

Pada kasus infeksi akut, keganasan, autoimmune, trauma berat dan reaksi obat-obatan akan meningkatkan kadar CRP yang signifikan. Peningkatan kadar CRP diatas 10 mg/L dapat dipastikan biasanya terjadi akibat infeksi yang pastinya akan menunjukkan keparahan dari suatu penyakit tersebut (Landry *et al.*, 2017).

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Jilles M Fermont, CRP adalah tanda inflamasi sistemik, dimana akan meningkat ketika tubuh mengalami inflamasi baik akibat virus ataupun bakteri (Fermont *et al.*, 2019). Ketika inflamasi kadar CRP akan mengalami kenaikan namun ketika inflamasi sudah mulai menurun dan tubuh memberikan tanda perbaikan, kadar CRP akan mulai menurun. Kadar CRP dapat meningkat hingga 500 g/mL akibat kerusakan jaringan yang parah seperti kanker ataupun trauma dalam 24 – 72 jam (Sproston and Ashworth, 2018).

### 2.2.2 Mekanisme Kerja

CRP sintesis dan dirakit menjadi protein pentameric (nCRP) dalam retikulum endoplasma, dimana nanti akan mengikat GP60a dan GP50b dalam hepatosit. Pada keadaan non inflamasi CRP mulai di lepaskan dari retikulum endoplasma dan akan mengalami penurunan ke karboksilesterase dan di sekresikan dengan cepat ketika ada kadar sitokin inflamasi yang meningkat (Wang, 2020). nCRP dan mCRP memiliki fungsi yang berbeda dalam proses inflamasi. mCRP akan meningkatkan interaksi trombosit pada neutrophil karena mCRP berikatan dengan igG untuk mengikat kompleks imun afinitas rendah yaitu fcγRIIb (CD16b) pada neutrofil dan fcγRIIIa (CD16a) pada monosit. nCRP pada proses inflamasi akan menghambat peningkatan trombosit pada neutrophil karena berikatan dengan fcγRIIIa (CD32) (Sproston and Ashworth, 2018).

CRP bekerja dengan mengaktifkan molekul C1q pada jalur komplemen klasik yang berkaitan erat dengan opsonisasi patogen. Pengaktifan jalur komplemen klasik akan mengikat reseptor Fc dan IgG yang memicu terjadinya pelepasan sitokin pro inflamasi (Sproston and Ashworth, 2018). CRP memiliki korelasi yang cukup kuat terhadap peningkatan kadar sitokin inflamasi terutama IL-6 (Clos, 2000). IL-6 merupakan sitokin pro inflamasi yang akan meningkat secara bersamaan dengan CRP ketika tubuh mengalami suatu inflamasi.

Pada kasus COVID-19 terjadinya peningkatan serum yang tinggi merupakan faktor risiko kematian pada pasien dan merupakan indikasi terjadinya badai sitokin. Dalam sebuah penelitian yang dilakukan oleh Malik Del Giudice & Gangestad, (2018) dari 32 penelitian, 20 telah terjadi risiko pemburukan yang hampir empat kali lebih tinggi pada pasien COVID-19 dengan peningkatan CRP yang tinggi.

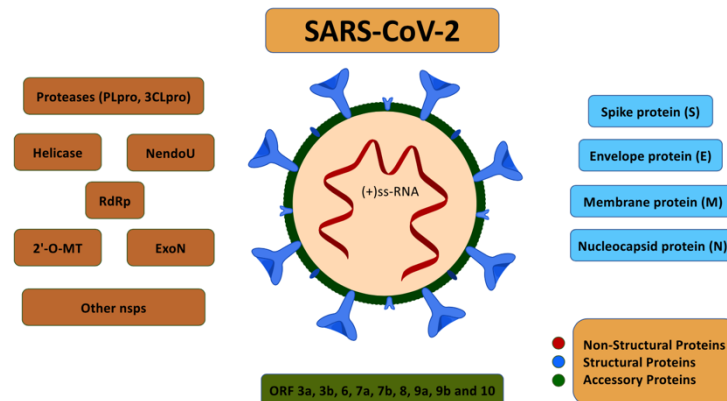
## 2.3 COVID-19

### 2.3.1 DEFINISI

*Coronavirus Disease* (COVID-19) yang disebabkan oleh coronavirus yang terkenal dengan sebutan *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Virus yang menyebabkan pandemi berupa sindrom pernafasan akut. Terjadinya Pandemi ini dimulai di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, China dan saat ini sudah menyebar ke berbagai benua. Orang yang terpapar virus ini bisa menyebabkan infeksi pernafasan ringan sampai berat bahkan kematian (Malik *et al.*, 2021).

### 2.3.2 ETIOLOGI

Pandemi yang terjadi hampir di seluruh dunia membuat banyak angka kematian melonjak tinggi. SARS-CoV-2 yang merupakan virus COVID-19 ini berada pada keturunan betacoronavirus, dimana SARS-CoV-2 berbeda dengan SARS-CoV. SARS-CoV 2 merupakan varian *betacorona* yang dapat menyerang manusia.



Gambar 2. 5 Struktur SARS-CoV-2  
(World Health Organization, 2020)

SARS-CoV-2 adalah virus yang mengandung rantai asam ribonukleat (RNA) tunggal dan memiliki diameter 60-140 nm serta tidak memiliki segmen, salah satu virus yang memiliki satu genom terbesar diantara virus RNA lainnya. (Osman, Toogood and Neamati, 2020). SARS-CoV-2 termasuk dalam famili *Coronaviridae* bersamaan dengan virus MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*). SARS-CoV-2 memiliki empat protein struktural. Pertama adalah Spike Protein (S) memiliki fungsi sebagai tempat menempelnya reseptor pada seluler sel inang ACE-2 (*Angiotensin Converting Enzym*) dan merupakan bagian terluar dari virus permukaan terluar dari virus. Envelope protein (E) dan membran protein (M) saling bekerja sama untuk membentuk selubung untuk melindungi virus. Nucleocapsid heliks terdiri dari virus positif-sense genom RNA (+) yang nantinya akan dienkapsidasi nucleocapsid protein (N), dimana nucleocapsid protein akan membentuk kapsid diluar genom yang selanjutnya akan

diselubungi dan dikaitkan oleh Spike Protein (S), Envelope protein (E), dan Membran protein (M) (M. Y. Wang *et al.*, 2020).

Saat ini virus corona memiliki beberapa varian, salah satunya adalah varian delta yang menyebabkan kerusakan paru yang cukup serius dibandingkan beberapa varian lainnya. Dalam sebuah penelitian menunjukkan bahwa varian delta ini menyebabkan risiko hingga 60% dalam penularannya serta risiko komplikasi lebih tinggi (Mahase, 2021). Selain itu varian delta dari virus corona ini memiliki viral load lebih tinggi daripada varian lain dan durasi yang lama dalam infeksi. Variant delta ini gejalanya mirip dengan variant yang lainnya, namun variant delta lebih kebal terhadap beberapa jenis obat sehingga masa penyembuhannya lebih lama dibandingkan variant lainnya (Choi and Smith, 2021).

### 2.3.3 PATOGENESIS

*Angiotensin Converting Enzym 2* (ACE 2) terutama melalui Toll-like receptor-7 (TLR-7). Virus akan masuk ke sel tubuh setelah menempel pada ACE-2 sebagai reseptor utama (Tsang *et al.*, 2021). Partikel SARS-CoV-2 yang terhirup akan menginfeksi sel epitel di mukosa hidung melalui pengikatan protein S ke reseptor ACE 2 yang diikuti oleh pembelahan protein S oleh TMPRSS. (Rothan and Byraredy, 2020).

Pembelahan protein S yang membentuk protein fusi memungkinkan virus masuk ke membran sitoplasma setelah sel masuk (Parasher, 2021). Di

dalam sel inang, virus ini akan membentuk materi genetik yang nantinya akan dibutuhkan untuk membentuk virion di dalam permukaan sel. Sel terinfeksi yang menghasilkan virion akan menginfeksi epitel sel yang berdekatan, sel endotel, dan makrofag. Sel epitel yang terinfeksi oleh SARS-CoV-2 dapat menyebabkan apoptosis (Tsang *et al.*, 2021). Pada fase awal-awal ini, SARS-CoV-2 mulai menyebar terutama kepada organ target yang mengekspresikan ACE 2 dimana hal ini akan mengakibatkan tubuh mengalami beberapa gejala klinis yang ringan seperti sesak, demam, panas dan mulai adanya peningkatan CRP dan penurunan kadar limfosit pada tubuh (Brosnahan *et al.*, 2020). Selanjutnya SARS-CoV-2 ini akan menyerang dari sel T dan makrofag.

Adanya peningkatan sitokin pro inflamasi dan kemokin seperti kadar IL-2, kadar IL-6, kadar IL-7, kadar IL-10, kadar CRP, *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), *Monosit Chemoattractant Protein-1* (MCP-1) dan *Macrophage Inflammatory Protein-1 $\alpha$*  (MIP-1 $\alpha$ ) akan mengaktifasi TLR-7 untuk pembentukan sel CD8+. T-sitotoksik spesifik akan hinggap pada sel yang terkena SARS-CoV-2. Selanjutnya Sel T helper yaitu CD4+ akan merangsang sel B untuk berubah menjadi sel B plasma (Jiang *et al.*, 2022). Produksi sitokin yang terjadi terus menerus akibat replikasi cepat virus akan menarik makrofag dan neutrofil ke tempat infeksi yang dapat bermigrasi ke paru dan memicu perburukan (Barnes *et al.*, 2020). Pada kasus COVID-19 akan terjadi limfopenia.

Produksi IL-6 secara terus menerus dapat akan menyebabkan badai sitokin, dimana hal ini akan menyebabkan infiltrasi yang berlebihan pada paru (Jiang *et al.*, 2022). Badai sitokin yang berlanjut akan menyebabkan perburukan dan dapat menginfeksi sel epitel alveolus tipe 2, apabila hal ini terjadi secara terus menerus akan memberikan respon inflamasi yang buruk. Pada pasien COVID-19 terlihat adanya gambaran histopatologi alveolar serta hilangnya sel pneumosit tipe 1 dan tipe 2 dimana hal ini dapat berkembang menjadi lebih buruk dan bisa mengakibatkan terjadinya *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) dan cedera akut paru yang parah (Tsang *et al.*, 2021).

Pneumosit tipe I dan II serta sel endotel akan terlihat jelas pada jaringan paru yang terinfeksi SARS-CoV-2. Hiperplasia pneumosit II pada ruang alveolar akan membantu penyebaran virus karena angiotensin I. Hal ini mengakibatkan terjadinya *Diffuse Alveolar Damage* (DAD). Akibat peningkatan kadar IL-8, kadar IL-6, TNF- $\alpha$ , dan IP10 juga menyebabkan DAD semakin parah dan terjadi infiltrasi yang luas oleh neutrofil dan makrofag pada paru (Liu *et al.*, 2020). Adanya DAD ini sebagai tanda awal terjadinya ARDS. Karena infiltrasi neutrofil ke parenkim paru akan membentuk terjadinya *Neutrophil Extracellular Traps* (NETs) sebagai perangkap patogen. Neutrofil mengeluarkan serat kromatin yang membentuk sebuah perangkap yang biasa disebut dengan *Neutrophil Extracellular Traps* (NETs). NETs ini selain berfungsi sebagai efektor

imunitas juga sebagai pro inflamasi yang dapat memacu kerusakan jaringan (Kaplan and Radic, 2012).

## 2.3.4 DIAGNOSIS

### 2.3.4.1 Gejala dan Tanda

Masa Inkubasi SARS-CoV 2 sekitar 2 sampai 14 hari bisa juga lebih lama tergantung setiap individu (Perico *et al.*, 2021). Hal itu akan memunculkan gejala pada seseorang terkena COVID-19 atau tidak. Gejala utama yang sering terjadi pada pasien COVID-19 dari ringan hingga berat seperti batuk kering yang mengganggu, demam, diare, sakit kepala yang mengganggu, sesak napas saat melakukan aktivitas, nyeri otot, kelelahan dan kadang disertai hilangnya indra penciuman dan perasa (Chen *et al.*, 2020). Pada pasien rawat inap gejala sesak nafas dapat bertambah parah pada hari ke 5 sampai 8 setelah gejala awal, hal ini menandakan perburukan gejala COVID-19 (C *et al.*, 2021). (Zhang *et al.*, 2020)

Pada gambaran klinis radiologi didapatkan kekeruhan *Grand Glass Opacities* perifer di daerah *subpleural* pada kedua paru yang menandakan adanya inflamasi pada paru. Pada keadaan gawat darurat COVID-19 juga dapat menimbulkan gagal napas, syok sepsis dan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) karena rusaknya alveoli akibat paparan SARS-CoV-2. Pada pemeriksaan laboratorium pada pasien terkonfirmasi COVID-19 menunjukkan peningkatan limfopenia, D-dimer, laktat dehidrogenasi, Protein C-reaktif Protein, dan feritin serum (F. Zhou *et al.*, 2020).

#### 2.3.4.2 Pemeriksaan Fisik pada Pasien COVID-19

Pemeriksaan fisik diawali sebagai skrining awal mengetahui gejala yang dialami. Hal pertama yang dilakukan adalah pemeriksaan tanda vital umum yang selanjutnya bisa dilakukan pemeriksaan penunjang untuk menegakkan diagnosis. Pada pemeriksaan fisik terjadi peningkatan atau penurunan fremitus dan napas bronkial, didaptkannya retraksi pada dinding dada ketika bernafas karena adanya penyempitan saluran nafas sehingga membutuhkan bantuan lebih dari otot-otot interkostal, saat dilakukan perkusi didapatkan suara redup sampai pekak dimana dicurigai adanya cairan pleura (Gandhi, Lynch and del Rio, 2020).

#### 2.3.4.3 Pemeriksaan Penunjang Pasien COVID-19

Pemeriksaan laboratorium sebagai salah satu pemeriksaan pada pasien COVID-19. Diantaranya adalah pemeriksaan *Limfosit Absolut* dan *Neutrophil Lymphocyte Ratio* (NLR), lalu juga ada tes CRP untuk mengetahui kadar *C-Reactive Protein* sebagai tanda terjadi inflamasi. Dapat dilakukan PCR dan juga tes antigen untuk mendiagnosis seseorang terkena COVID-19 atau tidak. Tes antigen ini digunakan untuk mendeteksi SARS-CoV-19 dengan pengambilam sampel pada organ pernafasan yaitu rongga hidung dan nasofaring (Nicolaou and Bartlett, 2017).

Pemeriksaan penunjang lain yang dapat dilakukan adalah pemeriksaan radiologi. Salah satunya dengan menggunakan foto Thoraks

sebagai pencitraan radiologi untuk menilai pasien COVID-19. Pada COVID-19 menunjukkan abnormalitas pada gambaran foto thoraks rata-rata adalah 56% dengan *Ground Glass Opacity* (C *et al.*, 2021). Selain itu juga sebagai peninjau foto thoraks dinilai juga dengan sistem *Brixia Score*, suatu sistem penilaian tingkat keparahan dengan 18 point penting untuk menilai pneumonia pada COVID-19. *Brixia Score* ini nantinya akan membagi lapang paru menjadi 3 zona yaitu zona atas, zona tengah, dan zona bawah kemudian diberi *Score* pada setiap zonanya dari angka 0 sampai 3 berdasarkan gambaran infiltrat paru yang terlihat pada foto thoraks pasien (Zheng *et al.*, 2020). Selain penilaian terhadap struktur dari hasil pemeriksaan Chest x-ray dengan sistem penilaian *Brixia Score*, dapat dinilai pula dengan beberapa *scoring* seperti *Radiographic Assessment of Lung Edema* (RALE) dan *Modified Chest x-ray Scoring System*.

#### 2.4 Hubungan *Brixia Score* Dengan CRP

COVID-19 mengakibatkan kerugian bagi masyarakat terutama dalam bidang kesehatan. Ditandai dengan jumlah pasien yang terus meningkat baik yang memiliki gejala ataupun tidak, selain itu juga kasus kematian pada pasien COVID-19 meningkat secara tajam. Sehingga di perlukan upaya dalam menangani masalah tersebut sehingga prognosis dari COVID-19 ini dapat mengalami perbaikan. Salah satunya adalah dengan melakukan pemeriksaan secara tepat sehingga dapat diberikan treatment yang baik pada pasien agar tidak terjadi perburukan. Pemeriksaan yang dapat dilakukan adalah foto thoraks

dan pemeriksaan laboratorium sebagai alat diagnostik untuk mengetahui keparahan akibat COVID-19. Pada foto thoraks keparahan COVID-19 dapat dinilai menggunakan penilaian *Brixia Score* yang dapat menentukan keparahan pasien COVID-19 dengan membagi lapang paru menjadi 6 bagian yang lalu akan diberikan *Score* (Holshue *et al.*, 2020). Dimana pada penilaian *Brixia Score* akan terjadi perburukan apabila nilai *Brixia Score* semakin tinggi. Hal itu menggambarkan bahwa semakin tinggi nilai *Brixia Score* pada seseorang berarti gambaran infiltrat yang terlihat memenuhi hampir seluruh lapang paru dan juga menunjukkan tingkat keparahan serta perkembangan penyakit paru yang lebih tinggi (Borghesi *et al.*, 2020).

Pada pemeriksaan laboratorium pasien COVID-19 didapatkan kenaikan serum CRP akibat reaksi inflamasi yang memicu adanya produksi sitokin yang berlebihan, akibat produksi sitokin yang terus menerus ini bisa memicu terjadinya badai sitokin. Hal ini mengakibatkan terjadinya *Diffuse Alveolar Damage* (DAD) sebagai tahap awal terjadinya ARDS, sehingga pada gambaran foto thoraks banyak infiltrat dan *Ground Glass Opacities*.

Penelitian yang dilakukan oleh Aydogan (Z. Wang *et al.*, 2020) bahwa pasien dengan *Brixia Score* diatas lima selama rawat inap menyebabkan tingkat keparahan penyakit dikemudian hari meningkat, selain itu pada pemeriksaan laboratorium juga menunjukkan peningkatan CRP (Aydogan Eroglu *et al.*, 2021). Hubungan antara *Brixia Score* dengan pemeriksaan CRP adalah semakin tinggi *Brixia Score* berarti semakin tinggi pula kadar CRP pada seseorang,

dimana hal itu menunjukkan keparahan pada tubuh pasien tersebut (Aydogan Eroglu *et al.*, 2021).

## **2.5 Faktor yang mempengaruhi *Brixia Score* dan C-Reactive Protein**

### **2.5.1 Faktor yang Mempengaruhi *Brixia Score***

#### **2.5.1.1 Penyakit Paru Obstruksi Kronis (PPOK)**

Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK) adalah gangguan progresif terjadi karena adanya obstruksi pada saluran nafas yang bersifat yang mengakibatkan seseorang akan kesulitan dalam bernafas. Seseorang dengan PPOK yang parah memiliki risiko komplikasi COVID-19 yang tinggi, karena COVID-19 menyerang dari sistem pernafasan yang dapat menyebabkan kerusakan paru berlebih (Huang *et al.*, 2020). Terjadinya PPOK ditandai dengan peradangan saluran napas kronis yang dapat berkembang menjadi Emfisema ataupun *Bronchitis* akut. Hal tersebut ditandai adanya hiperinflasi alveolar, penyempitan bronkus dan adanya pelebaran ruang retrosternal (Washko, 2010). *Bronchitis* akut memberikan gambaran foto thoraks berupa adanya peningkatan infiltrat interstisial dan akan terlihat kekeruhan retikuler secara halus ataupun kasar (Sheikh, Coxson and Parraga, 2016).

#### **2.5.1.2 Tuberculosis Paru**

Tuberkulosis paru terjadi akibat infeksi dari mycobacterium tuberculosis yang menyerang parenkim paru. Dalam hal ini pemeriksaan

foto thoraks membantu dalam mendiagnosis terjadinya Tuberkulosis paru. Pada foto thoraks sering terlihat adanya gambaran benang-benang halus yang radioopak disertai nodul retikuler dibagian apeks paru. Selain itu juga terlihat adanya gambaran “*tree in bud*” yang terjadi akibat infeksi pada lobus paru yang terinfeksi ke bronkus disertai nekrosis kaseosa pada bronkiolus respiratorius dan terminal (Ryu, 2015). Apabila Tuberkulosis paru mengalami nekrosis dapat mengakibatkan terbentuknya suatu kavitas di rongga paru, akibat rusaknya alveoli yang dapat disertai *air fluid level* ataupun tidak. Pada foto thoraks juga menunjukkan gambaran efusi pleura sebagai manifestasi umum primary dan reinfeksi *Tuberkulosis* di sertai infiltrat parenkim pada 50% kasus Tuberkulosis. Pada Tuberkulosis postprimer dominan terjadi konsolidasi di apikal dan bagian atas zona paru (Nachiappan *et al.*, 2017). Pada orang yang sebelumnya mengalami Tuberkulosis lalu terinfeksi oleh COVID-19 akan memperparah gambaran foto thoraks. Karena tuberkulosis dapat memperparah infeksi COVID-19 dan menimbulkan eksaserbasi akut, sehingga ketika dilihat akan banyak gambaran infiltrat dan konsolidasi (Visca *et al.*, 2021).

### 2.5.1.3 Heart Failure (HF)

Kelainan struktur atau fungsi jantung sehingga otot jantung tidak dapat memompa cukup darah untuk memenuhi kebutuhan metabolisme tubuh (Arrigo *et al.*, 2020). Pada pemeriksaan foto thoraks yang mengalami gagal jantung akan terlihat adanya pembesaran jantung atau

disebut dengan kardiomegali, *Ground Glass Opacities* halus, edema pulmonal interstisial yang nantinya akan berkumpul dan membentuk garis Kerley B dan efusi pleura akibat kebocoran ke dalam rongga pleura. Hampir 75% kasus CHF akan terjadi pleura efusi bilateral dan kardiomegali (Pan *et al.*, 2021).

#### 2.5.1.4 Keganasan

Kanker paru merupakan salah satu kanker yang paling berbahaya dari berbagai jenis kanker yang ada. Sel kanker ini akan terus bertumbuh dan dapat merusak organ target, hal ini dapat menyebabkan kerusakan secara permanen. Dalam mengidentifikasi dan mendiagnosis kanker paru dapat menggunakan pemeriksaan foto thoraks. Pada sel kanker yang kecil akan terlihat adanya massa hilus di bagian bronkus. Adenokarsinoma akan menunjukkan *opacity* dengan konsolidasi baik di beberapa lobus atau bahkan diseluruh lapang paru serta adanya nodul paru. Pada keganasan *squamous cell carcinoma* akan terlihat bronchogram dan efusi pleura, lalu di beberapa kasus dapat terlihat adanya kavitas yang besar dengan *air fluid level* (Panunzio and Sartori, 2020).

#### 2.5.1.5 Asma

Asma terjadi akibat peradangan, bronkokonstriksi pada saluran pernafasan dan hiperresponsif akibat paparan suatu zat atau infeksi sehingga menyebabkan kesulitan dalam bernafas. Pada pemeriksaan radiologi pada

pasien asma akan menunjukkan udara yang terperangkap pada mediastium, artrapping yang meluas, penebalan bronkus, hiperinflasi atau bahkan atelektasis (Ash and Diaz, 2017).

## 2.5.2 Faktor yang Mempengaruhi *C-Reactive Protein*

### 2.5.2.1 Infeksi Akut

Infeksi virus dan juga bakteri dapat meningkatkan kadar CRP secara signifikan  $>10$  mg/L. Pada kasus seseorang yang terkena *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) sistem kekebalan tubuhnya akan terus mengalami penurunan, dimana CD4+ dalam tubuh kadarnya rendah sehingga akan mudah terkena infeksi baik dari dalam maupun luar tubuh. Kerusakan sistem saraf pada infeksi HIV akan mengaktifasi makrofag dan melepaskan produk inflamasi seperti IL-6 yang akan menginduksi sel hepatosit untuk memproduksi CRP (Kurniawati and SUGIANTO, 2021).

Pada Tuberculosis pada mengalami peningkatan CRP akibat respon dari peradangan yang disebabkan oleh *Myobacterium Tuberculosis*. Peningkatan konsentrasi CRP  $>10$ mg/L terjadi pada banyak kasus yang terkonfirmasi tuberculosis (Kusnir *et al.*, 2020).

### 2.5.2.2 Keganasan

Adanya peningkatan prostaglandin akibat sel tumor menginduksi sel-sel inflamasi terutama IL-6 yang nanti akan merangsang hepatosit untuk menghasilkan CRP. IL-6 ini juga bukan hanya menjadi sitokin pro inflamasi

namun juga sebagai modulator pertumbuhan sel tumor. Hal ini akan mengakibatkan banyak CRP yang dihasilkan dan terjadi peningkatan yang signifikan pada kadar CRP (Grobewska *et al.*, 2012).

### 2.5.2.3 Chronic Kidney Disease (CKD)

*Chronic Kidney Disease* (CKD) adalah kondisi dimana fungsi ginjal akan mengalami penurunan secara bertahap. Fungsi ginjal yang awalnya untuk mengekskresikan zat-zat pada tubuh akan mengalami penurunan. Terjadinya CKD ini biasanya dipicu oleh Diabetes melitus dan hipertensi. Adanya hubungan *Chronic Kidney Disease* dengan *Cardiovascular Disease* dimana terkadang kedua hal tersebut berhubungan dan mengakibatkan *Cardiorenal Syndrome* (Fu *et al.*, 2019). Hal ini dapat menyebabkan keadaan inflamasi kronis sehingga kadar CRP akan meningkat secara drastis. Hs-CRP sebagai salah satu penanda biomarker pada inflamasi pada CKD mengalami peningkatan ( $> 10$  mg/L) yang berisiko pada kematian (Adejumo, Okaka and Ojogwu, 2016).

### 2.5.2.4 Autoimmune

Pada Lupus Eritematosus Sistemik antibodi akan menyerang jaringannya sendiri, dimana adanya kompleks imun akan mengaktifasi *Toll Like Receptor* (TLR) yang memicu terjadinya inflamasi. CRP dapat meningkat sekitar  $>10$  mg/L pada pasien aktif dan sedang terserang infeksi. Apalagi keadaan autoimmune ini bisa menyerang sendi, kulit, otak, paru,

ginjal dan pembuluh darah yang dapat mengakibatkan komplikasi serius yang dapat membuat kadar CRP juga meningkat (Atik, Putri Pratiwi and Hamijoyo, 2020).

#### **2.5.2.5 Trauma**

Pada pasien dengan trauma serius seperti habis operasi, kecelakaan, fraktur atau luka bakar akan meningkatkan respon inflamasi akut sehingga CRP juga akan meningkat tergantung tingkat keparahan yang dialami. Trauma yang mengakibatkan cedera pada otak akan meningkatkan kadar CRP hal itu terjadi karena sel-sel pada saraf pusat akan mengeluarkan mediator inflamasi seperti, Tumor Nekrosis Faktor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), Interleukin- $1\beta$  (IL- $1\beta$ ), dan Interleukin-6 (IL-6). Sitokin IL-6 akan merangsang peningkatan CRP sehingga kadarnya akan terus meningkat sebagai tanda adanya kerusakan jaringan. CRP yang meningkat dalam 4 jam pertama dan terus meningkat seiring dengan keparahan yang terjadi (Suharto, Sikumbang and Pratiwi, 2019).

#### **2.5.2.6 Sirosis Hati**

Penyakit hati dimana terjadi pembentukan jaringan ikat dan nodul yang dapat mengakibatkan penurunan fungsi hati secara serius, dimana sirosis hati ini adalah stadium lanjut pada kerusakan hati akibat inflamasi kronis. Sirosis hati akan mengakibatkan seseorang sangat rentan terkena infeksi terutama infeksi bakteri karena dan menyebabkan komplikasi serius

seperti gagal ginjal, gangguan hemostasis, dan *hepatic encephalopathy*. Adanya infeksi dan komplikasi serius bagi pasien sirosis hati dapat peningkatan kadar CRP sebagai tanda perburukan (Khedher *et al.*, 2018). CRP dapat meningkat lebih dari 50mg/L pada keadaan sepsis yang berkaitan dengan sirosis hati (Deutsch *et al.*, 2018).

#### 2.5.2.7 Pankreatitis akut

Peningkatan CRP sebagai pertanda keparahan, nekrosis dan komplikasi pada pasien dengan pankreatitis akut. Pankreatitis akut terjadi akibat respon inflamasi yang berlebihan, dan faktor pencetus paling sering akibat konsumsi alkohol berlebih dan batu empedu. Aktivasi sel inflamasi pada pasien pankreatitis akut menyebabkan mengeluarkan sitokin pro inflamasi salah satunya adalah IL-6 yang akan menginduksi produksi CRP. Hal ini akan menunjukkan CRP yang meningkat sebagai tanda respon akut. CRP yang tinggi menandakan hasil perburukan pada pasien pankreatitis dan dapat menimbulkan risiko kematian (Kaplan *et al.*, 2017).

#### 2.5.2.8 Sindrom Koroner Akut

Sindrom Koroner Akut merupakan kumpulan gejala klinis yang terjadi karena kurangnya aliran darah ke jantung yang dipicu adanya robekan plak aterosklerosis, thrombosis dan inflamasi. Manifestasi klinis yang ditimbulkan berupa Angina Pectoris, *Non ST elevation myocardial infraction* (NSTEMI) atau *ST elevation myocardial infraction* (STEMI) dan

dapat berujung pada kematian (Yang, Li and Zhang, 2022). Pada CRP yang tinggi akan berkorelasi dengan keparahan lesi arteri coroner yang parah selain itu pada kasus miokard infark, peningkatan CRP yang signifikan akan berkaitan dengan tingkat cedera paru pada fase akut (Vanhaverbeke *et al.*, 2018).

### 2.5.3 Faktor yang Mempengaruhi COVID-19

#### 2.5.3.1 Usia

Segala usia dapat terinfeksi virus SARS-CoV-2 namun paling sering mengenai orang dewasa dan usia lanjut. Terdapat berbagai laporan kasus yang terjadi di seluruh dunia bahwa pasien lanjut usia yang terinfeksi COVID-19 akan menimbulkan efek yang lebih parah dari pada usia muda. Pada orang yang lanjut usia terjadi penurunan sistem imun sehingga akan mudah terkena suatu infeksi. Sistem imun yang bagus akan memiliki antibodi yang bagus yang dapat melindungi tubuh dari berbagai jenis patogen dan membantu *recovery* ketika sedang terkena suatu penyakit (Prahasanti, 2019).

Ketika sistem imun seseorang mengalami penurunan maka akan mudah terpapar oleh virus dan bakteri. Seseorang yang memiliki sistem imun yang baik bisa saja hanya mengalami gejala ringan dan cepat pulih, berbeda dengan seseorang yang berusia lanjut dengan imun yang mulai menurun. Pada seseorang yang sudah berumur terkadang terjadi proses penyembuhan akan berlangsung lebih lama atau bisa juga terjadi komplikasi

seperti kondisi jantung yang menurun atau diabetes (Gao *et al.*, 2021). Pada sebuah penelitian dari 72.314 kasus yang dinyatakan terkonfirmasi COVID-19 didapatkan rata-rata angka kematian menurut usia > 80 tahun 14,8%, 70-79 tahun 8%, 60-69 tahun 0,4%, 30-39 tahun, 20-29 tahun dan 10-19 tahun masing-masing 0,2% (Isbaniah and Susanto, 2020).

### **2.5.3.2 Jenis Kelamin**

Dilaporkan oleh WHO bahwa bahwa pria lebih sering terkena infeksi dibandingkan wanita. Hal ini berkaitan pada pria berisiko tinggi terkena paparan infeksi. Selain itu pada pria juga memiliki prevalensi tinggi merokok, kardiovaskular dan penyakit paru dibandingkan wanita sehingga dapat meningkatkan prevalensi yang buruk pada COVID-19 (Ya'qoub, Elgendy and Pepine, 2021).

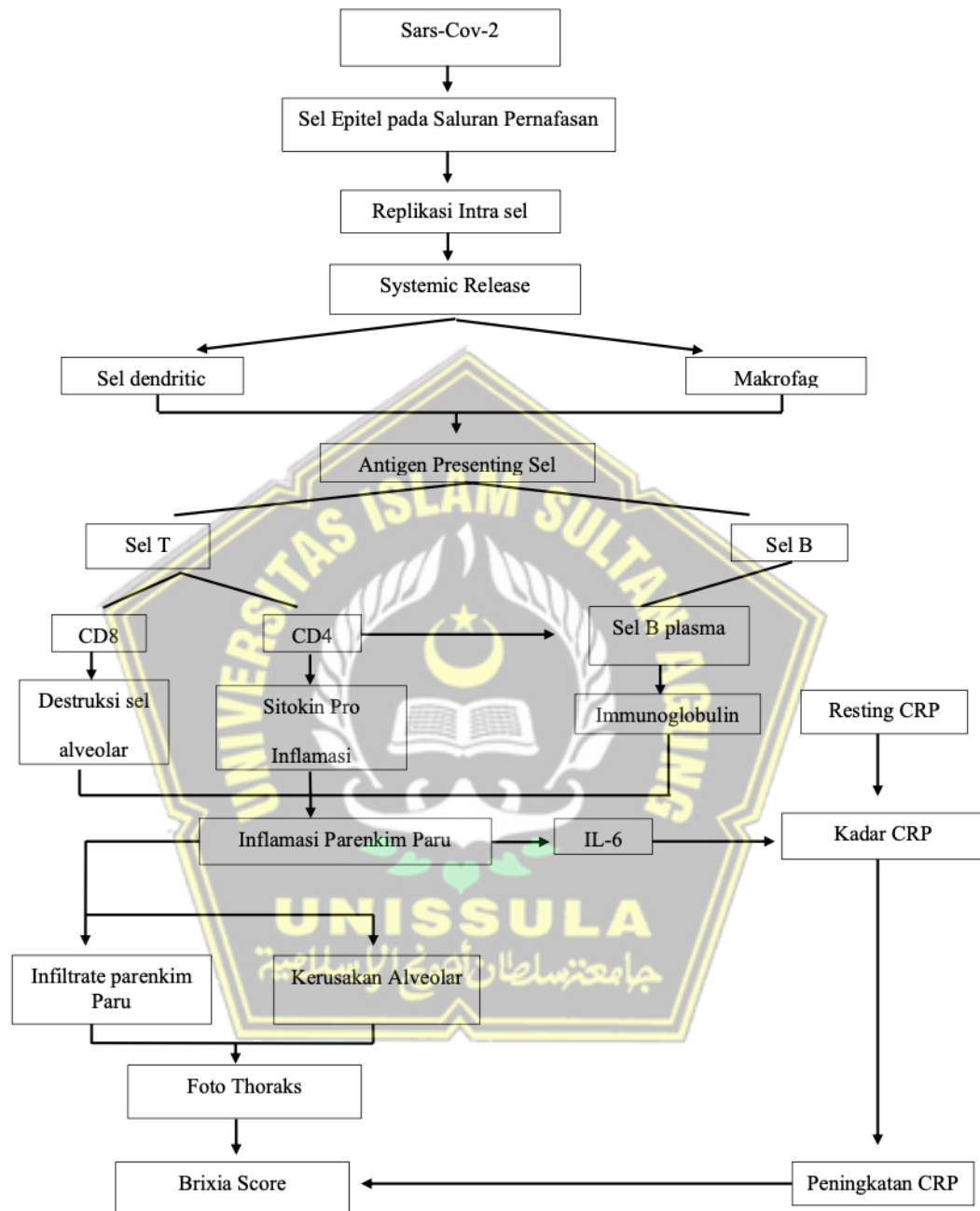
### **2.5.3.3 Komorbid**

COVID-19 akan diperparah dengan orang-orang yang memiliki penyakit sebelumnya seperti diabetes melitus, obesitas, hipertensi dan penyakit komorbid lainnya. Inflamasi kronis yang dipicu karena obesitas dapat menghambat aktivasi dan migrasi dari makrofag sehingga mengganggu pembentukan sel T memori dan antibodi serta menurunkan aktivasi dari sel imun tubuh. Sel imun yang menurun akan menyebabkan kekebalan dan pertahanan tubuh akan terganggu, dimana hal itu dapat mengakibatkan suatu perburukan (Y. Zhou *et al.*, 2021). Pada kondisi Diabetes tipe 1 dan

tipe 2 dapat menyebabkan kondisi yang cukup serius apabila seseorang tersebut juga terpapar COVID-19. Hal ini terjadi karena pada orang diabetes terjadi peningkatan abnormal gula darah (hiperglikemia). Hiperglikemia akut dapat menyebabkan kondisi yang disebut dengan Ketoasidosis Diabetik, dimana asam yang berperan sebagai “ keton “ akan merusak produksi leukosit dan membuat tubuh tidak dapat menghasilkan antibodi secara sempurna sehingga mudah terserang patogen dan akan berdampak buruk bagi tubuh (Erener, 2020).

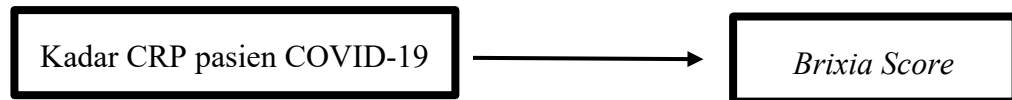
Adanya hubungan yang cukup kuat antara hipertensi dengan COVID-19. Pada pasien hipertensi dengan COVID-19 terdapat ketidakseimbangan dalam *Sistem Renin-Angiotensin* (RAS) dan sistem oksidasi NADH/NADPH yang dapat diaktifkan oleh reaksi inflamasi yang berlebihan , hal tersebut jika dalam jumlah besar dapat mengakibatkan kerusakan sel , vasokonstriksi dan perburukan pada paru serta mengarah pada prognosis yang buruk (Huang *et al.*, 2020).

## 2.6 Kerangka Teori



Gambar 2. 6 Kerangka Teori

## 2.7 Kerangka Konsep



Gambar 2. 7 Kerangka Konsep

## 2.8 Hipotesis

Adanya korelasi antara *C-Reactive Protein* dan *Brixia Score* pada pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode 2020-2021.



## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1 Jenis Penelitian**

Penelitian menggunakan jenis penelitian Observasional Analitik dengan studi *cross sectional* dan menggunakan data retrospektif berupa rekam medis. Penelitian ini menghubungkan *C-Reactive Protein* dengan *Brixia Score* pada pasien terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

#### **3.2 Variabel dan Definisi Operasional**

##### **3.2.1 Variabel Penelitian**

###### **3.2.1.1 Variabel Bebas**

*C-Reactive Protein*

###### **3.2.1.2 Variabel Terikat**

*Brixia Score*

##### **3.2.2 Definisi Operasional**

###### **3.2.2.1 C-Reactive Protein**

*C-Reactive Protein* merupakan protein inflamasi akut yang dapat digunakan untuk mengukur keparahan dari suatu infeksi. CRP dinilai melalui data yang diambil pada rekam medis pemeriksaan laboratorium dimasa rawatan.

Cara ukur: Rekam Medis hasil laboratorium

Hasil ukur:

- 1 Ringan (bila kadar CRP  $< 33$  mg/L)
- 2 Sedang (bila kadar CRP 33 - 80 mg/L)
- 3 Berat bila kadar CRP 80 - 120 mg/L)
- 4 Sangat berat (bila kadar CRP  $> 120$  mg/L)

Skala data : ordinal

### 3.2.2.2 *Brixia Score*

*Brixia Score* adalah sistem penilaian foto thoraks yang digunakan untuk mengetahui pneumonia pada pasien COVID-19, penilaian ini mengukur tingkat keparahan paru-paru pada pasien yang terinfeksi COVID-19

Cara ukur : Rekam medis foto thoraks PA yang akan dibaca oleh satu ahli dokter spesialis Radiologi

Hasil ukur:

Ringan (bila *Score* 1 – 6) : 1

Sedang (bila *Score* 7 – 12) : 2

Berat (bila *Score* 13 – 18) : 3

Skala Data : Ordinal

## 3.3 Populasi

### 3.3.1 Populasi Target

Populasi target dalam penelitian ini adalah pasien terkonfirmasi COVID-19

### 3.3.2 Populasi Terjangkau

Populasi terjangkau dalam penelitian ini adalah pasien terkonfirmasi COVID-19 yang melakukan rawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang pada tahun 2020-2021 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

## 3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

### 3.4.1 Kriteria Inklusi

1. Pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan usia  $\geq 18$  tahun yang di rawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung tahun 2020-2021.
2. Pasien yang melakukan pemeriksaan CRP dan foto thoraks.
3. Memiliki data rekam medis yang memiliki data berupa identitas, waktu dan tanggal terjadinya tindakan, hasil anamnesis, diagnosis penyakit, serta hasil pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang.

### 3.4.2 Kriteria Eksklusi

1. Pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan faktor yang mempengaruhi CRP dengan kondisi berdasarkan hasil *resume* medis
  - Autoimmune yang mengalami eksaserbasi
  - Keganasan
  - Infeksi Akut
  - Posttrauma seperti operasi, fraktur, kecelakaan dan luka bakar
  - Sindrom Koroner Akut
  - Pankreatitis akut
  - Sirosis Hati

- CKD (*Chronic Kidney Disease*)
2. Pasien COVID-19 dengan faktor yang mempengaruhi *Brixia Score* berdasarkan hasil *resume* medis
- Keganasan
  - Penyakit Paru Obstruktif
  - Tuberculosis Paru
  - *Heart Failure*
  - Asma

### 3.5 Besar Sampel

Penelitian ini menggunakan teknik pengambilan sampling yaitu *Purposive Sampling*. Rumus untuk besar sampel penelitian ini adalah :

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

Keterangan :

$n$  = Jumlah subjek

Alpha ( $\alpha$ ) = Kesalahan tipe satu. Nilainya ditetapkan peneliti.

$Z_{\alpha}$  = Nilai standar alpha. Nilainya diperoleh dari tabel z kurva normal.

$\beta$  = Kesalahan tipe dua. Nilainya ditetapkan peneliti.

$Z_{\beta}$  = Nilai standar beta. Nilainya diperoleh dari table z kurva normal.

$r$  = Koefisien korelasi minimal yang dianggap bermakna. Nilainya ditetapkan peneliti.

Diperoleh perhitungan sebagai berikut :

$$n = \left[ \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})}{0,5 \ln \left( \frac{1+r}{1-r} \right)} \right]^2 + 3 = \left[ \frac{(1,960 + 1,282)}{0,5 \ln \left( \frac{1+0,47}{1-0,47} \right)} \right]^2 + 3 = 43$$

Keterangan :

$n$  = Jumlah subjek

Alpha ( $\alpha$ ) = Kesalahan tipe satu ditetapkan 5%, hipotesis satu arah

$Z_{\alpha}$  = 1,960

$\beta$  = Kesalahan tipe dua ditetapkan 10%

$Z_{\beta}$  = 1,282

$r$  = 0,47

### 3.6 Instrumen Penelitian

Instrumen data pada penelitian ini menggunakan data sekunder berupa rekam medis yang berisikan data identitas pasien dan hasil pemeriksaan laboratorium serta foto thoraks pada pasien COVID-19. Rekam medis ini yang telah di dapatkan kemudian di ambil data dan dianalisis.

### 3.7 Cara Penelitian

#### 3.7.1 Perencanaan penelitian

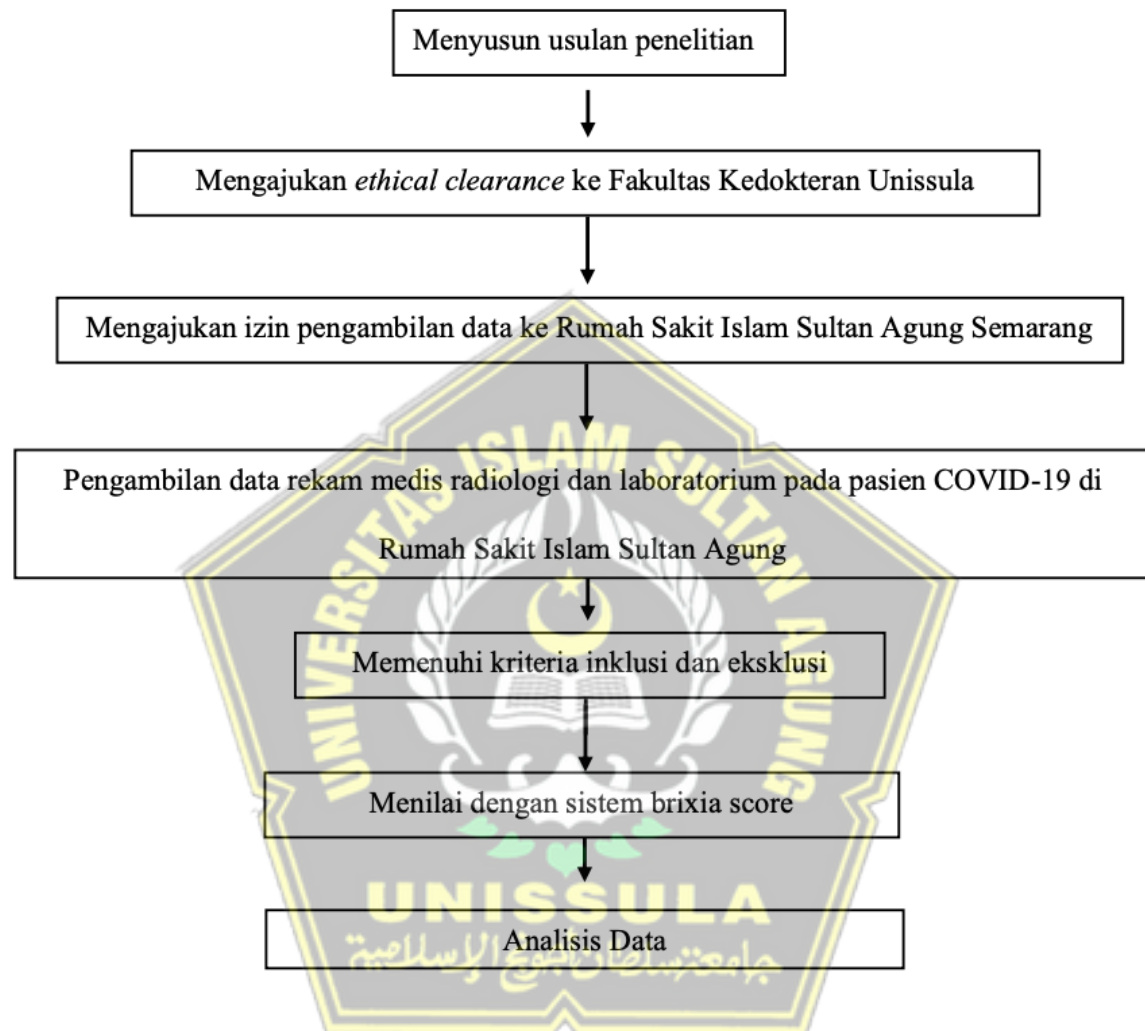
1. Penyusunan rencana usulan penelitian
2. Mengajukan rancangan usulan penelitian pada Dosen Pembimbing I dan Dosen Pembimbing II
3. Rancangan Penelitian yang telah disetujui oleh Dosen Pembimbing I dan Dosen Pembimbing II diajukan ke Fakultas

4. Mengajukan *Ethical Clearance* ke bagian bioetik Fakultas Kedokteran UNISSULA
5. Mengajukan permohonan izin untuk melakukan penelitian ke Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang

### 3.7.2 Pelaksanaan Penelitian

1. Menentukan sampel penelitian berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi dengan menggunakan metode *Purposive Sampling* dan desain penelitian *Cross Sectional*
2. Peneliti melakukan pengambilan data rekam medis di bagian radiologi dan rekam medis Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang
3. Pembacaan hasil foto thoraks ke dalam *Brixia Score* oleh satu dokter Spesialis Radiologi
4. Data yang didapatkan diolah dan dianalisis menggunakan software SPSS 26
5. Hasil penelitian disusun dalam bentuk tugas akhir

### 3.8 Alur Penelitian



Gambar 3. 1 Alur Penelitian

### 3.9 Tempat dan Waktu Penelitian

#### 3.9.1 Tempat

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang

#### 3.9.2 Waktu

Pengambilan data dilakukan pada bulan Maret tahun 2022

### 3.10 Analisis Hasil

Analisis data dilakukan dengan memasukkan data kedalam komputer dan dianalisis menggunakan software SPSS 26. Data dipastikan sudah sesuai dengan kriteria penelitian

#### 3.10.1 Analisis Univariat

Pada analisis Univariat akan dipaparkan karakteristik responden berupa jenis kelamin dan usia. Akan juga dipaparkan secara deskriptif gambaran variabel bebas yaitu *Brixia Score* dan variable terikat yaitu CRP.

#### 3.10.2 Analisa Bivariat

Analisa bivariat pada penelitian ini menganalisis hubungan antara variable terikat yaitu *Brixia Score* dan variabel bebas yaitu nilai CRP. Uji analisis data yang dipilih adalah uji Spearman dikarenakan kedua variable disajikan dalam skala kategorik (ordinal dan ordinal) dan akan diolah dengan aplikasi *SPSS Statistics 26*.

## BAB IV

### HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

#### 4.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang pada pasien rawat inap yang terkonfirmasi COVID-19. Penelitian ini mengambil sampel pada bagian rekam medis dan instalasi radiologi Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Pada penelitian ini, pengambilan sampel menggunakan teknik *purposive sampling* yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dan kemudian dianalisis. Dari sampel yang memenuhi kriteria inklusi maupun eksklusi didapatkan 58 sampel.

##### 4.1.1 Hasil Analisis Univariat

Tabel 4. 1 Distribusi Frekuensi Usia

| Usia      | Jumlah | Persentase (%) |
|-----------|--------|----------------|
| 20-30 thn | 6      | 10.3           |
| 31-40thn  | 12     | 20.7           |
| 41-50 thn | 14     | 24.1           |
| 51-60 thn | 18     | 31.0           |
| >60 thn   | 8      | 13.8           |

Dari tabel 4.1 menunjukkan bahwa pasien memiliki usia  $> 18$  tahun, dimana pengelompokkan usia dalam penelitian ini dibagi menjadi 5 kelompok dengan jarak antar kelompok berbeda 10 tahun. Pembagian kelompok ini bertujuan agar distribusi sampel yang diambil merata dari setiap tingkatan usianya. Distribusi frekuensi pasien paling banyak terjadi pada kelompok usia 51-60 tahun dengan jumlah 18 pasien (31%) dan

distribusi frekuensi pasien paling sedikit adalah pasien dengan kelompok usia 20-30 tahun dengan jumlah 6 pasien (10,3%).

Tabel 4. 2 Distribusi Jenis Kelamin

| Jenis kelamin | Jumlah | Persentase (%) |
|---------------|--------|----------------|
| Pria          | 31     | 53.4           |
| Wanita        | 27     | 46.6           |

Berdasarkan tabel 4.2 jenis kelamin pria lebih banyak daripada jumlah wanita, dengan sampel pria sejumlah 31 pasien (53,4%) dan wanita sejumlah 27 pasien (46,6%) dengan total sampel 58 sampel.

Tabel 4. 3 Distribusi C-Reactive Protein

| CRP          | Jumlah | Persentase (%) |
|--------------|--------|----------------|
| Ringan       | 27     | 46.6           |
| Sedang       | 13     | 22.4           |
| Berat        | 8      | 13.8           |
| Sangat berat | 10     | 17.2           |

Data CRP yang terlihat pada tabel 4.3 di dapatkan pasien dengan kadar CRP paling banyak ditemukan dengan jumlah 27 pasien (46,6%) dengan kategori ringan yaitu  $< 33$  mg/L. Jumlah paling sedikit terdapat pada kategori berat dengan kadar 80-120 mg/L dengan jumlah 8 pasien (13,8%).

Tabel 4. 4 Distribusi *Brixia Score*

| <i>Brixia Score</i> | Jumlah | Persentase (%) |
|---------------------|--------|----------------|
| Ringan              | 14     | 24.1           |
| Sedang              | 23     | 39.7           |
| Berat               | 21     | 36.2           |

Data *Brixia Score* didapatkan dari penilaian foto thoraks pada pasien terkonfirmasi COVID-19. Pada tabel 4.4 didapatkan jumlah data paling banyak yaitu pada kategori sedang bila skor brixia 7-12 dengan jumlah 23 pasien (39,7%) dan jumlah data paling sedikit yaitu pada kategori ringan bila skor brixia 1-6 dengan jumlah 14 pasien (24,1%).

#### 4.1.2 Hasil Analisis Bivariat

Hasil analisis bivariat bertujuan untuk mengetahui apakah terdapat hubungan antara C-Reactive Protein dengan *Brixia Score* pada pasien terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung. Uji ini dilakukan dengan *Uji Spearman* dikarenakan data yang diambil berupa ordinal dan ordinal.

Tabel 4. 5 Hasil Tabulasi Silang CRP dan *Brixia Score*

| Kadar CRP    | Brixia      |             |            | Total        | P-value | Koefisien Korelasi |
|--------------|-------------|-------------|------------|--------------|---------|--------------------|
|              | Ringan      | Sedang      | Berat      |              |         |                    |
| Ringan       | 11<br>40.7% | 11<br>40.7% | 5<br>18.5% | 27<br>100.0% | .000**  | .456               |
| Sedang       | 2<br>15.4%  | 6<br>46.2%  | 5<br>38.5% | 13<br>100.0% |         |                    |
| Berat        | 1<br>12.5%  | 3<br>37.5%  | 4<br>50.0% | 8<br>100.0%  |         |                    |
| Sangat Berat | 0<br>0.0%   | 3<br>30.0%  | 7<br>70.0% | 10<br>100.0% |         |                    |
| Berat        | 0<br>0.0%   | 3<br>30.0%  | 7<br>70.0% | 10<br>100.0% |         |                    |

\*\*. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed). Test with Spearman rho correlation.

Berdasarkan hasil analisis bivariat menggunakan korelasi spearman didapatkan hasil (P-value=0,000) yang dapat disimpulkan adanya

hubungan C-Reactive Protein dengan *Brixia Score* pada pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Dari uji tersebut juga didapatkan koefisien korelasi yaitu ( $r=0,456$ ) yang berarti C-Reactive Protein dan *Brixia Score* memiliki derajat korelasi yang cukup, serta didapatkan nilai bersifat positif yang dapat diartikan bahwa kedua variabel berkorelasi secara searah.

#### 4.2 Pembahasan

Penelitian ini terdiri dari 58 pasien terkonfirmasi COVID-19 dari Desember 2020 – Desember 2021 dari data rekam medis yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Banyak faktor risiko yang dapat menyebabkan tingginya CRP ataupun *Brixia Score* seperti penyakit komorbid, usia ataupun jenis kelamin. Pada sebagian besar pasien pada penelitian ini memiliki usia 51-60 tahun dan berjenis kelamin laki-laki. Pada sebuah penelitian Gao et al., (2021) yang melakukan analisis multivariabel berdasarkan kohort pasien COVID-19 menyatakan keparahan penyakit terjadi lebih tinggi pada usia tua dan jenis kelamin pria. Diketahui juga bahwa usia juga mempengaruhi perubahan *Brixia Score* sebab pada usia tua akan terjadi penurunan imunitas dan perubahan fungsi biologis sehingga menyebabkan mudah terkena suatu penyakit ataupun akan mengalami gejala yang lebih parah dibandingkan dengan seseorang yang berusia muda (Zhou et al., 2020).

Pada penelitian ini jenis kelamin pria lebih banyak dari wanita, yaitu 31 pasien (53,4%) dan wanita sejumlah 27 pasien (46,6%). Sesuai dengan

penelitian terdahulu bahwa jenis kelamin laki-laki lebih rentan terkena COVID-19, hal ini dikaitkan pada laki-laki akan mengaktifkan TMPRSS2 sehingga lebih banyak virus yang berikatan dengan ACE-2 (Pozzilli and Lenzi, 2020).

C- Reactive protein adalah suatu penanda adanya respon inflamasi pada tubuh. Pada kadar normal CRP memiliki nilai  $< 33\text{mg/L}$  dan dapat meningkat apabila seseorang mengalami inflamasi pada tubuhnya. Pada pasien COVID-19 terjadi reaksi inflamasi dan kerusakan jaringan paru yang mempengaruhi peningkatan kadar CRP (Landry *et al.*, 2017). Berdasarkan hasil CRP pada penelitian ini terbukti signifikan dengan *Brixia Score* pada foto thoraks pasien terkonfirmasi COVID-19. Hubungan tersebut terjadi akibat ketika tubuh mengalami inflamasi maka CRP akan mengalami peningkatan, semakin tinggi nilai CRP pada seseorang menandakan inflamasi yang cukup parah. Virus SARS-CoV-2 akan menginfeksi sel target dan mengaktifkan ACE-2 sebagai reseptor utama (Boari *et al.*, 2020a).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Setiawati *et al.*, (2021a) menemukan bahwa pemeriksaan radiologi menjadi salah satu alat diagnostik dalam mendeteksi keparahan paru yang diakibatkan oleh COVID-19 dengan penilaian *Brixia Score*. Dimana penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Umum Dr. Soetomo didapatkan ( $p < 0,01$ , koefisien korelasi 0,865) pada *Brixia Score* (Setiawati *et al.*, 2021b). Pada penelitian yang dilakukan oleh Au-Yong *et al.*, (2022) *Brixia Score* juga memiliki korelasi yang kuat dengan SARS-CoV-2 dan dapat mendukung sebagai penanda prognostik dalam menilai keparahan paru akibat COVID-19.

Hasil penelitian yang menilai CRP dan *Brixia Score* yang dilakukan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang didapatkan hasil  $p = 0,000$  dan koefisien korelasi 0,456. Hal ini menunjukkan adanya hubungan yang signifikan akan CRP dan *Brixia Score*. Penelitian ini selaras dengan penelitian yang dilakukan oleh Boari et al., (2020b) dimana disebutkan adanya korelasi antara *Brixia Score* dan CRP, dimana mereka melakukan penelitian dengan dengan uji statistik chi-square dengan nilai  $P < 0,05$  dianggap statistik. Dari hasil penelitian tersebut didapatkan  $P < 0,001$  dan koefisien korelasi 0,386 yang menunjukkan adanya hubungan yang cukup (Boari et al., 2020b).

Fachri et al., (2022) melakukan penelitian observasional dengan design cross sectional dengan data rekam medis pasien terkonfirmasi COVID-19. Didapatkan hubungan yang signifikan antara foto thoraks dengan kadar CRP dengan  $p = 0,007$ .

Dibandingkan dengan penelitian sebelumnya, dalam penelitian ini peneliti berfokus pada pasien COVID-19 sehingga peneliti mengeksklusikan berbagai macam faktor yang dapat mempengaruhi dari *Brixia Score* dan CRP. Selain itu penelitian ini masih jarang dilakukan di Indonesia sehingga menjadi pelopor bagi penelitian selanjutnya terkait *Brixia Score* dan CRP pada pasien COVID-19.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yaitu penelitian ini bersifat retrospektif menggunakan data sekunder berupa rekam medis bukan data primer sehingga informasi yang didapatkan terbatas. Selain itu teknik pengambilan sampling pada penelitian ini menggunakan *Purposive Sampling* dimana pengambilan diambil dari penilaian subjektif penelitian sehingga bisa

saja terjadi bias dalam penelitian. Pada saat pengambilan sampel radiologi memiliki kendala berupa masih ada beberapa data radiologi yang hilang di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang sehingga menjadi tantangan bagi peneliti.



## BAB V

### SIMPULAN DAN SARAN

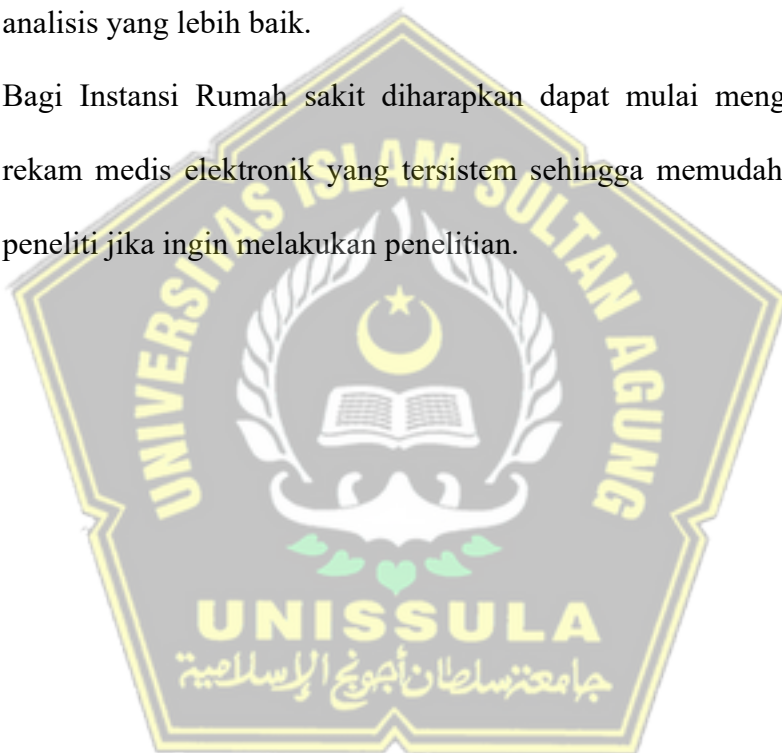
#### 5.1 Simpulan

Setelah dilakukan penelitian observasi analitik mengenai Hubungan C-Reactive Protein Dengan *Brixia Score* Pada Pasien Terkonfirmasi COVID-19 Di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang, maka penulis menyimpulkan sebagai berikut :

1. Adanya hubungan antara C-Reactive Protein dengan *Brixia Score* pada pasien terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.
2. Kadar CRP di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang paling banyak terdapat 27 pasien (46,6%) dengan kategori ringan yaitu  $< 33$  mg/L. Jumlah paling sedikit terdapat pada kategori berat dengan kadar 80-120 mg/L dengan jumlah 8 pasien (13,8%).
3. Hasil dari *Brixia Score* pada hasil foto thoraks pasien terkonfirmasi COVID-19 didapatkan kategori sedang ( skor 7-12) memiliki jumlah pasien paling banyak yaitu 23 (39,7%) pasien dan jumlah pasien paling sedikit berada di kategori ringan (skor 1-6) sejumlah 14 (24,1%) pasien.
4. Kadar CRP berkorelasi positif dengan *Brixia Score*, sehingga disimpulkan semakin tinggi kadar CRP maka semakin tinggi pula *Brixia Score* pada foto thoraks pasien terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

## 5.2 Saran

1. Untuk penelitian selanjutnya mengenai Hubungan C-Reactive Protein dengan *Brixia Score* dapat dilakukan dengan desain kohort prospektif sehingga data yang didapatkan dapat menyeluruh.
2. Untuk penelitian selanjutnya dapat menggunakan Total Sampling agar jumlah sampel dapat memenuhi keseluruhan populasi dan didapatkan hasil analisis yang lebih baik.
3. Bagi Instansi Rumah sakit diharapkan dapat mulai menggunakan data rekam medis elektronik yang tersistem sehingga memudahkan bagi para peneliti jika ingin melakukan penelitian.



## DAFTAR PUSTAKA

- Abo-Hedibah, S.A., Tharwat, N. and Elmokadem, A.H. (2021) 'Is chest x-ray severity scoring for covid-19 pneumonia reliable?', *Polish Journal of Radiology*, 86(1), pp. e432–e439. Available at: <https://doi.org/10.5114/pjr.2021.108172>.
- Adejumo, O.A., Okaka, E.I. and Ojogwu, L.I. (2016) 'Lipid profile in pre-dialysis chronic kidney disease patients in southern Nigeria', *Ghana medical journal*, 50(1), pp. 44–49. Available at: <https://doi.org/10.4314/gmj.v50i1.7>.
- Arrigo, M. *et al.* (2020) 'Acute heart failure', *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1). Available at: <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0151-7>.
- Ash, S.Y. and Diaz, A.A. (2017) 'The role of imaging in the assessment of severe asthma', *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 23(1), pp. 97–102. Available at: <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000341>.
- Atik, N., Putri Pratiwi, S. and Hamijoyo, L. (2020) 'Correlation between C-reactive Protein with Malondialdehyde in Systemic Lupus Erythematosus Patients', *International Journal of Rheumatology*, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1155/2020/8078412>.
- Au-Yong, I. *et al.* (2022) 'Chest Radiograph Scoring Alone or Combined with Other Risk Scores for Predicting Outcomes in COVID-19', *Radiology*, 302(2), pp. 460–469. Available at: <https://doi.org/10.1148/radiol.2021210986>.
- Aydogan Eroglu, S. *et al.* (2021) 'Can the Usage of the Chest X-Ray Scoring During Hospitalization in Patients with COVID-19 Predict the Severity of the Disease?', *Turkish Thoracic Journal*, 22(3), pp. 190–198. Available at: <https://doi.org/10.5152/turkthoracj.2021.21025>.
- Barnes, B.J. *et al.* (2020) 'Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps', *Journal of Experimental Medicine*, 217(6), pp. 1–7. Available at: <https://doi.org/10.1084/jem.20200652>.
- Boari, G.E.M. *et al.* (2020a) 'Prognostic factors and predictors of outcome in patients with COVID-19 and related pneumonia: a retrospective cohort study', *Bioscience Reports*, 40(12), pp. 1–13. Available at: <https://doi.org/10.1042/BSR20203455>.
- Boari, G.E.M. *et al.* (2020b) 'Prognostic factors and predictors of outcome in patients with COVID-19 and related pneumonia: a retrospective cohort study', *Bioscience Reports*, 40(12). Available at: <https://doi.org/10.1042/BSR20203455>.
- Borghesi, A. *et al.* (2020) 'Chest X-ray severity index as a predictor of in-hospital mortality in coronavirus disease 2019: A study of 302 patients from Italy', *International Journal of Infectious Diseases*, 96, pp. 291–293. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.021>.
- Borghesi, A. and Maroldi, R. (2020) 'COVID-19 outbreak in Italy: experimental chest X-ray scoring system for quantifying and monitoring disease progression', *Radiologia Medica*, 125(5), pp. 509–513. Available at:

<https://doi.org/10.1007/s11547-020-01200-3>.

Brosnahan, S.B. *et al.* (2020) 'Covid-19 and respiratory system disorders current knowledge, future clinical and translational research questions', *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, (November), pp. 2586–2597. Available at: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314515>.

C, S.T. *et al.* (2021) 'care or hospital outpatient settings has COVID-19 ( Review )', 19. Available at: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013665.pub2.www.cochranelibrary.com>.

Chen, W. *et al.* (2020) 'Plasma CRP level is positively associated with the severity of COVID-19', *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 19, pp. 1–7. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12941-020-00362-2>.

Choi, J.Y. and Smith, D.M. (2021) 'SARS-CoV-2 Variants of Concern.', *Yonsei medical journal*, 62(11), pp. 961–968. Available at: <https://doi.org/10.3349/ymj.2021.62.11.961>.

Clos, T.W. Du (2000) 'Function of C-reactive protein Function of C-reactive protein', *Annals of Medicine*, 32(4), pp. 274–278.

Cozzi, D. *et al.* (2020) 'Chest X-ray in new Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) infection: findings and correlation with clinical outcome', *Radiologia Medica*, 125(8), pp. 730–737. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11547-020-01232-9>.

Deutsch, M. *et al.* (2018) 'Bacterial infections in patients with liver cirrhosis: Clinical characteristics and the role of C-reactive protein', *Annals of Gastroenterology*, 31(1), pp. 77–83. Available at: <https://doi.org/10.20524/aog.2017.0207>.

Erener, S. (2020) 'Diabetes, infection risk and COVID-19', *Molecular Metabolism*, 39(June), p. 101044. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101044>.

Fachri, M. *et al.* (2022) 'Correlations between comorbidities, chest x-ray findings, and C-Reactive protein level in patients with COVID-19', *Annals of Medicine and Surgery*, 77. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103553>.

Fermont, J.M. *et al.* (2019) 'Biomarkers and clinical outcomes in COPD: A systematic review and meta-analysis', *Thorax*, 74(5), pp. 439–446. Available at: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-211855>.

Fu, E.L. *et al.* (2019) 'High-sensitivity C-reactive protein and the risk of chronic kidney disease progression or acute kidney injury in post-myocardial infarction patients', *American Heart Journal*, 216, pp. 20–29. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2019.06.019>.

Gandhi, R.T., Lynch, J.B. and del Rio, C. (2020) 'Mild or Moderate Covid-19', *New England Journal of Medicine*, 383(18), pp. 1757–1766. Available at: <https://doi.org/10.1056/nejmcp2009249>.

Gao, Y. dong *et al.* (2021) 'Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review', *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 76(2), pp. 428–455. Available at: <https://doi.org/10.1111/all.14657>.

- Gatti, M. *et al.* (2020) 'Baseline chest X-ray in coronavirus disease 19 (COVID-19) patients: association with clinical and laboratory data', *Radiologia Medica*, 125(12), pp. 1271–1279. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11547-020-01272-1>.
- Del Giudice, M. and Gangestad, S.W. (2018) 'Rethinking IL-6 and CRP: Why they are more than inflammatory biomarkers, and why it matters', *Brain, Behavior, and Immunity*, 70, pp. 61–75. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.02.013>.
- Groblewska, M. *et al.* (2012) 'Interleukin 6 and C-reactive protein in esophageal cancer', *Clinica Chimica Acta*, 413(19–20), pp. 1583–1590. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.05.009>.
- Holshue, M.L. *et al.* (2020) 'First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States', *New England Journal of Medicine*, 382(10), pp. 929–936. Available at: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001191>.
- Huang, C. *et al.* (2020) 'Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China', *The Lancet*, 395(10223), pp. 497–506. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- Isbaniah, F. and Susanto, A.D. (2020) 'Disease -19 ( COVID-19 )', *Journal Indon Med Assoc*, 70(4), pp. 88–94.
- Javed, M.W. *et al.* (2020) 'C - R E a C T I V E P R O T E I N L E V E L S a N D T H E S E V E R I T Y O F C O V I D - 1 9', 19(2), pp. 603–607.
- Jiang, Y. *et al.* (2022) 'Cytokine storm in COVID-19: from viral infection to immune responses, diagnosis and therapy', *International Journal of Biological Sciences*, 18(2), pp. 459–472. Available at: <https://doi.org/10.7150/ijbs.59272>.
- Johns, I. *et al.* (2018) 'Risk classification in primary prevention of CVD according to QRISK2 and JBS3 - €- heart age', and prevalence of elevated high-sensitivity C reactive protein in the UK cohort of the EURIKA study', *Open Heart*, 5(2), pp. 1–7. Available at: <https://doi.org/10.1136/openhrt-2018-000849>.
- Kaplan, M. *et al.* (2017) 'Predictive value of C-reactive protein/albumin ratio in acute pancreatitis', *Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International*, 16(4), pp. 424–430. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1499-3872\(17\)60007-9](https://doi.org/10.1016/S1499-3872(17)60007-9).
- Kaplan, M.J. and Radic, M. (2012) 'Neutrophil Extracellular Traps: Double-Edged Swords of Innate Immunity', *The Journal of Immunology*, 189(6), pp. 2689–2695. Available at: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1201719>.
- Khedher, S. *et al.* (2018) 'The diagnostic and prognostic values of C-reactive protein and procalcitonin during bacterial infections in decompensated cirrhosis', *Gastroenterology Research and Practice*, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1155/2018/5915947>.
- Kurniawati, R. and SUGIANTO, P. (2021) 'Relationship between High Sensitivity-C Reactive Protein Level and Impaired Cognitive Function in HIV Patients', *Folia Medica Indonesiana*, 57(1), p. 63. Available at: <https://doi.org/10.20473/fmi.v57i1.16733>.

- Kusnir, P. *et al.* (2020) 'Serum Inflammation Markers in Tuberculosis', *Acta Medica Martiniana*, 20(3), pp. 103–113. Available at: <https://doi.org/10.2478/acm-2020-0012>.
- Landry, A. *et al.* (2017) 'Causes and outcomes of markedly elevated C-reactive protein levels', *Canadian Family Physician*, 63(6), pp. e316–e323.
- Liu, F. *et al.* (2020) 'Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19', *Journal of Clinical Virology*, 127(April), p. 104370. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104370>.
- Mahase, E. (2021) 'Delta variant: What is happening with transmission, hospital admissions, and restrictions?', *BMJ (Clinical research ed.)*, 373(June), p. n1513. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmj.n1513>.
- Malik, P. *et al.* (2021) 'Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: Systematic review and meta-analysis', *BMJ Evidence-Based Medicine*, 26(3), pp. 107–108. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2020-111536>.
- Maroldi, R. *et al.* (2021) 'Which role for chest x-ray Score in predicting the outcome in COVID-19 pneumonia?', *European Radiology*, 31(6), pp. 4016–4022. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07504-2>.
- Nachiappan, A.C. *et al.* (2017) 'Pulmonary tuberculosis: Role of radiology in diagnosis and management', *Radiographics*, 37(1), pp. 52–72. Available at: <https://doi.org/10.1148/rg.2017160032>.
- Nicolaou, E. V. and Bartlett, A.H. (2017) 'Necrotizing pneumonia', *Pediatric Annals*, 46(2), pp. e65–e68. Available at: <https://doi.org/10.3928/19382359-20170120-02>.
- Osman, E.E.A., Toogood, P.L. and Neamati, N. (2020) 'COVID-19: Living through Another Pandemic', *ACS Infectious Diseases*, 6(7), pp. 1548–1552. Available at: <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.0c00224>.
- Pan, D. *et al.* (2021) 'Prognostic value of the chest X-ray in patients hospitalised for heart failure', *Clinical Research in Cardiology*, 110(11), pp. 1743–1756. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00392-021-01836-9>.
- Panunzio, A. and Sartori, P. (2020) 'Lung Cancer and Radiological Imaging', *Current Radiopharmaceuticals*, 13(3), pp. 238–242. Available at: <https://doi.org/10.2174/1874471013666200523161849>.
- Parasher, A. (2021) 'COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment', *Postgraduate Medical Journal*, 97(1147), pp. 312–320. Available at: <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138577>.
- Perico, L. *et al.* (2021) 'Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19', *Nature Reviews Nephrology*, 17(1), pp. 46–64. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41581-020-00357-4>.
- Pozzilli, P. and Lenzi, A. (2020) 'Testosterone, a key hormone in the context of COVID-19 pandemic', *Metabolism: Clinical and Experimental*, 108, p. 154252. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154252>.

Prahasanti, K. (2019) 'Gambaran Kejadian Infeksi Pada Usia Lanjut', *Qanun Medika - Medical Journal Faculty of Medicine Muhammadiyah Surabaya*, 3(1), p. 75. Available at: <https://doi.org/10.30651/jqm.v3i1.2300>.

Rothan, H.A. and Byrareddy, S.N. (2020) 'The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak', *Journal of Autoimmunity*, 109(February), p. 102433. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>.

Ruan, Q. *et al.* (2020) 'Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China', *Intensive Care Medicine*, 46(5), pp. 846–848. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>.

Ryu, Y.J. (2015) 'Diagnosis of pulmonary tuberculosis: Recent advances and diagnostic algorithms', *Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 78(2), pp. 64–71. Available at: <https://doi.org/10.4046/trd.2015.78.2.64>.

Satuan Tugas Penanganan COVID-19 (2022) *PETA SEBARAN COVID-19*. Available at: <https://covid19.go.id/peta-sebaran>.

Setiawati, R. *et al.* (2021a) 'Modified chest X-ray scoring system in evaluating severity of COVID-19 patient in dr. Soetomo general hospital Surabaya, Indonesia', *International Journal of General Medicine*, 14, pp. 2407–2412. Available at: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S310577>.

Setiawati, R. *et al.* (2021b) 'Modified chest X-ray scoring system in evaluating severity of COVID-19 patient in dr. Soetomo general hospital Surabaya, Indonesia', *International Journal of General Medicine*, 14, pp. 2407–2412. Available at: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S310577>.

Sheikh, K., Coxson, H.O. and Parraga, G. (2016) 'This is what COPD looks like', *Respirology*, 21(2), pp. 224–236. Available at: <https://doi.org/10.1111/resp.12611>.

Signoroni, A. *et al.* (2021) 'BS-Net: Learning COVID-19 pneumonia severity on a large chest X-ray dataset', *Medical Image Analysis*, 71, p. 102046. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.media.2021.102046>.

Sproston, N.R. and Ashworth, J.J. (2018) 'Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection', *Frontiers in Immunology*, 9(APR), pp. 1–11. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00754>.

Suharto, G.M.F., Sikumbang, K.M. and Pratiwi, D.I.N. (2019) 'Hubungan antara Skor GCS dengan Kadar C-Reactive Protein (CRP) Pasien Cedera Otak Traumatik di IGD RSUD Ulin Banjarmasin', *Jurnal Neuroanestesi Indonesia*, 8(3), pp. 153–59. Available at: <https://doi.org/10.24244/jni.v8i3.208>.

Tsang, H.F. *et al.* (2021) 'An update on COVID-19 pandemic: the epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment strategies', *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 19(7), pp. 877–888. Available at: <https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1863146>.

Vanhaverbeke, M. *et al.* (2018) 'C-reactive protein during and after myocardial infarction in relation to cardiac injury and left ventricular function at follow-up', *Clinical Cardiology*, 41(9), pp. 1201–1206. Available at:

<https://doi.org/10.1002/clc.23017>.

Visca, D. *et al.* (2021) 'Tuberculosis and COVID-19 interaction: A review of biological, clinical and public health effects', *Pulmonology*, 27(2), pp. 151–165. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.12.012>.

Wang, L. (2020) 'C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19', *Medecine et Maladies Infectieuses*, 50(4), pp. 332–334. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.007>.

Wang, M.Y. *et al.* (2020) 'SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development', *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10(November), pp. 1–17. Available at: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.587269>.

Wang, Z. *et al.* (2020) 'Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China', *Clinical Infectious Diseases*, 71(15), pp. 769–777. Available at: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa272>.

Warren, M.A. *et al.* (2018) 'Severity scoring of lung oedema on the chest radiograph is associated with clinical outcomes in ARDS', *Thorax*, 73(9), pp. 840–846. Available at: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-211280>.

Washko, G.R. (2010) 'Diagnostic imaging in COPD', *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 31(3), pp. 276–285. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-0030-1254068>.

World Health Organization (2020) 'WHO Interim guidance 20 March 2020 - Global Surveillance for COVID-19 disease caused by human infection with novel coronavirus (COVID-19)', *Who*, (January), pp. 1–4. Available at: [https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-(2019-ncov)).

Ya'qoub, L., Elgendy, I.Y. and Pepine, C.J. (2021) 'Sex and gender differences in COVID-19: More to be learned!', *American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice*, 3, p. 100011. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2021.100011>.

Yang, Y., Li, G. and Zhang, R. (2022) 'Correlation Analysis of Acute Coronary Syndrome with Serum IL-18, MMP-9, hs-CRP, and Plasma FIB', *BioMed Research International*, 2022. Available at: <https://doi.org/10.1155/2022/5984184>.

Zhang, W. *et al.* (2020) 'Epidemiology of Reopening in the COVID-19 Pandemic in the United States, Europe and Asia', *medRxiv*, p. 2020.08.05.20168757. Available at: <https://medrxiv.org/content/early/2020/08/06/2020.08.05.20168757.abstract>.

Zheng, Z. *et al.* (2020) 'The diagnosis of pandemic coronavirus pneumonia: A review of radiology examination and laboratory test', *Journal of Clinical Virology*, 128(April). Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104396>.

Zhou, F. *et al.* (2020) 'Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study', *The Lancet*, 395(10229), pp. 1054–1062. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).