

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

Skripsi

Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh:

Amelinda Rahma Putri

30101900018

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2023

SKRIPSI

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

Dipersiapkan dan disusun oleh:

Amelinda Rahma Putri

30101900018

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
Pada tanggal 24 Januari 2023
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I

Anggota Tim Penguji I

dr. Shelly Tjahyadewi, Sp. THT-KL, M.Kes.

dr. Agung Sulistyanto, Sp.THT-KL

Pembimbing II

Anggota Tim Penguji II

dr. Ika Rosdiana, Sp.KFR

dr. Menik Sahariyani M.Sc.

Digitally signed
by dr. Menik
Sahariyani, M.Sc
Date: 2023.02.10
08:17:37 +07'00'

Semarang, 10 Februari 2023

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF, SH

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Amelinda Rahma Putri

NIM : 30101900018

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi yang berjudul:

**“HUBUNGAN BATUK DENGAN KADAR C-REACTIVE PROTEIN
PASIEN COVID-19 (Studi Observasional Analitik di Rumah Sakit Islam
Sultan Agung Semarang)”**

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

Semarang, 24 Januari 2023
Yang menyatakan,



Amelinda Rahma Putri

PRAKATA

Assalamualaikum wr.wb.

Alhamdulillahirabbil'alam, puji dan syukur atas kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya penulis diberikan kesehatan dan kekuatan sehingga dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah yang berjudul, **“HUBUNGAN BATUK DENGAN KADAR C-REACTIVE PROTEIN (Studi Observasional Analitik di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang)”** yang dimana karya tulis ilmiah ini merupakan syarat mendapatkan gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Penulis menyadari akan kekurangan dan keterbatasan, sehingga selama menyelesaikan karya tulis ilmiah ini, penulis mendapat bantuan, bimbingan, dorongan, dan petunjuk dari beberapa pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF., S.H. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang yang telah membantu dalam pemberian izin data.
2. dr. Shelly Tjahyadewi, Sp. THT-KL, M.Kes. dan dr. Ika Rosdiana, Sp. KFR., selaku dosen pembimbing I dan II yang telah meluangkan waktu, tenaga, pikiran, ilmu, serta kesabarannya dalam memberikan bimbingan, nasihat, dan saran sehingga karya tulis ilmiah ini dapat terselesaikan.
3. dr. Agung Sulistyanto, Sp.THT-KL, dan dr. Menik Sahariyani M.Sc., selaku dosen penguji I dan II yang telah memberikan masukan, ilmu, arahan, dan

saran serta kesabarannya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini hingga akhir.

4. Kepala Bagian Rekam Medik Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang dan seluruh staf serta jajarannya yang telah membantu penelitian dari awal sampai selesai.
5. Orang tua saya, Ayah (alm) Edy Mawardi H., Ibu Hj. Ermawilis dan Kakak dr. Endriyani, Dian Putra, Eliza Putra dan dr. Sukasto. serta seluruh keluarga yang telah memberikan doa, dukungan, fasilitas, dan motivasi selama penyusunan karya tulis ilmiah ini.
6. Sahabat saya, Yuliananda Wahyuning yang selalu memberikan dukungan, semangat dan doa dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini.
7. Asisten Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
8. Seluruh pihak yang telah ikut membantu menyelesaikan skripsi ini.

Kritik dan saran yang bersifat membangun sangat penulis harapkan untuk menyempurnakan karya tulis ilmiah ini. Semoga penelitian ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan para pembaca pada umumnya dan khususnya mahasiswa kedokteran.

Wassalamualaikum wr.wb.

Semarang, 24 Januari 2023

Penulis



Amelinda Rahma Putri

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR SINGKATAN	ix
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
INTISARI.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1. Tujuan Umum	3
1.3.2. Tujuan Khusus.....	3
1.4. Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1. Manfaat Teoritis	4
1.4.2. Manfaat Praktis	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1. COVID-19.....	5
2.1.1. Gambaran Umum	5
2.1.2. Patogenesis	6
2.1.3. Manifestasi Klinis COVID-19	10
2.2. C-Reactive Protein (CRP)	11
2.2.1. Definisi CRP	11
2.2.2. Peran Pemeriksaan Kadar CRP pada Infeksi SARS CoV-2	12
2.2.3. Faktor yang Mempengaruhi Kadar CRP	14

2.3. Batuk	17
2.3.1. Definisi	17
2.3.2. Patofisiologi	18
2.3.3. Klasifikasi.....	21
2.4. Hubungan Batuk Dengan Kadar C-Reactive Protein Pasien COVID-19.....	22
2.5. Kerangka Teori.....	24
2.6. Kerangka Konsep	25
2.7. Hipotesis.....	25
BAB III METODE PENELITIAN.....	26
3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian	26
3.2. Variabel dan Definisi Operasional	26
3.2.1. Variabel Penelitian	26
3.2.2. Definisi Operasional.....	26
3.3. Populasi dan Sampel	27
3.3.1. Populasi	27
3.3.2. Sampel.....	27
3.3.3. Besar Sampel.....	28
3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian.....	29
3.5. Cara Penelitian	29
3.5.1. Perencanaan.....	29
3.6. Alur Penelitian.....	30
3.7. Tempat Waktu dan Tanggal	31
3.7.1. Tempat Penelitian.....	31
3.7.2. Waktu Penelitian	31
3.8. Analisa Data	31
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	33
4.1. Hasil Penelitian	33
4.1.1. Karakteristik Pasien.....	33
4.1.2. Gambaran gejala batuk dan kadar CRP pasien COVID- 19.....	36

4.1.3. Hubungan batuk dengan kadar CRP pada pasien COVID-19.....	37
4.2. Pembahasan.....	38
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	48
5.1. Kesimpulan.....	48
5.2. Saran.....	48
DAFTAR PUSTAKA	50
LAMPIRAN.....	57



DAFTAR SINGKATAN



COVID-19	: <i>Coronavirus Disease 2019</i>
SARS-CoV-2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronaviruse-2</i>
ACE2	: <i>Angiotensin Converting Enzyme 2</i>
CRP	: <i>C- Reactive Protein</i>
IL-1	: <i>Interleukin 1</i>
IL-4	: <i>Interleukin 4</i>
IL-6	: <i>Interleukin 6</i>
IL-8	: <i>Interleukin 8</i>
IL-10	: <i>Interleukin 10</i>
IL-11	: <i>Interleukin 11</i>
IL-12	: <i>Interleukin 12</i>
IL-1 β	: <i>Interleukin 1 Beta</i>
IL-1 α	: <i>Interleukin 1 Alpha</i>
MCP-1	: <i>Monocyte Chemotactic Protein 1</i>
IP-10	: <i>Inducible protein/CXCL10</i>
TNF α	: <i>Tumor Necrosis Factor-Alpha</i>
Sel NK	: <i>Sel Natural Killer</i>
GM-CSF	: <i>Granulocytemacrophage Colony-Stimulating Factor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
S	: <i>Spike Protein</i>
PPOK	: <i>Penyakit Paru Obstruktif Kronik</i>
APC	: <i>Antigen Presentation Cells</i>
MHC	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
IgG	: <i>Immunoglobulin G</i>
IgM	: <i>Immunoglobulin M</i>
RBD	: <i>Receptor Binding Domain</i>
TLR	: <i>Toll Like Receptor</i>
PRRs	: <i>Pattern Recognition Receptors</i>

IFN-I	: <i>Interferon I</i>
MERS-CoV	: <i>Middle East Respiratory Syndrome Coronaviruse-2</i>
RARs	: <i>Rapidly Adapting Receptors</i>
SARs	: <i>Slowly Adapting Receptors</i>
TRPV-1	: <i>Transient Receptor Potential Vanilloid-1</i>
ATP	: <i>Adenosin Tripospat</i>
UACS	: <i>Upper Airway Cough Syndrome</i>
TB	: <i>Tuberkulosis</i>
GERD	: <i>Gastroesophageal Reflux Disease</i>



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Kerangka Teori.....	24
Gambar 2.2.	Kerangka Konsep	25
Gambar 3.1.	Alur Penelitian	30



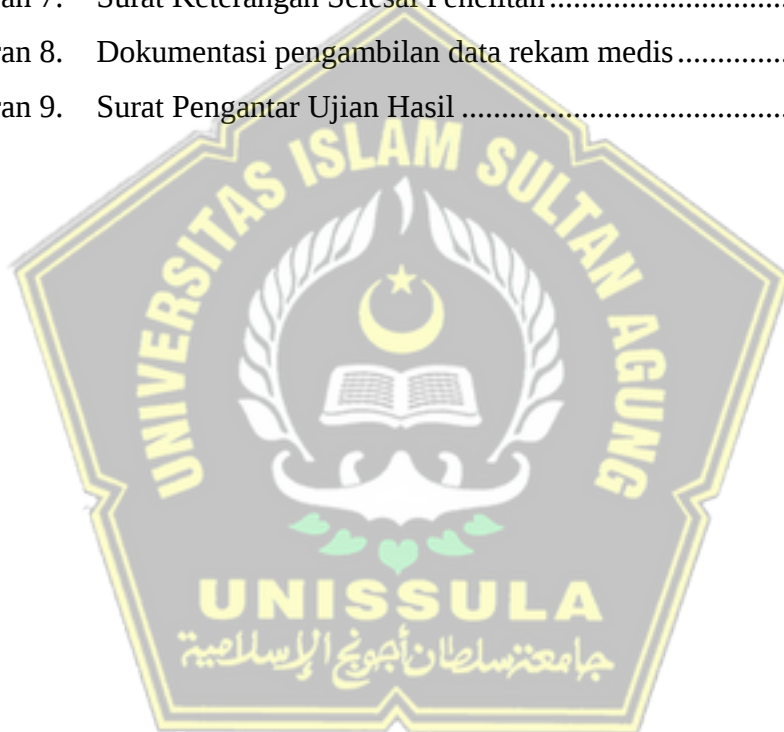
DAFTAR TABEL

Tabel 3.1. Rentang Nilai r	32
Tabel 4.1. Karakteristik Pasien COVID-19 Menurut Kadar CRP.....	34
Tabel 4.2. Gambaran kadar CRP dan pasien COVID-19 di RSI Sultan Agung Semarang.....	36
Tabel 4.3. Korelasi batuk dengan kadar CRP pada pasien COVID-19.....	37



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Data Pasien COVID-19 Bulan September-November 2022	57
Lampiran 2.	Deskripsi Karakteristik Keseluruhan Pasien	59
Lampiran 3.	Analisis Hubungan Batuk dengan Kadar CRP Pasien COVID-19	78
Lampiran 4.	<i>Ethical Clearance`</i>	79
Lampiran 5.	Surat Izin Penelitian	80
Lampiran 6.	Surat Izin Melaksanakan Penelitian	81
Lampiran 7.	Surat Keterangan Selesai Penelitian	82
Lampiran 8.	Dokumentasi pengambilan data rekam medis	83
Lampiran 9.	Surat Pengantar Ujian Hasil	84



INTISARI

Corona Virus Disease-19 (COVID-19) adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Batuk menunjukkan mekanisme neuroinflamasi pada patogenesis COVID-19 dan menjadi salah satu gejala paling umum pada fase akut infeksi. *C-reactive protein* (CRP) menjadi marker inflamasi atau infeksi. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui hubungan batuk dengan kadar CRP pada pasien COVID-19.

Penelitian observasional analitik menggunakan desain *cross sectional*. Sampel penelitian sebesar 48 pasien COVID-19 yang dirawat inap di RSI Sultan Agung Semarang. Gejala klinis batuk dan kadar CRP yang digunakan adalah data yang diambil saat awal masuk rumah sakit dan didapatkan dari catatan medis pasien. Analisis hubungan batuk dengan kadar CRP pada pasien COVID-19 dianalisis dengan uji korelasi Rank Spearman.

Hasil menunjukkan sebagian besar (72,9%) pasien COVID-19 mengalami gejala klinis batuk dengan nilai median kadar CRP sebesar 17,7 mg/L, dan kategorisasi kadar CRP didapatkan sebanyak 64,6% pasien memiliki kadar CRP tinggi (> 10 mg/L). Uji korelasi Rank Spearman didapatkan nilai $p < 0,001$ dengan r sebesar 0,627.

Kesimpulan penelitian didapatkan terdapat hubungan gejala klinis batuk dengan kadar CRP pada pasien COVID-19 dengan arah hubungan yang positif dan tingkat kekuatan hubungan yang kuat.

Kata kunci: Batuk, kadar *C-reactive protein*, COVID-19

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Corona Virus Disease-19 (COVID-19) adalah suatu penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Penularan SARS CoV-2 melalui droplet, saat penderita bersin maupun batuk sehingga virus masuk ke tubuh melalui membran mukosa pada hidung dan mulut (WHO, 2022). Pasien COVID-19 mengalami gejala klinik paling banyak adalah batuk dengan angka sebesar 82,7%, diikuti demam sebesar 64,5% (Kangdra, 2021). Batuk adalah salah satu gejala umum terkait infeksi akut virus saluran pernafasan atas, munculnya batuk selama infeksi bisa terjadi dari kerusakan sel epitel yang mengakibatkan pelepasan sitokin kemudian membuat saluran udara peka terhadap iritasi mukosa (Dicpinigaitis and Canning, 2020). Batuk karena infeksi virus SARS CoV-2 berbeda dengan batuk karena asma atopik. Batuk karena asma merupakan inflamasi kronik yang berhubungan hiperesponsif saluran nafas kemudian menimbulkan episode mengi dan ditandai peningkatan IgE. Stimulasi sintesis IgE oleh limfosit B dan eosinophil dipengaruhi oleh IL-4 dan IL-5. (Santoso and Dahlan, 2013). Sedangkan batuk karena virus SARS CoV-2 secara langsung virus tersebut menyusup masuk ke neuron sensorik dan terjadi reaksi inflamasi, kemudian mengaktifasi sinyal antivirus neuronal yang dapat memproduksi interferon dan sitokin pro inflamasi $TNF-\alpha$ dan IL-6 yang berkaitan dengan

peningkatan mortalitas (Song *et al.*, 2021). Parameter CRP sebagai biomarker respon peradangan akut yang diinduksi oleh IL-6 menandakan adanya stress inflamatori sehingga muncul gejala klinis berat bahkan sampai dengan kematian pada pasien COVID-19.

Data WHO tanggal 17 Februari 2022, menunjukkan kasus COVID-19 yang terkonfirmasi positif di dunia sebanyak 414,525,183, dengan jumlah angka kematian mencapai 5,832,333. (WHO, 2022). Berdasarkan penelitian Song *et al.*, 2021 batuk merupakan gejala paling umum dari COVID-19 pada fase akut infeksi. Batuk kering dilaporkan hampir 60-70% pada pasien bergejala. Adanya batuk menunjukkan mekanisme neuroinflamasi berperan dalam perjalanan penyakit COVID-19 bahwa SARS CoV-2 dapat menginfeksi saraf sensorik yang memediasi batuk. Proses neuroinflamasi tersebut mengubah aktivitas neuron sensorik dan menambah persistensi batuk, serta dapat bertahan berminggu-minggu setelah infeksi SARS CoV-2. Hal tersebut akan menyebabkan badai sitokin pada infeksi COVID-19 yang parah.

Infeksi SARS-CoV-2 menyerang sel saluran pernapasan yang melapisi dinding alveoli melalui reseptor *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2). Peningkatan sitokin proinflamasi menyebabkan inflamasi oleh jaringan paru yang menyebabkan kematian dalam waktu singkat karena kerusakan epitel dan endotel paru-paru. Infeksi virus pada epitel saluran napas tersebut menyebabkan peradangan dan pelepasan sitokin seperti TNF-a, IL-1, IL-6, IL-8, IL-11, dan eotaxin saat sistem imun inang diaktifkan. Terjadinya

inflamasi, infeksi, ataupun trauma ditandai dengan meningkatnya kadar CRP. CRP meningkat $>10\text{mg/L}$ pada pasien dengan rata-rata CRP $23,5\text{mg/L}$ pada pasien COVID-19 dengan gejala kritis. (Wardika and Sikesa, 2021).

Dari latar belakang di atas penulis ingin meneliti hubungan batuk sebagai manifestasi klinis COVID-19 terhadap kadar C-Reactive Protein pasien COVID-19 di RSI Sultan Agung Semarang. RSI Sultan Agung Semarang merupakan rumah sakit rujukan lini ke 2 dan menerima rujukan pasien COVID-19 dari daerah sekitar Jawa Tengah dan sekitarnya.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan batuk dengan kadar *C-Reactive Protein* pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan batuk dengan kadar *C-Reactive Protein* pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Mengetahui rerata kadar CRP pada pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

1.3.2.2. Mengetahui rerata gejala batuk pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

1.3.2.3. Menganalisis kekuatan hubungan batuk dengan kadar C-

Reactive Protein pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

1.4.1.1. Secara teoritis hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi tenaga medis serta ilmu kedokteran untuk menghadapi pasien COVID-19 berdasarkan usia, kadar CRP, dan gejala Batuk yang berkaitan dengan kadar CRP.

1.4.1.2. Sebagai referensi pada penelitian-penelitian selanjutnya yang berhubungan dengan usia yang rentan terkena COVID-19, kadar CRP pada pasien COVID-19, gejala batuk pada pasien COVID-19, serta hubungan batuk dengan kadar *C-Reactive Protein* pasien COVID-19.

1.4.2. Manfaat Praktis

Penelitian ini dapat memberikan manfaat untuk menambah wawasan bagi masyarakat mengenai usia rentan terkena COVID-19, kadar CRP pada pasien COVID- 19, gejala batuk pada pasien COVID 19 yang berhubungan kadar CRP.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. COVID-19

2.1.1. Gambaran Umum

COVID-19 adalah penyakit pernapasan yang dapat berpotensi parah yang ditandai adanya demam, batuk, dan sesak napas. Penyakit ini juga dapat merusak organ utama, seperti jantung atau ginjal (WHO, 2020). COVID-19 adalah penyakit infeksius baru yang baru muncul di Wuhan, China pada bulan Desember 2019. COVID-19 disebabkan oleh *strain* baru dari coronavirus yang secara resmi dinamai sebagai *Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). SARS-CoV-2 termasuk dalam *family coronavirus* dimana memiliki karakteristik yaitu merupakan virus RNA *strain* tunggal positif, berkapsul dan tidak bersegmen. (Bedford, 2020).

Menurut WHO, berdasar ringan beratnya gejala, COVID-19 dibedakan menjadi asimtomatik, gejala ringan, sedang, berat dan kritis. Disebut gejala ringan apabila terdapat gejala yang muncul seperti demam, batuk, fatigue, sesak napas, status oksigenasi $SpO_2 > 95\%$. Pada gejala sedang didapatkan tanda klinis pneumonia berupa demam, batuk dan *takipnea* tetapi tanpa tanda pneumonia berat. Pada kasus berat sudah terdapat pneumonia berat disertai frekuensi napas > 30 x/menit, $SpO_2 < 93\%$ dan *distress* pernapasan. Pada kasus kritis pasien sudah terjadi *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)*.

2.1.2. Patogenesis

Transmisi SARS-CoV-2 dari pasien simptomatik terjadi melalui droplet yang keluar saat batuk atau bersin (Levani *et al.*, 2021). SARS CoV-2 memasuki paru-paru dan menyerang organ target yang memiliki reseptor *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2), seperti jantung, paru-paru, ginjal, dan saluran pencernaan (Aditia, 2021). SARS CoV-2 menginfeksi melalui protein S dan akan berikatan dengan reseptor ACE2 pada membran sel pejamu. Di dalam sel, virus ini akan menduplikasi materi genetik dan protein yang dibutuhkan untuk pembentukan virion baru di permukaan sel. Proses dilanjutkan dengan pengeluaran genom RNA ke dalam sitoplasma dan badan golgi kemudian akan ditranslasikan menghasilkan dua lipoprotein dan protein struktural untuk dapat bereplikasi (De Wit E, 2016).

Tingkat keparahan gejala COVID-19 berbeda pada tiap orang karena adanya pencetus lain seperti faktor risiko dan penyakit komorbid. Virus akan menyebar melalui sistem peredaran darah, menyerang organ target yang mengekspresikan ACE2 serta timbul gejala ringan. Dalam 4-7 hari sejak gejala awal, keadaan pasien semakin memburuk ditandai sesak, lesi pada paru, dan turunnya jumlah limfosit. Sistem hemostatik dapat terganggu jika terjadi infeksi parah SARS-CoV-2 yang mengarah ke keadaan hiperkoagulasi, menyebabkan adanya *Acute Respiratory Distress*

Syndrome (ARDS) suatu kondisi yang umumnya juga ditemukan pada sepsis. Menurut Gennaro (2020), tingkat keparahan klinis berkorelasi dengan usia (>70 tahun), diabetes mellitus, obesitas, hipertensi dan penyakit paru obstruktif kronis (PPOK).

Imunitas yang tidak adekuat dalam merespon infeksi menentukan tingkat keparahan klinis pasien, di sisi lain respon imun yang berlebihan juga ikut andil dalam kerusakan jaringan (Li G *et al*, 2020). Ketika virus masuk ke dalam sel, antigen virus akan dipresentasikan ke *Antigen Presentation Cells* (APC). Presentasi antigen virus bergantung pada molekul *Major Histocompatibility Complex* (MHC) kelas I. Namun, MHC kelas II juga turut berkontribusi. Presentasi sel ke APC akan merespon sistem imun humoral dan seluler yang dimediasi oleh sel T dan sel B. IgM dan IgG terbentuk dari sistem imun humoral. Pada SARS-CoV IgM akan hilang pada hari ke 12 dan IgG akan bertahan lebih lama (Li G *et al*, 2020).

SARS-CoV-2 menginfeksi sel epitel orofaringeal dan saluran pernafasan bagian atas. Sebagian besar infeksi virus pernapasan akibat kontaminasi partikel virus bersifat subklinis atau disertai gejala mirip flu ringan hingga sedang seperti demam, kelelahan dan batuk kering yang dianggap suatu mekanisme klinis utama (Struktur *et al.*, 2020) (Shi, Y., 2020). Infeksi SARS-CoV-2 terjadi dalam 3 tahap antara lain: (1) masa inkubasi, asymptomatic, dengan atau

tanpa terdeteksinya virus dengan test genomic; (2) periode dengan gejala ringan, virus sudah bisa terdeteksi; (3) periode dengan gejala sistem pernafasan berat dan viral load yang tinggi. Proses infeksi berkembang dari saluran pernafasan bagian atas lalu masuk ke epitel sel bronkus. SARS CoV2 menginfeksi epitel sel alveolar paru melalui *Receptor Binding Domain* (RBD) ke ACE2. Alveoli terdiri dari 2 jenis sel epitel: pneumosit tipe I (skuamosa) yang dapat melepaskan surfaktan, mengurangi tegangan permukaan dan mencegah kolaps alveolar. Sedangkan sel alveolus tipe II terlibat dalam perbaikan kerusakan paru. Apabila sel ini terinfeksi, maka reseptor ACE2 akan banyak terakumulasi yang memperburuk kesulitan bernafas. Selain itu, multiplikasi virus dapat menyebabkan lisis seluler sehingga komponen sitoplasma dilepaskan dan terjadi proses inflamasi (Struktur *et al.*, 2020).

Manifestasi infeksi menjadi parah terjadi karena aktivasi proses inflamasi yang berlebihan. Sel epitel yang terinfeksi menstimulasi peradangan di jaringan paru sehingga masuknya neutrophil dan makrofag. Monosit/makrofag yang tidak terinfeksi di aliran darah menyerang paru karena mendeteksi partikel virus atau komponen sitoplasma dan inti. Didalam kompleks imun, partikel ini dibawa ke dalam sel kemudian dikenalkan oleh TLR, kemudian mengaktifkan jalur pro-inflamasi oleh bantuan NFkB. Akibatnya monosit/makrofag yang tidak terinfeksi tersebut menghasilkan

sitokin pro-inflamasi dalam jumlah besar yang nantinya memanggil sel imun innate dan adaptive dapat mengakibatkan kerusakan jaringan ('Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information ', 2020). Adanya virus dalam darah menyebabkan inflamasi menjadi sistemik yang melibatkan saluran pencernaan, ginjal, hati dan lain-lain. Tahap klinis yang parah ditandai dengan badai sitokin, melepaskan seluruh kaskade interleukin pro-inflammatory salah satunya yaitu IL-1, mediator utama dari reaksi inflamasi yang dilepaskan oleh makrofag dan neutrophil (Mihaescu *et al.*, 2020). Selanjutnya IL-1 merangsang sintesis IL-6, yang menginduksi sintesis hepatic protein fase akut, kemokin dan C-lectins. Proses hiperinflamasi sistemik ini dapat menyebabkan terjadinya lesi, terutama pada paru-paru, monosit dan makrofag menginfiltrasi intestinum paru secara masif dan menghambat pertukaran gas alveolus. Patologi SARS pada paru-paru menyebabkan kerusakan alveolar difus, proliferasi sel dan ditandai peningkatan makrofag ('Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s

public news and information ', 2020).

Virus memiliki mekanisme untuk menghindari respons imunitas pejamu. SARS-CoV dapat melakukan induksi pada produksi vesikel membran ganda yang tidak memiliki *Pattern Recognition Receptors* (PRRs) dan bereplikasi di dalam vesikel tersebut sehingga tidak dapat dikenali oleh pejamu. Jalur IFN-I (*Interferon I*) juga diinhibisi oleh SARS-CoV dan MERS-CoV (*Middle East Respiratory Syndrome Coronaviruse-2*). Presentasi antigen juga terhambat pada infeksi akibat MERS-CoV (Li X, 2020).

2.1.3. Manifestasi Klinis COVID-19

Manifestasi klinis pasien COVID-19 memiliki spektrum yang luas, mulai dari tanpa gejala (asimtomatik), gejala ringan, pneumonia, ARDS, hingga syok sepsis. Sekitar 80% kasus tergolong ringan atau sedang, sebesar 13,8% pasien mengalami sakit berat, dan 6,1% pasien dalam keadaan kritis. Seberapa besar proporsi infeksi asimtomatik masih belum diketahui (WHO, 2020). Rentang masa masuknya virus hingga menimbulkan manifestasi klinis (inkubasi) adalah 2 sampai 7 hari dengan nilai rerata 4 hari (Li X, 2020).

Gejala ringan adalah pasien dengan infeksi akut saluran napas atas tanpa komplikasi, dapat disertai dengan demam, batuk (dengan atau tanpa sputum), kongesti nasal, nyeri tenggorokan, malaise, atau sakit kepala. Terapi oksigen tidak diperlukan untuk pasien dengan gejala ringan. Pasien dengan gejala yang parah akan mengalami

gagal napas progresif karena virus telah merusak alveolar bahkan dapat menyebabkan kematian (Levani *et al.*, 2021).

Kasus kematian terbanyak adalah pasien usia lanjut dengan penyakit bawaan seperti kardiovaskular, diabetes mellitus dan hipertensi (Levani *et al.*, 2021). Sebagian besar pasien COVID-19 menunjukkan gejala pada sistem pernapasan seperti demam, batuk, bersin, dan sesak napas (Susilo *et al.*, 2020). Dalam penelitian lain ditemukan bahwa pasien terkonfirmasi positif COVID-19 mengalami batuk (82,7%), demam (64,5%), dan sesak napas (60%) (Kangdra, 2021). Menurut penelitian Wu YC *et al.*, 2020, ditemukan bahwa gejala dimulai dari sindrom non spesifik termasuk demam, batuk kering, dan myalgia.

2.2. *C-Reactive Protein* (CRP)

2.2.1. Definisi CRP

C-reactive protein (CRP) ialah protein fase akut dengan struktur homopentamer dan memiliki tempat ikatan kalsium yang spesifik terhadap *phosphocholin*. CRP dianggap sebagai biomarker respon peradangan fase akut yang mudah dan murah untuk diukur dibandingkan dengan penanda inflamasi lainnya. CRP juga dijadikan sebagai penanda prognostik untuk inflamasi. CRP merupakan penanda inflamasi dan salah satu protein fase akut yang disintesis di hati untuk memantau secara non-spesifik penyakit lokal maupun sistemik. Kadar CRP meningkat setelah adanya infeksi, inflamasi dan

trauma. CRP adalah suatu biomarker petanda inflamasi yang sensitif dengan kadar stabil di dalam serum. CRP diproduksi dan dirangsang oleh pelepasan mediator proinflamasi yaitu IL-1, IL-6, dan TNF- α . CRP sering dikaitkan dengan peradangan akut meskipun juga dapat muncul pada peradangan yang kronis. Respon fase akut antara lain respon fisiologis non spesifik dan respon biokimiawi terhadap jaringan yang rusak, terinfeksi, adanya inflamasi, dan pada kasus keganasan (Sarwono, 2014).

2.2.2. Peran Pemeriksaan Kadar CRP pada Infeksi SARS CoV-2

Inflamasi adalah mekanisme pertahanan diri untuk melindungi tubuh dari benda asing. Selama proses inflamasi, sel akan melepaskan sitotoksin pro-inflamasi, termasuk protein fase aktif seperti CRP maupun fibrinogen (Bedah *et al.*, 2021). Inflamasi ini akan mempengaruhi aktivitas hepar dengan cara perangsangan sel hepatosit oleh IL-6, IL-1 dan TNF- α akan untuk meningkatkan produksi protein fase akut seperti CRP dan serum protein amiloid A. Protein tersebut akan merangsang proses inflamasi sehingga kadar CRP dalam meningkat hingga 1000 kali dari kadar normal pada infeksi bakteri dan virus (Ali, 2012). Adanya peningkatan sitokin proinflamasi tersebut akan mengaktifkan sel T-helper-1 (Th1). Sedangkan pada infeksi yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 menyebabkan terjadinya peningkatan sekresi sel T-helper-2 (Th2) yang mensekresi sitokin IL-4 dan IL-10 yang dapat membantu

menekan proses inflamasi (Yang *et al.*, 2020).

CRP adalah biomarker inflamasi sistemik dan infeksi berat. Sebagai protein fase akut, CRP berikatan dengan *phosphocholine* di patogen dan membrane sel inang, selanjutnya bertindak sebagai opsonin untuk memfagositosis dan berfungsi sebagai pembersihan. CRP yang terikat ligan juga dapat mengaktifkan jalur klasik sistem komplemen, yang merupakan komponen utama sel imun *innate*. Ketika virus menyerang tubuh melalui droplet atau menghirup partikel virus diudara, virus masuk kemudian berikatan dengan sel epitel di saluran pernapasan untuk mengganggu sintesis protein sel inang dan menginduksi replikasi virus diikuti kematian sel inang (Ali, 2012).

Penyakit paru-paru dengan gambaran inflamasi biasanya memiliki kadar serum CRP yang tinggi karena sebagai respon terhadap sitokin IL-6, IL-1 atau TNF- α . IL-6 adalah penginduksi utama CRP, sedangkan IL-1 dan glukokortikoid termasuk produk aktivasi komplemen yang bertindak secara sinergis dengan IL-6 untuk meningkatkan efeknya. Menurut Yang (2020) Ketika virus menyerang tubuh melalui droplet atau menghirup partikel virus diudara, virus masuk kemudian berikatan dengan sel epitel di saluran pernapasan untuk mengganggu sintesis protein sel inang dan menginduksi replikasi virus diikuti kematian sel inang.

2.2.3. Faktor yang Mempengaruhi Kadar CRP

Kadar CRP dapat dipengaruhi oleh beberapa penyakit sebagai berikut:

2.2.3.1. Tuberkulosis Paru

Tuberculosis merupakan penyakit menular dengan etiologi *Mycobacterium tuberculosis*. Meningkatnya kadar CRP pada pasien dengan tuberculosis paru dikaitkan dengan komplikasi penyakit, seperti pneumothoraks, fibrosis, emfisema, bronkiektasis. Selain karena komplikasi, TB paru aktif juga berkaitan dengan stress oksidatif sehingga peningkatan kadar CRP menunjukkan hubungannya dengan respon inflamasi. Dengan demikian, CRP dapat berfungsi sebagai indikator sensitive aktivitas tuberculosis paru. (Agassandian *et al.*, 2014)

2.2.3.2. Infeksi

C-Reaktif Protein merupakan penanda peradangan akut yang kadarnya meningkat selama infeksi bakteri.

Kingsley dan Jones mengatakan bahwa meningkatnya CRP selama infeksi merupakan respon terhadap mediator monositik seperti IL-1 dan IL-6. Tetapi kadar CRP tidak dapat membedakan antara jenis infeksi, hanya menunjukkan bahwa adanya infeksi menyebabkan kadar CRP meningkat. Dalam berapa penelitian, selain CRP sebagai penanda infeksi, juga berperan sebagai pelindung

terhadap infeksi bakteri terutama melalui aktivasi komplemen dan opsonisasi. (Sproston and Ashworth, 2018)

2.2.3.3. Hipertensi

CRP berperan di berbagai proses penyakit vaskular salah satunya yaitu hipertensi. Disebutkan bahwa CRP mengaktifkan sel inflamasi monosit dan meningkatkan penyerapan LDL untuk membentuk *cell foams* dan mengaktifkan sel endotel untuk meningkatkan ekspresi molekul adhesi dan sinyal inflamasi serta mengurangi produksi zat vasodilatasi seperti *nitric oxide*. Penelitian sebelumnya menunjukkan kadar CRP lebih tinggi merupakan faktor resiko morbiditas penyakit kardiovaskular. Patofisiologi secara umum yang mengarah pada penyakit kardiovaskular yaitu CRP berpartisipasi dalam mekanisme aterogenesis. Berawal dari CRP yang disimpan di dinding arteri bersama dengan LDL (*Low Density Lipoprotein*). Kemudian CRP memicu pelepasan molekul adhesi intraseluler-1 dan adhesi vascular-1 yang berkerja mengikat monosit dan limfosit ke endotel selanjutnya bermigrasi ke dinding pembuluh darah (Hage, 2014)

2.2.3.4. Cancer

Tingkat sirkulasi CRP sering meningkat pada pasien kanker. Namun, baru-baru ini menunjukkan kadar CRP bukan hanya penanda kanker, tetapi juga terkait dengan peningkatan risiko kanker pada individu sehat. Terdapat hubungan dua arah antara inflamasi kronis dengan kanker: inflamasi dapat mendahului lalu menyebabkan perkembangan sel tumor, tetapi perkembangan sel tumor juga dapat menyebabkan inflamasi. Dengan begitu, perubahan genetik pada tumor seperti aktivasi onkogen menginduksi neoplasia dan meningkatkan produksi sitokin sehingga menghasilkan lingkungan mikroinflamasi. Oleh karena adanya lingkungan mikroinflamasi, reactive oksigen dan nitrogen yang dilepaskan oleh sel inflamasi menyebabkan perubahan DNA yang berpotensi ganas kemudian dapat merangsang hyperplasia, dysplasia dan neoplasia ganas. Menurut Agassandian (2014) mendapati bahwa sel kanker dapat meningkatkan produksi protein inflamasi yang menghasilkan konsentrasi CRP tinggi pada pasien kanker dan sel kanker mengeluarkan IL-6 dan IL-8 yang nantinya menginduksi produksi CRP.

2.3. Batuk

2.3.1. Definisi

Batuk adalah rangkaian refleks yang terdiri atas reseptor batuk, saraf aferen, saraf eferen, pusat batuk dan efektor. Rangsangan yang memicu reseptor batuk akan dibawa melalui saraf aferen menuju pusat batuk di medula lalu rangsangan tersebut melalui saraf eferen diteruskan ke efektor (Sproston and Ashworth, 2018). Batuk dikenal sebagai refleks mekanisme pertahanan yang mempunyai 3 fase: (1) fase inspiratori ; (2) penutupan glottis ; (3) ekspirasi cepat yang menyebabkan pembukaan glottis dan menghasilkan suara batuk untuk mengeluarkan benda asing di saluran respiratori. Batuk dapat membersihkan laring, trakea dan bronkus dari lendir, partikel asing dan organisme. Selain itu, batuk bisa menjadi tanda peringatan penyakit yang membuat pasien mencari pertolongan tenaga medis. Batuk dibagi menjadi batuk akut dimana gejala terjadi selama kurang dari 3 minggu yang umumnya dapat sembuh sendiri, atau batuk kronik persisten yang biasanya berlangsung lebih dari 8 minggu. (Song *et al.*, 2021)

Batuk kering merupakan salah satu gejala paling umum penderita COVID-19, dilaporkan pada 60-70% penderita yang bergejala (Li X, *et al.*, 2020; Du R, *et al.*, 2020). Adanya batuk menunjukkan mekanisme neuroinflamasi berperan dalam pathogenesis COVID-19. Refleks batuk yang diperantarai nervus

vagus dan adanya interaksi antara virus dan nervus vagus di saluran napas disertai reaksi peradangan saraf merupakan faktor pemicu inisiasi batuk (McGarvey *et al.*, 2021)

2.3.2. Patofisiologi

Refleks batuk dapat dipicu karena adanya inflamasi, perubahan mekanis saluran napas, atau karena menghirup iritan kimia dan mekanik. Kemudian masuk dari saluran napas bagian atas terutama pada laring, carina dan percabangan proksimal saluran napas (Song *et al.*, 2021b). Reseptor saraf sensorik yang menerima rangsangan tergantung oleh sifat konduktifnya, yaitu terdiri dari *Rapidly Adapting Receptors (RARs)*, *Slowly Adapting Receptors (SARs)*, atau *C-fibre receptors*. *RARs* dirangsang oleh adanya stimulasi mekanis, penyakit kongesti paru, asap rokok dan lain sebagainya. *C-fibre receptors* sering disebut kemosensor karena sangat sensitif terhadap bahan kimia seperti bradikinin, capsaicin dan ion hidrogen (McGarvey *et al.*, 2021).

Reseptor batuk memiliki pintu ion mekanis seperti natrium, apabila terdapat stimulasi mekanis dari luar yang bersifat asam maka berinteraksi dengan saluran natrium lalu mengaktifkan *Transient Receptor Potential Vanilloid-1 (TRPV-1)*, yaitu saluran ion kationik yang ada di epitel saraf saluran napas manusia. Serat aferen dari reseptor batuk mengirimkan impuls ke nervus vagus di nukleus tractus solitarius. Nucleus tractus solitarius terhubung ke pusat

pernafasan yang berperan mengatur respon batuk eferen (Undem *et al.*, 2015).

Apabila ada rangsangan dari luar yang menginduksi reseptor batuk di laring dan paru seperti *RARs*, *C-fibre* dan *SARs*. Reseptor batuk akan memberikan informasi kepada pusat batuk di medulla batang otak melalui nukleus traktus solitaires. Pusat batuk diaktifkan kemudian merangsang otot-otot yang menyebabkan batuk melalui stimulasi *nervus phrenicus* yang menghasilkan kontraksi diafragma, *nervus spinal* yang menghasilkan kontraksi otot interkosta external lalu keduanya meningkatkan volume diparu. Selain itu merangsang *nervus vagus* agar glottis menutup yang bertujuan untuk mempertahankan volume paru pada saat terjadi peningkatan tekanan intratorakal. Pada tekanan intratorakal meningkat maka terjadi kontraksi otot dada, perut dan panggul. Setelah volume di paru-paru meningkat maka terjadi peningkatan tekanan intratorakal dan intraabdomen, peningkatan kedua tekanan tersebut membuat glottis akan terbuka dan menyebabkan terjadinya ekspirasi cepat dan kuat sehingga terjadi pembersihan mukus (Triastuti, 2015).

SARS CoV-2 dapat menyebabkan batuk melalui dua mekanisme, yaitu neuroinflamasi dan neuroimun. Mekanisme neuroinflamasi berawal dari pengenalan virus oleh *nervus vagus* atau sel glia yang berhubungan dengan saraf sensorik sehingga dapat memicu inflamasi saraf. Hal tersebut ditandai dengan pelepasan

mediator inflamasi neuroaktif oleh sel glia. Peradangan saraf dapat terjadi pada ujung saraf terminal di paru-paru, akson saraf di dalam nervus vagus atau bagian sistem saraf pusat yang bertanggung jawab mengirimkan input sensorik nervus vagus. Mediator neuroinflamasi yang dilepaskan melalui neuron yaitu interferon dan ATP yang dibawa sel glia, yang penting untuk respon antivirus dalam sistem saraf. Sedangkan mekanisme neuroimun terjadi karena sel imun dendritik, makrofag, neutrofil dan sel epitel yang terlibat dalam pengenalan virus SARS CoV-2 juga melepaskan berbagai mediator inflamasi termasuk interferon, sitokin, dan ATP. Mediator inflamasi tersebut dapat mengaktifkan saraf sensorik vagus melalui saluran pintu masuk ion, setelah neuron sensorik diaktivasi maka terjadi peningkatan peradangan melalui pelepasan neuropeptide yang memanggil dan mengaktifkan sel-sel inflamasi dalam proses yang dikenal sebagai *neurogenic inflammation*. Sehingga kedua mekanisme tersebut dapat meningkatkan aktivasi saraf sensorik dan mengirimkan impuls ke pusat refleks batuk di otak (Undem *et al.*, 2015).

Dalam sistem saraf perifer, sel imun innate seperti makrofag dan dendritik masuk ke jaringan saraf untuk membantu proses inflamasi, proses neuroinflamasi ini mengubah aktivitas neuron sensorik dan dapat menginduksi batuk (Law CW, *et al.*, 2021).

2.3.3. Klasifikasi

Batuk dapat di klasifikasikan menjadi tiga jenis berdasarkan durasi (Irwin *et al.*, 2018) :

a. Batuk akut

Batuk akut adalah gejala batuk yang berlangsung selama kurang dari 3 minggu. Batuk akut berhubungan dengan paparan lingkungan dan pekerjaan (Dicpinigaitis and Canning, 2020).

b. Batuk subakut

Batuk subakut berlangsung selama 3-8 minggu. Pasca infeksi dan eksaserbasi penyakit yang mendasari seperti asma, PPOK dan TB merupakan penyebab paling umum. Oleh karena itu, harus mencari riwayat hemoptisis atau gejala lain yang mengancam jiwa, apabila ada maka harus segera di evaluasi (Dicpinigaitis and Canning, 2020).

c. Batuk kronis

Batuk kronis didefinisikan sebagai gejala batuk yang berlangsung selama lebih dari 8 minggu. Batuk kronis paling sering disebabkan oleh *Upper Airway Cough Syndrome (UACS)* seperti kondisi rhinosinus, asma, GERD dan lain sebagainya. Batuk kronis dapat menyebabkan komplikasi pada sistem pernapasan, sistem saraf pusat dan sistem kardiovaskular (Dicpinigaitis and Canning, 2020).

2.4. Hubungan Batuk Dengan Kadar *C-Reactive Protein* Pasien COVID-19

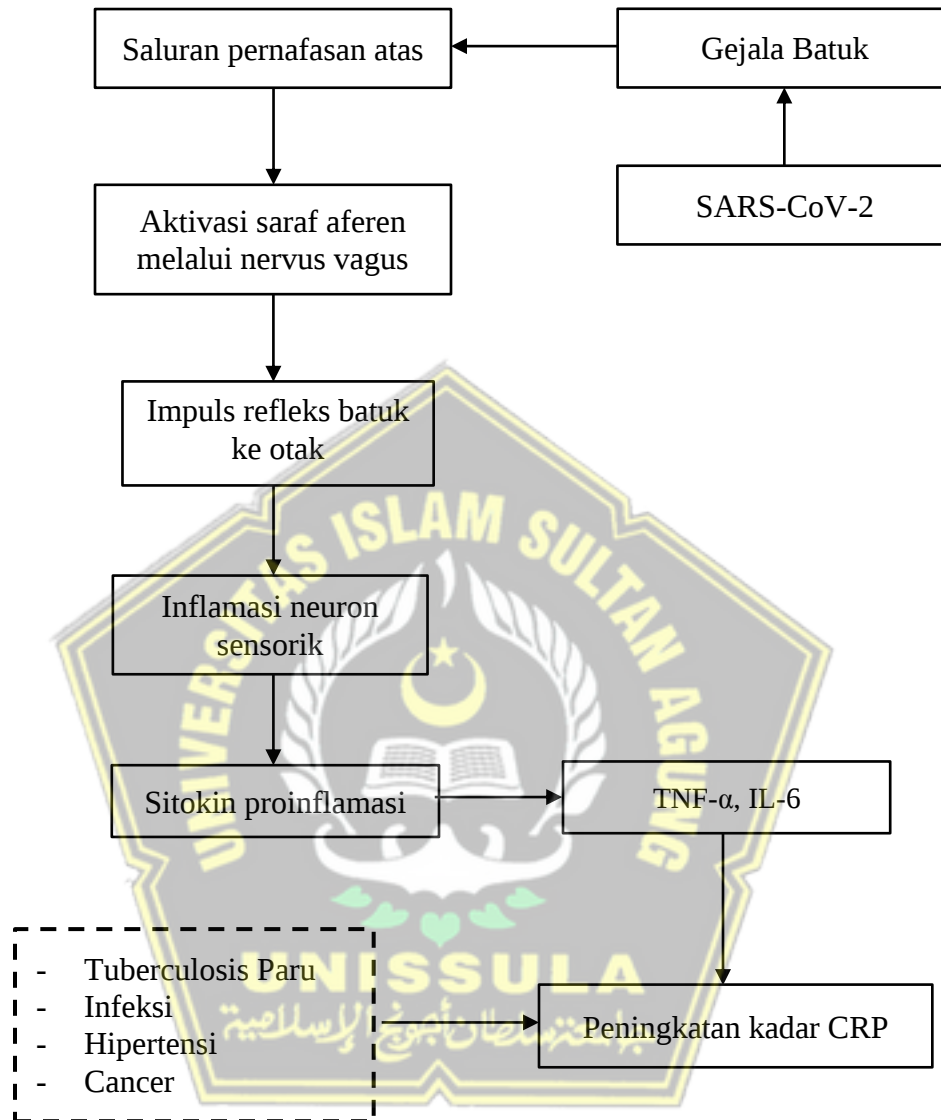
SARS CoV-2 adalah virus RNA yang terdiri dari empat struktur protein dan menyerang sistem pernafasan melalui droplet. Infeksi SARS CoV-2 menyebabkan aktivasi sitokin pro inflamasi seperti IL-1 α , IL-1 β , dan TNF- α yang mengakibatkan badai sitokin. Sebagian besar pasien COVID-19 mengalami beberapa gejala seperti demam, batuk, bersin, dan sesak napas. Terdapat hubungan bermakna antara kadar CRP dengan klinis pasien COVID-19 dimana semakin tinggi kadar CRP maka klinis pasien COVID-19 tergolong berat, begitu juga sebaliknya (Berhandus *et al.*, 2021).

Mekanisme batuk karena infeksi virus SARS CoV-2 berbeda dengan batuk karena asma dan bronchitis eosinofilik non asma, dimana pada batuk karena asma terjadi mekanisme hiperesponsif saluran napas yang disebabkan lokalisasi sel mast yang menuju berkas otot polos saluran nafas dan dibuktikan peningkatan IL-13 di submukosa bronkial serta penyempitan saluran napas, peningkatan permeabilitas vaskular dan terjadi edema mukosa. Sedangkan batuk karena bronchitis eosinofilik non asma terjadi peningkatan mediator histamin dan prostaglandin D2 dimana sel mast hanya terlokalisasi pada epitel saluran nafas yang superficial dan tidak terjadi penyempitan saluran napas, kondisi bronchitis eosinofilik non asma umumnya dapat sembuh dengan sendirinya (Susilo *et al.*, 2020).

Batuk oleh karena virus terjadi saat antigen tersebut masuk ke dalam saluran pernafasan atas, masuknya virus ke dalam sel inang dibantu reseptor ACE2. Munculnya batuk selama infeksi bisa terjadi dari kerusakan sel epitel

yang mengakibatkan pelepasan sitokin kemudian menimbulkan batuk atau membuat saluran udara peka terhadap iritasi mukosa (Dicpinigaitis and Canning, 2020). SARS-CoV-2 mungkin berinteraksi langsung dengan neuron sensorik kemudian menyebabkan aktivasi sinyal antivirus neuronal yang dapat memproduksi interferon dan sitokin lain yang secara innate terlibat dalam pertahanan seluler melawan infeksi virus (Rosato PC, 2015). Selain itu sel glia juga merespon infeksi saraf dengan menghasilkan inflamasi lokal di tempat peradangan (Undem *et al.*, 2015). Peningkatan IL-6 akan menyebabkan kadar CRP meningkat di dalam darah. Selain itu infeksi yang terjadi di paru dengan tanda inflamasi juga akan menyebabkan peningkatan kadar CRP sebagai respon terhadap pelepasan IL-6, IL-1 atau TNF- α yang mengarah pada terjadinya disfungsi organ tahap lanjut (Wardika and Sikesa, 2021). Hal tersebut sangat jelas bahwa selalu terjadi badai sitokin pada infeksi COVID-19 berat (Song *et al.*, 2021).

2.5. Kerangka Teori

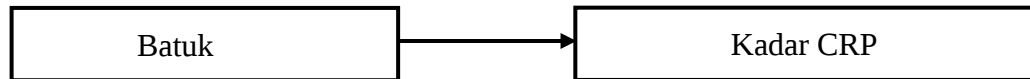


Keterangan :

- [] : Variabel perancu
 [] : Variabel penelitian

Gambar 2.1. Kerangka Teori

2.6. Kerangka Konsep



Gambar 2.2. Kerangka Konsep

2.7. Hipotesis

Terdapat hubungan antara batuk dengan kadar *C-Reactive Protein* pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan pendekatan Cross Sectional.

3.2. Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel Penelitian

3.2.1.1. Variabel Bebas

Batuk

3.2.1.2. Variabel Terikat

Kadar CRP

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. Kadar CRP

CRP merupakan protein fase akut yang disintesis di hati sebagai penanda inflamasi fase akut. Banyaknya CRP dalam darah pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang yang dinyatakan (1)

rendah, jika <10 mg/L dan (2) tinggi, jika >10 mg/L.

Skala data: Nominal

3.2.2.2. Batuk

Kondisi pasien COVID-19 yang bermanifestasi klinis berupa batuk, yang dikategorikan dalam (1) batuk atau (2) tidak batuk.

Skala data: Nominal

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi

3.3.1.1. Populasi Target

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

3.3.1.2. Populasi Terjangkau

Pasien terkonfirmasi positif COVID-19 yang dirawat di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang tahun 2021-2022

3.3.2. Sampel

Bagian dari populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

3.3.2.1. Kriteria Inklusi

1. Pasien COVID-19 yang dirawat inap dengan derajat sedang sampai kritis
2. Pasien COVID-19 dirawat inap dengan catatan medis lengkap

3.3.2.2. Kriteria Eksklusi

Pasien terkonfirmasi positif COVID-19 yang memiliki riwayat penyakit tuberkulosis paru, infeksi bakteri, hipertensi, dan cancer berdasarkan resume medis pasien.

3.3.3. Besar Sampel

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

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

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

$$n = 48$$

Keterangan:

n = Jumlah total sampel yang dibutuhkan

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

α = Kesalahan tipe I (0,05 = 5%)

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

β = Kesalahan tipe II (0,1 = 10%)

ln = Eksponensial atau log dari bilangan natural

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

Dari hasil perhitungan rumus tersebut maka jumlah sampel minimal diperoleh sebanyak 48 pasien.

3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

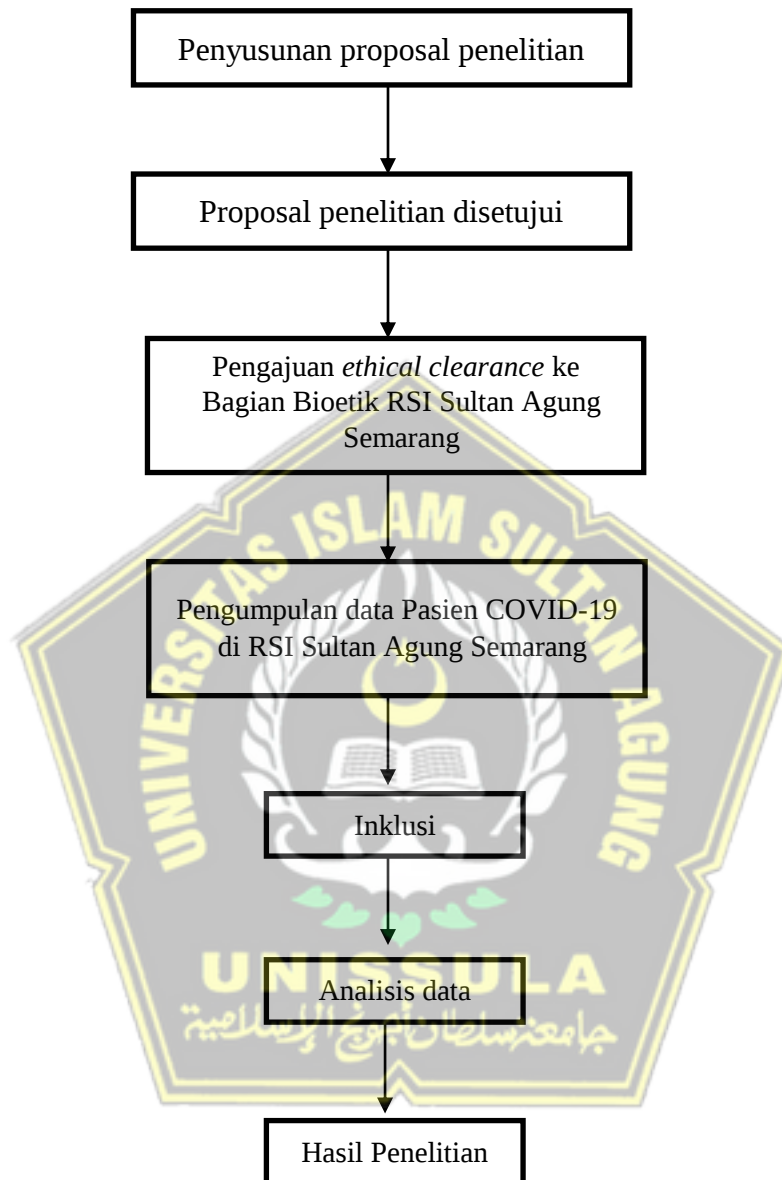
Instrument yang dipakai untuk mendapatkan data penelitian ialah dengan menggunakan hasil catatan medik di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Kemudian, data yang didapat diolah dengan menggunakan aplikasi SPSS versi 23.

3.5. Cara Penelitian

3.5.1. Perencanaan

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

3.6. Alur Penelitian



Gambar 3.1. Alur Penelitian

3.7. Tempat Waktu dan Tanggal

3.7.1. Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

3.7.2. Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan pada 06 September 2022 – 26 Oktober 2022

3.8. Analisa Data

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

Setelah melalui analisis uji korelasi koefisien kontingensi kemudian dilakukan pengujian dengan memakai kriteria yang sudah ditetapkan, yaitu dengan membandingkan nilai p dengan p yang dirumuskan sebagai berikut:

Jika, ρ hitung ≤ 0 , berarti diterima dan ditolak. Jika, ρ hitung > 0 , berarti ditolak dan diterima. Kekuatan hubungan dapat dilihat pada tabel nilai r (rho).

Tabel 3.1. Rentang Nilai r

RENTANG NILAI r	INTERPRETASI
0,000 – <0,2	Sangat lemah
0,20 – <0,4	Lemah
0,40 – <0,6	Cukup
0,60 – <0,8	Kuat
0,80 – 1,00	Sangat kuat

(Dahlan, 2013)



BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

4.1.1. Karakteristik Pasien

Penelitian ini menggunakan pendekatan *cross sectional*, kemudian menilai hubungan batuk dengan kadar CRP pada pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Data dikumpulkan dari rekam medis dengan sampel penelitian sebanyak 80 pasien COVID-19. Selanjutnya dari pasien tersebut ditetapkan subyek berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria eksklusi penelitian ialah pasien dengan riwayat penyakit tuberculosi paru, infeksi bakteri, hipertensi dan cancer. Didapatkan data pasien dengan komorbid sejumlah 32 subyek. Sebanyak 32 pasien dengan komorbid tersebut terdiri atas 3 pasien mengalami tuberculosi paru, 2 pasien mengalami infeksi bakteri, 26 pasien mengalami hipertensi dan 1 pasien mengalami cancer. sehingga jumlah subyek yang dijadikan sampel sebanyak 48 pasien dan memiliki karakteristik sebagai berikut:

Tabel 4.1. Karakteristik Pasien COVID-19 Menurut Kadar CRP

Karakteristik pasien	Kadar CRP		Total n = 48	Nilai <i>p</i>
	Rendah n = 17	Tinggi n = 31		
Usia (tahun)*	42,0	48,0	46,0	0,036 ^a
Jenis Kelamin, n (%)				
Laki-laki	11 (36,7)	19 (63,3)	30 (62,5)	0,815 ^b
Perempuan	6 (33,3)	12 (66,7)	18 (37,5)	
Lama Perawatan (hari)*	10,0	11,0	10,5	0,166 ^a
Gejala, n (%)				
Demam	11 (28,9)	27 (71,1)	38 (79,2)	0,134 ^c
Batuk	6 (17,1)	29 (82,9)	35 (72,9)	<0,001 ^c
Sesak	7 (23,3)	23 (76,7)	30 (62,5)	0,024 ^b
Pilek	2 (50,0)	2 (50,0)	4 (8,3)	0,607 ^c
Diare	2 (50,0)	2 (50,0)	4 (8,3)	0,607 ^c
Pusing	7 (70,0)	3 (30,0)	10 (20,8)	0,022 ^c
Mual	8 (50,0)	8 (50,0)	16 (33,3)	0,135 ^b
Muntah	4 (33,3)	8 (66,7)	12 (25,0)	1,000 ^c
Lemas	8 (33,3)	16 (66,7)	24 (40,0)	0,763 ^b
Anosmia	1 (50,0)	1 (50,0)	2 (4,2)	1,000 ^c
Nyeri ulu hati	1 (20,0)	4 (80,0)	5 (10,4)	0,643 ^c
Nyeri telan	3 (42,9)	4 (57,1)	7 (14,6)	0,686 ^c
Onset Gejala (hari)*	4,0	4,0	4,0	0,930 ^a
Komorbid, n (%)				
Tidak ada	13 (56,5)	10 (43,5)	23 (47,9)	0,003 ^b
Ada	4 (16,0)	21 (84,0)	25 (52,1)	
Jenis komorbid, n (%)				
DM	2 (11,8)	15 (88,2)	17 (35,4)	0,011 ^b
CHF	0 (0,0)	2 (100,0)	2 (4,2)	0,533 ^c
SNHL	0 (0,0)	1 (100,0)	1 (2,1)	1,000 ^c
Gagal ginjal	0 (0,0)	1 (100,0)	1 (2,1)	1,000 ^c
Immunodefisiensi	0 (0,0)	1 (100,0)	1 (2,1)	1,000 ^c
Gagal napas	2 (100,0)	0 (0,0)	2 (4,2)	0,121 ^c
Vertigo				

* : disajikan dalam nilai median, ^a: uji *mann whitney*, ^b: chi square, ^c: *fisher exact*

Tabel 4.1 menunjukkan bahwa usia pasien dengan kadar CRP normal adalah 42 tahun sedangkan pada pasien dengan kadar CRP tinggi 48 tahun, dan perbedaan usia pasien tersebut signifikan

($p=0,036$). Berdasarkan jenis kelamin, tampak bahwa sebagian dari pasien laki-laki ataupun perempuan sama-sama cenderung memiliki kadar CRP tinggi ($p=0,815$).

Lama perawatan pada pasien dengan kadar CRP normal adalah 10 hari, sedangkan pada pasien dengan kadar CRP tinggi adalah 11 hari, namun perbedaannya tidak signifikan ($p=0,166$). Diantara beberapa jenis gejala yang terdeteksi pada saat anamnesis, sesak napas dan pusing adalah jenis gejala yang memiliki perbedaan signifikan antara pasien dengan kadar CRP normal dan tinggi (masing-masing memiliki $p=0,024$ dan $p=0,022$). Jenis gejala lainnya seperti demam, pilek, diare, mual, muntah, lemas, anosmia, nyeri ulu hati, maupun nyeri telan relati serupa antara pasien dengan kadar CRP normal ataupun tinggi ($p>0,05$).

Berdasarkan onset gejala, baik pada pasien dengan kadar CRP normal ataupun tinggi sama-sama memiliki onset gejala selama 4,0 hari ($p=0,930$). Keberadaan komorbid menunjukkan pasien dengan komorbid sebagian besar (84,0%) memiliki kadar CRP tinggi, sedangkan pada pasien tanpa komorbid lebih sebagian (56,5%) memiliki kadar CRP normal dan perbedaan tersebut signifikan ($p=0,003$). Komorbid DM adalah jenis komorbid terbanyak, dan sebagian besar (88,2%) dari pasien tersebut memiliki kadar CRP tinggi dan jumlahnya lebih banyak daripada kadar CRP tinggi pada pasien tanpa DM ($p=0,011$). Berdasarkan distribusi karakteristik

pasien menurut kadar CRP ini dapat diketahui bahwa usia, gejala sesak napas, pusing, keberadaan komorbid, dan DM didapatkan berhubungan dengan kadar CRP.

4.1.2. Gambaran gejala batuk dan kadar CRP pasien COVID-19

Gambaran gejala batuk dan kadar CRP pasien COVID-19 disajikan pada Tabel 4.2 berikut:

Tabel 4.2. Gambaran kadar CRP dan pasien COVID-19 di RSI Sultan Agung Semarang

Variabel	Deskripsi
Gejala batuk	
Tidak ada	13 (27,1%)
Ada	35 (72,9%)
Kadar CRP	
Median (min – maks)	17,7 (0,4 – 161,3) mg/L
Mean (SD)	35,7 (44,2) mg/L
Kategori kadar CRP	
Rendah (≤ 10 mg/L)	17 (35,4%)
Tinggi (> 10 mg/L)	31 (64,6%)

Tabel 4.2 menunjukkan bahwa pasien COVID-19 pada penelitian ini sebagian besar (72,9%) memiliki gejala batuk, dan berdasarkan pemeriksaan kadar CRP didapatkan nilai median sebesar 17,7 mg/L dengan kisaran 0,4 – 161,3 mg/L dengan nilai rerata serta standar deviasi 35,7 dan 44,2 mg/L. Kadar CRP setelah dikategorikan dalam normal dan tinggi pada cut off >10 mg/L didapatkan bahwa sebagian pasien (64,6%) memiliki kadar CRP tinggi.

4.1.3. Hubungan batuk dengan kadar CRP pada pasien COVID-19

Hubungan batuk dengan kadar CRP pada pasien COVID-19 disajikan pada Tabel 4.3.

Tabel 4.3. Korelasi batuk dengan kadar CRP pada pasien COVID-19

Gejala batuk	Kadar CRP		Total n = 48	Nilai <i>p</i>	c
	Rendah n = 17	Tinggi n = 31			
Tidak ada	11 (84,6)	2 (15,4)	13 (100,0)	<0,001	0,531
Ada	6 (17,1)	29 (82,9)	35 (100,0)		
Total					

Berdasarkan Tabel 4.3 diketahui bahwa pasien COVID-19 tanpa gejala batuk sebagian besar (84,6%) memiliki kadar CRP rendah, sedangkan pasien COVID-19 dengan gejala batuk sebagian besar (82,9%) memiliki kadar CRP tinggi. Hasil uji korelasi koefisien kontingensi antara batuk dengan kadar CRP pada pasien COVID-19 didapatkan nilai $p < 0,001$ yang berarti bahwa terdapat hubungan antara batuk dengan kadar CRP pada pasien COVID-19 yang dirawat inap di RSI Sultan Agung Semarang. Nilai koefisien korelasi kontingensi (c) yang didapatkan yaitu 0,531 dan bernilai positif yang artinya yaitu bahwa keberadaan gejala batuk berhubungan dengan tingginya kadar CRP pada pasien COVID-19. Tingkat kekuatan hubungan antara keduanya tergolong sedang atau moderat karena berada direntang nilai korelasi 0,400 – 0,599.

4.2. Pembahasan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa usia pasien berhubungan dengan kadar CRP pada pasien COVID-19, dimana usia pasien yang lebih tua mempunyai kadar CRP yang lebih tinggi. *C-reactive protein* merupakan biomarker atas respon inflamasi fase akut yang pada COVID-19 kadarnya meningkat karena merespon infeksi SARS-Cov-2 dan menjadi marker yang dapat memprediksi keparahan serta perkembangan COVID-19 (Ali, 2020; Sadeghi-Haddad-Zavareh *et al.*, 2021). Kadar CRP meningkat pada pasien usia lanjut karena umumnya memiliki tingkat keparahan lebih tinggi (Haq *et al.*, 2021) atau karena adanya komorbid (Ernawati, 2021). Hasil ini juga ditunjukkan dalam penelitian di RS Ulin Banjarmasin bahwa terdapat perbedaan kadar CRP antara pasien COVID-19 usia dewasa dan usia lanjut baik yang berstatus hidup ataupun meninggal (Putra *et al.*, 2022). Kadar CRP yang lebih tinggi pada pasien usia yang lebih tua disebabkan karena pasien pada penelitian ini memiliki komorbid DM. Hiperglikemia yang menjadi ciri dari DM berperan mengatur peningkatan ekspresi sitokin proinflamasi salah satunya yaitu CRP (Huilin *et al.*, 2021).

Kadar CRP antara pasien COVID-19 laki-laki dan perempuan adalah relatif serupa. Hasil ini disebabkan karena laki-laki mempunyai kadar kemokin dan sitokin imun bawaan lebih tinggi serta induksi monosit non-klasik yang lebih kuat daripada perempuan, sebaliknya perempuan memiliki sel T dengan kemampuan aktivasi yang lebih kuat daripada laki-laki saat merespon infeksi SARS-CoV-2. Kadar CRP yang cenderung tinggi pada

perempuan disebabkan karena kadar kemokin dan sitokin imun bawaannya rendah, sedangkan pada laki-laki karena respon sel T yang dimiliki lemah dan respon tersebut menurun seiring dengan bertambahnya usia (Takahashi *et al.*, 2020), dan pada penelitian ini usia pasien laki-laki cenderung lebih tua (rata-rata 48 tahun) daripada pasien perempuan (rata-rata 42 tahun).

Berdasarkan lama hari perawatan, tidak terdapat perbedaan pada pasien dengan kadar CRP normal dan tinggi, masing-masing memiliki lama perawatan 10,0 dan 11,0 hari ($p = 0,166$). Hasil ini berbeda dengan temuan Lentner *et al.* (2021) yang menunjukkan bahwa kadar CRP memiliki hubungan positif dengan durasi rawat inap. Penelitian di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta juga menunjukkan bahwa CRP berhubungan dengan lama rawat pasien COVID-19 (Ramsi *et al.*, 2022). Perbedaan hasil mengenai keterkaitan antara lama hari perawatan dengan kadar CRP disebabkan karena nilai *cut off* yang digunakan untuk menentukan normal atau tingginya kadar CRP berbeda. Penelitian ini menggunakan *cut off* >10 mg/L sebagai kadar CRP tinggi, sedangkan pada penelitian Ramsi *et al.* (2022) menggunakan *cut off* yang lebih tinggi yaitu > 72 mg/L. Lama hari perawatan yang relatif serupa antara pasien dengan kadar CRP normal dan tinggi pada penelitian ini menunjukkan bahwa lama rawat inap tidak menjadi faktor perancu dari hubungan variabel bebas utama yang diteliti yaitu batuk dengan kadar CRP.

Menurut jenis gejala, sesak napas menjadi gejala yang berhubungan dengan kadar CRP pada COVID-19. Pasien dengan sesak napas sebagian

(76,7%) memiliki kadar CRP yang tinggi, sebaliknya pasien dengan gejala pusing sebagian (70,0%) memiliki kadar CRP yang normal. Sesak napas merupakan salah satu gejala serius dari COVID-19 dan menjadi salah satu ciri dari penetapan perkembangan derajat keparahan COVID-19 sebagai berat (PDPI, 2020). Sesak napas pada COVID-19 dapat terjadi dikarenakan adanya invasi langsung ke ACE2 yang mengekspresikan sel-sel otak di sistem limbik (terutama area insular), atau oleh efek toksik tidak langsung dari badai sitokin di jaringan kortikolimbik yang memiliki peran utama dalam mengekspresikan persepsi sesak napas IL-6 merupakan salah satu sitokin yang terlibat dalam badai sitokin pada COVID-19, sekresi IL-6 akibat aktivasi monosit, makrofag, dan sel-sel dendritik oleh SARS-Cov-2 dapat diamati dari tingginya kadar CRP. Temuan penelitian ini sejalan dengan yang ditunjukkan dalam penelitian sebelumnya bahwa sesak napas berhubungan dengan kadar CRP yang lebih tinggi (pada *cut off* ≥ 20.44 mg/L) (Chen *et al.*, 2020b; Nouri-Vaskeh *et al.*, 2020).

Pusing juga merupakan gejala yang dalam penelitian ini memiliki hubungan dengan kadar CRP, dimana pasien dengan gejala pusing justru lebih banyak (70,0%) yang memiliki kadar CRP rendah daripada tinggi (30,0%). Hasil ini relevan dengan penelitian terdahulu bahwa gejala pusing lebih sering ditemukan pada pasien COVID-19 dari gejala kurang parah yang menjadi parah (31,3%) daripada di pasien dengan gejala yang sudah parah (Wang *et al.*, 2020). Gejala pusing pada COVID-19 muncul karena aktivasi sistem trigeminovaskular karena protein SARS-CoV-2 selain

ditemukan di mukosa dan bulbus olfaktorius juga ditemukan pada cabang trigeminal dan ganglion trigeminal. SARS-CoV-2 menginvasi trans-sinaptik melalui rute penciuman dari rongga hidung sehingga terjadi neurotropisme dan menyebabkan anosmia yang dikaitkan dengan pusing atau sakit kepala. Pusing juga dapat terjadi karena mekanisme inflamasi pembuluh darah otak akibat kerusakan endotel SARS-Cov-2 atau inflamasi sistemik terkait dengan badai sitokin (Caronna and Pozo-Rosich, 2021). Keberadaan badai sitokin seharusnya dapat direpresentasi dengan tingginya kadar CRP, namun tidak dengan di penelitian ini. Pasien tanpa gejala pusing justru menunjukkan kadar CRP tinggi, sementara pasien dengan gejala pusing menunjukkan kadar CRP normal.

Gejala-gejala lain seperti pilek, diare, mual, muntah, lemas, anosmia, nyeri ulu hati dan nyeri telan tidak ikut berhubungan dengan kadar CRP, karena sebagian dari gejala-gejala tersebut selain gejala demam tidak banyak ditemukan pada pasien dalam penelitian ini. Onset gejala juga didapatkan hasil relatif serupa antara pasien dengan kadar CRP normal dan tinggi yaitu sama-sama memiliki onset gejala selama 4 hari ($p=0,930$). Onset gejala dapat merepresentasi lama seseorang terinfeksi virus penyakit, semakin lama onset gejala menunjukkan tingkat replikasi virus yang lebih tinggi, sehingga risiko keparahan penyakit dapat lebih parah (Kemenkes RI, 2021). Kadar CRP dapat merepresentasi keparahan COVID-19, namun pada penelitian ini onset gejala tidak berhubungan dengan kadar CRP karena onset gejala COVID-19 antar individu berbeda-beda bahkan ada yang

asimptomatik karena pengaruh berbagai faktor seperti usia, viral load di awal onset, ekspresi reseptor ACE2, juga dari faktor gen (Hidayati *et al.*, 2022).

Berdasarkan keberadaan komorbid, pada penelitian ini diketahui kadar CRP tertinggi berdasar nilai median yaitu 161,3 mg/L ada pada pasien yang memiliki komorbid DM. Temuan DM sebagai komorbid terbanyak pada pasien COVID-19 sekitar (35,4%). Dilaporkan juga pada penelitian di Kabupaten Bangkalan yang menyatakan bahwa DM adalah komorbid terbanyak (41%) (Hasanah, 2021). Penelitian Satria *et al.* (2020) juga melaporkan DM sebagai komorbid terbanyak (14,6%), diikuti dengan penyakit jantung (4,7%), hipertensi (4,3%), dan lain. Pasien dengan DM cenderung terinfeksi COVID-19 dengan CRP tinggi karena hiperglikemia yang menjadi ciri dari DM berperan mengatur peningkatan ekspresi CRP (Huilin *et al.*, 2021). Komorbid DM memiliki risiko keparahan COVID-19 lebih tinggi daripada pasien tanpa komorbid DM, sedangkan CRP menjadi salah satu marker dari keparahan penyakit tersebut. Keparahan penyakit disebabkan karena pada kondisi DM: 1) ekspresi ACE-2, serta furin yaitu protease membran tipe 1 yang mendukung replikasi virus meningkat; 2) terjadi gangguan fungsi interleukin-6, makrofag, serta sel T; dan 3) kondisi hiperglikemia, komplikasi vaskular, serta gangguan imunitas akibat menurunnya mobilisasi leukosit polimorfonuklear, dan lain-lain yang mendukung kemudahan virus untuk menempel pada reseptor ACE-2 dan bereplikasi serta mengalahkan fungsi imun yang dapat berakibat pada badai

sitokin (Alkautsar, 2021).

Bahasan berikutnya adalah mengenai hubungan antara batuk dengan kadar CRP pada pasien COVID-19. Batuk dalam penelitian ini menjadi gejala terbanyak kedua (72,9%) setelah gejala demam (79,2%), dan diikuti kemudian oleh gejala sesak napas (62,5%). Hasil dari meta analisis yang menyertakan 148 artikel dengan total 24.410 pasien COVID-19 dewasa dari 9 negara juga melaporkan bahwa batuk merupakan gejala terbanyak kedua (57%) pada pasien COVID-19 setelah demam (78%) (Grant *et al.*, 2020). Namun, pada beberapa penelitian lain menyebutkan bahwa batuk merupakan gejala terbanyak (Chen *et al.*, 2020; He *et al.*, 2021; Kangdra, 2021). Batuk pada COVID-19 terjadi karena stimulasi saraf sensorik vagal melalui jalur neuroimunomodulasi, neuroinflamasi, dan neurotropisme oleh SARS-CoV-2 yang menyebabkan hipersensitivitas sentral dan perifer pada jalur batuk. Batuk merupakan gejala kunci dari COVID-19 pada fase akut infeksi yang bisa bertahan selama beberapa minggu sampai beberapa bulan pasca infeksi SARS-Cov-2 dan seringkali disertai dengan lelah kronik, gangguan kognitif, sesak napas, atau nyeri (Kumar *et al.*, 2021; Song *et al.*, 2021).

Berdasarkan analisis korelasi koefisien kontingensi atas hubungan antara batuk dengan kadar CRP didapatkan nilai $p < 0,001$ dengan nilai $c=0,531$; dimana gejala batuk memiliki hubungan dengan tingginya kadar CRP. Kekuatan hubungan antara gejala batuk dengan kadar CRP pada pasien COVID-19 pada penelitian ini tergolong moderat, karena pada

penelitian ini terdapat faktor lain yang juga ikut berhubungan dengan kadar CRP yaitu usia pasien, gejala sesak napas, gejala pusing, dan komorbid DM. Mekanisme interaksi neuroinflamasi dan neuroimun dari batuk pada COVID-19 terjadi sebagai berikut infeksi SARS-CoV-2 dikenali oleh saraf vagal sensori atau sel-sel glial terkait saraf sensori menghasilkan kondisi neuroinflamasi yang dicirikan dengan pelepasan mediator-mediator inflamasi neuroaktif oleh glial atau saraf. Sel-sel inflamasi seperti sel dendritik, makrofag, neutrofil, dan sel epitel terlibat pada infeksi SARS-CoV-2 dan pengenalan virus juga melepaskan sejumlah besar mediator inflamasi seperti interferon antivirus, sitokin, prostanoïd, mediator lipid dan *adenosine triphosphatase* (ATP). Mediator-mediator tersebut mengaktivasi saraf vagal sensori melalui gerbang saluran ion, menghasilkan aksis neuroimun untuk mengubah aktivitas saraf vagal sensori. Aktivasi saraf vagal sensori memicu inflamasi dengan cara melepaskan neuropeptida yang memfasilitasi perekrutan dan aktivasi sel-sel inflamasi pada proses inflamasi neurogenik. Mekanisme neuroinflamasi dan neuroimun tersebut secara bersamaan kemudian meregulasi aktivasi saraf sensori dan masuk ke sirkuit otak yang memediasi batuk (Song *et al.*, 2021).

Infeksi SARS-Cov-2 pada saraf menyebabkan aktivasi pensinyalan antivirus saraf, termasuk di dalamnya yaitu produksi interferon dan sitokin-sitokin yang terlibat dalam pertahanan selular terhadap infeksi virus (Rosato and Leib, 2015). Sel-sel pendukung saraf seperti sel glial merespon infeksi neuronal dengan membentuk lingkungan inflamasi lokal (Undem *et al.*,

2015), yang diantaranya dicirikan dengan peningkatan sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan TNF (G. Chen *et al.*, 2020; Huang *et al.*, 2020). Pelepasan IL-6 berkorelasi dengan kadar CRP sebagaimana telah ditunjukkan dalam penelitian di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang terkait COVID-19 (Ahmad *et al.*, 2022), serta penelitian pada pasien COVID-19 di RS Khusus untuk Penyakit Menular AL-Amal Iraq bahwa peningkatan kadar IL-6 serum berhubungan dengan kadar CRP (Al-hatemy *et al.*, 2022). Hubungan antara IL-6 dengan CRP terjadi karena produksi CRP terutama distimulasi oleh IL-6 (Del Giudice and Gangestad, 2018), dan juga oleh TNF inflamasi (Agusti C., 2004 ; Marnell L., 2005).

Batuk berasal dari respon neuroimunologi dan neurosensorik yang terkait dengan sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6, dimana IL-6 merupakan penginduksi utama CRP. CRP menjadi penanda keparahan gejala klinis pada pasien COVID-19 (Wardika and Sikesa, 2021), sehingga gejala batuk pun bisa dikaitkan dengan keparahan COVID-19. Hasil meta analisis dari 20 artikel mengenai gejala klinis dan keparahan COVID-19 yang melibatkan sebanyak 3.326 pasien terkonfirmasi positif. Meta analisis tersebut menyebutkan bahwa batuk termasuk dalam gejala utama yang muncul pada tahap-tahap awal COVID-19. Gejala batuk memiliki nilai *odd ratio* (OR) sebesar 1,4 (IK95%: 1,2-1,7) dengan $p < 0,001$ yang artinya pasien COVID-19 dengan gejala batuk 1,4 kali lebih mungkin untuk memiliki derajat keparahan berat-kritis daripada derajat ringan-sedang (He *et al.*, 2021). Penelitian lain menyebutkan bahwa gejala batuk ditemukan

lebih banyak pada derajat klinis kritis (70,4%) daripada di derajat ringan (40%) (Goyal *et al.*, 2021).

Penelitian ini dapat membuktikan hipotesis yang diusulkan, namun masih terdapat keterbatasan dalam penelitian ini yaitu nilai *cut off* yang digunakan untuk menentukan batasan normal ataupun tinggi masih bervariasi antar penelitian dan belum ada konsensus mengenai hal tersebut. Penelitian ini menggunakan *cut off* >10 mg/L merujuk pada penelitian sebelumnya dengan sensitivitas dan spesifisitas 86,4% dan 70,3% serta nilai prediksi positif dan negatif 55,9% dan 92,2% untuk diagnosis keparahan COVID-19 (Ahnach *et al.*, 2020), sedangkan pada penelitian lain dengan menggunakan *cut off* yang lebih tinggi dapat diperoleh nilai-nilai diagnostik yang lebih baik. *Cut off* CRP untuk memprediksi luaran pasien COVID-19 pada penelitian lain yaitu >41,4 mg/L memiliki sensitivitas 90,5%; spesifisitas 77,6%, nilai prediksi positif dan negatif 61,3% dan 95,4% dan menjadi prediktor independen dari keparahan berat/kritis pada *area under curve* (AUC) 0,783 (Luo *et al.*, 2020). Penelitian lain pada pasien di ruang isolasi RS sekunder di Semarang didapatkan *cut off* sebesar 46,45 mg/L untuk mengidentifikasi potensi perburukan *outcome* COVID-19 dengan nilai ROC sebesar 0,659 (Rahayu *et al.*, 2022). Sedangkan nilai *cut off* kadar CRP > 10 mg/L berhubungan signifikan dengan kejadian pernafasan yang lebih tinggi dibandingkan CRP < 1mg/L (Lentner *et al.*, 2021).

Penelitian ini juga memiliki keterbatasan yaitu jumlah sampel penelitian yang terbatas, karena dalam penelitian ini ternyata terdapat

beberapa faktor lain selain gejala batuk yang ikut berhubungan dengan kadar CRP yaitu usia pasien, gejala sesak napas, gejala pusing, dan komorbid DM, serta faktor lain seperti lama hari perawatan, gejala mual, dan komorbid vertigo yang memenuhi syarat untuk dilakukan analisis multivariat. Jumlah sampel yang terbatas pada analisis multivariat dapat menyebabkan model menjadi kurang baik untuk memprediksi variabel variabel terikat karena akan banyak didapati variabel bebas yang tidak signifikan (Sastroasmoro and Ismail, 2016). Keterbatasan lain dari penelitian ini yaitu tidak mengetahui apakah hubungan batuk dengan kadar CRP terkait dengan kadar $\text{TNF-}\alpha$ atau IL-6 yang merupakan penginduksi kadar CRP.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

- 5.1.1. Terdapat hubungan batuk dengan kadar *C-Reactive Protein* pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.
- 5.1.2. Rerata kadar *C-Reactive Protein* pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang adalah 35,7 mg/L.
- 5.1.3. Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang dengan gejala batuk berjumlah sebanyak 72,9%.
- 5.1.4. Kekuatan hubungan batuk dengan kadar *C-Reactive Protein* pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang termasuk dalam kategori moderat ($r = 0,531$).

5.2. Saran

Berdasarkan keterbatasan yang ada, penelitian mendatang diharapkan untuk:

- 5.2.1. Menentukan nilai *cut off* CRP pada kasus COVID-19 yang masih bervariasi antar penelitian.
- 5.2.2. Menganalisis hubungan gejala klinis batuk pada pasien COVID-19 dengan kadar TNF- α dan IL-6 yang merupakan sitokin pro-inflamasi sehingga perlu dipertimbangkan pada infeksi respirasi dan berpotensi meningkatkan kadar CRP.

- 5.2.3. Melakukan analisis multivariat faktor-faktor yang berhubungan dengan kadar CRP pada pasien COVID-19 menggunakan jumlah sampel yang sesuai.



DAFTAR PUSTAKA

- Aditia, A. (2021) 'Covid-19 : Epidemiologi, Virologi, Penularan, Gejala Klinis, Diagnosa, Tatalaksana, Faktor Risiko Dan Pencegahan', *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*, 3(November), pp. 653–660.
- Agassandian, M., Shurin, G. V., Ma, Y. and Shurin, M. R. (2014) 'C-reactive protein and lung diseases', *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 53, pp. 77–88. doi: 10.1016/j.biocel.2014.05.016.
- Ahmad, Z., Zhetira, R., Liana, P. and Bahar, E. (2022) 'Correlation of Interleukin 6 Levels with C-Reactive Protein in Various Severity of Covid-19 Patients in Rsup Dr. Mohammad Hoesin Palembang', *Journal of Medical and Health Studies*, 3(4), pp. 94–97. doi: 10.32996/jmhs.2022.3.4.14.
- Ahnach, M., Zbiri, S., Nejari, S., Ousti, F. and Elkettani, C. (2020) 'C-reactive protein as an early predictor of COVID-19 severity', *Journal of Medical Biochemistry*, 39(4), pp. 500–507. doi: 10.5937/jomb0-27554.
- Al-hatemy, M. D. B., Mohsin, M. I., Al-roubaey, D. A. A., Directorate, H. and Al-roubaey, D. A. A. (2022) 'The correlation between Interleukin-6 and D-dimer, Serum ferritin, CRP in COVID-19 patients in Al-Najaf province', *Kufa Journal for Nursing Sciences*, 12(1), pp. 163–173.
- Ali, N. (2020) 'Elevated level of C-reactive protein may be an early marker to predict risk for severity of COVID-19', *Journal of Medical Virology*, 92(11), pp. 2409–2411. doi: 10.1002/jmv.26097.
- Alkautsar, A. (2021) 'Hubungan Penyakit Komorbid dengan Tingkat Keparahan Pasien Covid-19', *Jurnal Medika Utama*, 02(01), pp. 1488–94.
- Bedah, S., Sari, I. N. and Kunci, K. (2021) 'Respons C-Reactive Protein (CRP) dan Laju Endap Darah (LED) Sebagai Petanda Inflamasi Pada Pasien Covid-19 Pendahuluan Pandemi yang disebabkan Coronavirus Disease 19 (COVID-19) telah menjadi masalah langsung dengan droplet jumlah kasus yang sangat t', 7(2), pp. 157–164.
- Berhandus, C., Ongkowijaya, J. A. and Pandelaki, K. (2021) 'Hubungan Kadar Vitamin D dan Kadar C-Reactive Protein dengan Klinis Pasien Coronavirus Disease 2019', *e-CliniC*, 9(2), p. 370. doi: 10.35790/ecl.v9i2.33043.
- Caronna, E. and Pozo-Rosich, P. (2021) 'Headache as a Symptom of COVID-19: Narrative Review of 1-Year Research', *Current Pain and Headache Reports*, 25(11), p. 73. doi: 10.1007/s11916-021-00987-8.

- Chen, G., Wu, Di., Guo, Wei., Cao, Yong., Huang, Da., Wang, Hongwu., Wang, Tao., Zhang, Xiaoyun., Chen, Huilong., Yu, Haijing., Zhang, Xiaoping., Zhang, Minxia., Wu, Shiji., Song, Jianxin., Chen, Tao., Han, Meifang., Li, Shusheng., Luo, Xiaoping., Zhao, Jianping., Ning, Qin (2020) 'Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019', *Journal of Clinical Investigation*, 130(5), pp. 2620–2629. doi: 10.1172/JCI137244.
- Chen, W., Zheng, K. I., Liu, S., Yan, Z., Xu, C. and Qiao, Z. (2020) 'Plasma CRP level is positively associated with the severity of COVID-19', *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 19, p. 18. doi: 10.1186/s12941-020-00362-2.
- Dicpinigaitis, P. V. and Canning, B. J. (2020) 'Is There (Will There Be) a Post-COVID-19 Chronic Cough?', *Lung*, 198(6), pp. 863–865. doi: 10.1007/s00408-020-00406-6.
- Ernawati, A. (2021) 'Tinjauan Kasus COVID-19 Berdasarkan Jenis Kelamin, Golongan Usia, dan Kepadatan Penduduk di Kabupaten Pati', *Jurnal Litbang: Media Informasi Penelitian, Pengembangan dan IPTEK*, 17(2), pp. 131–146. doi: 10.33658/jl.v17i2.280.
- 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. doi: 10.1016/j.bbi.2018.02.013.
- Goyal, D., Inada-, M., Mansab, F., Iqbal, A., Mckinstry, B., Naasan, A. P., Millar, C., Thomas, S., Bhatti, S., Lasserson, D. and Burke, D. (2021) 'Improving the early identification of 19 pneumonia: a narrative review', *BMJ Open Resp Res*, 8, p. e000911. doi: 10.1136/bmjresp-2021-000911.
- Grant, M. C., Geoghegan, L., Arbyn, M., Mohammed, Z., McGuinness, L., Clarke, E. L. and Wade, R. G. (2020) 'The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries', *PLoS ONE*, 15(6). doi: 10.1371/journal.pone.0234765.
- Hage, F. G. (2014) 'C-reactive protein and Hypertension', *Journal of Human Hypertension*, 28(7), pp. 410–415. doi: 10.1038/jhh.2013.111.
- Haq, A. D., Nugraha, A. P., Wibisana, I. K. G. A., Anggy, F., Damayanti, F., Syifa, R. R. D. M., Widhiani, N. P. V. and Warnaini, C. (2021) 'Faktor – Faktor Terkait Tingkat Keparahan Infeksi Coronavirus Disease 2019 (Covid-19): Factors Related To The Severity Of Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) Infection: A Literature Review', *JIMKI: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia*, 9(1), pp. 48–55.

- Hasanah, N. (2021) 'Analisis Prevalensi Komorbid Dengan Kematian Pasien COVID-29 di Kabupaten Bangkalan', *Repository Stikes NHM*, pp. 1–24.
- He, X., Cheng, X., Feng, X., Wan, H., Chen, S. and Xiong, M. (2021) 'Clinical Symptom Differences Between Mild and Severe COVID-19 Patients in China: A Meta-Analysis', *Frontiers in Public Health*, 8. doi: 10.3389/fpubh.2020.561264.
- Hidayati, A. N., Suryantoro, S. D., Rosyid, A. N., Marfiani, E., Bakhtiar, A., Romadhon, P. Z., Soedarsono, Amin, M. and Nasronudin (2022) *Covid-19: Tinjauan Komprehensif dan Multidisiplin*. Edited by A. N. Hidayati, S. D. Suryantoro, A. N. Rosyid, E. Marfiani, A. Bakhtiar, P. Z. Romadhon, Soedarsono, M. Amin, and Nasronudin. Surabaya: Airlangga University Press.
- Huang, C., Wang, Yeming., Li, Xingwang., Ren, Lili., Zhao, J., Hu, Yi., Zhang, Li., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Chen, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W (2020) 'Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China', *The Lancet*, 395(10223), pp. 497–506.
- Huilin, K., Angela, M., Chung, M. and Ester, Y. (2021) 'Diabetes predicts severity of COVID- 19 infection in a retrospective cohort: A mediatory role of the inflammatory biomarker C- reactive protein - Koh - 2021 - Journal of Medical Virology - Wiley Online Library', *Journal of Medical Virology*, 93(7), pp. 3023–3032.
- Irwin, R. S., French, Cynthia L., Chang, Anne B., Altman, Kenneth W., Adams, Todd M., Altman, Kenneth W., Azoulay, Elie., Barker, Alan F., Birring, Surinder S., Blackhall, Fiona., Bolser, Donald C., Boulet, Louis Philippe., Brightling, Christopher., Callahan-Lyon, Priscilla., Cowley, Terrie., Ebihara, Satoru., El Solh, Ali A., Escalante, Patricio., Field, Stephen K., Fisher, Dina (2018) 'Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report', *Chest*, 153(1), pp. 196–209. doi: 10.1016/j.chest.2017.10.016.
- Kangdra, W. Y. (2021) *Karakteristik Klinis Dan Faktor Komorbid pada Pasien Dalam Pengawasan (Pdp) Coronavirus Disease 2019(Covid-19) Di Rs Mitra Medika Amplas*.
- Kemenkes RI (2021) 'Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/Menkes/5671/2021 tentang Manajemen Klinis Tata Laksana Corona Virus Disease 2019 (Covid-19) di Fasilitas Pelayanan Kesehatan', pp. 1–106.
- Kumar, Amarjeet, Kumar, Abhyuday, Kumar, Ajeet, Sinha, C., Kumar, N. and Singh, P. K. (2021) 'Acute exacerbation of cough as a precipitating cause of hypoxia in COVID-19 patients', *Indian Journal of Critical Care*

Medicine, 25(11), pp. 1324–1325. doi: 10.5005/jp-journals-10071-24006.

- Lentner, J., Adams, Taylor., Knutson, Valene., Zeien, Sarah., Abbas, Hassan., Moosavi, Ryan., Manuel, Chris., Wallace, Thomas., Harmon, Adam., Waters, Richard., Ledford, Samuel., Vijayakrishnan., Rajakrishnan., Jagan, Nikhil., Falluji, Nezar., Delcore, Michael., Bay, Curt., Jhamnani, Sunny (2021) 'C-reactive protein levels associated with COVID-19 outcomes in the United States', *Journal of Osteopathic Medicine*, 121(12), pp. 869–873. doi: 10.1515/jom-2021-0103.
- Levani, Prastya and Mawaddatunnadila (2021) 'Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Patogenesis, Manifestasi Klinis dan Pilihan Terapi', *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, 17(1), pp. 44–57.
- Luo, X., Zhou, W., Yan, X., Guo, T., Wang, B., Xia, H., Ye, L., Xiong, J., Jiang, Z., Liu, Y., Zhang, B. and Yang, W. (2020) 'Prognostic Value of C-Reactive Protein in Patients with Coronavirus 2019', *Clinical Infectious Diseases*, 71(16), pp. 2174–2179. doi: 10.1093/cid/ciaa641.
- McGarvey, L., Rubin, Bruce K., Ebihara, Satoru., Hegland, Karen., Rivet, Alycia., Irwin, Richard S., Bolser, Donald C., Chang, Anne B., Gibson, Peter G., Mazzone, Stuart B., Altman, Kenneth W., Barker., Alan F., Biring, Surinder S., Blackhall, Fiona., Braman, Sidney S., Brightling, Christopher (2021) 'Global Physiology and Pathophysiology of Cough: Part 2. Demographic and Clinical Considerations: CHEST Expert Panel Report', *Chest*, 160(4), pp. 1413–1423. doi: 10.1016/j.chest.2021.04.039.
- Mihaescu, G., Chifiriuc, M. C., Iliescu, C., Vrancianu, C. O., Ditu, L. M., Marutescu, L. G., Grigore, R., Berteșteanu, Șerban, Constantin, M. and Pircalabioru, G. G. (2020) 'SARS-CoV-2: From structure to pathology, host immune response and therapeutic management', *Microorganisms*, 8(10), pp. 1–28. doi: 10.3390/microorganisms8101468.
- Nouri-Vaskeh, M., Sharifi, Ali, Khalili, N., Zand, R. and Sharifi, Akbar (2020) 'Dyspneic and non-dyspneic (silent) hypoxemia in COVID-19: Possible neurological mechanism', *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 198(106217). doi: 10.1016/j.clineuro.2020.106217.
- PDPI (2020) *Pedoman Tatalaksana Covid-19*. 3rd edn, *Pedoman Tatalaksana COVID-19*. 3rd edn. Edited by E. Burhan, A. D. Susanto, S. A. Nasution, E. Ginanjar, C. W. Pitoyo, A. Susilo, I. Firdaus, and A. Santoso. Jakarta: PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, IDAI.
- Putra, P. M., Assagaf, A. and Isa, M. (2022) 'Comparison of Inflammation Parameters in the Elderly and Adults to the Outcomes of Confirmed Covid-19 Patients', *Berkala Kedokteran*, 18(2), p. 145. doi: 10.20527/jbk.v18i2.14481.

- Rahayu, R., Winarto, W. and Nasihun, T. (2022) 'Interleukin-6 and C-reactive Protein on Admission as Predictor of Mortality in Severe COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study', *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 10, pp. 227–231. doi: 10.3889/oamjms.2022.7968.
- Ramsi, I. F., Widyastuti, Y., Widodo, U., Sari, D. and Kurniawaty, J. (2022) *Hubungan antara C-Reactive Protein dengan Mortalitas dan Lama Rawat Pasien COVID-19 di RSUP DR. Sardjito*. Universitas Gadjah Mada.
- Rosato, P. C. and Leib, D. A. (2015) 'Neuronal Interferon Signaling Is Required for Protection against Herpes Simplex Virus Replication and Pathogenesis', *PLoS Pathogens*, 11(7). doi: 10.1371/journal.ppat.1005028.
- Sadeghi-Haddad-Zavareh, M., Bayani, M., Shokri, M., Ebrahimpour, S., Babazadeh, A., Mehraeen, R., Moudi, E., Rostami, A., Barary, M., Hosseini, A., Bijani, A. and Javanian, M. (2021) 'C-Reactive Protein as a Prognostic Indicator in COVID-19 Patients', *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*, 2021, pp. 1–5. doi: 10.1155/2021/5557582.
- Santoso, P. and Dahlan, Z. (2013) 'Diferensiasi Asma Atopik dengan Nonatopik pada Pasien Rawat Jalan Differentiation of Atopic and Non-Atopic Asthma in Out-Patient Pulmo-Asthma Clinic', *Majalah Kedokteran Bandung*, 45(190), pp. 105–111. doi: 10.15395/mkb.v45n2.112.
- Sastroasmoro, S. and Ismail, S. (2016) *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis*. 6th edn. Jakarta: CV. Sagung Seto.
- Satria, R. M. A., Tutupoho, R. V. and Chalidyanto, D. (2020) 'Analisis Faktor Risiko Kematian Dengan Penyakit Komorbid Covid-19', *Jurnal Keperawatan Silampari*, 4(1), pp. 1689–1699.
- 'Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information ' (2020), (January).
- Song, W. J., Hui, C. K. M., Hull, J. H., Birring, S. S., McGarvey, L., Mazzone, S. B. and Chung, K. F. (2021) 'Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID syndrome: role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses', *The Lancet Respiratory Medicine*, 9(5), pp. 533–544. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00125-9.

- Sopiyudin Dahlan, M. (2013) 'Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel dalam Penelitian Kedokteran dan Kesehatan', *Salemba Medika*.
- 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. doi: 10.3389/fimmu.2018.00754.
- Struktur, S.-D., Mihaescu, G., Chifiriuc, M. C., Iliescu, C., Vrancianu, O., Ditu, L., Marutescu, L. G. and Constantin, M. (2020) 'Kekebalan Inang , dan Manajemen Terapi', (1966), pp. 1–28.
- Susilo, A., Rumende, Cleopas Martin., Pitoyo, Ceva Wicaksono., Santoso, Widayat Djoko., Yulianti, Mira., Herikurniawan, Herikurniawan., Sinto, Robert., Singh, Gurmeet., Nainggolan, Leonard., Nelwan, Erni Juwita., Chen, Lie Khie., Widhani, Alvina., Wijaya, Edwin., Wicaksana., Bramantya., Maksum, Maradewi., Annisa, Firda., Jasirwan, Cynthia Olivia Maurine., Yuniastuti, Evy (2020) 'Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini', *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 7(1), p. 45. doi: 10.7454/jpdi.v7i1.415.
- Takahashi, T., Ellingson, Mallory K., Wong, Patrick., Israelow, Benjamin., Lucas, Carolina., Klein, Jon., Silva, Julio., Mao, Tianyang., Oh, Ji Eun., Tokuyama, Maria., Lu, Peiwen., Venkataraman, Arvind., Park, Annsea., Liu, Feimei., Meir, Amit., Sun, Jonathan., Wang, Eric Y., Casanovas-Massana, Arnau., Wyllie, Anne L., Vogels, Chantal B.F. (2020) 'Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes', *Nature*, 588(7837), pp. 315–320. doi: 10.1038/s41586-020-2700-3.
- Triastuti, P. C. (2015) 'Pola Kepekaan Bakteri Penyebab Batuk Kronis Terhadap Antibiotika Amoksisilav, Seftriakson dan Siprofloksasin di RS KU Muhammadiyah Yogyakarta', *Journal of Chemical Information and Modeling*, 8(9), pp. 1–58.
- Undem, B. J., Zacccone, E., McGarvey, L. and Mazzone, S. B. (2015) 'Neural dysfunction following respiratory viral infection as a cause of chronic cough hypersensitivity', *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*, 33, pp. 52–56. doi: 10.1016/j.pupt.2015.06.006.
- Wang, G., Wu, Chenfang, Zhang, Q., Wu, F., Yu, B., Lv, J., Li, Y., Li, T., Zhang, S., Wu, Chao, Wu, G. and Zhong, Y. (2020) 'C-reactive protein level may predict the risk of COVID-19 aggravation', *Open Forum Infectious Diseases*, 7(5), p. ofaa153. doi: 10.1093/ofid/ofaa153.
- Wardika, I. K. and Sikesa, I. G. P. H. (2021) 'Pengukuran Interleukin-6 (IL-6), C-Reactive Protein (CRP) dan D-Dimer sebagai prediktor prognosis pada pasien COVID-19 gejala berat: sebuah tinjauan pustaka', *Intisari Sains*

Medis, 12(3), p. 901. doi: 10.15562/ism.v12i3.1158.

WHO (2022) 'COVID-19 weekly epidemiological update', *World Health Organization*, (58), pp. 1–23.

Guyton, A. C., Hall, J. E., 2014. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Edisi 12*. Jakarta : EGC.

Yang, L., Liu, S., Liu, J., Zhang, Z., Wan, X., Huang, B., Chen, Y. and Zhang, Y. (2020) 'COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics', *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5(1), pp. 1–8. doi: 10.1038/s41392-020-00243-2.

