

**KADAR C-REAKTIF PROTEIN (CRP) SEBAGAI
PREDIKTOR KEMATIAN PASIEN COVID-19**

Skripsi

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar Sarjana
Kedokteran (S.Ked)



Oleh:

Astari Rahayu Afifah

04011181722009

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2020

HALAMAN PENGESAHAN

HALAMAN PENGESAHAN

KADAR C-REAKTIF PROTEIN (CRP) SEBAGAI PREDIKTOR KEMATIAN PASIEN COVID-19

Oleh:

ASTARI RAHAYU AFIFAH

04011181722009

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar sarjana kedokteran

Palembang, 12 Januari 2021

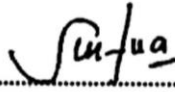
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I
dr. Phey Liana, Sp.PK.
NIP. 198108032006042001



.....

Pembimbing II
dr. Soilia Fertilita, M.Imun
NIP. 198310082015042002



.....

Penguji I
dr. Nelda Aprilia Salim, Sp.PD
NIP. 198204182010122001



.....

Penguji II
dr. Verdiansah, Sp.PK.
NIP. 198211192009121001



.....

Mengetahui,

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter



dr. Susilawati, M.Kes
NIP. 197802272010122001

Wakil Dekan I



Dr. dr. Radiyati Umi Partan, Sp.PD-KR, M.Kes
NIP. 197207172008012007

LEMBAR PERNYATAAN

LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertanda-tangan di bawah ini dengan ini menyatakan bahwa:

1. Karya tulis saya, skripsi ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, ~~magister dan/atau doktor~~), baik di Universitas Sriwijaya maupun di perguruan tinggi lainnya.
2. Karya tulis ini murni gagasan, rumusan dan penelitian Saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan verbal Tim Pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.

Pernyataan ini Saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka Saya bersedia menerima sanksi akademik atau sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Palembang, 12 Januari 2021
Yang membuat pernyataan



(Astari Rahayu Afifah)

Mengetahui,

Pembimbing I

Pembimbing II



dr. Phey Liana, Sp.PK.
NIP. 198108032006042001



dr. Sofia Fertika, M.Imun.
NIP. 198310082015042002

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Astari Rahayu Afifah
NIM : 04011181722009
Program Studi : Pendidikan Dokter
Fakultas : Kedokteran
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, **Hak Bebas Royalti Noneksklusif** (*Non-exclusive Royalty-Free Right*) atas karya ilmiah Saya yang berjudul:

KADAR C-REAKTIF PROTEIN (CRP) SEBAGAI PREDIKTOR KEMATIAN PASIEN COVID-19

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir Saya tanpa meminta izin dari Saya selama tetap mencantumkan nama Saya sebagai penulis, pencipta, dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini Saya buat dengan sebenarnya.

Palembang, 12 Januari 2021
Yang Menyatakan,



(Astari Rahayu Afifah)

ABSTRAK

KADAR C-REAKTIF PROTEIN (CRP) SEBAGAI PREDIKTOR KEMATIAN PASIEN COVID-19

(Astari Rahayu Afifah, Januari 2021, 52 halaman)
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Latar Belakang. Kasus konfirmasi dan kematian akibat COVID-19 terus meningkat hingga saat ini. C-Reaktif Protein merupakan respon terhadap peradangan fase akut yang murah dan mudah diperiksa serta dapat digunakan untuk memprediksi prognosis pasien. Penelitian ini diperlukan untuk mengetahui peran kadar C-Reaktif Protein sebagai prediktor kematian pasien COVID-19 sehingga klinisi dapat meningkatkan manajemen pasien COVID-19 sebelum berkembang menjadi parah bahkan kematian.

Metode. Jenis penelitian ini adalah analitik observasional dengan desain *cross sectional*. Sampel penelitian adalah semua data rekam medik pasien yang terdiagnosis COVID-19 periode 1 Mei – 31 Juli 2020 di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Data yang dikumpulkan berupa karakteristik pasien dan kadar C-Reaktif Protein dengan jumlah sampel yang dianalisis sebanyak 131 sampel. Data akan dianalisis menggunakan *ROC Curve analysis* untuk mendapatkan titik potong kadar C-Reaktif Protein dan uji *chi-square* untuk mengetahui hubungan kadar C-Reaktif Protein dengan kematian. Hasil dianggap bermakna bila p value $< 0,05$.


Hasil. Hasil penelitian ini didapatkan dari 131 pasien yang terkonfirmasi sebanyak 27 pasien meninggal dan 104 bertahan hidup. Titik potong C-Reaktif Protein sebesar 67 mg/L. Terdapat hubungan yang bermakna antara kadar C-Reaktif Protein dengan kematian pasien COVID-19 dengan $p < 0,05$. Kadar C-Reaktif Protein > 67 mg/L secara bermakna meningkatkan prevalensi kejadian kematian pasien sebesar 8,462 kali.

Kesimpulan. Terdapat hubungan yang bermakna antara kadar C-Reaktif Protein dengan kematian pasien sehingga kadar C-Reaktif Protein dapat digunakan sebagai prediktor kematian pasien COVID-19.

Kata Kunci: C-Reaktif Protein, kematian pasien COVID-19

Mengetahui,

Pembimbing I


dr. Phey Liana, Sp. PK
NIP. 198108032006042001

Pembimbing II


dr. Soilia Fertilita, M.Imun.
NIP. 198310082015042002

ABSTRACT

THE LEVEL OF C-REACTIVE PROTEIN (CRP) AS A PREDICTOR OF MORTALITY OF COVID-19 PATIENTS

(Astari Rahayu Afifah, January of 2021, 52 pages)
Faculty of Medicine, Universitas Sriwijaya

Background. Currently, the number of confirmed cases and deaths from COVID-19 continues. C-Reactive Protein is a protein released in the acute phase of inflammation, and measuring its concentration is easy and cost-effective and can be used to predict a patient's prognosis.. This study aims to analyze the role of C-Reactive Protein levels as a predictor of COVID-19 patient mortality so that clinicians may improve on patient management to prevent disease progression or death.

Methods. This study is an analytic, observational study with a cross-sectional study design. The sample used in this study was all medical records of patients diagnosed with COVID-19 in the period of May 1st – July 31st of 2020 at RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. The data that were used include patient's characteristics and C-Reactive Protein levels with a total of 131 samples. The data was analyzed using a ROC Curve analysis to determine the Cut-Off Point C-Reactive Proteins levels, and a chi-square test was performed to determine the correlation between C-Reactive Protein levels and patient death. The results are considered significant if p value < 0.05 .

Results. The results show from 131 patients confirmed that 27 patients died and 104 patients survived. The cut-off point for C-Reactive Protein levels was 67 mg/L. There was a strong correlation between C-Reactive Protein levels and COVID-19 patient deaths, with p value $< 0,05$. C-Reactive Protein levels > 67 mg/L increase the prevalence of patient death by a factor of 8.462.

Conclusion. There is a strong correlation between C-Reactive Protein levels and patient deaths, therefore C-Reactive Protein levels may be used as a predictor of COVID-19 patient mortality.

Key Words: C-Reactive Protein, COVID-19 patient mortality

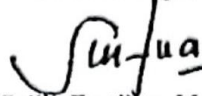
Mengetahui,

Pembimbing I



dr. Phey Liana, Sp. PK
NIP. 198108032006042001

Pembimbing II



dr. Soilia Fertilita, M.Imun.
NIP. 198310082015042002

KATA PEGANTAR

Segala puji syukur saya panjatkan kehadirat Allah SWT karena atas berkat, rahmat, dan karunia-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Kadar C-Reaktif Protein (CRP) sebagai Prediktor Kematian Pasien COVID-19”. Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk meraih gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked) di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Ucapan terima kasih saya sampaikan kepada dr. Phey Liana, Sp.PK. dan dr. Soilia Fertilita, M.Imun. yang telah bersedia meluangkan waktu untuk membimbing saya dalam penyusunan skripsi ini. Terima kasih juga saya ucapkan kepada dr. Nelda Aprilia Salim, Sp.PD. dan dr. Verdiansah, Sp.PK. selaku penguji dan telah memberikan saya masukan.

Terima kasih sebesar-besarnya saya ucapkan kepada kedua orang tua saya, bapak Nazakito Hartoni dan ibu Siti Nurhaelawati, serta adik-adik saya Zen, Fahmi, Azam dan Syafiq yang selalu memberikan saya semangat, dukungan, dan do'a dalam menyelesaikan skripsi ini. Kepada para sahabat TS saya yaitu Annisa, Daffa, Hasna, Tami, Zakiyah, grup *Coca-cola*, Tri Agustini W., serta teman seperbimbingan skripsi yaitu Chris dan Hilda yang telah memberikan semangat dan bantuan dalam menyelesaikan skripsi ini. Terima kasih juga saya ucapkan kepada seluruh dosen dan staf di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya serta staf RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang atas segala bantuannya selama ini.

Saya menyadari bahwa penulisan skripsi ini masih banyak kekurangan, sehingga kritik dan saran yang membangun saya harapkan demi penyempurnaan skripsi ini. Semoga hasil skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembaca.

Palembang, Januari 2021



Astari Rahayu Afifah

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
LEMBAR PERNYATAAN	iii
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	iv
ABSTRAK	v
ABSTRACT	vi
KATA PEGANTAR	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GRAFIK	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Hipotesis	5
1.5 Manfaat Penelitian	5
1.5.1 Manfaat Teoritis	5
1.5.2 Manfaat Praktis	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Coronavirius Disease 2019 (COVID-19)	6
2.1.1 Definisi	6
2.1.2 Epidemiologi	6

2.1.3 Etiologi	7
2.1.4 Faktor Risiko	8
2.1.5 Patogenesis	9
2.1.6 Patofisiologi	13
2.1.7 Definisi Operasional	14
2.1.8 Manifestasi Klinis	16
2.1.9 Pemeriksaan Penunjang	17
2.1.10 Diagnosis	18
2.1.11 Tatalaksana	18
2.1.12 Komplikasi	19
2.1.13 Pencegahan	20
2.1.14 Prognosis	20
2.2 C-Reaktif Protein	20
2.2.1 Isoform C-Reaktif Protein	22
2.2.2 C-Reaktif Protein pada inflamasi dan infeksi	23
2.2.3 C-Reaktif Protein pada COVID-19	26
2.3 Kerangka Teori	29
2.4 Kerangka Konsep	30
BAB III METODE PENELITIAN	31
3.1 Jenis Penelitian	31
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian	31
3.3 Populasi dan Sampel	31
3.3.1 Populasi	31
3.3.2 Sampel	31
3.3.2.1 Besar Sampel	31
3.3.2.2 Cara Pengambilan Sampel	32
3.3.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	33
3.3.3.1 Kriteria Inklusi	33
3.3.3.2 Kriteria Eksklusi	33
3.4 Variabel Penelitian	33

3.4.1 Variabel Bebas	33
3.4.2 Variabel Tergantung	33
3.5 Definisi Operasional	34
3.6 Cara Pengumpulan Data	36
3.7 Cara Pengolahan dan Analisis Data	36
3.7.1 Analisis Univariat	36
3.7.2 Analisis Bivariat	36
3.7.3 ROC Curve Analysis	37
3.7.4 Analisis Kesintasan	37
3.8 Kerangka Operasional	38
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	39
4.1 Rangkuman Karakteristik Penelitian	39
4.1.1 Deskripsi Pelaksanaan Penelitian	39
4.1.2 Analisis Univariat	40
4.1.2.1 Karakteristik Pasien	40
4.1.3 ROC Curve Analysis	42
4.1.4 Analisis Bivariat	43
4.1.4.1 Hubungan Kadar C-Reaktif Protein > Cut off point dan Kadar C-Reaktif Protein ≤ Cut off point dengan Luaran Pasien	43
4.1.5 Analisis Kesintasan	43
4.2 Pembahasan	44
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	51
5.1 Simpulan	51
5.2 Saran	52
DAFTAR PUSTAKA	53
LAMPIRAN	59
BIODATA	74

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Definisi Operasional	34
Tabel 2. Distribusi karakteristik Usia, Jenis kelamin, Penyakit komorbid dan Kadar C-Reaktif Protein Semua Pasien dan berdasarkan Derajat Keparahan	41
Tabel 3. Distribusi karakteristik Usia, Jenis kelamin, Penyakit komorbid dan Kadar C-Reaktif Protein pada Pasien Meninggal dan Hidup ...	42
Tabel 4. Hubungan Kadar C-Reaktif Protein dengan Luaran Pasien COVID-19	43

DAFTAR GRAFIK

Grafik 1. Kurva ROC Kadar C-Reaktif Protein dan Kematian Pasien COVID-19	42
Grafik 2. Kesintasan pada Pasien COVID-19	44

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Stuktur Virus SARS-CoV-2	8
Gambar 2. Patogenesis Virus Masuk dan Bereplikasi	10
Gambar 3. Imun Respon Terhadap SARS-CoV-2	12
Gambar 4. Respon Imun Terhadap Infeksi	12
Gambar 5. Patofisiologi COVID-19	14
Gambar 6. Pemilihan Pasien, Derajat Keparahan dan Kesintasan	39

DAFTAR SINGKATAN

ACE2	: <i>Angiotensin Coverting Enzyme 2</i>
ARB	: <i>Angiotensin 2 Reseptor Blocker</i>
ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
CDC	: <i>Centers for Disease Control</i>
CFR	: <i>Case Fatality Rate</i>
COVID-19	: <i>Coronavirus Disease 2019</i>
CRP	: <i>C-Reaktif Protein</i>
ERGIC	: <i>ER-Golgi Intermediate Compartment</i>
ESC	: <i>European Society of Cardiology</i>
HCoV	: <i>Human Coronavirus</i>
IL-1	: <i>Interleukin-1</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
IL-8	: <i>Interleukin-8</i>
ISPA	: <i>Infeksi Saluran Pernapasan Akut</i>
LDH	: <i>Laktat Dehidrogenase</i>
LED	: <i>Laju Endap Darah</i>
MERS	: <i>Middle East Respiratory Syndrome</i>
NAAT	: <i>Nucleic Acid Amplification Test</i>
RT-PCR	: <i>Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction</i>
SARS	: <i>Severe Acute Respiratory Snyderome</i>
SARS-CoV-2	: <i>Severe Acute Respiratory Snyderome 2</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor alpha</i>
TNF- β	: <i>Tumor Necrosis Factor beta</i>
WHO	: <i>Wolrd Health Organization</i>

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Analisis SPSS	59
Lampiran 2. Sertifikat Etik	68
Lampiran 3. Surat Izin Penelitian	69
Lampiran 4. Lembar Konsultasi Skripsi	70
Lampiran 5. Lembar Persetujuan Sidang Skripsi	71
Lampiran 6. Lembar Persetujuan Revisi Skripsi	72
Lampiran 7. Hasil Pemeriksaan Kesamaan/Kemiripan Naskah	73

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Desember 2019, serangkaian kasus *acute atypical respiratory disease* terjadi di Wuhan, Cina, dan menyebar dengan cepat ke daerah lainnya. Awalnya penyebab penyakit ini belum diketahui secara pasti, namun selanjutnya dilaporkan bahwa disebabkan oleh *novel coronavirus* (Yuki et al., 2020). *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) adalah penyakit yang disebabkan oleh coronavirus baru yang dikenal sebagai *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) (Astuti and Ysrafil, 2020). Kemudian pada tanggal 11 Maret 2020 WHO mengumumkan COVID-19 sebagai pandemik (WHO, 2020). Pada 13 Juli 2020, lebih dari 12,7 juta orang telah terinfeksi dan dinyatakan positif COVID-19, dengan lebih dari 500.000 kematian di seluruh dunia (WHO,2020). Sementara di Indonesia, lebih dari 75.000 kasus terkonfirmasi dan 3.606 kasus kematian (PHEOC Kemenkes, 2020).

SARS-CoV-2 adalah virus RNA berselubung, tidak bersegmen dan termasuk dalam subgenus *Sarbecovirus* yang umumnya tersebar pada manusia dan mamalia lainnya (Astuti and Ysrafil, 2020). Penyebaran virus dari manusia ke manusia terjadi karena kontak dekat dengan orang yang terinfeksi, terkena batuk, bersin, droplet atau aerosol. Suatu studi yang dilakukan oleh Xu dkk. (2020) mengkonfirmasi bahwa SARS-CoV-2 berikatan dengan reseptor sel ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2)(Xu et al., 2020). Studi baru-baru ini yang dipimpin oleh tim Prof. Nan-Shan Zhong, dengan mengambil sampel 1099 kasus yang dikonfirmasi laboratorium, menemukan bahwa manifestasi klinis yang umum berupa demam (88,7%), batuk (67,8%), fatigue (38,1%), produksi dahak (33,7%), sesak napas (18,6%), sakit tenggorokan (13,9%), dan sakit kepala (13,6%) (Guan et al., 2020). Dalam waktu 5 hingga 6 hari setelah timbulnya gejala, pasien dengan COVID-19 telah menunjukkan *viral load* yang tinggi di saluran pernapasan bagian atas dan bawah. *Swab* nasofaring dan/atau *swab* orofaring sering direkomendasikan untuk skrining atau diagnosis infeksi dini (Tang et al., 2020).

Pada tahap awal penyakit, terajadi gejala infeksi pernapasan akut yang parah, dan pada beberapa pasien dengan cepat berkembang menjadi sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) dan komplikasi serius lainnya, yang akhirnya diikuti oleh kegagalan organ multipel. Oleh karena itu, diagnosis dini dan pengobatan tepat waktu untuk kasus-kasus kritis sangat penting (Gao et al., 2020). Beberapa parameter darah dan serologis rutin telah disarankan untuk membuat stratifikasi pasien yang mungkin berisiko lebih tinggi untuk mengalami komplikasi. Penanda serologis dari pemeriksaan darah rutin dilaporkan dengan membandingkan pasien dengan gejala ringan atau sedang dengan pasien yang memiliki gejala berat. Termasuk pemeriksaan protein fase akut seperti SAA (*serum amyloid protein*) dan C-Reaktif Protein (CRP) juga dilakukan. Secara keseluruhan, penanda inflamasi sering terjadi pada kasus COVID-19 yang parah dan tampaknya berkorelasi dengan keparahan gejala dan hasil klinis (Vabret et al., 2020).

Pemantauan klinis dan strategi pengobatan yang tepat sangat penting untuk memperbaiki fatalitas kasus. CT scan memainkan peran penting dalam menilai penyakit. Indikator sensitif lainnya yang dapat menggambarkan perubahan lesi paru dan keparahan penyakit harus dieksplorasi. Kadar protein C-reaktif (CRP) dapat digunakan dalam diagnosis awal pneumonia, dan pasien dengan pneumonia berat memiliki kadar CRP yang tinggi (Wang, 2020).

C-reaktif protein merupakan protein fase akut yang diproduksi oleh hati sebagai respon terhadap peningkatan kadar sitokin inflamasi terutama interleukin-6 (IL-6) dan *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α). Kadar C-reaktif protein diketahui meningkat sebagai respon terhadap kerusakan jaringan, infeksi dan peradangan serta konsentrasinya akan meningkat dalam sirkulasi selama kejadian inflamasi. C-Reaktif protein bukan hanya sekedar penanda peradangan tetapi juga berperan aktif dalam proses peradangan (Sproston and Ashworth, 2018). Pasien yang mengalami COVID-19 menunjukkan jumlah leukosit yang lebih tinggi dan peningkatan kadar sitokin pro-inflamasi seperti interleukin-6 (IL-6), IL-10, *granulocyte colony stimulating factor* (G-CSF), *monocyte chemoattractant protein 1* (MCP1), *macrophage inflammatory protein* (MIP)1 α , dan *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α). Kadar Interleukin-6 (IL-6) juga berhubungan dengan keparahan

kondisi pasien, semakin parah kondisi pasien, maka semakin tinggi tingkat IL-6 dan hal ini akan menstimulasi hati untuk memproduksi CRP (Yuki et al., 2020).

Kasus yang berat memiliki prognosis yang tidak dapat diprediksi hanya berdasarkan presentasi klinis. Penanda laboratorium termasuk LDH, CRP sensitivitas tinggi, dan jumlah limfosit dapat digunakan untuk memperkirakan prognosis dan prediksi ketahanan hidup (Siordia, 2020). Pada penelitian yang dilakukan oleh Sun dkk. (2020) dengan menganalisis karakteristik klinis dan laboratorium pada kelompok pasien ringan, sedang, berat dan kritis, menunjukkan bahwa Laju Endap Darah (LED), kadar C-reaktif protein (CRP), serum feritin dan kadar interleukin-6 (IL-6) memiliki peningkatan yang signifikan pada kelompok yang berat dan kritis (Sun et al., 2020)

Pada penelitian yang dilakukan oleh Liu dkk. (2020) dengan membandingkan kelompok pasien dalam tahap perkembangan penyakit dengan kelompok pasien dengan perbaikan/stabilisasi menunjukkan bahwa C-Reaktif Protein secara signifikan meningkat pada kelompok perkembangan dibandingkan dengan kelompok perbaikan/stabilisasi. Hasil analisis univariat menunjukkan C-Reaktif Protein secara signifikan terkait dengan perkembangan penyakit dan kenaikan nilainya merupakan suatu prognosis buruk (W. Liu et al., 2020).

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Wang dkk. (2020) menunjukkan pada tahap awal penyakit COVID-19, kadar C-Reaktif Protein berkorelasi positif dengan lesi paru. Kadar C-Reaktif Protein dapat menggambarkan tingkat keparahan penyakit dan harus digunakan sebagai indikator utama untuk pemantauan penyakit (Wang, 2020). Pada penelitian yang dilakukan oleh Tan dkk. (2020) didapatkan peningkatan kadar C-Reaktif Protein dan Laju Endap Darah secara signifikan pada tahap awal pasien COVID-19 yang parah. C-Reaktif Protein juga dikaitkan dengan perkembangan penyakit dan menunjukkan kinerja yang baik dalam memprediksi keparahan pada tahap awal penyakit COVID-19 (Tan et al., 2020).

Penelitian mengenai penggunaan kadar C-Reaktif Protein sebagai prediktor kematian COVID-19 diperlukan karena pada saat ini jumlah kasus konfirmasi dan kasus kematian semakin meningkat. Pada saat ini, Indonesia menunjukkan CFR sebesar 3,9% dan kasus di Rumah Sakit Mohammad Hoesin Palembang

menunjukkan CFR sebesar 16,5%. Banyak penanda yang dapat digunakan baik klinis maupun laboratoris untuk memprediksi prognosis, salah satu yang dapat digunakan adalah kadar C-Reaktif Protein. C-Reaktif protein dianggap sebagai respon peradangan fase akut yang murah dan mudah untuk diperiksa. Pemeriksaan C-Reaktif Protein dilakukan secara rutin pada pasien COVID-19 Rumah Sakit Mohammad Hoesin Palembang. Beberapa penelitian di luar negeri banyak menunjukkan bahwa C-Reaktif Protein dapat digunakan sebagai prediktor prognosis buruk dan tingkat keparahan penyakit, sementara di Indonesia belum ada penelitian yang dapat membuktikan hal tersebut. Sehingga penelitian ini diperlukan supaya dapat digunakan untuk meningkatkan manajemen pasien dan memprediksi kematian pasien khususnya di Indonesia.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah kadar C-Reaktif Protein (CRP) dapat digunakan sebagai prediktor kematian pada pasien COVID-19?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui peran kadar C-Reaktif Protein (CRP) sebagai prediktor kematian pada pasien COVID-19.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui gambaran karakteristik usia, jenis kelamin, penyakit komorbid, dan kadar C-Reaktif Protein pada pasien COVID-19 derajat ringan, sedang dan berat.
2. Mengetahui rerata kadar C-Reaktif Protein (CRP) pasien COVID-19 yang mengalami kematian & bertahan hidup.
3. Menganalisis hubungan kadar C-Reaktif Protein (CRP) dengan kematian pasien COVID-19.

4. Menentukan titik potong kadar C-Reaktif Protein pada pasien COVID-19.
5. Mengetahui dan menganalisis kesintasan pasien COVID-19 dihubungkan dengan Kadar C-Reaktif Protein.

1.4 Hipotesis

1. Kadar C-Reaktif Protein (CRP) tidak dapat digunakan sebagai prediktor kematian pasien COVID-19.
2. Kadar C-Reaktif Protein (CRP) dapat digunakan sebagai prediktor kematian pasien COVID-19.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi dan bahan kajian mengenai peran kadar C-Reaktif Protein untuk memprediksi kematian pasien COVID-19 dan dapat digunakan untuk mengembangkan penelitian mengenai prediktor kematian lainnya.

1.5.2 Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat diterapkan oleh praktisi kesehatan untuk memprediksi tingkat keparahan penyakit sehingga dapat meningkatkan manajemen pasien COVID-19.

DAFTAR PUSTAKA

- Agrawal, H., & Das, N. 2020. An Assessment on Impact of COVID-19 Infection in a Gender Specific Manner. *Stem Cell Rev. Reports*, 1–19. (<https://doi.org/10.1007/s12015-020-10048-z>, Diakses pada tanggal 1 Januari 2021).
- Aronson, D., Bartha, P., Zinder, O., Kerner, A., Markiewicz, W., Avizohar, O., Brook, G. J., & Levy, Y. 2004. Obesity is the major determinant of elevated C-reactive protein in subjects with the metabolic syndrome. *Int. J. Obes.*, 674–679. (<https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802609>, Diakses pada tanggal 26 September 2020).
- Astuti, I., & Ysrafil. 2020. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* 14(4), 407–412. (<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.020>, Diakses pada tanggal 13 Juli 2020).
- Brown, C. M., Turner, S. T., Bailey, K. R., Mosley Jr, T. H., Kardia, S. L., Wiste, H. J., & Garovic, V. D. 2014. Hypertension in pregnancy is associated with elevated C- reactive protein levels later in life. *J. Hypertens.*, 31(11), 2213–2219. (<https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283642f6c>.Hypertension, Diakses pada tanggal 26 September 2020).
- Cai, H. 2020. Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. *Lancet Respir. Med.*, 8(4), e20. ([https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30117-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30117-X), Diakses pada tanggal 10 September 2020).
- Centers for Disease Control and Prevention. 2020. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/faq.html>, Diakses pada tanggal 9 September 2020).
- de Simone, G. 2020. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. *European Society of Cardiology*. ([https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang), Diakses pada tanggal 10 September 2020).
- Gao, S., Jiang, F., Jin, W., Shi, Y., Yang, L., Xia, Y., Jia, L., Wang, B., Lin, H., Cai, Y., Xia, Z., & Peng, J. 2020. Risk factors influencing the prognosis of elderly patients infected with COVID-19 : a clinical retrospective study in Wuhan , China. *Aging (Albany NY)*, 12(13), 12504–12516. (<https://doi.org/10.18632/aging.103631>, Diakses pada tanggal 2 Januari 2020).

- Gao, Y., Li, T., Han, M., Li, X., Wu, D., Xu, Y., Zhu, Y., Liu, Y., Wang, X., & Wang, L. 2020. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J. Med. Virol.* 92(7), 791–796. (<https://doi.org/10.1002/jmv.25770>, Diakses pada tanggal 17 Juli 2020).
- Gha, A., & Meurant, R. 2020. COVID-19 Serological Tests : How Well Do They Actually Perform ?. *Diagnostics.* 10(7), 453. (<https://doi.org/10.3390/diagnostics10070453>, Diakses pada tanggal 8 September 2020).
- Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L., Zeng, G., Yuen, K. Y., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Chen, P., Xiang, J., Zhong, N. 2020. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 382(18), 1708–1720. (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>, Diakses pada tanggal 15 Juli 2020).
- Herold, T., Jurinovic, V., Arnreich, C., Lipworth, B. J., & Al, H. E. T. 2020. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 146(1), 128-136.e4. (<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.008>. Diakses pada tanggal 19 September 2020).
- Jennifer, M., 2020. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 323(13), 1239–1242. (<https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>, Diakses pada tanggal 2 September 2020).
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2020. Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease (COVID-19) Revisi Ke-5. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta, hal. 89-112.
- Kementertian Kesehatan Republik Indonesia. 2020. Peta Sebaran COVID-19 Indonesia. (<https://covid19.go.id/peta-sebaran>, Diakses pada tanggal 8 Agustus 2020).
- Kenarkoohi, S. F. A. 2021. Sex and gender differences in the outcome of patients with COVID - 19. *J. Med. Virol.* 93(1), 151–152. (<https://doi.org/10.1002/jmv.26243>, Diakses pada tanggal 1 Januari 2021).
- King, D. E., Mainous, A. G., Buchanan, T. A., & Pearson, W. S. 2003. C-Reactive Protein and Glycemic Control in Adults With Diabetes. *Diabetes Care*, 26(5), 1535–1539. (<https://doi.org/10.2337/diacare.26.5.1535>, Diakses pada tanggal 26 September 2020).

- Lei, F., George, K., & Roth, M. 2020. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?. *Lancet*, 8, e21. (<https://doi.org/10.1016/S2213>, Diakses pada tanggal 9 September 2020).
- Li, X., Geng, M., Peng, Y., Meng, L., & Lu, S. 2020. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J. Pharm. Anal.* 10(2), 102–108. (<https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>, Diakses pada tanggal 10 September 2020).
- Liang, W., Guan, W., Chen, R., Wang, W., Li, J., Xu, K., Li, C., Ai, Q., Lu, W., Liang, H., Li, S., & He, J. 2020. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 21(3), 335–337. ([https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6), Diakses pada tanggal 8 September 2020)
- Liu, C. C., & Ahearn, J. M. 2005. Acute-Phase Proteins and Inflammation: immunological and Clinical Implication. *Measuring Immunity*, 131–143. (Diakses pada tanggal 19 September 2020)
- Liu, F., Li, L., Xu, M., Wu, J., Luo, D., Zhu, Y., Li, B., & Song, X. 2020. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J. Clin. Virol.* 127, 104370. (<https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104370>, Diakses pada tanggal 24 Agustus 2020).
- Liu, W., Tao, Z. W., Wang, L., Yuan, M. L., Liu, K., Zhou, L., Wei, S., Deng, Y., Liu, J., Liu, H. G., Yang, M., & Hu, Y. 2020. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin. Med. J. (Engl.)* 133(9), 1032–1038. (<https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000775>, Diakses pada tanggal 15 Juli 2020).
- Luo, X., Zhou, W., Yan, X., Guo, T., Wang, B., Xia, H., Ye, L., Xiong, J., Jiang, Z., Liu, Y., & Zhang, B. 2020. Prognostic Value of C-Reactive Protein in Patients With Coronavirus 2019. *MedRxiv*, 1–6. (<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa641>, Diakses pada tanggal 4 September 2020).
- Marnell, L., Mold, C., & Du, T. W. 2005. C-reactive protein : Ligands, receptors and role in inflammation. 117(2), *Clin. Immunol.* 104–111. (<https://doi.org/10.1016/j.clim.2005.08.004>, Diakses pada tanggal 19 September 2020).
- Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., Tao, Y., Xie, C., Ma, K., Shang, K., Wang, W., & Tian, D. S. 2020. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* 71(15), 762–768. (<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>, Diakses pada tanggal 20 Agustus 2020).

- Rothan, H. A., & Byrareddy, S. N. 2020. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J. Autoimmun.*, 109, 102433. (<https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>, Diakses pada tanggal 10 September 2020).
- Shang, W., Dong, J., Ren, Y., Tian, M., Li, W., Hu, J., Li, Y. 2020. The value of clinical parameters in predicting the severity of COVID-19. *J. Med. Virol.* 92(10), 2188–2192. (<https://doi.org/10.1002/jmv.26031>, Diakses pada 10 Agustus 2020).
- Shereen, M. A., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N., & Siddique, R. 2020. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J. Adv. Res.* 24, 91–98. (<https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>, Diakses pada tanggal 8 September 2020).
- Shi, Y., Yu, X., Zhao, H., Wang, H., Zhao, R., & Sheng, J. 2020. Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score : findings of 487 cases outside Wuhan. *Crit. Care.* 24(108), 2–5. (<https://doi.org/10.1186/s13054-020-2833-7>, Diakses pada tanggal 3 Januari 2021)
- Siordia, J. A. 2020. Epidemiology and clinical features of COVID-19: A review of current literature. *J. Clin. Virol.* 127, 104357. (<https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104357>, Diakses pada tanggal 15 Juli 2020).
- Sproston, N. R., & Ashworth, J. J. 2018. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front Immunol.* 9, 1–11. (<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00754>, Diakses pada tanggal 18 Juli 2020).
- Sun, Y., Dong, Y., Wang, L., Xie, H., Li, B., Chang, C., & Wang, F. 2020. Characteristics and prognostic factors of disease severity in patients with COVID-19: The Beijing experience. *J. Autoimmun.* 112, 102473. (<https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102473>, Diakses pada tanggal 12 Agustus 2020).
- Tan, C., Huang, Y., Shi, F., Tan, K., Ma, Q., Chen, Y., Jiang, X., & Li, X. 2020. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J. Med. Virol.* 92(7), 856–862. (<https://doi.org/10.1002/jmv.25871>, Diakses pada tanggal 10 Agustus 2020).
- Tang, Y., Schmitz, J. E., Persing, D. H., & Stratton, C. W. 2020. Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current Issues and Challenges. *J. Clin. Microbiol.* 58(6), 1–9. (<https://doi.org/10.1128/JCM.00512-20>, Diakses pada tanggal 17 Juli 2020).

- Vabret, N., Britton, G. J., Gruber, C., Hegde, S., Kim, J., Kuksin, M., Levantovsky, R., Malle, L., Moreira, A., Park, M. D., Pia, L., Risson, E., Saffern, M., Salomé, B., Esai Selvan, M., Spindler, M. P., Tan, J., van der Heide, V., Gregory, J. K., Laserson, U. 2020. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity*, 52(6), 910-941. (<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>, Diakses pada tanggal 15 Juli 2020).
- W. Joost Wiersinga, M. 2020. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review. *JAMA*, 324(8), 782–793. (<https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>, Diakses pada tanggal 8 september 2020).
- Wang, L. 2020. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Med. Mal. Infect.* 50(4), 332–334. (<https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.007>, Diakses pada tanggal 15 Juli 2020).
- Wu, Y., Potempa, L. A., & Kebir, D. El. 2015. C-reactive protein and inflammation : conformational changes affect function. *Biol. Chem.* 396(11), 1181–1197. (<https://doi.org/10.1515/hsz-2015-0149>, Diakses pada tanggal 1 September 2020).
- World Health Organisation. 2020. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situaton Report. (<https://covid19.who.int/>, Diakses pada tanggal 8 Agustus 2020).
- World Health Organisation. 2020. Laboratory Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Suspected Human Cases. (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/331501>, Diakses pada tanggal 8 Agustus 2020).
- Xu, X., Chen, P., Wang, J., Feng, J., Zhou, H., Li, X., Zhong, W., & Hao, P. 2020. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci. China Life Sci.* 63(3), 457–460. (<https://doi.org/10.1007/s11427-020-1637-5>, Diakses pada tanggal 10 Agustus 2020).
- Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H., Wu, Y., Zhang, L., Yu, Z., Fang, M., Yu, T., Wang, Y., Pan, S., Zou, X., Yuan, S., & Shang, Y. 2020. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.* 8(5), 475–481. ([https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5), Diakses pada tanggal 10 September 2020).
- Yuki, K., Fujiogi, M., & Koutsogiannaki, S. 2020. COVID-19 pathophysiology : A review. *Clin. Immunol.* 215. (<https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>, Diakes pada tanggal 12 Juli 2020).

Zhang, J. jin, Dong, X., Cao, Y. yuan, Yuan, Y. dong, Yang, Y. bin, Yan, Y. qin, Akdis, C. A., & Gao, Y. dong. 2020. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.*, 75(7), 1730–1741. (<https://doi.org/10.1111/all.14238>, Diakses pada tanggal 3 September 2020).