

**PERBEDAAN KADAR C-REACTIVE PROTEIN (CRP) ANTARA PASIEN
TERKONFIRMASI COVID-19 DENGAN PASIEN TIDAK TERKONFIRMASI
COVID-19 DI RSUD WONOGIRI**

Karya Tulis Ilmiah

**untuk Memenuhi Sebagian Syarat
Memperoleh Derajat Sarjana Kedokteran**

Program Studi Kedokteran Program Sarjana



oleh:

**Risma Widiastuti
19711113**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
2023**

**THE DIFFERENCES OF THE C-REACTIVE PROTEIN (CRP) LEVEL
BETWEEN CONFIRMED COVID-19 PATIENTS AND NON-CONFIRMED
COVID-19 PATIENTS IN RSUD WONOGIRI**

Scientific Writing

as A Requirement for the Degree of Undergraduate Program in Medicine

Undergraduate Program in Medicine



by:

**Risma Widiastuti
19711113**

**FACULTY OF MEDICINE
UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA
YOGYAKARTA
2023**

HALAMAN PENGESAHAN

**PERBEDAAN KADAR C-REACTIVE PROTEIN (CRP) ANTARA PASIEN
TERKONFIRMASI COVID-19 DENGAN PASIEN TIDAK TERKONFIRMASI
COVID-19 DI RSUD WONOGIRI**

Karya Tulis Ilmiah

Disusun dan diajukan oleh :



**Telah diseminarkan tanggal : 9 Maret 2023
dan telah disetujui oleh**

Penguji

Pembimbing

**dr. Rahma Yuantari M.Sc., Sp.PK
NIK 097110104**

**Dr. Linda Rosita, M.Kes., Sp.PK(K)
NIK 017110102**

**Ketua Program Studi Kedokteran
Program Sarjana**

**dr Pariawan Lutfi Ghazali, M.Kes.
NIK 017110413**

**Disahkan
Dekan**

**Dr. dr. Isnatin Miladiyah M.Kes.
NIK 017110409**

PERNYATAAN PUBLIKASI

Bismillahirrahmaanirrahiim

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya

Nama : Risma Widiastuti

NIM : 19711113

Judul KTI : Perbedaan Kadar C-Reactive Protein (CRP) antara
Pasien Terkonfirmasi Covid-19 dengan Pasien Tidak
Terkonfirmasi Covid-19 di RSUD Wonogiri

Dosen pembimbing : dr. Linda Rosita, M.Kes., Sp.PK (K)


Dengan ini menyatakan bahwa (pilihan diberi tanda √)

- Memberi ijin kepada Perpustakaan FKUII mempublikasikan di repository
UII berupa seluruh bagian laporan KTI (tanpa lampiran)
- Memberi ijin kepada Perpustakaan FKUII mempublikasikan di repository
UII berupa Abstrak saja karena akan dipublikasikan di jurnal

Demikian pernyataan ini dibuat dengan sesungguhnya dan dapat dipergunakan
sebagaimana mestinya.

Yogyakarta, 22 Maret 2023

Dosen Pembimbing



dr. Linda Rosita, M.Kes, Sp.PK (K)
NIP 017110102

Yang Menyatakan



Risma Widiastuti
NIM 19711113

DAFTAR ISI

Halaman Judul (Bahasa Indonesia)	i
Halaman Judul (Bahasa Inggris)	ii
Halaman Pengesahan	iii
Halaman Pernyataan Publikasi	iv
Daftar Isi	v
Daftar Tabel	vii
Daftar Gambar	viii
Daftar Lampiran	ix
Halaman Pernyataan	x
Kata Pengantar	xi
Intisari	xii
<i>Abstract</i>	xiii
BAB I. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Perumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.4. Keaslian Penelitian	4
1.5. Manfaat Penelitian	7
1.5.1. Manfaat bagi peneliti	7
1.5.2. Manfaat bagi layanan kesehatan	7
1.5.3. Manfaat bagi masyarakat	7
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1. Telaah Pustaka	8
2.1.1 <i>C-reactive protein</i> (CRP)	9
2.1.2 Coronavirus Disease 2019	10
2.1.3 Penyakit Paru Lain	18
2.1.4 <i>C-Reactive Protein</i> pada Pasien Covid-19	22
2.1.5 <i>C-Reactive Protein</i> pada Pasien Non Covid-19	23
2.2. Kerangka Teori	27
2.3. Kerangka Konsep	28
2.4. Hipotesis	28
BAB III. METODE PENELITIAN	29
3.1. Jenis dan Desain Penelitian	29
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian	29
3.2.1. Tempat penelitian	29
3.2.2. Waktu penelitian	29
3.3. Subjek Penelitian	29
3.3.1. Batasan populasi	29
3.3.2. Kriteria Inklusi	29
3.3.3. Kriteria Eksklusi	29
3.3.4. Besar sampel	30
3.3.5. Teknik atau cara pengambilan sampel	31
3.4. Variabel Penelitian	31
3.4.1. Variabel bebas	31
3.4.2. Variabel terikat	31
3.5. Definisi Operasional	31
3.6. Instrumen Penelitian	32

3.7.	Alur Penelitian	33
3.8.	Rencana Analisis Data	33
3.9.	Etika Penelitian	33
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN		35
4.1.	Hasil Penelitian	35
4.1.1.	Analisis Univariat	36
4.1.2.	Analisis Bivariat	38
4.1.3.	Analisis Multivariat	40
4.2.	Pembahasan Penelitian.....	42
4.2.1.	Pembahasan Univariat	42
4.2.2.	Pembahasan Bivariat.....	47
4.2.3.	Pembahasan Multivariat	49
4.3.	Keterbatasan Penelitian	52
BAB.V SIMPULAN DAN SARAN		53
Daftar Pustaka		54
Lampiran.....		65

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian Penelitian.....	4
Tabel 2. Definisi Operasional	31
Tabel 3. Karakteristik Subjek Penelitian	36
Tabel 4. Profil Kadar CRP Subjek Penelitian	38
Tabel 5. Perbedaan Usia, Jenis Kelamin, dan Komorbid antara pasien Terkonfirmasi Covid-19 dan Tidak Terkonfirmasi Covid-19	39
Tabel 6. Perbedaan Kadar CRP antara Pasien Terkonfirmasi Covid-19 dengan Pasien Tidak Terkonfirmasi Covid-19	40
Tabel 7. Hubungan Usia, Jenis Kelamin, Komorbid, dan Status PCR terhadap Kadar CRP >10 mg/L	40
Tabel 8. Hasil Analisis Bivariat dan Multivariat.....	41
Tabel 9. Hasil Analisis Multivariat Faktor yang Mempengaruhi Peningkatan Kadar CRP.....	42

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Struktur mCRP (a) dan Struktur pCRP (b).....	8
Gambar 2. Struktur SARS-CoV-2	11
Gambar 3. Kerangka Teori	27
Gambar 4. Kerangka Konsep	28
Gambar 5. Rumus Besar Sampel	30
Gambar 6. Rumus Simpangan Baku Gabungan	30
Gambar 7. Alur Penelitian.....	33
Gambar 8. Alur Pengambilan Subjek Penelitian	35
Gambar 9. Peran Sistem Renin Angiotensin terhadap Peningkatan Kadar CRP Pasien Covid-19	50
Gambar 10. Peran Aktivasi Jalur Imunitas terhadap Peningkatan Kadar CRP Pasien Covid-19.....	51

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1: Surat Keterangan Lolos Kaji Etik	65
Lampiran 2: Surat Izin Penelitian FKUI	66
Lampiran 3: Analisis Hasil	67

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam Karya Tulis Ilmiah ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, 22 Maret 2023



Risma Widiastuti
19711113

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullah Wabarakaatuh,

Alhamdulillahirabbil'alamin puji syukur kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah berjudul, "Perbedaan Kadar *C-Ractive Protein* (CRP) antara Pasien Terkonfirmasi Covid-19 dan Pasien Tidak Terkonfirmasi Covid-19 di RSUD Wonogiri" sebagai syarat memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked) di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia. Shalawat serta salam senantiasa kita curahkan kepada junjungan kita, Nabi Muhammad SAW, yang telah membawa umatnya dari zaman jahiliyah menuju zaman penuh rahmat seperti saat ini.

Terselesainya karya tulis ini tidak lepas dari bimbingan, bantuan, dan dukungan dari banyak pihak. Penulis mengucapkan terimakasih banyak kepada pihak-pihak yang telah terlibat secara langsung maupun tidak langsung khususnya kepada :

1. Dr. dr. Isnatin Miladiyah, M.Kes. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia.
2. dr. Pariawan Lutfi Ghazali, M.Kes. selaku Ketua Program Studi Kedokteran Program Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia dan selaku dosen pembimbing akademik yang kebersamaan penulis selama masa studi di Fakultas Kedokteran.
3. dr. Linda Rosita, M.Kes., Sp.PK (K) selaku dosen pembimbing yang telah memberikan tenaga dan waktunya untuk memberikan bimbingan, bantuan, arahan, dan nasihat hingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini dengan baik.
4. dr. Rahma Yuantari, M.Sc., Sp.PK selaku dosen penguji yang telah membantu penulis dalam memberi masukan dan arahan sehingga karya tulis ini dapat menjadi karya tulis yang lebih baik
5. Seluruh dosen dan tutor Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia yang telah memberikan ilmu bermanfaat untuk penulis
6. Direktur Rumah Sakit RSUD Wonogiri yang telah memberikan izin dan para staf yang telah membantu serta memudahkan penulis selama melakukan penelitian di RSUD Wonogiri.

Penulis menyadari penulisan KTI ini masih memiliki banyak kekurangan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan adanya kritik dan saran yang membangun guna menyusun penelitian yang lebih baik kedepannya. Semoga penelitian ini dapat memberikan manfaat untuk bidang kesehatan kedepannya. Aamiin.

Wassalamu'alaikum Warahmatullah Wabarakatuh

Yogyakarta, 9 Maret 2023

Risma Widiastuti
19711113

PERBEDAAN KADAR C-REACTIVE PROTEIN (CRP) PADA PASIEN TERKONFIRMASI COVID-19 DENGAN PASIEN TIDAK TERKONFIRMASI COVID-19 DI RSUD WONOGIRI

Risma Widiastuti¹, Linda Rosita², Rahma Yuantari³

¹Mahasiswa Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia

²Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Indonesia

E-mail: ¹ 19711113@students.uii.ac.id

INTISARI

Latar Belakang: *Coronavirus disease 2019* (COVID-19) adalah penyakit pernapasan menular baru yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Penyakit ini dinyatakan sebagai pandemi oleh WHO sejak Maret 2020. *C-reactive protein* (CRP) merupakan penanda peradangan yang disintesis oleh hati dan banyak diteliti sebagai faktor prediktor keparahan maupun kematian pada pasien Covid-19. Penggunaan CRP untuk membedakan penyakit Covid-19 dengan berbagai penyakit pernapasan lain masih belum diketahui dengan baik.

Tujuan Penelitian: Mengetahui perbedaan Kadar C-Reactive Protein (CRP) antara pasien terkonfirmasi Covid-19 dengan pasien tidak terkonfirmasi Covid-19 di RSUD Wonogiri.

Metode Penelitian: Penelitian ini berjenis observasional analitik menggunakan metode *cross sectional*. Penelitian ini dilakukan di Instalasi Rekam Medis RSUD Wonogiri pada Bulan Agustus 2022 hingga Bulan Oktober 2022. Berdasarkan hasil perhitungan sampel menggunakan rumus analitik kategorik numerik tidak berpasangan dan teknik *consecutive sampling*, didapatkan 100 sampel penelitian terdiri atas 50 pasien terkonfirmasi Covid-19 dan 50 pasien tidak terkonfirmasi Covid-19. Analisis data dilakukan secara univariat, bivariat, dan multivariat. Analisis bivariat dilakukan dengan uji *Chi-Square* dan uji *Mann-Whitney U*, sedangkan analisis multivariat dilakukan dengan regresi logistik berganda.

Hasil: Terdapat perbedaan signifikan antara kadar CRP pasien terkonfirmasi Covid-19 dengan pasien tidak terkonfirmasi Covid-19 ($p=0,000$). Subjek pasien terkonfirmasi Covid-19 memiliki median 56,46 mg/L (IQR=14,18-126,76), sedangkan subjek pasien tidak terkonfirmasi Covid-19 memiliki median 13,98 (IQR= 6,76-34,55 mg/L). Status PCR positif memiliki hubungan terhadap kadar CRP >10 mg/L ($p=0,01$, aOR=3,38, CI 95% (1,32-8,67))

Kesimpulan: Kadar CRP pasien terkonfirmasi Covid-19 dan pasien tidak terkonfirmasi Covid-19 memiliki beda bermakna. Terjadi kenaikan kadar CRP antar kedua kelompok, tetapi pasien terkonfirmasi Covid-19 meningkat lebih tinggi.

Kata Kunci: COVID-19, C-reactive Protein, Penyakit Pernapasan

THE DIFFERENCES OF THE C-REACTIVE PROTEIN (CRP) LEVEL BETWEEN CONFIRMED COVID-19 PATIENTS AND NON-CONFIRMED COVID-19 PATIENTS IN RSUD WONOGIRI

Risma Widiastuti¹, Linda Rosita², Rahma Yuantari³

¹Medical Student, Faculty of Medicine, Universitas Islam Indonesia

²Departement of Clinical Pathology, Faculty of Medicine, Universitas Islam Indonesia

E-mail: ¹ 19711113@students.uii.ac.id

ABSTRACT

Background: Coronavirus disease 2019 (Covid-19) is a new respiratory infectious disease caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). WHO has declared as a worldwide pandemic since March 2020. C-Reactive Protein (CRP) is an inflammatory marker made by liver. This protein has been widely studied as a predictor of severity in Covid-19 patients. The use of CRP to differentiate Covid-19 disease from various other respiratory disease still not well understood.

Objectives: to find out the difference between CRP level in confirmed Covid-19 patients and non-confirmed Covid-19 patients in RSUD Wonogiri

Method: This is an analytic observational study that used cross-sectional method. This research was conducted at the Wonogiri Hospital Medical Record Installation from August 2022 to October 2022. Based on the results of the sample calculation that used unpaired numerical categorical analytic formulas and consecutive sampling techniques, 100 samples were obtained consisting of 50 patients with confirmed Covid-19 and 50 patients with no confirmed Covid-19. Data were analyzed using univariate, bivariate, and multivariate methods. Bivariate analysis was performed by Chi-Square test and Mann-Whitney U test, while multivariate analysis was performed by multiple logistic regression

Results: There was a significant difference of CRP levels between confirmed Covid-19 patients and non-confirmed Covid-19 patients ($p=0,00$). Confirmed Covid-19 patients had a median of 56,46 mg/L (IQR = 14,18-126,76). Non-confirmed Covid-19 patient had a median of 13,98 mg/L (IQR (6,76-34,55 mg/L). Positive PCR status was associated with CRP levels > 10 mg/L ($p=0,01$, aOR =3,38, 95% CI (1,32-8,67).

Conclusion: The CRP levels of confirmed Covid-19 patients and non-confirmed Covid-19 patients have a significant difference. There was an increase in CRP levels between two groups, but confirmed Covid-19 patients increased higher.

Keywords: Covid-19, C-Reactive Protein, Respiratory disease

BAB I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit Covid-19 mulai muncul pada Desember 2019 di Wuhan, Cina. Covid-19 merupakan penyakit pernafasan menular baru yang disebabkan adanya *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) (García, 2020). *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) merupakan virus yang dapat menyebabkan gejala dengan spektrum yang luas, mulai asimtomatik, sindrom pernafasan akut, kegagalan multisistemik, hingga kematian (Letícia *et al.*, 2020).

World Health Organization (WHO) menyatakan Covid-19 sebagai pandemi pada Maret 2020. Indonesia menemukan kasus pertama pada Bulan Maret 2020. Penyebaran yang begitu cepat menyebabkan virus ini telah menjangkau seluruh wilayah di Indonesia ((PDPI) *et al.*, 2022). Kasus terkonfirmasi terus bertambah hingga mencapai puncak terbanyak pada bulan Juli 2021 dengan penambahan kasus baru mencapai 44.721 kasus. Berdasarkan data dari Satgas COVID-19 pada 15 Maret 2023, terdapat kasus terkonfirmasi sebesar 6.740.031 dengan kasus kematian sebesar 160.956 jiwa (Satgas COVID-19, 2021).

Peningkatan jumlah pasien yang pesat menjadi tantangan untuk rumah sakit daerah. Salah satunya di Provinsi Jawa Tengah. Provinsi ini menempati urutan ketiga dengan tingkat konfirmasi kasus terbanyak. Kasus terkonfirmasi sampai 16 Januari 2022 mencapai 487,098 kasus atau 11.4% dari total kasus di Indonesia dengan kasus kematian sebesar 30.297 jiwa (Satgas COVID-19, 2021). Salah satu rumah sakit rujukan di provinsi ini adalah RSUD Wonogiri. Berdasarkan sumber data dari Dinas Kesehatan Kabupaten Wonogiri, laporan terakhir tanggal 16 Januari 2022 jumlah kasus terkonfirmasi sebanyak 12.221 dengan kasus kematian 1.405 jiwa (Dinkes Wonogiri, 2022).

Tingginya kasus terkonfirmasi dan kematian menjadi masalah yang harus dipecahkan. Salah satunya dapat dilakukan dengan melihat faktor penanda pada pasien Covid-19. Berdasarkan penelitian Sharifpour *et al.*, ditemukan adanya perubahan pada penanda inflamasi seperti *C-reactive protein* (CRP) kemungkinan terkait dengan tingkat keparahan dan kematian

pada pasien Covid-19 (Sharifpour *et al.*, 2020). CRP merupakan protein fase akut yang disintesis oleh hati pada kondisi peradangan. Protein ini diinduksi oleh aksi Interleukin-6 (IL-6) dan TNF (Playfair, J.H.L dan Chain, 2013). Protein ini sensitif dalam meningkatkan fagositosis dan mengaktifkan sistem komplemen sebagai respon terhadap adanya inflamasi, kerusakan jaringan, atau infeksi (Sadeghi-Haddad-Zavareh *et al.*, 2021). CRP dapat digunakan untuk membedakan kondisi infeksi dan non infeksi serta membedakan infeksi virus atau infeksi. CRP lebih rendah biasa dijumpai pada infeksi virus (García Vázquez *et al.*, 2003).

Penggunaan CRP dalam membedakan berbagai etiologi infeksi saluran pernapasan saat masih belum diketahui dengan baik. Peningkatan kadar CRP dapat terjadi pada beberapa penyakit paru lain seperti pneumonia, Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK), asma dan bronkitis. Berdasarkan penelitian Vasques, *et al.*, kadar CRP pada pasien pneumonia yang didapat dari komunitas dijumpai rerata 250 mg/L pada pasien pneumonia yang disebabkan *Legionella pneumophila* atau 6,9 kali lebih tinggi dibandingkan penyebab lain seperti pneumonia piogenik (160 mg/L), atipikal (130 mg/L), dan virus (140 mg/L). Penelitian lain dari Daga *et al.*, menunjukkan rerata kadar CRP pada pasien pneumonia adalah 75,87 mg/L sedangkan rerata kadar CRP pada pasien PPOK eksaserbasi akut adalah 16,71 mg/L (García Vázquez *et al.*, 2003; Daga *et al.*, 2005). Salah satu penelitian yang membandingkan kadar CRP pasien PPOK dengan kelompok kontrol tanpa gejala menunjukkan adanya perbedaan signifikan secara statistik. Rerata kelompok PPOK adalah 7,6 mg/L sedangkan kelompok kontrol 4,2 mg/L (Moayyedkazemi dan Rahimirad, 2018). C-Reactive Protein (CRP) juga dijumpai meningkat pada penderita asma dibandingkan dengan kontrol sehat. (Ong, 2021).

Peningkatan CRP pada penderita Covid-19 dibandingkan dengan penyakit paru lain masih sangat sedikit. Mengingat pandemi Covid-19 yang belum dapat diprediksi kedepannya, penelitian mengenai topik ini masih diperlukan. Oleh karena itu, peneliti melakukan penelitian mengenai perbedaan kadar CRP pada pasien terkonfirmasi Covid-19 dan tidak terkonfirmasi Covid-19 di RSUD Wonogiri. Hal ini bertujuan untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan tingkat CRP pada pasien terkonfirmasi dan tidak terkonfirmasi Covid-19 di RSUD Wonogiri. Pasien tidak terkonfirmasi Covid-19 dalam hal ini adalah pasien

pneumonia, PPOK, dan asma mengingat adanya kemiripan gejala. Adanya informasi mengenai CRP bisa menjadi salah satu sarana untuk menilai kondisi pasien. Selain itu, adanya penelitian khusus yang membahas kadar CRP pada pasien terkonfirmasi Covid-19 dengan pasien tidak terkonfirmasi Covid-19 di salah satu wilayah di Indonesia dapat menjadi gambaran tingkat CRP pasien pada berbagai penyakit paru.

1.2 Perumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan Kadar *C-Reactive Protein* (CRP) antara pasien terkonfirmasi Covid-19 dengan pasien tidak terkonfirmasi Covid-19 di RSUD Wonogiri?

1.3 Tujuan Penelitian

Mengetahui perbedaan Kadar *C-Reactive Protein* (CRP) antara pasien terkonfirmasi Covid-19 dengan pasien tidak terkonfirmasi Covid-19 di RSUD Wonogiri

1.4 Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

No.	Judul	Hasil	Perbedaan	Persamaan
1.	<i>C-reactive protein and clinical outcomes in patients with Covid-19 (Smilowitz et al., 2021)</i>	Kadar CRP melebihi 108 mg/L dibandingkan dengan CRP dibawah angka itu berkaitan dengan VTE (8,3% vs 3,4%), AKI (43% vs 28,4%), penyakit kritis (47,6 % vs 25,9%), dan mortalitas (32,2% vs 17,8%)	1) Penelitian dilakukan di NYU Langone Health (NYULH), New York 2) Penelitian menghubungkan kadar CRP dengan hasil klinis pasien	Meneliti mengenai kadar protein CRP pada pasien terkonfirmasi Covid-19
2.	<i>C-reactive protein levels in the early stage of Covid-19 (Wang, 2020)</i>	1) Kelompok ringan memiliki kadar CRP berkisar $1,52 \pm 1,56$ mg/L dan lesi paru sebesar $1,23 \pm 1,43$ cm 2) Kelompok sedang memiliki kadar CRP berkisar $16,76 \pm 18,38$ mg/L dan lesi paru sebesar $2,94 \pm 1,91$ cm 3) Kelompok parah memiliki kadar CRP berkisar $54,15 \pm 1,06$ mg/L dan lesi paru sebesar $9,15 \pm 1,20$ cm 4) Kelompok kritis memiliki kadar CRP berkisar $105,00 \pm 12,73$ mg/L dan lesi paru sebesar $17,00 \pm 4,24$ cm	1) Penelitian dilaksanakan di Rumah sakit Qiandongnan Miao, Prefektur Otonom Dong, Prefektur Otonom Qianan Miao, dan Buyi, Guizhou, China 2) Peneliti menghubungkan kadar CRP dengan diameter lesi paru	Menilai kadar CRP pada pasien terkonfirmasi Covid-19
3.	<i>C-Reactive Proteine as a Prognostic Indicator in Covid-19 Patients (Sadeghi-Haddad-Zavareh et al., 2021)</i>	Berdasarkan analisis ROC terkonfirmasi bahwa kadar CRP > 64,75 mg/L berkaitan dengan kejadian komplikasi parah sehingga dapat dijadikan prediktor untuk perkembangan dan keparahan Covid-19	1) Penelitian dilaksanakan tiga rumah sakit yang berafiliasi dengan Babol University of Medical Sciences, Iran 2) Penelitian menghubungkan kadar CRP dengan perkembangan dan tingkat keparahan penyakit	Menilai kadar CRP pada pasien Covid-19

Tabel 1. Lanjutan

No.	Judul	Hasil	Perbedaan	Persamaan
4.	<i>C-reactive Protein as an Early Predictor of COVID-19 Severity</i> (Ahnach et al., 2020)	<ol style="list-style-type: none"> 1) Median CRP pada kelompok kasus parah (sesuai klasifikasi klinis WHO) adalah 86,4 mg/L. Sedangkan pada kelompok kasus tidak parah median CRP adalah 3,4 mg/L 2) CRP berkaitan dengan keparahan Covid-19 dengan OR = 1,11, 95% IC (1,01-1,22) dan atau = 1,13, 95% IC (1,04-1,23). 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Universitas Internasional Cheikh Khalifa, Casablanca, Maroko 2) Tingkat CRP dihubungkan dengan tingkat keparahan penyakit 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Menilai kadar CRP pada pasien Covid-19 Menggunakan rekam medis (data klinis dan laboratorium pasien) 2) Peneliti melakukan penelitian pada kasus yang dikonfirmasi laboratorium dan telah diuji RT-PCR
5.	<i>C-Reactive Protein Level May Predict the Risk of Covid-19 Aggravation</i> (G. Wang et al., 2020)	Menurut analisis kurva ROC, kadar CRP >26,9 mg/L berkorelasi dengan perkembangan kasus menjadi salah satu keparahan berikut : laju pernafasan 30/menit, saturasi oksigen 93%, PaO ₂ /FiO ₂ 300 mmHg, lesi paru berkembang >50% dalam 48 jam, memerlukan ventilasi mekanis, syok, dan masuk unit perawatan intensif	<ol style="list-style-type: none"> 1) Penelitian dilakukan di Pusat Perawatan Kesehatan Masyarakat Changsha, China 2) Meneliti perkembangan dan keparahan penyakit dihubungkan dengan temuan klinis 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Meneliti kadar CRP pada pasien Covid-19 2) Penelitian menggunakan data rekam medis

Tabel 1. Lanjutan

No.	Judul	Hasil	Perbedaan	Persamaan
6.	<i>Clinical utility of inflammatory biomarkers in Covid-19 in direct comparison to other respiratory infections-prospective cohort study (Lampart et al., 2022)</i>	Terdapat hasil beda signifikan biomarker inflamasi berupa IL-6 dan CRP pada tiga kelompok penelitian yaitu Covid-19 (CRP 28,9 mg/L), kelompok kontrol virus (CRP 3,3 mg/L), dan kelompok kontrol bakteri (CRP 73,3 mg/L).	<ol style="list-style-type: none"> 1) Membandingkan parameter inflamasi lain seperti IL-6, prokalsitonin, ferritin, dan leukosit 2) Menganalisis tingkat keparahan 3) Studi kohort observasional 4) Tempat di Rumah Sakit Universitas Basel, Swiss 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Membandingkan kadar CRP pada Covid-19 dengan penyakit pernapasan lain 2) Menggunakan penyakit pembandingan berupa pneumonia
7.	<i>Hematological and immunological related biomarkers to characterize patients with Covid-19 from other viral respiratory diseases (Suárez-Del-villarcarrero et al., 2022)</i>	CRP lebih tinggi pada pasien Covid-19 (CRP 120,52 mg/dL) dan flu (CRP 125,67 mg/dL) dibandingkan pasien pan virus positif (CRP 110,5 mg/dL), pasien negative Covid-19 (CRP 95,38 mg/dL), dan pasien pan-virus negative (CRP 115,22 mg/dL) dengan nilai p 0,116.	<ol style="list-style-type: none"> 1) Studi kohort retrospektif 2) Tempat di kota Madrid 3) Tidak hanya meneliti CRP namun juga biokimia darah yang lain, hari rawat inap dan rawat inap ICU, serta komplikasi penyakit 	Membandingkan kadar CRP antara pasien terkonfirmasi Covid-19 dengan pasien terinfeksi virus pernapasan yang lain

CRP: C-Reactive Protein; Covid-19: *Corona Virus Disease-2019*; VTE: *Venous Thrombo-Embolism*; AKI : *Acute Kidney Injury*; ROC: *Receiver Operating Characteristic*; PaO₂/FiO₂: rasio tekanan parsial oksigen arteri (PaO₂ dalam mmHg) terhadap oksigen inspirasi fraksional; RT-PCR: *Real Time-Polimerase Chain Reaction*

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat bagi peneliti

Menambah pengalaman dan pengetahuan peneliti mengenai perbedaan kadar CRP pada pasien terkonfirmasi Covid-19 dan tidak terkonfirmasi di RSUD Wonogiri

1.5.2 Manfaat bagi layanan kesehatan

Menambah pengetahuan mengenai perbedaan CRP pada pasien terkonfirmasi Covid-19 dan tidak terkonfirmasi di RSUD Wonogiri sehingga dapat dijadikan sumber referensi untuk pengembangan ilmu pengetahuan mengenai topik tersebut di masa yang akan datang.

1.5.3 Manfaat bagi masyarakat

Menambah ilmu pengetahuan yang dapat dijadikan acuan untuk penelitian-penelitian berikutnya yang harapannya dapat berdampak pada peningkatan kesejahteraan kesehatan di masyarakat.

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

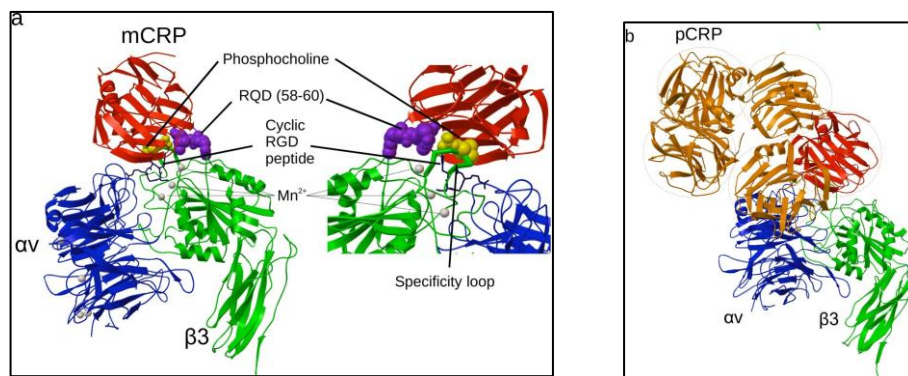
2.1 Telaah Pustaka

2.1.1 *C-reactive protein* (CRP)

a. Definisi

C-reactive protein (CRP) pertama kali ditemukan pada tahun 1930 oleh Tillet dan Francis. *C-reactive protein* (CRP) adalah protein inflamasi fase akut yang utamanya disintesis oleh hepatosit hati. Protein ini juga dapat disintesis oleh sel otot polos, makrofag, sel endotel, limfosit, dan adiposit. Protein ini memiliki peran penting dalam sistem imun karena berfungsi sebagai mediator respon imun fase akut (Salazar *et al.*, 2014). Kadar normalnya kurang dari 10 mg/L. Namun, dalam kondisi inflamasi CRP akan mengalami puncak peningkatan dalam 48 jam dari onset penyakit dan menurun setelah tahap inflamasi selesai (Ali, 2020; Sadeghi-Haddad-Zavareh *et al.*, 2021).

b. Struktur CRP



Gambar 1. Struktur mCRP (a) dan Struktur pCRP (b) (Fujita *et al.*, 2014)

C-reactive Protein (CRP) termasuk dalam *family* pentraxin pendek, *superfamily* protein yang memiliki domain pentraxin di terminal-C. Protein ini terdiri dari lima protomer globular identik yang diikat secara nonkovalen. Terdapat dua jenis isoform CRP, yaitu *pentameric* CRP (pCRP) dan *monomeric* CRP (mCRP). *C-reactive protein* (CRP) pentamerik merupakan CRP asli yang bersifat ireversibel dan bisa berdisosiasi menjadi mCRP (Thiele *et al.*, 2015; Sproston *et al.*, 2018).

Kedua isomer CRP ini memiliki peran yang berbeda. *C-reactive protein*

(CRP) pentamer berperan dalam pengaktifan jalur klasik komplemen, induksi fagositosis, dan apoptosis. Monomer CRP dapat merangsang kemotaksis dan perekrutan leukosit ke area peradangan. mCRP ini dapat mempengaruhi produksi sitokin proinflamasi dengan peningkatan produksi IL-8 dan monosit chemoattractant protein- 1 (Thiele *et al.*, 2015; Sproston *et al.*, 2018).

c. Sintesis CRP

Sintesis CRP dipengaruhi terutama oleh sitokin proinflamasi IL-6. Selain itu, IL-1 dan TNF juga mempengaruhi sintesis CRP dalam tingkat yang lebih rendah (Thiele *et al.*, 2015). IL-6 dapat memodulasi sintesis CRP secara *de novo* melalui aktivasi faktor transkripsi *CCAAT-enhancer-binding proteins β* (C/EBP β) dan *CCAAT-enhancer-binding proteins δ* (C/EBP δ). Laju transkripsi CRP selanjutnya dapat dipercepat oleh IL-1 dan TNF (Salazar *et al.*, 2014).

Pertama CRP akan disintesis menjadi monomer kemudian dibawa ke retikulum endoplasma untuk dirakit menjadi pentamer. Selama berada di retikulum endoplasma, CRP akan berikatan dengan karboksilesterase gp60a dan gp50b. Apabila kadar sitokin meningkat, CRP akan disekresikan keluar sel (Sproston *et al.*, 2018).

d. Peran CRP dalam inflamasi

Domain ikatan CRP antara lain fosfatidilkolin, fosfokolin, ligan autologus, agregat seluler, atau partikulat. Fosfokolin adalah bagian dari prokariot dan eukariot. Ligan autologus termasuk lipoprotein plasma, histon, kromatin, ribonukleoprotein kecil, dan ligan ekstrinsik. Ligan ekstrinsik meliputi glikan, fosfolipid, dan komponen kapsuler dan somatik berbagai mikroorganisme (bakteri, parasit, jamur) (Salazar *et al.*, 2014).

C-reactive protein (CRP) terlibat dalam respon imun seperti aktivasi jalur komplemen, apoptosis, fagositosis, pelepasan nitride oxide (NO), dan produksi sitokin (terutama IL-6 dan TNF- α) melalui ikatannya pada ligan tersebut. Setelah terjadi ikatan dengan ligan, C1q mengenali CRP kemudian terjadi aktivasi komplemen jalur klasik yang melibatkan C3 dan C5-C9. Setelah komplemen teraktivasi, akan terjadi peningkatan opsonisasi dan fagositosis. Selama fagositosis, NO akan dilepaskan oleh makrofag untuk membantu perekrutan fagosit lain. Selain itu, CRP diketahui juga dapat menstimulus produksi NO. Akan tetapi ekspresi NO yang berlebih dapat

menyebabkan kerusakan jaringan (Pepys dan Hirschfield, 2003; Sproston *et al.*, 2018)

Peningkatan kadar CRP berhubungan dengan tingkat inflamasi dalam tubuh. Semakin tinggi tingkat inflamasi dalam tubuh, kadar CRP juga semakin meningkat. Oleh karena itu, CRP telah banyak digunakan sebagai penanda klinis peradangan (Herndon, 2018; Sproston *et al.*, 2018).

2.1.2 Coronavirus Disease 2019

a. Definisi

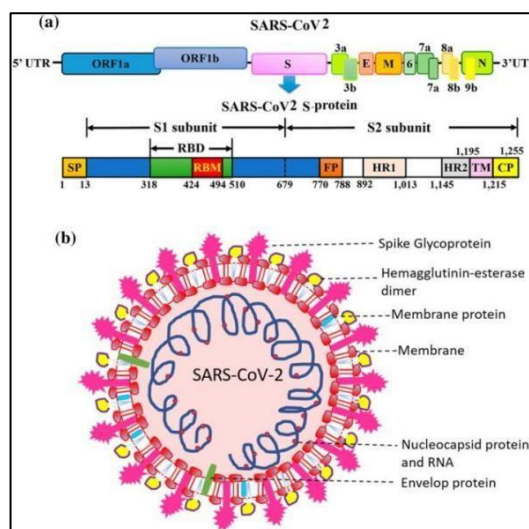
Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) merupakan penyakit pernafasan yang dapat menyebabkan berbagai gejala mulai dari asimtomatik, flu biasa, *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS), dan *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS). Penyakit ini dapat menular melalui droplet dan aerosol. Hingga saat ini, Covid-19 dinyatakan sebagai pandemi global. Berdasarkan laporan WHO pada Maret 2022, kasus terkonfirmasi di dunia mencapai 456.797.217 dengan total kematian lebih dari 6 juta jiwa (Boopathi, Poma dan Kolandaivel, 2020; WHO, 2022).

b. Etiologi

Penyebab Covid-19 adalah virus family coronaviridae yaitu *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2). Virus ini adalah virus RNA, bagian dari betacoronavirus 2B, yang dianggap bentuk infeksius baru terhadap manusia. Temuan terbaru menunjukkan virus ini memiliki kemiripan urutan genom virus corona pada kelelawar yaitu SARS BatCov RaTG13, yaitu sebesar 96%. Virus ini diketahui menyebar secara zoonosis dari pasar makanan laut di Wuhan, Cina. Oleh karena itu, virus ini kemungkinan berasal dari kelelawar dan merupakan bentuk evolusi dari SARS BatCov RaTG13 (M. Y. Wang *et al.*, 2020; Parasher, 2021)

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS- CoV-2) adalah virus yang sangat mudah berevolusi sehingga memiliki berbagai subtipe virus. Berdasarkan laporan terbaru WHO, per 16Maret 2022, terdapat lima varian yang termasuk dalam *Variant of Concern* (VOC), antara lain alfa (B.1.1.7), beta (B.1.3.5.1), gama (P.1), delta (B.1.617.2), dan omicron (B.1.1.529). Saat ini varian yang beredar adalah delta dan omicron. Varian alfa, beta, dan gama adalah varian yang beredar sebelumnya (WHO, 2022).

c. Patofisiologi



Gambar 2. Struktur SARS-CoV-2 (Boopathi, Poma dan Kolandaivel, 2020)

Struktur virus terdiri dari empat protein struktural, protein nukleokapsid (N), protein membran (M), protein *spike* (S), dan protein *envelop* (E), serta protein non struktural (nsp). Nukleokapsid memiliki peran penting untuk melapisi RNA virus. Protein M yang berada pada permukaan virus berfungsi sebagai pengatur utama perakitan virus. Protein S berfungsi untuk membantu pelekatan dan fusi virus ke sel inang. Protein E memediasi proses perakitan virus, permeabilitas membran sel inang, dan interaksi sel inang virus (Boopathi, Poma dan Kolandaivel, 2020).

Protein S akan memulai pengikatan awal dengan reseptor sel inang begitu virus memasuki tubuh. Reseptor inang pada virus SARS-CoV-2 adalah ACE-2 yang diekspresikan terutama pada sel epitel saluran pernafasan. Reseptor ini juga diekspresikan pada sel epitel rongga mulut, esofagus, ileum, sel miokard, sel tubulus proksimal ginjal, dan sel urothelial. Melalui reseptor inilah protein S akan berikatan dan memulai invasi ke sel inang dengan bantuan protease TMPRSS2. Setelah berikatan dengan reseptor, protein S akan mengalami aktivasi yang menyebabkan terjadinya perubahan konformasi dan mengarahkan proses fusi membran sel virus dengan sel inang (Kordzadeh-kermani, 2020; Emadi-Baygi *et al.*, 2021).

Virus akan memasuki sel epitel untuk melakukan replikasi melalui aktivasi RNA polimerase untuk transkripsi kemudian melanjutkan translasi di sitoplasma. Setelah RNA baru terbentuk, protein N dan M akan memfasilitasi pembentukan nukleokapsid sehingga virus dapat diangkut melalui vesikel golgi kemudian di eksositosisikan ke ruang ekstraseluler. Proses ini dapat terjadi beberapa hari dan biasanya pada tahap awal infeksi respon imun masih terbatas sehingga masih asimtomatis. Sebagian besar mengalami pemulihan pada tahap ini (Parasher, 2021).

Sebagian infeksi pada penderita dapat berlanjut ke tahap berikutnya. Semakin banyak virus yang bereplikasi, akan timbul respon yang semakin besar. Pada fase ini terjadi pelepasan ligan kemokin motif CXC 10 (CXCL-10) dan interferon (IFN- β dan IFN- λ). Selain itu, terjadi migrasi virus dari sel epitel ke saluran pernafasan bagian atas. Hal ini dapat menimbulkan gejala seperti demam, malaise, dan batuk. Sebagian besar pasien dapat menahan penyebaran infeksi melalui respon imun pada tahap ini (Mason, 2020; Yuki, Fujiogi dan Koutsogiannaki, 2020; Parasher, 2021)

Sekitar seperlima pasien dapat mengembangkan penyakit ke tahap yang lebih parah, yaitu tahap invasi ke saluran pernafasan bagian bawah. Virus dapat menginvasi sel epitel alveolus tipe 2 melalui reseptor ACE-2 kemudian melakukan replikasi. Setelah terjadi pelepasan, sel inang akan mengalami apoptosis kemudian menginfeksi sel di sekitarnya. Gambaran infeksi menunjukkan adanya kerusakan aveolar difus yang kaya akan membran hialin berupa fibrin dan sel raksasa berinti banyak (Mason, 2020).

Infeksi pada saluran pernafasan bagian bawah akan merangsang terjadinya badai sitokin karena pneumosit melepaskan berbagai sitokin dan penanda inflamasi seperti interleukin (IL-1, IL-6, IL-8, IL-120 dan IL-12), *Tumor Necrosis Factor-A* (TNF- α), IFN - λ dan IFN- β , CXCL-10, *Monosit Chemoattractant Protein-1* (MCP-1) dan *Makrofag Inflammation Protein-1 α* (MIP-1 α). Badai sitokin ini akan memicu aktivasi netrofil, sel helper CD4 dan sel T sitotoksik CD8 untuk melawan virus. Akan tetapi, proses ini, terutama peran neutrofil, dapat menyebabkan cedera paru-paru. Munculnya kematian sel alveolus dan cedera paru selanjutnya dapat menyebabkan cedera persisten yang dapat mengakibatkan sindrom

gangguan pernafasan akut (Yuki, Fujiogi dan Koutsogiannaki, 2020; Parasher, 2021).

Peningkatan penanda inflamasi seperti CRP dan feritin juga dapat terjadi pada penderita Covid-19. *C-Reactive Protein* (CRP) berperan dalam aktivasi komplemen, induksi produksi sitokin proinflamasi, dan induksi apoptosis. Peningkatan penanda inflamasi ini berkaitan erat dengan dengan keparahan pada penderita Covid-19. Salah satu tanda keparahan penyakit ini adalah keterlibatan kerusakan atau kegalalan organ multisistemik, antara lain kerusakan kardiovaskuler, ginjal, gastrointestinal, hepar, pankreas, dan sistem saraf pusat (Bohn *et al.*, 2020; Mosquera-Sulbaran *et al.*, 2021).

d. Manifestasi dan Komplikasi Klinis

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) merupakan virus yang utamanya menyerang sistem pernafasan. Waktu inkubasi virus SARS-CoV-2 kurang lebih berlangsung sekitar 5- 11 hari sebelum timbulnya gejala. Sebagian besar mengalami gejala seperti demam, batuk, sesak napas, mual, muntah kelelahan, dan nyeri otot. Beberapa pasien asimtomatis atau hanya mengalami demam ringan dan kelelahan ringan. Beberapa juga dapat berkembang menjadi komplikasi (Tsai *et al.*, 2021; Cascella, Rajnik dan Aleem, 2022).

Tiga gejala klinis utama penyakit ini adalah demam, batuk, dan sesak nafas. Gejala ini dapat terjadi 2 hari sampai 2 minggu setelah infeksi. Demam merupakan manifestasi yang paling banyak dilaporkan. Kondisi ini terjadi karena perubahan pengatur suhu tubuh akibat respon inflamasi terhadap zat asing (da Rosa Mesquita *et al.*, 2021). Batuk timbul sebagai reflek akibat adanya iritasi, akumulasi sekresi, dan postnasal drip selama proses infeksi. Tingginya reseptor ACE2 di mulut dan hidung menyebabkan timbulnya gejala lain di saluran nafas atas seperti, bersin, hidung tersumbat, sakit tenggorokan, rinore, edema tonsil, dan pembesaran kelenjar getah bening di leher (da Rosa Mesquita *et al.*, 2021; Mehta *et al.*, 2021). Sesak nafas atau dispnea ditunjukkan dengan peningkatan frekuensi pernafasan, tremor bicara, suara nafas lemah dan perkusi paru redup.

Manifestasi pada sistem pernafasan ini sering berkembang menjadi pneumonia interstisial dan alveolar. Pemeriksaan radiologis pneumonia

dapat menunjukkan gambaran *ground-glass* di tepi paru. Gambaran ini muncul akibat adanya infiltrat inflamasi mononuklear dan edema paru. Kondisi ini sering ditemukan pada *Acute respiratory Distress Syndrome* (ARDS) yang biasanya disertai dengan pembentukan membran hialin pada alveolar dan deskuamasi pneumosit (Kordzadeh-kermani, 2020; da Rosa Mesquita *et al.*, 2021; Tsai *et al.*, 2021). Selain itu, penderita Covid-19 dengan dispnea juga dapat berkembang menjadi komplikasi seperti disfungsi pembekuan, syok septik, dan kegalalan multiorgan (Wiersinga *et al.*, 2020; Tsai *et al.*, 2021).

Komplikasi selain sistem pernafasan juga dilaporkan terjadi pada penderita Covid-19. Beberapa sistem yang terlibat antara lain sistem neurologis, dermatologi, hematologi, kardiovaskular, ginjal, gastrointestinal, endokrin, dan hepatobilier (Kordzadeh-kermani, 2020). Gangguan pada sistem neurologis berupa sakit kepala, pusing, anosmia atau hiposmia dan disguesia. Gejala dermatologis paling banyak ditemukan berupa ruam eritematosa (eksantema makulopapular, ruam papulovesikular, dan papul merah ungu) dan urtikaria (Mehta *et al.*, 2021; Trougakos *et al.*, 2021).

Komplikasi pada sistem hematologi meliputi perubahan jumlah limfosit (lempopenia atau leukositosis), trombosit, sistem koagulasi (fibrinogen serum menurun, waktu protombin memanjang dan peningkatan D-dimer), peningkatan penanda inflamasi, dan peningkatan interleukin. Komplikasi kardiovaskuler yang dilaporkan meliputi sindrom koroner akut, aritmia, syok kardiogenik, kardiomiopati, cedera miokard, dan komplikasi tromboemboli (Kordzadeh-kermani, 2020; Mehta *et al.*, 2021). Gangguan pada ginjal paling banyak dilaporkan adalah *Acute Kidney Injury* (AKI) (Tsai *et al.*, 2021; Cascella, Rajnik dan Aleem, 2022). Gejala yang paling umum pada sistem gastrointestinal adalah mual, muntah, anoreksia dan diare (Lee, Huo dan Huang, 2020). Komplikasi pada sistem endokrin dapat berupa disfungsi tiroid (triiodotironin rendah, trioid stimulating hormon rendah, atau tiroiditis subakut), disregulasi adrenal, gangguan spermatogenesis pada pria, dan ketidaknormalan regulasi glukosa terutama terjadi pada penderita diabetes melitus (DM) (Shekhar *et al.*, 2020; Kazakou *et al.*, 2021). Sistem hepatobilier juga dapat mengalami cedera yang ditunjukkan melalui peningkatan kadar enzim hati seperti kadar aminotransferase (*Aspartate*

Transaminase/AST dan *Alanin aminotransferase/ALT*) (Kordzadeh-kermani, 2020).

e. Penegakan Diagnosis

Berdasarkan Buku Pedoman Tatalaksana Covid-19 Edisi 4, penegakan diagnosis Covid-19 dilakukan melalui hasil PCR SARS-CoV-2 dengan spesimen hasil pemeriksaan swab. Selain itu, diagnosis Covid-19 juga didasarkan pada hasil pemeriksaan klinis, laboratorium, dan temuan radiologis. Berdasarkan hasil tersebut, Covid-19 dibagi menjadi tiga kategori yaitu ringan, sedang, dan berat. Pasien ringan adalah pasien dengan demam, gejala saluran pernapasan, dan hasil radiologis yang mengarah pada pneumonia. Pasien sedang adalah pasien dengan distress napas (frekuensi pernapasan ≥ 30 kali/menit), saturasi $\leq 93\%$ dalam keadaan istirahat, atau PaO₂ 300 mmHg. Pasien berat adalah pasien dengan kegagalan pernapasan dan perlu ventilator, pasien dengan syok, atau pasien dengan kegagalan multiorgan (Rosita *et al.*, 2020; (PDPI) *et al.*, 2022).

Penegakan diagnosis dimulai dengan pengambilan sampel, analisis laboratorium, interpretasi hasil ((PDPI) *et al.*, 2022). Pengambilan sampel dapat dilakukan pada beberapa jenis spesimen seperti spesimen pernafasan, tinja, post-mortem, dan serum. Spesimen pernafasan bagian atas dapat diambil melalui swab nasofaring dan orofaring. Spesimen pernafasan bagian bawah dapat diambil dari dahak. Tes ini dapat dilakukan ketika hasil pemeriksaan pada spesimen saluran pernafasan bagian atas negatif tetapi gejala klinis mengarah kuat pada Covid-19. Spesimen tinja dapat diambil ketika hasil pemeriksaan dari saluran pernafasan bagian atas dan bagian bawah menunjukkan hasil negatif tetapi pasien mengalami gejala klinis yang mengarah pada Covid-19. Spesimen *post-mortem* dapat diambil dengan swab *post-mortem*, biopsi jarum, atau spesimen jaringan dari hasil otopsi. Spesimen serum dapat diambil dari darah. Spesimen ini dapat digunakan untuk mendeteksi antigen (pada fase akut) atau serokonversi dan titer antibodi (pada fase pemulihan) (WHO, 2020).

Uji laboratorium yang saat ini digunakan sebagai standar baku adalah Uji amplifikasi asam nuklear (NAAT) seperti *Real-Time Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR). Metode ini dapat mengidentifikasi urutan genom RNA

SARS-CoV-2. Gen yang digunakan sebagai target deteksi adalah gen RDRp (RNA-dependent RNA-polymerase), gen protein E, Gen N, dan Gen ORF1ab. Sensitivitasnya diperkirakan sekitar 70% sedangkan spesifisitas berkisar 95% (Asgharzadeh *et al.*, 2020).

Indonesia sendiri telah menerapkan RT-PCR sebagai standar diagnostik. Akan tetapi, tingginya kasus infeksi Covid-19 menyebabkan terjadinya kesenjangan dalam kemampuan uji RT-PCR dengan jumlah kasus yang harus uji. Oleh karena itu, *Rapid Diagnostik Test* (RDT) juga digunakan untuk membantu deteksi dini. RDT dapat dilakukan dengan deteksi antigen (RDT-Ag). Metode ini dapat mendeteksi keberadaan antigen SARS-CoV-2 tetapi tidak ada gen target deteksi seperti pada NAAT. Meskipun kurang sensitif, deteksi antigen ini memiliki kemampuan deteksi kurang dari 30 menit sehingga penting dilakukan untuk pengendalian infeksi (Jacobs *et al.*, 2020; Susilo *et al.*, 2020).

f. Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan penunjang yang sering digunakan pada Covid-19 adalah pemeriksaan laboratorium dan pemeriksaan radiologi. Pemeriksaan laboratorium yang sering digunakan adalah darah lengkap (CBC), pengujian fungsi hati dan ginjal, dan tes koagulasi. Kadar CRP, feritin, laktat dehidrogenase, D-dimer, dan prokalsitonin juga dapat dilakukan sebagai tes tambahan meskipun fungsinya dalam menilai prognostik masih belum jelas (Casella, Rajnik dan Aleem, 2022).

Pemeriksaan radiologis terutama digunakan untuk mengidentifikasi gambaran pneumoni. Jenis pemeriksaan yang dapat digunakan adalah rontgen dada dan *Computed Tomography* (CT). Gambaran awal pada pneumonia Covid-19 dari hasil pemeriksaan rontgen dada menunjukkan gambaran kekeruhan yang tidak merata baik unilateral, bilateral, atau perifer. Lesi pada tahap yang parah dapat berupa konsolidasi multipel bilateral. Berbeda dengan rontgen dada, CT-scan bisa memberikan gambaran yang lebih jelas. Pemeriksaan ini terutama dapat mendeteksi adanya *ground-glass opacity*. "*Reversed halo sign*" juga dapat terlihat, yaitu area *ground glass* yang dibatasi lesi konsolidasi concin perifer di parenkim paru, disertai gambaran nodul paru, efusi pleura, dan limfadenopati (Tsai *et al.*, 2021; Casella, Rajnik dan Aleem, 2022)

g. Prognosis

Prognosis Covid-19 dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti karakteristik pasien, komorbid, keparahan gejala, hasil tes laboratorium dan pencitraan. Karakteristik pasien meliputi usia dan jenis kelamin. Usia muda diketahui memiliki prognosis yang lebih baik dibandingkan usia lanjut (>50 th). Hal ini dikarenakan kebanyakan usia lanjut memiliki berbagai komorbiditas dan penurunan sistem kekebalan akibat penuaan. Jenis kelamin pria berhubungan dengan peningkatan resiko infeksi, prediktor keparahan, dan tingkat kematian yang lebih tinggi. Penyebabnya mungkin multifaktorial, tetapi diketahui bahwa reseptor ACE-2 pada pria lebih tinggi dibandingkan pada wanita (Besteiro *et al.*, 2021; Betti *et al.*, 2021).

Komorbid yang paling banyak ditemukan adalah obesitas, hipertensi, diabetes melitus, dan perokok. Obesitas menyebabkan penurunan sistem kekebalan, penurunan fungsi paru, dan peningkatan resistensi insulin yang dapat memperburuk kondisi ketika pasien terinfeksi. Hipertensi berkaitan dengan perburukan prognosis karena adanya disregulasi ACE2. Selain itu berdasarkan *review* Basterio *et al.*, pada tahun 2021, dari beberapa metaanalisis disebutkan bahwa hipertensi menyebabkan keparahan manifestasi dan perawatan yang lebih lama. DM juga merupakan prognosis yang buruk akibat adanya penurunan sistem imun. Perokok aktif berhubungan dengan tingkat keparahan gejala, kebutuhan perawatan di ICU, dan kebutuhan ventilasi mekanis yang lebih tinggi (Besteiro *et al.*, 2021; Betti *et al.*, 2021; Bellou *et al.*, 2022).

Prognosis buruk pada Covid-19 juga dapat dilihat dari keparahan gejala. *Acute respiratory Distress Syndrome* (ARDS) adalah komplikasi pada sistem pernafasan yang sering menyertai pasien dengan Covid-19. Sebesar 42% pasien Covid-19 dengan pneumonia dan 61-81% pasien di perawatan intensif berkembang menjadi ARDS (Gibson, Qin dan Pua, 2020).

Hasil laboratorium seperti limfositopenia, peningkatan neutrofil, koagulopati, peningkatan troponin jantung, dan peningkatan penanda inflamasi sering dihubungkan dengan perburukan prognosis meskipun belum jelas. Limfositopenia (limfosit $<0,8 \times 10^9/L$) menunjukkan adanya infeksi virus yang lebih banyak sehingga dapat dianggap sebagai

perkembangan penyakit yang lebih lanjut. Peningkatan neutrofil hingga $>3,5 \times 10^9/L$ berhubungan dengan perburukan kondisi. Koagulopati termasuk peningkatan D-dimer, waktu protombin memanjang, dan trombositopenia merupakan perburukan prognosis dan dapat berkembang menjadi kegagalan organ multipel. Peningkatan troponin jantung menunjukkan adanya cedera miokard. Penanda inflamasi yang mengalami peningkatan adalah CRP. Kadar protein ini meningkat sebagai respon peradangan dan berhubungan dengan keparahan infeksi. Peningkatan CRP dan limfopenia sering terjadi pada pasien dengan perawatan ventilasi mekanis (Gibson, Qin dan Pua, 2020; Pourbagheri-sigaroodi, 2020; Besteiro *et al.*, 2021).

Hasil pencitraan menggunakan pemeriksaan radiologi dan CT dada dapat memprediksi tingkat keparahan penderita Covid-19. Gambaran CT pada tingkat infeksi yang lebih parah antara lain adanya gambaran *ground glass opacity*, area konsolidasi (noduler atau seperti masa), pola retikular, pola *crazy paving*, dan penebalan dinding bronkus. Hasil pemeriksaan radiologi dianggap memiliki prognosis buruk bila ditemukan gambaran pneumonia yang menunjukkan kerusakan alveolar difus (Zhong, Gong dan Biging, 2012).

2.1.3 Penyakit Paru Lain

a. Pneumonia

Pneumonia adalah penyakit infeksi pernapasan akut yang menyebabkan peradangan parenkim paru dan distal bronkiolus terminalis, terbentuknya konsolidasi jaringan paru, dan gangguan pertukaran gas. Penyakit ini banyak terjadi pada anak-anak dan masih menjadi penyebab infeksi tunggal terbesar kematian anak-anak di dunia. Tahun 2019 tercatat 740.180 anak dibawah usia 5 tahun meninggal akibat penyakit ini. Kasus dewasa dapat terjadi terutama pada orang-orang yang memiliki penyakit dasar yang menyebabkan gangguan imunitas. Selain itu, pneumonia juga semakin sering dijumpai pada orang lanjut usia (lansia) (Osman *et al.*, 2021; WHO, 2022)

Berdasarkan penyebabnya, pneumonia diklasifikasikan menjadi pneumonia komunitas (PK) dan pneumonia nosokomial (PN). Pneumonia komunitas (PK) merupakan pneumonia yang disebabkan infeksi diluar rumah sakit sedangkan PN adalah pneumonia yang didapatkan setelah perawatan

>48 jam di rumah sakit. Penyebab PK paling banyak adalah infeksi patogen *Haemophilus influenza* pada pasien perokok, patogen atipikal pada lansia, bakteri gram negatif pada pasien di rumah jompo, komorbid PPOK dan kardiopulmonal, paska terapi antibiotik spektrum luas, terapi steroid >10 mg/hari, malnutrisi, dan immunosupresi. Penyebab PN antara lain patogen seperti *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, dan *Achinobacter spp.* pada orang-orang dengan faktor resiko inang seperti seks pria, penyakit paru kronik, atau kegagalan multiorgan dan adanya tindakan seperti pemberian intubasi atau slang nasogastric ((PAPDI), 2014).

Penegakan diagnosis dimulai dari anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Hasil anamnesis dapat dijumpai pasien mengeluhkan gejala klinis seperti demam menggigil dengan suhu >40°C, myalgia, batuk berdahak mukoid, purulent, bahkan berdarah, sesak napas, dan nyeri dada. Selain itu, anamnesis juga diperlukan untuk mengevaluasi faktor resiko pada pasien seperti penderita PPOK, penyakit kronik, kejang/tidak sadar, penurunan imun, tempat tinggal, dan penggunaan obat-obatan.((PAPDI), 2014; IDI, 2017; (PDPI), 2021)

Pemeriksaan fisik biasanya menunjukkan kelainan terutama pada hasil pemeriksaan thorax seperti inspeksi ditemui ketertinggalan gerak, palpasi fremitus meningkat, perkusi redup atau pekak pada konsolidasi paru, dan auskultasi bronkovesikuler atau bronkial disertai ronkhi basah halus atau ronki basah kasar. Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan antara lain rontgen thorax, pemeriksaan laboratorium, pemeriksaan bakteriologis, dan pemeriksaan khusus. Pemeriksaan rontgen thorax dapat menunjukkan gambaran air bronkhogram. Pemeriksaan laboratorium dapat menunjukkan terjadinya leukositosis yang menandakan infeksi bakteri atau leukosit normal atau rendah yang menandakan infeksi virus atau mikoplasma. Pemeriksaan bakteriologis dapat dilakukan dengan pemeriksaan apusan gram, Burri Gin, Quellung test dan Z.Nielsen untuk mengetahui penyebab infeksi ((PAPDI), 2014; IDI, 2017; (PDPI), 2021).

b. Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK)

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) merupakan penyakit akibat kelainan saluran napas dan/atau alveolus yang menyebabkan penyumbatan aliran udara sehingga muncul gejala pernapasan yang

persisten. Menurut data WHO, PPOK menyebabkan 3,23 juta kematian pada tahun 2019 dan saat ini menjadi penyebab kematian ketiga di dunia. Salah satu tinjauan sistematis Adeloye et al. prevalensi global PPOK menurut kriteria diagnosis Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) tahun 2019 pada orang berusia 30-79 tahun mencapai 10,3% (Adeloye et al., 2022).

Penyakit ini terjadi akibat paparan partikel atau gas berbahaya yang menyebabkan produksi stress oksidatif, peningkatan sitokin inflamasi, dan ketidakseimbangan produksi protease dan antiprotease. Selanjutnya terjadi proses hiperinflasi yang menyebabkan penyempitan pada saluran nafas kecil sehingga aliran udara terhambat dan timbul gejala sesak nafas (A.Wisman, Mardiyah dan Tenda, 2015; Agustí, Beasley dan Celli, 2019).

Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) didiagnosis dengan mempertimbangkan indikator seperti gejala dispnea, batuk kronis, produksi sputum, dan riwayat paparan faktor resiko. Karakteristik gejala dispnea pada PPOK adalah progresif waktu ke waktu, semakin parah saat aktivitas, dan persisten. Batuk kronis dapat intermiten dan disertai mengi berulang. Produksi sputum kronis dapat dijadikan indikasi PPOK apapun jenis sputumnya. Paparan faktor resiko seperti faktor genetik, kelainan bawaan, asap tembakau, asap rumah tangga dan bahan bakar, debu, uap, gas, dan bahan kimia lain di tempat kerja juga dapat meningkatkan probabilitas seseorang didiagnosis PPOK (Agustí, Beasley dan Celli, 2019; Yudhawati dan Prasetyo, 2019).

Spirometri digunakan sebagai pemeriksaan penunjang definitif dalam mendiagnosis PPOK. Spirometri dapat digunakan untuk mengukur presentasi dan beratnya obstruksi aliran udara. Alat ini akan mengukur *Force Vital Capacity* (FVC), *Forced Expiratory Volume in one second* (FEV1), dan rasio FVC/FEV1. *Force Vital Capacity* (FVC) adalah kapasitas udara pada saat inspirasi maksimal yang dikeluarkan secara paksa. *Forced Expiratory Volume in one second* (FEV1) adalah kapasitas udara yang dikeluarkan pada detik pertama. Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) dapat didiagnosis ketika rasio FEV1/FVC kurang dari 0,7 atau FEV1 setelah diberi bronkodilator <80%. Berdasarkan pengukuran FEV1 juga dapat dinilai derajat keparahan PPOK dengan klasifikasi sebagai berikut:

- a) GOLD 1; Ringan; $FEV1 \geq 80\%$ prediksi
- b) GOLD 2; Sedang; $50\% \leq FEV1 < 80\%$ prediksi
- c) GOLD 3; Berat; $30\% \leq FEV1 < 50\%$ prediksi
- d) GOLD 4; Sangat Berat; $FEV1 < 30\%$ prediksi (Agustí, Beasley & Celli, 2019; Yudhawati & Prasetyo, 2019).

c. Asma

Asma merupakan penyakit pada saluran pernafasan akibat adanya inflamasi kronis dan konstriksi otot pernapasan yang menyebabkan terjadinya obstruksi jalan napas. Obstruksi yang terjadi dapat reversible tetapi ada juga yang mengalami perburukan bertahap hingga menetap sehingga menyebabkan kesulitan bernapas yang parah. Selain itu, obstruksi ini juga dapat menyebabkan gejala seperti mengi, rasa berat di dada, dan batuk ((PAPDI), 2014).

Prevelensi asma di Indonesia berkisar antara 5-7%. Prevelensi ini dipengaruhi oleh banyak faktor seperti jenis kelamin, umur, status atopi, riwayat asma pada keluarga, dan faktor lingkungan. Jenis kelamin berpengaruh terutama pada anak-anak dengan perbandingan laki-laki dengan perempuan sebanyak 1,5:1. Akan tetapi, menjelang dewasa perbandingan laki-laki dan perempuan hampir sama. Usia anak-anak diketahui memiliki prevelensi lebih tinggi dibandingkan usia dewasa. Orang dengan status atopi memiliki prevelensi asma yang lebih tinggi dibandingkan orang-orang tanpa status atopi. Riwayat asma pada keluarga juga dapat mempengaruhi prevelensi penyakit ini. Resiko kekambuhan asma pada anak dengan salah satu orangtua penderita asma adalah 25% sedangkan resiko kekambuhan jika kedua orangtua penderita asma sekitar 50%. Faktor lingkungan seperti paparan asap rokok, debu, serbuk sari, polutan, dan bau yang menyengat juga dapat memicu terjadinya asma. (Thomsen, 2015; IDI, 2017).

Kriteria diagnosis asma ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Hasil anamnesis dapat dijumpai gejala khas yaitu terdapat lebih dari satu gejala dari mengi, sesak, dan dada terasa berat. Gejala ini sering memburuk di malam hari atau pagi dini hari. Pemeriksaan fisik dapat dijumpai tanda-tanda obstruksi seperti ekspirasi memanjang, mengi, dan hiperinflasi dengan tanda sela iga

melebar, dada cembung, hipersonor, dan suara napas yang melemah. Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan antara lain foto thorax, Arus Puncak Ekspirasi (APE), dan spirometri. Hasil foto thorax dapat normal atau dijumpai hiperinflasi. APE dapat mengalami penurunan tetapi mengalami peningkatan $\geq 20\%$ setelah pemberian bronkodilator. APE juga digunakan untuk menentukan derajat keparahan asma. APE $\geq 80\%$ termasuk kategori intermiten atau perissten ringan. APE 60-80% termasuk dalam kategori persisten sedang. APE $\leq 60\%$ termasuk dalam kategori peristen berat. Spirometri digunakan untuk mengukur VEP dan dapat digunakan untuk menentukan derajat keparahan. VEP $\geq 80\%$ termasuk kategori intermiten atau peristen ringan. VEP 60-80% termasuk dalam kategori persisten sedang. VEP $\leq 60\%$ termasuk dalam kategori peristen berat (IDI, 2017; (PDPI), 2021).

2.1.4. C-Reactive Protein pada Pasien Covid-19

Studi baru-baru ini menunjukkan bahwa peningkatan kadar CRP ditemukan pada penderita Covid-19. Hal ini mungkin terjadi mengingat Covid-19 merupakan salah satu penyakit yang memicu terjadinya inflamasi dalam tubuh. Berdasarkan studi oleh Chen *et al.*, 2019 peningkatan kadar CRP berhubungan dengan tingkat keparahan. Studi ini menunjukkan bahwa median kadar CRP pada pasien sembuh adalah 26,2 mg/L, pasien rawat inap adalah 51,4 mg/L, dan pasien yang meninggal adalah 113mg/L .

Penelitian retrospektif menunjukkan bahwa pasien dengan CRP $> 64,75$ mg/L memiliki peluang kondisi yang lebih parah pada pasien terinfeksi Covid-19. Beberapa penelitian lain juga menunjukkan bahwa kadar CRP tinggi ditemukan pada pasien Covid-19 dengan komplikasi seperti syok, cedera ginjal akut, dan cedera jantung akut (Sadeghi-Haddad-Zavareh *et al.*, 2021). Berdasarkan studi Wang (2020), kadar CRP dapat menunjukkan tingkat keparahan penyakit dan dapat berkorelasi positif dengan lesi paru-paru (Wang, 2020) .

Indonesia juga telah melakukan beberapa penelitian yang melaporkan perubahan kadar CRP pada pasien terinfeksi Covid-19 kemungkinan berkaitan dengan tingkat keparahan dan perkembangan penyakit. Penelitian Mardewi dan Yustiani mengenai gambaran hasil laboratorium pasien Covid-19 di RSUD Bali menunjukkan bahwa 63,2% pasien mengalami peningkatan CRP. Penelitian oleh Berhandus *et al.*, berjudul 'Hubungan Kadar Vitamin D dan Kadar C-Reactive

Protein dengan Klinis Pasien Coronavirus Disease 2019' juga menunjukkan bahwa 65% subjek mengalami peningkatan CRP yang berkorelasi dengan kondisi klinis pasien. Selain itu, studi literatur oleh Mus, *et al.*, berjudul 'Studi Literatur: Tinjauan Pemeriksaan Laboratorium pada pasien juga menunjukkan adanya peningkatan CRP lebih signifikan terjadi pada pasien dengan tingkat keparahan yang berat (Berhandus, Ongkowijaya dan Pandelaki, 2021; Gusti, Mardewi dan Yustiani, 2021; Mus *et al.*, 2021).

2.1.5. C-Reactive Protein pada Pasien Non Covid-19

Kadar CRP pada orang dewasa sehat <3 mg/L. Peningkatan kadar CRP 3-10 mg/L dianggap sebagai peningkatan normal atau minor yang biasanya ditemukan pada orang yang mengalami obesitas, diabetes, depresi, hamil, flu biasa, radang gigi dan gusi, dan merokok. Peningkatan sedang jika kadar berkisar 10-100 mg/dL. Kondisi ini dapat dijumpai jika seseorang mengalami peradangan sistemik seperti autoimun, keganasan, infark miokard, pankreatitis dan bronkitis. Kadar CRP > 100 mg/L dianggap sebagai peningkatan berat yang bisa disebabkan karena infeksi bakteri akut, infeksi virus, vaskulitis sistemik, atau trauma berat (Nehring dan Goyal, 2022).

Berdasarkan penelitian oleh Landry *et al.*, peningkatan kadar CRP dapat terjadi pada kondisi infeksi dan non infeksi. Peningkatan di atas 350mg/L terjadi pada 462 kasus infeksi, antara lain infeksi pada paru (90 kasus), tractus urinarius (86 kasus), kulit dan jaringan lunak (73 kasus), sendi (41 kasus), abses (34 kasus), lain-lain (29 kasus), pembuluh darah (28 kasus), virus (16 kasus), dan demam neutropenia (4 kasus). Sedangkan pada kasus non infeksi peningkatan di atas 350 mg/L terjadi pada 378 kasus, 43 kasus pada keganasan, 45 kasus pada inflamasi seperti pericarditis, inflamasi usus, pankreatitis, 63 kasus pada rematik, 14 kasus pada reaksi obat, 17 kasus pada lain-lain, 47 pada kasus multiple, dan 149 tidak diketahui penyebabnya (Landry *et al.*, 2017).

Penelitian lain juga menunjukkan bahwa peningkatan CRP terjadi pada infeksi sistem pernafasan seperti pneumonia, ppok, dan asma. Penelitian Jeon *et al.* di Korea menunjukkan bahwa infeksi virus pernafasan (adenovirus, corona virus, metapneumovirus, rhinovirus, virus influenza, virus parainfluenza, dan virus pernapasan sinsitial) menunjukkan tingkat CRP abnormal pada 62,8% (3.633 dari 5.788) kasusnya (Jeon, Rheem dan Kim, 2017). Peningkatan CRP pada pneumonia terkait dengan proses inflamasi oleh patogen seperti virus dan

bakteri di saluran napas. CRP dapat meningkat ketika terjadi pelepasan mediator monositik seperti IL-1 dan IL-6. Suatu penelitian juga menunjukkan bahwa CRP berperan penting dalam melindungi menciit dari infeksi infeksi streptococcus pneumoniae dengan mengikat polisakarida C pneumokokus pada dinding bakteri dan mengaktifkan jalur komplemen (Sproston dan Ashworth, 2018).

Penelitian mengenai tingkat CRP pada pasien PPOK hingga saat ini menunjukkan adanya peningkatan. Peningkatan ini mungkin terjadi meningkat proses inflamasi dan stress oksidatif menjadi penyebab paling penting dalam perjalanan penyakit ini. Stress oksidatif akibat paparan dapat meningkatkan inflamasi lokal oleh makrofag, neutrophil, dan limfosit T. Neutrofil selanjutnya melepas protease untuk merusak komponen jaringan ikat. Neutrofil juga melepaskan mediator inflamasi untuk menimbulkan respon lebih lanjut dan melepas *Reactive Oxygen Species* (ROS). ROS menyebabkan kerusakan DNA dan apoptosis pada sel pernafasan yang akan meningkatkan proses inflamasi. Sel yang mengalami kerusakan, bersama dengan makrofag akan menginduksi produksi CRP di hepar dengan melepaskan sitokin proinflamasi dan TNF- α . Oleh karena itu, CRP dapat meningkat pada kondisi PPOK dan semakin meningkat pada pasien PPOK eksaserbasi akut (Chung dan Adcock, 2008; A.Wisman, Mardhiyah dan Tenda, 2015)

Selain pneumonia dan ppok, peningkatan CRP juga dapat terjadi pada penyakit pernafasan lain seperti asma. Hal ini mungkin terjadi mengingat asma ditandai dengan peradangan saluran napas yang dapat meningkatkan sitokin seperti IL-1, IL-6, dan nfk- β yang mengatur hs-CRP. Peradangan pada asma juga terjadi secara sistemik sehingga adanya hubungan positif peningkatan CRP pada asma masuk akal terjadi. Penelitian lain dari Kilic *et al.*, menunjukkan kadar hs-CRP pada asma signifikan lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol dengan median kelompok asma 1,97 sedangkan kelompok kontrol 0,45 (Kilic *et al.*, 2012; Monadi *et al.*, 2016).

C-Reactive Protein (CRP) juga dijadikan penanda inflamasi salah satunya pada penyakit kardiovaskuler seperti penyakit aterosklerotik, *decompensated cordis*, *ischemic heart disease*, fibrilasi atrium, miokarditis, penyakit katup aorta, dan transplantasi jantung. Selain itu, kadar CRP juga dapat dijadikan faktor prognostik pada infeksi akut dan kronis seperti malaria, infeksi saluran kemih, demam tifoid, demam berdarah, hepatitis C, anemia, dyspepsia, marasmus,

penyakit ginjal kronis, stroke, dan trauma seperti luka bakar (Anand *et al.*, 2005; Shinoda *et al.*, 2013; Yanni, 2013; Adejumo, Okaka and Ojogwu, 2016; Ahmadi-Ahangar, 2016; Idhayu *et al.*, 2016; Herndon, 2018; Sproston dan Ashworth, 2018; Hasan *et al.*, 2021; Narayan Swamy, Jakanur and Sangeetha, 2022).

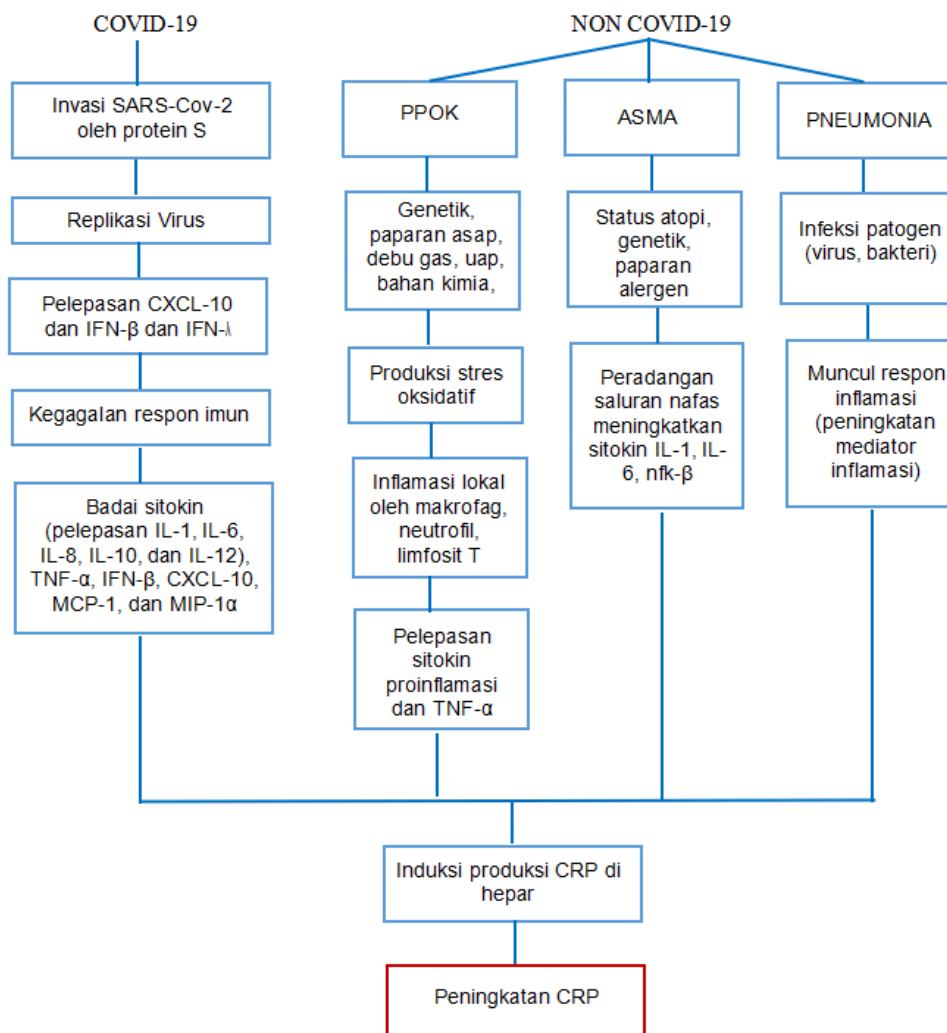
Perubahan kadar CRP juga dapat dipengaruhi faktor lain seperti usia, jenis kelamin, dan intake nutrisi ke dalam tubuh. Faktor usia berpengaruh terhadap peningkatan kadar penanda inflamasi. Peningkatan penanda inflamasi diketahui berkaitan dengan peningkatan volume jaringan adiposa, penurunan hormon seks, dan peningkatan kerusakan oksidatif yang lebih umum terjadi pada orang lanjut usia. Salah satu penelitian yang melihat ada tidaknya perubahan CRP berdasarkan usia menunjukkan bahwa rata-rata CRP lebih tinggi pada kelompok usia 60 hingga 70 tahun dan berbeda signifikan dengan kelompok usia 20 hingga 30 tahun ($p=0,003$), kelompok usia 30 hingga 40 tahun ($p=0,009$), dan 40 hingga 50 tahun ($0,030$) (Wyczalkowska-Tomasik *et al.*, 2016). Selain itu, terdapat penelitian kohort yang melakukan pengukuran CRP saat subjek berusia 3-18 tahun dan saat subjek usia dewasa yang menunjukkan adanya beda signifikan meskipun kadarnya masih dalam batas normal (Juonala *et al.*, 2006).

Jenis kelamin juga dapat mempengaruhi peningkatan kadar CRP. Penelitian oleh Lee *et al.*, di Korea tentang perbedaan kadar CRP berdasarkan jenis kelaminnya menunjukkan bahwa terdapat beda signifikan antara kadar CRP laki-laki dengan perempuan. Akan tetapi peningkatan CRP pada penelitian tersebut tidak >10 mg/L, yaitu rata rata kadar CRP laki-laki = 1,17 mg/L dan perempuan = 0,84 mg/L (Lee *et al.*, 2009). Beberapa penelitian mengenai hubungan jenis kelamin dengan peningkatan CRP melaporkan hasil berbeda, yaitu perempuan lebih signifikan dibandingkan laki-laki. Peningkatan CRP pada perempuan banyak dijelaskan berkaitan dengan masa lemak perempuan yang lebih tinggi dibandingkan laki-laki. Massa lemak yang tinggi berkorelasi dengan peningkatan sel adiposit untuk mengeluarkan IL-6. Interleukin-6 dapat merangsang produksi CRP. Selain itu, rendahnya resiko pada laki-laki dihubungkan dengan adanya hormon testosterone. Testosteron memiliki efek anti-inflamasi dan memiliki hubungan terbalik dengan kadar CRP tubuh (Khera *et al.*, 2005, 2009; Lakoski *et al.*, 2006; Mohamad *et al.*, 2019).

Intake nutrisi seperti intake vitamin D diketahui juga berpengaruh terhadap kadar CRP. Vitamin ini memiliki peran dalam regulasi sistem imun, semakin

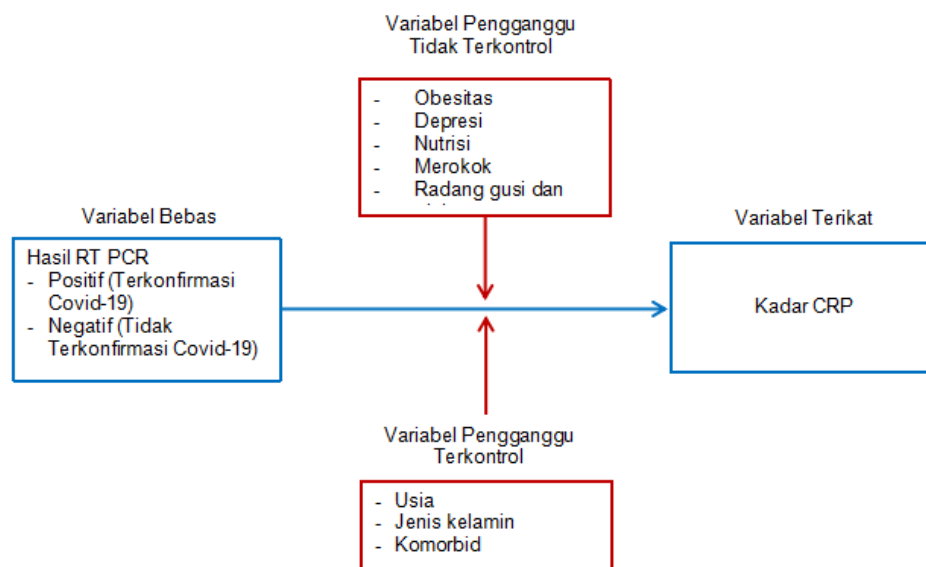
rendah kadar semakin rentan seseorang terhadap infeksi sehingga kadar CRP juga dapat meningkat. Baru-baru ini ditemukan hubungan yang menunjukkan tingginya kadar CRP berhubungan dengan rendahnya kadar vitamin D pada pasien Covid-19. Selain itu, rendahnya konsumsi antioksidan seperti buah-buahan, sayuran, dan biji-bijian juga berpengaruh terhadap peningkatan kadar CRP (Morris et al., 2015; Berhandus, Ongkowitz dan Pandelaki, 2021).

2.2. Kerangka Teori



Gambar 3. Kerangka Teori

2.3. Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka Konsep

2.4. Hipotesis

H0 : Tidak terdapat perbedaan kadar CRP antara pasien terkonfirmasi Covid-19 dengan pasien yang tidak terkonfirmasi Covid-19.

H1 : Terdapat perbedaan antara kadar CRP antara pasien terkonfirmasi Covid-19 dengan pasien yang tidak terkonfirmasi Covid-19.

BAB.III METODE PENELITIAN

3.1. Jenis dan Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik studi *cross-sectional* dengan data sekunder. Data sekunder yang digunakan adalah data rekam medis pasien yang menjalani RT-PCR untuk Covid-19 dan pemeriksaan laboratorium CRP. Data yang diamati berupa kadar CRP pada pasien dengan RT-PCR negatif dan positif.

3.1. Tempat dan Waktu Penelitian

3.1.1. Tempat penelitian

Pengambilan data dilakukan di RSUD Wonogiri, Jawa Tengah

3.1.2. Waktu penelitian

Penelitian ini dilakukan bulan Agustus 2022 sampai Oktober 2022 pada pasien yang dirawat bulan Agustus 2021 sampai bulan September 2022

3.2. Subjek Penelitian

3.2.1. Batasan populasi

Populasi target penelitian ini merupakan pasien rawat inap di RSUD Wonogiri. Populasi terjangkau adalah pasien dengan diagnosis Covid-19, pneumonia, PPOK, dan asma yang menjalani RT-PCR dan pemeriksaan laboratorium CRP di RSUD Wonogiri.

3.2.2. Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien dengan RT PCR positif dan RT PCR negatif yang menjalani pemeriksaan laboratorium CRP. Pasien dengan RT PCR negatif adalah pasien non Covid-19 dengan diagnosis PPOK, pneumonia, dan asma

3.2.3. Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi adalah pasien yang memenuhi kriteria inklusi dengan autoimun, keganasan, infark miokard, pankreatitis, vasculitis sistemik, dan trauma berat misalnya paska operasi atau kecelakaan. Pasien dengan kondisi tersebut tidak diikuti dalam penelitian.

3.3.4 Besar sampel

Menurut (Dahlan, 2013), rumus besar sampel untuk penelitian kategorik-numerik dua populasi tidak berpasangan adalah

$$n_1 = n_2 = 2 \left[\frac{(z_\alpha + z_\beta) s}{(x_1 - x_2)} \right]^2$$

Gambar 5. Rumus Besar Sampel (Dahlan, 2013)

Keterangan :

1. n adalah jumlah sampel
2. Z_α adalah kesalahan tipe I yang ditetapkan (5%) Z_β adalah kesalahan tipe II yang ditetapkan (20%)
3. S adalah simpangan baku kedua kelompok (dari referensi)
4. $X_1 - X_2$ adalah selisih rerata kedua kelompok yang penting secara klinis

Simpangan baku dihitung menggunakan rumus simpangan baku gabungan. Simpangan baku gabungan dihitung dari simpangan baku penelitian sebelumnya. Berikut rumus simpangan baku gabungan yang digunakan :

$$s = \sqrt{\frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{(n_1 + n_2 - 2)}}$$

Gambar 6. Rumus Simpangan Baku Gabungan (Dahlan, 2013)

Keterangan :

1. S adalah simpangan baku gabungan
2. S_1 adalah simpangan baku kelompok 1 (kelompok PCR positif)
3. S_2 adalah simpangan baku kelompok kedua (kelompok PCR negatif)
4. n_1 adalah jumlah populasi kelompok 1 (kelompok PCR positif)
5. n_2 adalah jumlah populasi kelompok 2 (kelompok PCR negatif)

Simpangan baku pada penelitian ini mengacu pada hasil penelitian Seyit *et al.*, (2020). Nilai simpangan baku kelompok 1 (kelompok PCR positif) adalah 56,02 mg/dL, sedangkan simpangan baku kelompok 2 (kelompok PCR negatif) adalah 19,38 mg/dL. Jumlah populasi kelompok PCR positif adalah 110, sedangkan jumlah populasi kelompok PCR negatif adalah 123 (Seyit *et al.*, 2020). Berdasarkan perhitungan rumus (Gambar 6), nilai simpangan baku (S) pada penelitian ini adalah 42,88.

Selisih rerata dua kelompok ($X_1 - X_2$) juga diambil dari penelitian Seyit *et al.*,

(2020). Berdasarkan penelitian tersebut nilai X1 (rerata kadar CRP pada pasien terkonfirmasi Covid-19) adalah 33 mg/dL, sedangkan nilai X2 (rerata kadar CRP pada pasien negatif Covid-19) adalah 7,09 mg/dL (Seyit *et al.*, 2020). Oleh karena itu, nilai X1-X2 adalah 25,91 mg/dL.

Berdasarkan rumus besar sampel (Gambar 5), hasil perhitungan besar sampel sebagai berikut:

$$n = 2 \left(\frac{(1,96 + 0,842)42,88}{25,91} \right)^2$$

$$n = 43$$

Jadi, besar sampel penelitian ini adalah 43 subjek tiap kelompok. Penelitian ini mengambil 50 subjek tiap kelompok untuk menghindari kesalahan dalam penelitian.

3.3.4. Teknik atau cara pengambilan sampel

Teknik consecutive sampling digunakan untuk mengambil sampel dalam penelitian ini. Seluruh populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diambil dalam jangka waktu tertentu hingga memenuhi besar sampel yang ditetapkan.

3.3. Variabel Penelitian

3.3.1. Variabel Bebas

Hasil pemeriksaan RT-PCR meliputi pasien terkonfirmasi Covid-19 dan pasien tidak terkonfirmasi Covid-19 yaitu pasien PPOK

3.3.2. Variabel Terikat

Kadar CRP

3.4. Definisi Operasional

Tabel 2. Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Hasil Ukur	Skala Ukuran
Pasien terkonfirmasi Covid-19 (kelompok 1)	Pasien rawat inap di RSUD Wonogiri dengan hasil pemeriksaan RT-PCR positif untuk Covid-19	Ya/tidak	Nominal

Tabel 2. Lanjutan

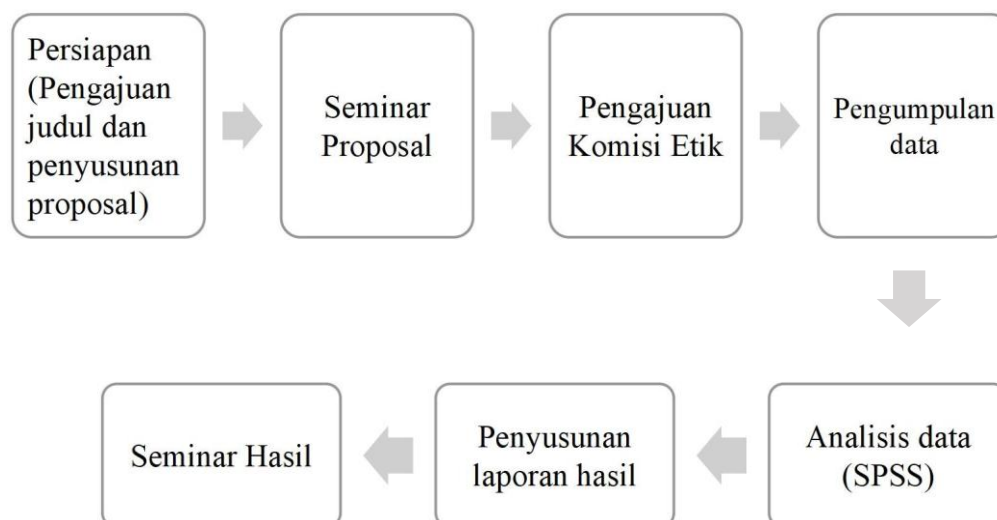
Variabel	Definisi	Hasil Ukur	Skala Ukuran
Pasien tidak terkonfirmasi Covid-19 (kelompok 2)	Pasien rawat inap di RSUD Wonogiri dengan diagnosis pneumonia, ppok, dan asma serta hasil pemeriksaan RT-PCR negatif untuk Covid-19 di RSUD Wonogiri	Ya/tidak	Nominal
Kadar CRP	Parameter penanda inflamasi untuk menilai tingkat inflamasi dalam tubuh seseorang yang dilihat menggunakan pemeriksaan darah lengkap. Kadar ini diukur dengan prinsip <i>tubidimetric assay</i> . Kadar normal bernilai <3 mg/L.	mg/L	Numerik Kontinyu
Usia	Durasi keberadaan individu diukur dalam satuan waktu	tahun	Nominal
Jenis Kelamin	Konsep diri seseorang sebagai laki-laki dan masukin, perempuan dan feminim, atau ambivalen	Laki-laki/ perempuan	Nominal
Komorbid	Penyakit atau proses patologis yang terjadi bersamaan dengan penyakit lain	Ya/tidak	Nominal

CRP: *C-Reactive Protein*; Covid-19: *Corona Virus Disease-2019*; RT-PCR : *RealTime-Polimerase Chain Reaction*

3.5. Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian adalah formulir terstruktur untuk pengambilan file data rekam medis.

3.6. Alur Penelitian



Gambar 7. Alur Penelitian

3.7. Rencana Analisis Data

Data ini dianalisis menggunakan perangkat lunak SPSS. Analisis data meliputi analisis deskriptif dan analisis inferensial. Analisis deskriptif merupakan analisis univariat yang bertujuan untuk memberikan gambaran deskripsi subjek populasi penelitian berdasarkan variabel yang diperoleh. Analisis ini akan digunakan untuk mencari ukuran tengah dan ukuran variasi kadar CRP pada masing-masing kelompok subjek. Melalui pengukuran ini peneliti dapat memperoleh gambaran distribusi data. Data dengan distribusi normal ditampilkan dalam bentuk mean dan standar deviasi, sedangkan data dengan distribusi tidak normal ditampilkan dalam bentuk median dan jarak interkuartil.

Analisis inferensial bertujuan untuk mengetahui adanya hubungan antar hasil dan kelompok populasi yang diteliti. Analisis bivariat akan digunakan untuk mengetahui apakah hipotesis penelitian ini diterima atau tidak. Uji statistik yang digunakan pada data terdistribusi normal adalah uji T tidak berpasangan, sedangkan pada data tidak terdistribusi normal menggunakan uji *Mann-Whitney*. Apabila nilai $p < 0,05$ maka H_0 ditolak sedangkan H_1 diterima. Hal ini menunjukkan adanya perbedaan rerata yang bermakna antara dua populasi kelompok.

Analisis multivariat dalam penelitian ini digunakan untuk melihat faktor-faktor

(usia, komorbid, jenis kelamin, status PCR) yang dapat mempengaruhi kenaikan kadar CRP >10 mg/L. Data akan dianalisis dengan regresi logistik berganda karena data berupa kategorikal. Melalui analisis tersebut, dapat diketahui faktor lain selain status PCR yang dapat menyebabkan peningkatan CRP dan menjadi faktor pengganggu dalam penelitian.

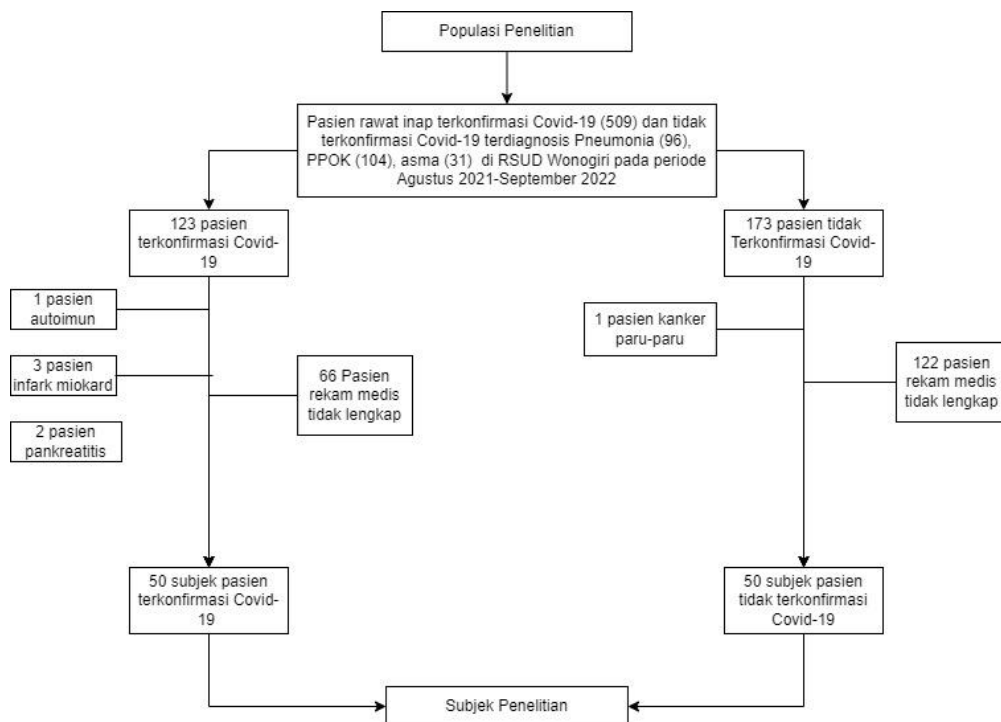
3.8. Etika Penelitian

Ethical Clearance telah diajukan kepada Komite Etika Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran UII. Penelitian ini dilaksanakan setelah *ethical clearance* diperoleh. *Ethical Clearance* diperoleh (No.19/Ka.Kom.Et/70/KE/VII/2022) pada bulan Juli.

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini telah dilaksanakan pada bulan Agustus sampai Oktober 2022 di RSUD Wonogiri. Penelitian ini merupakan penelitian dengan desain analitik observasional studi *cross-sectional* menggunakan data sekunder. Data sekunder yang digunakan adalah rekam medis pasien terkonfirmasi Covid-19 dan pasien tidak terkonfirmasi Covid-19 yang melakukan pemeriksaan RT-PCR dan pemeriksaan laboratorium CRP pada Agustus 2021 sampai September 2022. Pasien tidak terkonfirmasi Covid-19 yang digunakan dalam penelitian ini adalah pasien RT-PCR negatif dengan gangguan pernapasan selain Covid-19 yaitu pneumonia, PPOK, dan asma. Variable terikat yang diamati dalam penelitian ini adalah kadar CRP pada pasien RT-PCR positif dan RT-PCR negatif.



Gambar 8. Alur Pengambilan Subjek Penelitian

Jumlah data pasien dengan diagnosis Covid-19 terdiri atas 123 pasien, sedangkan pasien tidak terkonfirmasi Covid-19 dengan diagnosis pneumonia, PPOK, dan asma terdiri atas 173 pasien. Terdapat 72 pasien yang dieksklusikan dari 123 rekam medis pasien terkonfirmasi Covid-19 karena alasan ketidaklengkapan rekam medis (66 rekam medis), autoimun (1 rekam medis),

infark miokard (3 rekam medis), dan pankreatitis (2 rekam medis). Eksklusi pada kelompok pasien terkonfirmasi Covid-19 terdiri dari 1 pasien kanker paru-paru dan 122 pasien dengan rekam medis tidak lengkap. Total jumlah sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dalam penelitian ini adalah 100 pasien, 50 pasien terkonfirmasi Covid-19 dan 50 pasien tidak terkonfirmasi Covid-19. Pasien tidak terkonfirmasi Covid-19 terdiri dari 36 pasien pneumonia, 4 pasien PPOK, 7 pasien pneumonia dan PPOK, 1 pasien asma dan pneumonia, dan 1 pasien asma.

4.1.1 Analisis Univariat

Berikut adalah karakteristik subjek penelitian berdasarkan hasil analisis univariat:

Tabel 3. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	Pasien Terkonfirmasi Covid-19		Pasien Tidak Terkonfirmasi Covid-19	
	Frekuensi	Presentase (%)	Frekuensi	Presentase (%)
Jenis kelamin				
Laki-Laki	28	56%	31	62%
Perempuan	22	44%	19	38%
Total	50	100%	50	100%
Umur (tahun)				
<11	0	0%	21	42%
12-25	5	10%	1	2%
26-45	7	14%	4	8%
46-59	12	24%	10	20%
>60	26	52%	14	28%
Total	50	100%	50	100%
Komorbid				
DM	6	12%	0	0%
Hipertensi	5	10%	1	4%
Penyakit lain [§]	9	18%	13	26%
DM dan hipertensi	1	2%	0	0%
DM dan penyakit lain [§]	2	4%	0	0%
Hipertensi dan penyakit lain [§]	0	0%		
Tidak ada	27	54%	35	70%
Total	50	100%	50	100%

[§] Penyakit ginjal kronis, stroke, *decompensated cordis*, infeksi saluran kemih, anemia ischemic heart disease, dispepsia, anemia defisiensi besi, marasmus, gagal jantung, dan tifoid.

Tabel 3. menunjukkan analisis univariat subjek penelitian berupa jenis kelamin,

usia, dan komorbid. Jenis kelamin pada 50 subjek pasien terkonfirmasi Covid-19 didominasi oleh laki laki yang berjumlah 28 orang (56%) sedangkan perempuan berjumlah 21 orang (44%). Jenis kelamin pada pasien tidak terkonfirmasi Covid-19 juga lebih banyak laki laki yaitu 31 orang (62%) sedangkan perempuan berjumlah 19 orang (38%).

Berdasarkan kondisi fisiknya, kategori usia dibagi menjadi anak (<11 tahun), remaja (12-25 tahun), dewasa (26-45 tahun), pralanjut usia (46-59), dan lanjut usia (>60 tahun) (Kemenkes RI, 2016; Hakim, 2020). Berdasarkan kategori usia tersebut (Tabel 3.), subjek pasien terkonfirmasi Covid-19 didominasi kelompok usia >60 tahun (52 %), kemudian diikuti kelompok usia 46-59 tahun (24%), 26-45 tahun (14%), dan 12-25 tahun (10%). Kelompok usia paling banyak pada subjek pasien tidak terkonfirmasi Covid-19 adalah usia <11 tahun (42%), diikuti kelompok usia >60 tahun (28%), 46-59 tahun (20%), 26-45 tahun (8%), dan 12-25 tahun (2%).

Tabel 3. juga menganalisis komorbid pada masing-masing kelompok. Komorbid dalam analisis ini dikelompokkan menjadi kelompok kasus diabetes, hipertensi, penyakit lain, hipertensi dan diabetes, diabetes dan penyakit lain, hipertensi dan penyakit lain, dan tanpa komorbid. Subjek pasien terkonfirmasi Covid-19 memiliki komorbid terbanyak berupa penyakit lain (18%), diikuti diabetes (12%), hipertensi (10%), diabetes dan penyakit lain (4%), serta diabetes dan hipertensi (2%). Kelompok komorbid hipertensi dan penyakit lain dalam subjek tersebut tidak ada, sedangkan pasien tanpa komorbid sebanyak 54%. Penyakit lain dalam subjek tersebut terdiri atas penyakit ginjal kronis, stroke, *decompensated cordis*, infeksi saluran kemih, anemia, dan *ischemic heart disease*.

Subjek pasien tidak terkonfirmasi Covid-19 yang tidak memiliki komorbid berjumlah 35 pasien (70%), sedangkan sisanya memiliki komorbid. Komorbid tersebut antara lain berupa, penyakit lain (26%), hipertensi (4%), serta hipertensi dan penyakit lain (2%). Komorbid berupa diabetes tidak ditemukan pada subjek ini. Penyakit lain dalam kelompok ini adalah penyakit ginjal kronis, infeksi saluran kemih, dispepsia, anemia defisiensi besi, marasmus, gagal jantung, *ischemic heart disease*, dan tifoid.

Tabel 4. Profil Kadar CRP Subjek Penelitian

Variabel	Median (mg/L)	Minimum (mg/L)	Maksimum (mg/L)	IQR (25-75%) (mg/L)
Kadar CRP pasien terkonfirmasi Covid-19	56,46	0,69	258,57	14,18 -126,76
Kadar CRP pasien tidak terkonfirmasi Covid-19	13,98	0,56	167	6,76 -34,55

Tabel 4. merupakan tabel yang menjelaskan analisis deskripsi kadar CRP pada masing-masing kelompok. Data ditampilkan dalam bentuk median dan rentang interkuartil karena data tidak berdistribusi normal. Uji normalitas diuji menggunakan *Kolmogorov-Smirnov test*. Kelompok dianggap memiliki data berdistribusi normal apabila nilai *p-value* >0,05. Hasil uji pada subjek pasien terkonfirmasi Covid-19 memiliki nilai *p* 0,025 sedangkan pada subjek pasien tidak terkonfirmasi Covid-19 memiliki nilai *p* 0,00. Hal ini menunjukkan data pada kedua kelompok subjek tidak berdistribusi normal.

Nilai tengah (median) kadar CRP dari masing-masing kelompok mengalami peningkatan dari nilai normal. Subjek pasien terkonfirmasi Covid-19 memiliki nilai tengah lebih tinggi dibandingkan subjek pasien tidak terkonfirmasi Covid-19. Median kadar CRP dari 50 subjek pasien terkonfirmasi sebesar 56,56 mg/L. Median subjek pasien tidak terkonfirmasi sebesar 13,98 mg/L.

Batas nilai minimum CRP pada masing-masing kelompok masih dalam rentang nilai normal, sedangkan batas maksimum mengalami peningkatan. Nilai minimum subjek pasien terkonfirmasi Covid-19 sebesar 0,69 mg/L, sedangkan pada subjek pasien tidak terkonfirmasi Covid-19 sebesar 0,56 mg/L. Nilai maksimum pada subjek pasien terkonfirmasi Covid-19 sebesar 258,57 mg/L, sedangkan pada subjek pasien tidak terkonfirmasi Covid-19 sebesar 167 mg/L. Interkuartil 25-75% pada subjek pasien terkonfirmasi Covid-19 berkisar antara 14,18 -126,76 mg/L, sedangkan pada subjek pasien tidak terkonfirmasi Covid-19 berkisar antara 6,76 -34,55 mg/L.

4.1.2 Analisis Bivariat

Penelitian ini melakukan analisis bivariat menggunakan *Chi-Square* untuk menilai hubungan kejadian terkonfirmasi Covid-9 dan tidak terkonfirmasi Covid-19 dengan faktor lain seperti usia, jenis kelamin, dan komorbid. Analisis

dilakukan dengan uji *chi square* untuk melihat signifikansi dan nilai *Odds Ratio* (OR). Hasil dianggap signifikan apabila nilai $p < 0,05$. Berikut tabel hasil analisis bivariat untuk usia, jenis kelamin, dan komorbid :

Tabel 5. Perbedaan Usia, Jenis Kelamin, dan Komorbid antara Pasien Terkonfirmasi Covid-19 dan Tidak Terkonfirmasi Covid-19

Karakteristik	Pasien Terkonfirmasi Covid-19	Pasien Tidak Terkonfirmasi Covid-19	OR (CI 95%)	P Value
Usia (tahun)				
Tidak Produktif (<15 dan >64)	21	31	2.46 (1.09-5.49)	0,04*
Produktif (15-64)	29	18		
Jenis Kelamin				
Laki-laki	28	31	0,78 (0,35-1,73)	0,68
Perempuan	22	19		
Komorbid				
Ya	23	15	1.988	0,15
Tidak	27	35	(0,87-4.52)	

*mengindikasikan signifikan ($p < 0,05$)

Tabel 5. menunjukkan hasil uji hubungan usia, jenis kelamin, dan komorbid dengan kejadian terkonfirmasi Covid-19 dan tidak terkonfirmasi Covid-19. Karakteristik usia dan komorbid diringkas menjadi dua kelompok. Hal ini dilakukan karena beberapa kategori pada analisis univariat (Tabel 5.) memunculkan nilai nol sehingga dapat menyebabkan gangguan nilai harapan dalam analisis. Karakteristik usia berdasarkan produktifitas usia menurut Badan Pusat Statistik (BPS) dibagi menjadi kelompok usia produktif (15-64 tahun) dan usia tidak produktif (<15 tahun dan >64 tahun) (BPS, 2022). Hasil analisis *Chi-square* untuk usia menunjukkan adanya beda signifikan dengan nilai $p=0,04$. Usia produktif memiliki resiko sebesar 2,46 (CI 95%:1.09-5.49) kali untuk terkena Covid-19 dibandingkan usia tidak produktif. Analisis tersebut juga menunjukkan bahwa variabel jenis kelamin dan komorbid tidak menunjukkan adanya beda signifikan terhadap kejadian Covid-19.

Analisis bivariat dalam penelitian ini juga digunakan untuk melihat perbedaan kadar CRP antara kelompok terkonfirmasi Covid-19 dengan tidak terkonfirmasi Covid-19 dilakukan dengan uji *Mann Whitney*. Uji ini dipilih karena data tidak berdistribusi normal. Analisis *Mann Whitney* dianggap bermakna apabila nilai $p < 0,05$. Perbedaan kadar CRP pada pasien terkonfirmasi Covid-19 dan pasien tidak terkonfirmasi Covid-19 disajikan dalam tabel berikut :

Tabel 6. Perbedaan Kadar CRP antara Pasien Terkonfirmasi Covid-19 dan Tidak Terkonfirmasi Covid-19

Variabel	Median (mg/L) (IQR 25-75%)	T (t-test)	P-value
Kadar CRP pasien terkonfirmasi Covid-19	56,46 (14,18 -126,76)	Mann whitney	0,000*
Kadar CRP pasien tidak terkonfirmasi Covid-19	13,98 (6,76 -34,55)		

*signifikan ($p < 0,05$)

Berdasarkan data yang ditampilkan dalam Tabel 6, median kadar CRP pada subjek pasien terkonfirmasi Covid-19 lebih tinggi dibandingkan subjek pasien tidak terkonfirmasi Covid-19. Median kadar CRP pasien terkonfirmasi Covid-19 sebesar 56,46 mg/L sedangkan pada pasien tidak terkonfirmasi Covid-19 sebesar 13,98 mg/L. Nilai *p-value* pada perbedaan kadar CRP antara pasien terkonfirmasi Covid-19 dengan pasien tidak terkonfirmasi Covid-19 adalah $p = 0,00$. Nilai tersebut menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara kadar CRP pada subjek pasien terkonfirmasi Covid-19 dengan kadar CRP pasien tidak terkonfirmasi Covid-19.

4.1.3 Analisis Multivariat Subjek penelitian

Analisis multivariat dalam penelitian ini digunakan untuk menganalisis faktor-faktor yang dapat mempengaruhi peningkatan kadar CRP >10 mg/L. Analisis yang digunakan adalah regresi logistik berganda. Melalui analisis tersebut, dapat diketahui faktor pengganggu yang muncul dalam penelitian dan seberapa besar faktor tersebut mempengaruhi penelitian ini.

Analisis multivariat dilakukan setelah uji bivariat yang ditampilkan pada tabel berikut ;

Tabel 7. Hubungan usia, jenis kelamin, komorbid, dan status PCR terhadap kadar CRP >10 mg/L

Karakteristik	Kadar CRP ≤ 10 mg/L	Kadar CRP >10 mg/L	<i>P Value</i>
Usia (tahun)			
Tidak Produktif (<15 dan >64)	17	36	0,98
Produktif (15-64)	14	33	
Total	31	69	
Jenis Kelamin			
Laki-laki	13	46	0,03*
Perempuan	18	23	
Total	31	69	

Tabel 7. Lanjutan

Karakteristik	Kadar CRP ≤ 10 mg/L	Kadar CRP >10 mg/L	<i>P Value</i>
Komorbid			
Ya	14	24	0,44
Tidak	17	45	
Total	31	69	
Status PCR			
Positif	10	40	0,03*
Negatif	21	29	
Total :	31	69	

*signifikan ($p < 0,05$)

Hasil analisis bivariat usia, jenis kelamin, dan komorbid terhadap kadar CRP >10 mg/L ditunjukkan oleh tabel 11. Berdasarkan tabel tersebut, jenis kelamin laki-laki berhubungan signifikan dengan kadar CRP >10 mg/L dengan nilai $p=0,03$. Penelitian ini perlu mengetahui apakah jenis kelamin tersebut menjadi variabel pengganggu terhadap hubungan status PCR dengan peningkatan kadar CRP >10 mg/L dengan melakukan uji regresi logistik berganda. Berikut hasil analisis multivariat dengan uji regresi logistik berganda:

Tabel 8. Hasil Analisis Uji Bivariat dan Multivariat

Karakteristik	<i>Bivariat</i>	<i>Multivariat</i>	
	<i>p-value</i>	<i>OR (95% CI)</i>	<i>p-value</i>
Usia (tahun)			
Tidak Produktif (<15 dan >64)	0,98	-	-
Produktif (15-64)			
Total			
Jenis Kelamin			
Laki-laki	0,03*	3,24 (1,29-8,17)	0,01*
Perempuan			
Total			
Komorbid			
Ya	0,44	-	-
Tidak			
Total			
Status PCR			
Positif	0,03*	3,38 (1,32-8,67)	0,01*
Negatif			
Total :			

*signifikan ($p < 0,05$)

Tabel 8. menunjukkan status PCR dan jenis kelamin dilanjutkan dengan

analisis multivariat. Perubahan OR status PCR terhadap kadar CRP >10 mg/L setelah jenis kelamin dikeluarkan dari analisis adalah 14,24%. Hal ini menunjukkan bahwa dikeluarkannya variabel jenis kelamin cukup kuat (perubahan OR yang lebih dari 10%) mempengaruhi nilai OR status PCR terhadap kadar CRP >10 mg/L. Oleh karena itu, jenis kelamin dianggap sebagai variabel *confounding* dan dimasukkan kembali ke dalam model analisis uji regresi logistik.

Tabel 9. Hasil Analisis Multivariat Faktor yang Mempengaruhi Peningkatan Kadar CRP

Variabel	P Value	aOR(CI 95%)
Status PCR	0,011	3,38 (1,32-8,67)
Jenis Kelamin	0,012	3,24 (1,29-8,17)

Model analisis uji regresi logistik pada penelitian ini (Tabel 9.) telah memenuhi kemaknaan model yang dilihat dari nilai *p-value omnibus test* < 0,05 yaitu $p=0,002$. Besar pengaruh variabel independen mempengaruhi variabel dependen dilihat melalui *Nagelkerke R Square*. Nilai *Nagelkerke R Square* pada penelitian ini adalah 0,163. Hal ini menunjukkan bahwa model yang terbentuk, yaitu status PCR dengan variabel *confounding* jenis kelamin dapat menjelaskan peningkatan kadar CRP >10 mg/L sebesar 16,3%.

Hasil analisis (Tabel 9.) menunjukkan terdapat hubungan status PCR terhadap kadar CRP >10 mg/L dengan nilai $p=0,01$. Nilai aOR (adjusted OR) sebesar 3,38 menunjukkan bahwa status PCR positif lebih beresiko memiliki kadar CRP >10 mg/L 3,38 kali (CI 95%=1,32-8,67). Selain itu, variabel jenis kelamin juga memiliki hubungan dengan peningkatan kadar CRP >10mg/L dengan nilai $p=0,012$. Jenis kelamin laki-laki memiliki resiko 3,24 kali (CI 95%=1,29-8,17) memiliki kadar CRP >10mg/L.

4.2 Pembahasan Penelitian

4.2.1 Pembahasan Univariat

Berdasarkan analisis univariat dari 50 pasien terkonfirmasi Covid-19 (Tabel 7.) didapatkan jenis kelamin mayoritas penderita Covid-19 adalah laki-laki (56%). Hasil sama juga dilaporkan oleh WHO pada Februari 2020 bahwa 51,1% kasus

Covid-19 terjadi pada laki-laki (WHO, 2020). Penelitian oleh Gao *et al.*, juga menunjukkan bahwa dari total 72,314 pasien terdiagnosis Covid-19, sebanyak 51,4% memiliki jenis kelamin laki-laki (Q. Gao *et al.*, 2020). Penelitian oleh Rinaldi tahun 2021 di kota Bogor menjelaskan bahwa laki-laki memiliki resiko lebih tinggi menderita Covid-19 karena adanya pengurangan kadar sel B pada laki-laki seiring bertambahnya usia. Hal ini menyebabkan terjadinya penurunan antibodi yang menyebabkan melemahnya imun laki-laki dalam melawan virus (Rinaldi, 2021).

Hasil analisis jenis kelamin pada 50 pasien tidak terkonfirmasi Covid-19 juga didominasi oleh laki-laki yaitu sebanyak 62%. Beberapa penelitian mendukung bahwa pneumonia dan PPOK juga memiliki prevalensi yang lebih banyak pada jenis kelamin laki-laki. Insidensi pneumonia pada 13 dari 14 penelitian melaporkan kejadian lebih sering terjadi pada laki laki dibandingkan perempuan (Orimadegun, Adepoju dan Myer, 2020). Insidensi pada PPOK berdasarkan penelitian di Kota Kendari 2017 juga menunjukkan laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan (laki-laki 69,1%, perempuan 30,9%) (Ismail, Ibrahim dan Sahrudin, 2017). Menurut Mannino (2007) jenis kelamin laki-laki berkaitan dengan kebiasaan merokok dan pajanan zat asing pada saat bekerja (Mannino & Buist, 2007).

Kejadian penyakit asma menurut jenis kelamin dipengaruhi oleh usia. Penelitian oleh Fuseini dan Newcomb tentang mekanisme perbedaan gender pada asma melaporkan prevalensi asma pada anak laki-laki lebih tinggi dibandingkan perempuan (laki-laki 11,9%, perempuan 7,5%). Hal ini dikarenakan respon peradangan alergi dan kadar IgE serum yang lebih tinggi dan diameter saluran napas yang lebih kecil pada anak laki-laki dibandingkan anak perempuan (Fuseini dan Newcomb, 2017). Asma pada dewasa lebih sering terjadi pada wanita. Kondisi ini berhubungan dengan peran estrogen dalam mempromosikan peradangan pada saluran napas (Ilmarinen, Tuomisto dan Kankaanranta, 2015).

Berdasarkan hasil analisis univariat usia, subjek pasien terkonfirmasi Covid-19 didominasi oleh usia >60 tahun yaitu sebanyak 52% dan disusul usia 46-59 tahun sebanyak 24%, 26-45 tahun sebanyak 14%, dan 12-25 tahun sebanyak 10%. Lansia lebih rentan terhadap SARS-CoV-2 kemungkinan terkait dengan melemahnya respon imun dan frekuensi komorbid yang lebih tinggi (Yang *et al.*,

2020). Hasil penelitian di New York juga melaporkan dari 5700 pasien didapatkan median usia 68 tahun (Richardson *et al.*, 2020). Akan tetapi, berdasarkan California Department of Public Health, kejadian Covid-19 lebih banyak terjadi pada usia 18-24 tahun (31,2%), kemudian disusul usia 35-49 tahun (23,1%), usia 5-17 tahun (14,2%), dan 50-59 (12,6%) (CDPH, 2023). Data dari WHO pada 20 Februari 2020 juga melaporkan median usia dari 55.924 kasus bukan lansia melainkan usia 51 tahun (WHO, 2020).

Usia pada subjek pasien tidak terkonfirmasi Covid-19 didominasi oleh anak usia <11 tahun sebanyak 42% dan lansia usia >60 tahun sebanyak 28%. Presentase usia 46-59 tahun sebanyak 20%, 26-45 tahun sebanyak 8%, dan 12-25 tahun sebanyak 2%. Penyakit infeksi saluran pernafasan bawah memang banyak dijumpai pada anak-anak dan lansia. Secara global, kematian balita akibat penyakit ini pada 2015 terjadi pada 104,8 anak per 100.000 penduduk dengan kejadian tertinggi di Afrika sub-Sahara dan terendah di Finlandia (Troeger *et al.*, 2017). Menurut Kemenkes tahun 2021, pneumonia masih menjadi penyebab kematian terbanyak (9,4%) setelah diare (10,3%) pada balita (Kemenkes RI., 2021). Faktor resiko utama terjadinya infeksi saluran pernafasan bawah pada anak-anak antara lain berat badan dibawah normal, polusi udara, dan kurangnya ASI eksklusif (Troeger *et al.*, 2017).

Kematian akibat infeksi saluran pernafasan bawah cukup besar juga terjadi pada lansia >70 tahun. (Troeger *et al.*, 2017). Hal ini juga didukung oleh penelitian Mahashur (2018) bahwa kejadian infeksi saluran pernafasan bawah seperti pneumonia, ppok, bronkitis, dan bronkiektasis memang dilaporkan banyak terjadi pada usia 65 hingga 79 tahun dengan insidensi 63/10.000 orang dewasa (Mahashur, 2018). Penelitian tentang insidensi infeksi saluran pernafasan bawah dan pneumonia pada dewasa menunjukkan usia rata-rata diagnosis pada 448.469 pasien adalah 76 tahun. Peningkatan kasus juga terjadi seiring dengan peningkatan usia yaitu 92,21 kasus/1000 orang pertahun pada usia 65-69 tahun hingga menjadi 187,91/1000 kasus pertahun pada usia 85-89 tahun. Hal ini terkait imunodefisiensi dan meningkatnya prevelensi komorbid pada lansia (Millett *et al.*, 2013).

Komorbid merupakan kondisi yang banyak dijumpai pada pasien Covid-19. Hasil analisis univariat komorbid pada penelitian ini menunjukkan presentase tanpa komorbid pada subjek pasien terkonfirmasi Covid-19 lebih banyak

dibandingkan dengan pasien dengan komorbid. Total dari 50 subjek pasien terkonfirmasi Covid-19, terdapat 54% yaitu 27 pasien yang tidak memiliki komorbid. Hal ini didukung oleh penelitian 1590 pasien di Cina yang menunjukkan pasien tanpa komorbid lebih banyak dibandingkan pasien dengan komorbid (25,1%) (W. jie Guan *et al.*, 2020).

Komorbid paling banyak pada penelitian ini berupa penyakit lain (18%), kemudian diikuti diabetes (12%), hipertensi (10%), diabetes dan penyakit lain (4%), serta hipertensi dan diabetes mellitus (2%). Penelitian lain menunjukkan sebaran komorbid Covid-19 yang berbeda dengan penelitian ini yaitu jumlah komorbid paling banyak terjadi berupa hipertensi (32%) kemudian diikuti diabetes 22%, penyakit jantung 13%, dan PPOK 8% (Espinosa *et al.*, 2020). Suatu tinjauan sistematis juga menunjukkan hasil yang sama. Penyakit penyerta yang paling umum terjadi adalah hipertensi sebesar 21,1% dan diabetes sebesar 9,7% (Yang *et al.*, 2020).

Penelitian yang mengevaluasi hasil pasien dengan mengelompokkan berdasarkan status komorbidnya melaporkan bahwa prevalensi komorbid tertinggi adalah penyakit kardiovaskular lain (53,7%) kemudian diikuti hipertensi sebesar 16,9 %, diabetes mellitus sebesar 8,2%, penyakit serebrovaskular 1,5%, penyakit gijal kronis 1,3%, keganasan 1,1% dan imunodefisiensi 0,2%. (W. jie Guan *et al.*, 2020). Perbedaan sebaran komorbid ini kemungkinan terjadi karena penelitian ini memiliki kategori penyakit lain dengan cakupan penyakit yang luas berupa penyakit ginjal kronis, stroke, *decompensated cordis*, infeksi saluran kemih, anemia, dan *ischemic heart disease*.

Jumlah komorbid pada subjek pasien tidak terkonfirmasi Covid-19 lebih sedikit dibandingkan jumlah pasien tanpa komorbid yaitu sebesar 30 % dari total 50 subjek. Pasien tidak terkonfirmasi Covid-19 dengan komorbid juga lebih sedikit jika dibandingkan subjek pasien terkonfirmasi Covid-19. Beberapa penelitian tentang komorbiditas pada pneumonia, ppok, dan asma menunjukkan hasil yang berbeda. Penelitian Mitri (2021) menunjukkan hasil berbeda tentang perbedaan pasien pneumonia Covid-19 dan pneumonia non Covid-19. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa kejadian komorbid lebih banyak terjadi pada kasus non Covid-19 (96 kasus) dibandingkan kelompok terkonfirmasi Covid-19 (71 kasus) (Di Mitri *et al.*, 2021). Penelitian oleh Chairunnissa *et al.*, juga menunjukkan bahwa 75,28% pasien PPOK memiliki komorbid (Chairunnissa,

Tresnasari & Hendryanny, 2017). Selain itu, penelitian tentang epidemiologi komorbiditas pada asma menyatakan bahwa kebanyakan penderita setidaknya memiliki satu komorbiditas (Tomisa *et al.*, 2021).

Berdasarkan hasil analisis univariat pada kelompok pasien terkonfirmasi Covid-19, didapatkan median nilai CRP 56,46 mg/dL dan rentang interquartile 25-75% yaitu 14,1825 -126,7625 mg/L. Nilai ini menunjukkan adanya peningkatan CRP yang cukup tinggi dari nilai normal. Hal tersebut menunjukkan bahwa sebagian besar penderita Covid-19 di RSUD Wonogiri mengalami tingkat inflamasi yang luas. Hasil penelitian ini juga menguatkan hasil penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa kadar CRP meningkat pada penderita Covid-19. Penelitian sebelumnya juga menunjukkan bahwa peningkatan CRP signifikan ditemukan pada pasien Covid-19 dengan rata-rata kadar 20 hingga 50 mg/L (Ali, 2020). Tinjauan sistematik yang dilakukan pada 15 studi dari berbagai negara juga menunjukkan adanya peningkatan CRP terutama pada pasien dengan tingkat keparahan berat. Rata-rata CRP adalah 33,27 mg/L pada tingkat keparahan sedang dan 81,28 mg/L pada tingkat keparahan berat (Yitbarek *et al.*, 2021). Selain itu, salah satu penelitian di Indonesia juga menunjukkan adanya peningkatan CRP >5mg/L pada 96,6% pasien terkonfirmasi Covid-19. (Ade Saputro *et al.*, 2022)

Median kadar CRP pada kelompok subjek pasien tidak terkonfirmasi Covid-19 juga mengalami peningkatan dari nilai normal, yaitu sebesar 13,98 mg/L. Penelitian sebelumnya pada pneumonia, ppok, dan asma juga mengungkapkan adanya peningkatan dari nilai normal. Penelitian oleh Daga (2005) mengenai protein CRP pada infeksi saluran pernafasan bawah menunjukkan bahwa peningkatan kadar CRP ditemukan pada pasien pneumonia dengan rerata kadar CRP $75,87 \pm 17,1$ mg/L dan PPOK eksaserbasi akut dengan rerata CRP $16,71 \pm 20,76$ mg/L. Penelitian ini juga menemukan bahwa nilai 50 mg/L atau lebih dapat mengarah pada kondisi pneumonia. Hal ini dikarenakan lebih dari 70% pasien pneumonia memiliki nilai CRP lebih dari 50 mg/L sedangkan pada PPOK kurang dari 3% memiliki nilai CRP lebih dari 50 mg/L (Daga *et al.*, 2005)

Penelitian Deng *et al.* yang membandingkan pasien PPOK stabil dengan kontrol menunjukkan hasil signifikan dengan rerata CRP kelompok PPOK $4,48 \pm 0,83$ mg/l dan kelompok kontrol $1,01 \pm 0,27$ mg/l (Deng *et al.*, 2014). Selain itu, penelitian lain juga menemukan hasil signifikan pada perbandingan pasien

PPOK dengan kelompok sehat dengan rerata kadar CRP $7,22 \pm 9,84$ vs $3,14 \pm 2,27$ mg/L (Aksu *et al.*, 2013). Penelitian lain pada penyakit asma menunjukkan adanya hubungan independen antara hs-CRP serum $>1,54$ mg/L dan asma dengan odd ratio 2,49 (Monadi *et al.*, 2016).

Meskipun nilai rata-rata, median, dan rentang interkuartil pasien terkonfirmasi Covid-19 dan pasien tidak terkonfirmasi Covid-19 mengalami peningkatan sedang hingga tinggi, terdapat pasien dengan tingkat CRP normal. Hal ini dapat dilihat dari nilai rentang minimum pada kelompok pasien terkonfirmasi Covid-19 tersebut sebesar 0,69 mg/L dan pasien tidak terkonfirmasi Covid-19 sebesar 0,56 mg/L. Nilai CRP normal pada kondisi tersebut kemungkinan berkaitan dengan tingkat keparahan penyakit atau respon peradangan dan kerusakan jaringan yang telah teratasi (Yitbarek *et al.*, 2021).

4.2.2 Pembahasan Bivariat

Analisis bivariat (Tabel 5.) menguji ada tidaknya signifikansi usia, komorbid, dan jenis kelamin antara subjek pasien terkonfirmasi Covid-19 dengan subjek pasien tidak terkonfirmasi Covid-19. Hasil analisis bivariat (Tabel 5.) menunjukkan adanya beda usia yang signifikan yang menunjukkan usia produktif (15-64 tahun) lebih beresiko terkena Covid-19. Hal ini didukung salah satu penelitian di Cina yang menunjukkan usia rata-rata dari 1590 kasus Covid-19 adalah 48,9 tahun. Usia ini masih tergolong dalam usia produktif. Penelitian lain di Dhaka, Bangladesh juga melaporkan usia rata-rata penderita Covid-19 dalam penelitiannya adalah 53 tahun (Hossain *et al.*, 2022). Penelitian oleh Surendra *et al.*, juga menunjukkan bahwa usia produktif mendominasi kejadian kasus suspek dan kasus positif Covid-19 dengan kelompok usia 50-59 tahun sebanyak 941 pasien (22%), usia 40-49 tahun 819 pasien (19%), dan usia 30-39 tahun 755 pasien (18%) (Surendra *et al.*, 2021).

Berdasarkan data WHO antara 20 Desember 2019 hingga 13 September 2021, usia tidak produktif (<15 tahun) lebih jarang terkena Covid-19 dengan kasus global sebanyak 1,8% pada usia <5 tahun dan 6,3% pada usia 5-14 tahun (Division *et al.*, 2021). Namun, terdapat penelitian yang menunjukkan usia tidak produktif (>64 tahun) lebih rentan terkena Covid-19. Sebaran usia yang tinggi pada kelompok usia >65 tahun terjadi di beberapa negara seperti Italia, Swedia, Republik Ceko, Hungaria, Spanyol, Belanda, Belgia, Swiss, Polandia, Ukraina, dan Amerika Serikat. (Ningthoujam dan Khomdram, 2020).

Jumlah penderita Covid-19 memang banyak terjadi pada kalangan dewasa muda. Presentase kasus pada kelompok usia 18 hingga 65 tahun secara global mencapai 75%. Sebaran Covid-19 di Indonesia yang didominasi oleh penduduk berumur produktif kemungkinan terjadi karena usia produktif memiliki keperluan untuk bekerja. Hal ini menyebabkan frekuensi interaksi sosial akan lebih tinggi pada kelompok produktif. Selain itu, mobilitas kelompok produktif juga lebih tinggi. Penularan infeksi Covid-19 diketahui berkaitan dengan kelompok dengan mobilitas tinggi. Mobilitas tinggi ini dapat menyebabkan seseorang lebih sering berada di tempat publik dan bersinggungan dengan orang lain sehingga mempermudah transmisi virus. (Agus Styawan, 2020; Taberner *et al.*, 2022).

Uji analisis bivariat juga digunakan untuk melihat perbedaan CRP antara pasien terkonfirmasi Covid-19 dengan pasien tidak terkonfirmasi Covid-19. Berdasarkan hasil analisis bivariat pada tabel 6, kadar CRP antara pasien terkonfirmasi Covid-19 dengan pasien tidak terkonfirmasi Covid-19 pada 100 subjek penelitian memiliki beda bermakna (p value = 0,000). Beda bermakna ini kemungkinan terjadi akibat nilai CRP pasien terkonfirmasi Covid-19 yang lebih tinggi dibandingkan pada pasien tidak terkonfirmasi Covid-19. Nilai tersebut dapat dilihat dari hasil uji univariat yang menunjukkan median yang lebih tinggi pada kelompok terkonfirmasi Covid-19 (Tabel 6.).

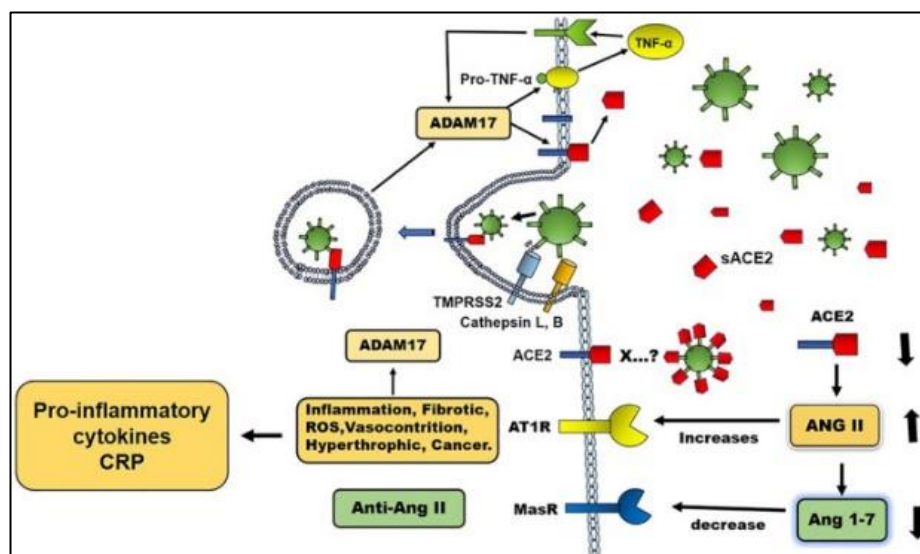
Penelitian yang membandingkan kelompok Covid-19 dengan infeksi virus pernapasan lain juga melaporkan hasil serupa yaitu kadar CRP pada pasien positif Covid-19 dan flu paling tinggi dibandingkan pada kelompok Non-Covid, pan-viral positif (PCR positif untuk rhinovirus, parainfluenza, adenovirus, *respiratory syncytial virus*, metapneumovirus, bocavirus, dan non-SARS-CoV-2 coronavirus) dan pan-viral negatif (PCR negatif untuk rhinovirus, parainfluenza, adenovirus, *respiratory syncytial virus*, metapneumovirus, bocavirus, dan non-SARS-CoV-2 coronavirus). Kadar CRP pasien positif Covid-19 adalah 120,52 mg/L, pasien flu 125,67 mg/L non Covid-19 95,38 mg/L, pan viral positif 110,5 mg/L, dan pan viral negatif 115,22 mg/L. Akan tetapi pada penelitian tersebut didapatkan beda tidak bermakna antar kelompok (Suárez-Del-villar-carrero *et al.*, 2022). Penelitian yang berbeda menunjukkan bahwa kadar CRP pada kelompok Covid-19 dan kelompok non Covid-19 (pneumonia) tidak berbeda signifikan dengan median CRP kelompok Covid-19 8,5 mg/dL sedangkan pada kelompok non-Covid-19 median sebesar 6,5 mg/dL (Di Mitri *et al.*, 2021).

Penelitian lain yang membandingkan kadar CRP antara kelompok pasien positif Covid-19 dengan pasien pneumonia bakteri dan pasien infeksi pernapasan virus lain menunjukkan adanya beda signifikan antar kelompok. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa kadar CRP tertinggi adalah pasien dengan pneumonia bakterial (median CRP 73,3 mg/L). Selanjutnya diikuti median CRP pada kelompok positif Covid-19 yaitu 28,8 mg/L dan pasien infeksi pernafasan virus lain dengan median CRP 3,3 mg/L (Lampart *et al.*, 2022). Peningkatan CRP pada infeksi bakteri terjadi karena CRP dapat berikatan dengan polisakarida pada mikroorganisme dan mengaktifasi molekul komplemen C1q yang menyebabkan opsonisasi pathogen. Selain itu, CRP juga dapat berikatan dengan reseptor Fc permukaan sel yang menyebabkan pelepasan sitokin proinflamasi. Penelitian ini tidak membedakan pneumonia virus maupun pneumonia bakteri, namun adanya mekanisme peningkatan CRP pada pneumonia bakteri mungkin dapat menjadi penyebab tingginya median subjek pasien tidak terkonfirmasi Covid-19 (13,98 mg/L).

4.2.1 Pembahasan Multivariat

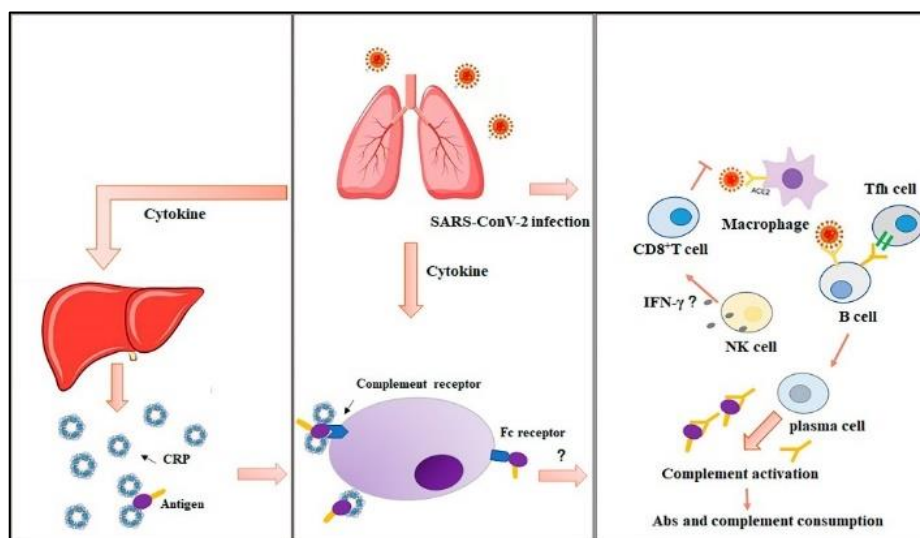
Uji analisis multivariat menunjukkan bahwa pasien terkonfirmasi Covid-19 berhubungan dengan peningkatan kadar CRP >10 mg/L dengan nilai $p=0,011$ dan $aOR = 3,38$ (CI 95%=1,32-8,67). Kadar CRP >10 mg/L menunjukkan peningkatan sedang hingga berat, sedangkan kadar CRP <10 mg/L menunjukkan peningkatan minor, ringan, atau normal (Sara M. Nehring, Amandeep Goyal, 2022). Sekitar 80%, yaitu 40 dari 50 subjek pasien terkonfirmasi Covid-19 memiliki nilai CRP >10 mg/L. Penelitian tentang gambaran karakteristik klinis penderita Covid-19 di China menunjukkan hasil serupa yaitu adanya peningkatan CRP >10mg/L pada 60,7% pasien. (W. Guan *et al.*, 2020).

Peningkatan kadar CRP menunjukkan adanya proses inflamasi. Kadar CRP dapat meningkat dengan cepat setelah 6 sampai 8 jam sejak timbulnya penyakit dan mencapai puncak tertinggi dalam 48 jam. Protein inflamasi tersebut memiliki paruh waktu 19 jam dan akan kembali menurun setelah peradangan sembuh. (Ali, 2020)



Gambar 9. Peran Sistem Renin Angiotensin terhadap peningkatan kadar CRP pasien Covid-19 (Mosquera-Sulbaran *et al.*, 2021)

Mekanisme peningkatan CRP dapat dijelaskan oleh peran sistem renin angiotensin dalam patogenesis infeksi virus SARS-CoV-2 (Gambar 9.) Virus akan invasi ke dalam sel inang melalui ikatan protein S dengan ACE2 setelah terjadi modifikasi proteolitik oleh TMPRSS2 dan cathepsin L. Masuknya virus ke intraseluler menyebabkan penurunan ekspresi ACE2 di permukaan sel dan meningkatkan reseptor tersebut di ruang ekstraseluler. Hal ini menyebabkan angiotensin II tidak dapat diubah menjadi angiotensin 1-7 sehingga terjadi peningkatan aktivitas angiotensin II dan ADAM17 di permukaan sel. Peningkatan aktivitas angiotensin II pada reseptornya AT1R dapat menginduksi produksi sitokin proinflamasi, stress oksidatif, fibrosis, vasokonstriksi, CRP, dan aktivitas ADAM17. ADAM17 dapat berikatan dengan ACE2 sehingga menurunkan ekspresi ACE2 di permukaan sel dan meningkatkan ACE2 di lingkungan ekstraseluler (sACE2). Proses ini selanjutnya memberikan pengaruh yang sama yaitu peningkatan aktivitas angiotensin II dan selanjutnya menyebabkan peningkatan CRP (Mosquera-Sulbaran *et al.*, 2021).



Gambar 10. Peran aktivasi jalur imunitas terhadap peningkatan kadar CRP pada pasien Covid-19 (Luan, Yin dan Yao, 2021)

Kondisi peningkatan CRP pada penderita Covid-19 juga berkaitan dengan aktivasi berbagai jalur imunitas (Gambar 10.). Virus SARS-CoV-2 menginfeksi sel epitel saluran napas dan menyebabkan teraktivasinya berbagai jalur imunitas seperti pensinyalan Nf-kB, jalur JAK/STAT, NLRP3, dan jalur aktivasi *Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor* (GM-CSF). Hal ini menyebabkan terjadinya pelepasan sitokin proinflamasi seperti 1β , (IL- 1β), IL-2, IL-6, IL-7, IL -8, IL-10, IL-17, TNF- α , dan interferon (INF) untuk merekrut sel makrofag, sel T, dan neutrofil. Pelepasan IL-6 dan TNF- α pada penderita Covid-19 dapat merangsang hepatosit untuk menghasilkan CRP. C-reactive Protein (CRP) selanjutnya akan mengaktifkan sistem komplemen sehingga terjadi peradangan yang lebih kuat. Hal ini akan membentuk siklus peradangan yang semakin parah (Luan, Yin dan Yao, 2021; Chen *et al.*, 2022)

Siklus saling mempengaruhi dari mekanisme peningkatan CRP tersebut menyebabkan protein tersebut sering dihubungkan dengan tingkat keparahan pada Covid-19 (Q. Gao *et al.*, 2020; Tan *et al.*, 2020; Ade Saputro *et al.*, 2022; Bouayed *et al.*, 2022). Setiap peningkatan satu unit kadar CRP pada pasien Covid-19 diketahui meningkatkan 5% resiko berkembangnya kejadian keparahan (Yitbarek *et al.*, 2021). Salah satu penelitian melaporkan bahwa rata-rata CRP pada pasien dengan gejala lebih parah adalah 39,37 mg/L, sedangkan pada kelompok gejala ringan rata-rata kadar CRP adalah 18,76 mg/L (Y. Gao *et al.*, 2020).

Penelitian yang melihat CRP sebagai prediktor keparahan penderita Covid-19 menunjukkan bahwa CRP signifikan berkaitan dengan tingkat keparahan Covid-19 (OR=1,11, CI 95%=1,01-1,22). Median CRP pada kasus parah adalah 86,4 mg/L, sedangkan pada kasus tidak parah adalah 3,4 mg/L. Kasus parah dalam penelitian tersebut menggunakan klasifikasi klinis dari WHO yang membagi keparahan menjadi kelompok asimtomatik, ringan, sedang, dan berat. Kelompok asimtomatik, ringan, dan sedang termasuk dalam kelompok tidak parah, sedangkan kelompok berat dan kritis masuk dalam kelompok parah (Ahnach *et al.*, 2020).

Peningkatan kadar CRP juga banyak dikaitkan dengan berbagai kejadian komplikasi. Perbandingan kadar CRP >108 mg/L dengan CRP <108 mg/L diketahui berkaitan dengan kejadian VTE (8,3% vs 3,4%), AKI (43% vs 28,4%), penyakit kritis (47,6% vs 25,9%), dan mortalitas (32,2% vs 17,8%) (Smilowitz *et al.*, 2021). Peningkatan kadar CRP diketahui juga berkaitan dengan luas lesi paru seiring dengan tingkat keparahannya. Semakin parah kondisi pasien maka kadar CRP juga akan meningkat dan luas lesi paru juga lebih besar (Wang, 2020). Penelitian lain juga menunjukkan bahwa kadar CRP >64,75 mg/L berkaitan dengan kejadian komplikasi yang parah.

4.3 Keterbatasan Penelitian

Keterbatasan penelitian ini adalah adanya keterbatasan informasi detail dan keterbatasan jumlah data menyebabkan penelitian ini kemungkinan dipengaruhi berbagai faktor pengganggu yang tidak dapat dikontrol. Hal ini dapat menyebabkan terjadinya bias nilai kadar CRP pada subjek.

BAB V. SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian ini, terdapat perbedaan signifikan antara kadar CRP pasien terkonfirmasi Covid-19 dengan kadar CRP pasien tidak terkonfirmasi Covid-19 di RSUD Wonogiri dengan nilai $p = 0,00$.

5.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang sudah dilakukan, akan lebih baik jika penelitian berikutnya dapat dilakukan pada populasi yang lebih banyak. Selain itu, pengontrolan terhadap faktor-faktor pengganggu yang dapat mempengaruhi hasil penelitian sebaiknya dilakukan lebih baik lagi. Penelitian ini dapat dilanjutkan dengan kelompok pembanding yang lebih spesifik (infeksi bakteri atau virus) sehingga dapat menjelaskan perbedaan kadar CRP ditinjau dari etiologinya.

DAFTAR PUSTAKA

- (PAPDI) Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia. (2014) *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. 6th edn. Edited by S. Setiati et al. Interna Publishing.
- (PDPI) Persatuan Dokter Paru Indonesia (2021) *Panduan Umum Praktik Klinis Penyakit Paru dan Pernapasan*. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Available at: <https://www.ptonline.com/articles/how-to-get-better-mfi-results>.
- (PDPI) Persatuan Dokter Paru Indonesia (2022) *Definisi kasus dan derajat penyakit, Pedoman tatalaksana COVID-19 edisi 4*.
- A.Wisman, B., Mardhiyah, R. dan Tenda, E. D. (2015) 'Pendekatan Diagnostik dan Tatalaksana Penyakit Paru Obstruktif Kronik GOLD D: Sebuah Laporan Kasus', *Indonesian Journal of Chest*, 2 No.4, pp. 180–190.
- Ade Saputro, T. et al. (2022) 'Correlation between Corona Viruses Disease (Covid-19) and C-Reactive Protein (CRP) in Patients at Haji Hospital Surabaya Hubungan Corona Viruses Disease (Covid-19) Dan C-Reactive Protein (CRP) Pada Pasien Di Rumah Sakit Umum Haji Surabaya', *Medicra (Journal of Medical Laboratory Science Technology)*, 5(1). doi: 10.21070/medicr.v5i1.1631.
- Adejumo, O. A., Okaka, E. I. dan Ojogwu, L. I. (2016) 'Serum C-Reactive Protein Levels in Pre-dialysis Chronic Kidney Disease Patients in Southern Nigeria', *Ghana Medical Journal*, 50(1), pp. 31–38. doi: 10.4314/gmj.v50i1.7.
- Adeloye, D. et al. (2022) 'Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis', *The Lancet Respiratory Medicine*. The Author(s). Published by Elsevier Ltd. This is an Open Access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license, 10(5), pp. 447–458. doi: 10.1016/s2213-2600(21)00511-7.
- Agus Styawan, D. (2020) 'Pandemi COVID-19 Dalam Persepektif Demografi', *Seminar Nasional Official Statistics*, 2020(September), pp. 182–189.
- Agustí, A., Beasley, R. and Celli, B. (2019) 'Pocket guide to COPD diagnosis, management, and prevention: A guide for health care professionals', *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc.*, pp. 1–43.
- Ahmadi-Ahangar, A. (2016) 'Predictive ability of C-reactive protein for stroke', *Caspian Journal of Internal Medicine*, 7(3), pp. 151–152.
- Ahnach, M. et al. (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.

- Aksu, F. *et al.* (2013) 'C-reactive protein levels are raised in stable Chronic obstructive pulmonary disease patients independent of smoking behavior and biomass exposure.', *Journal of Thoracic Disease*, 5(4), pp. 414–21. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.06.27.
- 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.
- Anand, I. S. *et al.* (2005) 'C-reactive protein in heart failure: Prognostic value and the effect of Valsartan', *Circulation*, 112(10), pp. 1428–1434. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.508465.
- Asgharzadeh, M. *et al.* (2020) 'Laboratory Diagnosis of COVID-19', *Clinical Pulmonary Medicine*, 27(5), pp. 148–153. doi: 10.1097/CPM.0000000000000374.
- Bellou, V. *et al.* (2022) 'Prognostic factors for adverse outcomes in patients with COVID-19: A field-wide systematic review and meta-analysis', *European Respiratory Journal*, 59(2). doi: 10.1183/13993003.02964-2020.
- Berhandus, C., Ongkowijaya, J. A. dan 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.
- Besteiro, B. *et al.* (2021) 'Review of the Prognosis Factors of COVID-19 Infection', *Advances in Infectious Diseases*, 11(02), pp. 196–215. doi: 10.4236/aid.2021.112019.
- Betti, M. *et al.* (2021) 'Baseline clinical characteristics and prognostic factors in hospitalized COVID-19 patients aged \leq 65 years: A retrospective observational study', *PLoS ONE*, 16(3 March), pp. 1–10. doi: 10.1371/journal.pone.0248829.
- Bohn, M. K. *et al.* (2020) 'Pathophysiology of COVID-19: Mechanisms underlying disease severity and progression', *Physiology*, 35(5), pp. 288–301. doi: 10.1152/physiol.00019.2020.
- Boopathi, S., Poma, A. B. and Kolandaivel, P. (2020) 'Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment', *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. Taylor & Francis, 0(0), pp. 1–10. doi: 10.1080/07391102.2020.1758788.
- Bouayed, M. Z. *et al.* (2022) 'C-Reactive Protein (CRP): A poor prognostic biomarker in COVID-19', *Frontiers in Immunology*, 13(November), pp. 1–9. doi: 10.3389/fimmu.2022.1040024.
- BPS (Badan Pusat Statistik) (2022) *Analisis Profil Penduduk Indonesia*, Badan Pusat Statistik. Available at: <https://www.bps.go.id/>.

- Cascella, M., Rajnik, M. and Aleem, A. (2022) 'Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19)', in. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/#!po=99.8691>.
- CDPH (California Department of Public Health) (2023) *COVID-19 Age, Race and Ethnicity Data*. Available at: <https://www.cdph.ca.gov/Programs/CID/DCDC/Pages/COVID-19/Age-Race-Ethnicity.aspx> (Accessed: 26 February 2023).
- Chairunnissa, T., Tresnasari, C. dan Hendryanny, Ek. (2017) 'Gambaran Karakteristik dan Komorbiditas Pasien PPOK Rawat Inap di RSUD Al-Ihsan Bandung 2016', *Prosiding Pendidikan Dokter*, 3(2), pp. 782–789.
- Chen, C. H. *et al.* (2022) 'Biomarkers during COVID-19: Mechanisms of Change and Implications for Patient Outcomes', *Diagnostics*, 12(2), pp. 1–16. doi: 10.3390/diagnostics12020509.
- Chung, K. F. dan Adcock, I. M. (2008) 'Multifaceted mechanisms in COPD: Inflammation, immunity, and tissue repair and destruction', *European Respiratory Journal*, 31(6), pp. 1334–1356. doi: 10.1183/09031936.00018908.
- Daga, M. K. *et al.* (2005) 'C-Reactive Protein in Lower Respiratory Tract Infections', *Lung India*, 22(2), pp. 41–44.
- Dahlan, M. S. (2013) *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan: Deskriptif, Bivariat, dan Multivariat, Dilengkapi Aplikasi dengan Menggunakan SPSS*.
- Deng, Z. C. *et al.* (2014) 'C-reactive protein as a prognostic marker in chronic obstructive pulmonary disease', *Experimental and Therapeutic Medicine*, 7(2), pp. 443–446. doi: 10.3892/etm.2013.1441.
- Dinkes Wonogiri (2022) *DATA COVID19 PANTAUAN KABUPATEN WONOGIRI*. Available at: <https://wonogirikab.go.id/informasi-corona/> (Accessed: 16 January 2022).
- Division, S. *et al.* (2021) 'COVID-19 disease in children and adolescents', *WHO*, (September), pp. 1–10.
- Emadi-Baygi, M. *et al.* (2021) 'Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) as a System-Level Infectious Disease With Distinct Sex Disparities', *Frontiers in Immunology*, 12(November), pp. 1–17. doi: 10.3389/fimmu.2021.778913.
- Espinosa, O. A. *et al.* (2020) 'Prevalence of comorbidities in patients and mortality cases affected by SARS-CoV2: a systematic review and meta-analysis', *Journal of the sao paulo institute of tropical medicine*, 2(Juni), pp. 1–13. doi: <http://doi.org/10.1590/S1678-9946202062043>.

- Fujita, M. *et al.* (2014) 'The binding of monomeric C-reactive protein (mCRP) to integrins $\alpha\beta 3$ and $\alpha 4\beta 1$ is related to its pro-inflammatory action', *PLoS ONE*, 9(4). doi: 10.1371/journal.pone.0093738.
- Fuseini, H. dan Newcomb, D. C. (2017) 'Mechanisms driving gender differences in asthma', *Curr Allergy Asthma*, 17(3), p. 19. doi: 10.1007/s11882-017-0686-1.Mechanisms.
- Gao, Q. *et al.* (2020) 'The epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in Jingmen, Hubei, China', *Medicine (United States)*, 99(23), pp. 113–122. doi: 10.1097/MD.00000000000020605.
- Gao, Y. *et al.* (2020) 'Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19', *Journal of Medical Virology*, 92(7), pp. 791–796. doi: 10.1002/jmv.25770.
- García, L. F. (2020) 'Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19', *Frontiers in Immunology*, 11(June), pp. 4–8. doi: 10.3389/fimmu.2020.01441.
- García Vázquez, E. *et al.* (2003) 'C-reactive protein levels in community-acquired pneumonia', *European Respiratory Journal*, 21(4), pp. 702–705. doi: 10.1183/09031936.03.00080203.
- Gibson, P. G., Qin, L. dan Puah, S. H. (2020) 'COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS', *Medical Journal of Australia*, 213(2), pp. 54-56.e1. doi: 10.5694/mja2.50674.
- Guan, W. *et al.* (2020) 'Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China', *New England Journal of Medicine*, 382(18), pp. 1708–1720. doi: 10.1056/nejmoa2002032.
- Guan, W. jie *et al.* (2020) 'Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China : a nationwide analysis', *European Journal of Neurology*, 55, p. 2000547. doi: 10.1183/13993003.00547-2020.
- Gusti, I., Mardewi, A. dan Yustiani, N. T. (2021) 'Gambaran hasil laboratorium pasien COVID-19 di RSUD Bali Mandara: sebuah studi pendahuluan', *Intisari Sains Medis | Intisari Sains Medis*, 12(1), pp. 374–378. doi: 10.15562/ism.v12i1.933.
- Hakim, L. N. (2020) 'Urgensi Revisi Undang-Undang tentang Kesejahteraan Lanjut Usia', *Aspirasi: Jurnal Masalah-masalah Sosial*, 11(1), pp. 43–55. doi: 10.46807/aspirasi.v11i1.1589.
- Hasan, A. R. *et al.* (2021) 'C-reactive protein Response in Severe Acute Malnutrition with Infection', *Dhaka Shishu (Children) Hospital Journal*, 36(2), pp. 125–133. doi: 10.3329/dshj.v36i2.54391.

- Herndon, D. N. (2018) *Total Burn Care*. 5th edn. Galvenston, USA: Elsevier.
- Hossain, S. Z. *et al.* (2022) 'Clinico-epidemiological Characteristics of Acute Covid-19 Patients in a Tertiary Care Hospital of Dhaka , Bangladesh .', *Journal of Bangladesh College of Physicians and Surgeons*, 40(3).
- Idhayu, A. T. *et al.* (2016) 'The Difference of C-Reactive Protein Levels in Acute Fever caused by Dengue and Typhoid Infections', *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 3(3), pp. 138–142.
- IDI, Ikatan Dokter Indonesia (2017) 'Panduan Praktik Klinis Bagi Dokter di Fasilitas Pelayanan Kesehatan Primer', *Menteri Kesehatan Republik Indonesia*, pp. 162, 364.
- Ilmarinen, P., Tuomisto, L. E. and Kankaanranta, H. (2015) 'Phenotypes, Risk Factors, and Mechanisms of Adult-Onset Asthma', *Mediators of Inflammation*, 2015. doi: 10.1155/2015/514868.
- Ismail, L., Ibrahim, K. dan Sahrudin (2017) 'Analisis Faktor Risiko Kejadian Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) di Wilayah Kerja Puskesmas Lepo - Lepo Kota Kendari Tahun 2017', *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kesehatan Masyarakat*, 2(6), pp. 1–10.
- Jacobs, J. *et al.* (2020) 'Implementing COVID-19 (SARS-CoV-2) Rapid Diagnostic Tests in Sub-Saharan Africa: A Review', *Frontiers in Medicine*, 7(October), pp. 1–17. doi: 10.3389/fmed.2020.557797.
- Jeon, J.-S., Rheem, I. dan Kim, J. K. (2017) 'C-Reactive Protein and Respiratory Viral Infection', *The Korean Journal of Clinical Laboratory Science*, 49(1), pp. 15–21. doi: 10.15324/kjcls.2017.49.1.15.
- Juonala, M. *et al.* (2006) 'Childhood C-reactive protein in predicting CRP and carotid intima-media thickness in adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study', *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 26(8), pp. 1883–1888. doi: 10.1161/01.ATV.0000228818.11968.7a.
- Kazakou, P. *et al.* (2021) 'Early and late endocrine complications of COVID-19', *Endocrine Connections*, 10(9), pp. R229–R239. doi: 10.1530/EC-21-0184.
- Kemenkes RI. (2021) *Profil Kesehatan Indonesia 2021*, *Pusdatin.Kemenkes.Go.Id.*
- Kemenkes RI, (2016) 'Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 25 Tahun 2016 Tentang Rencana Aksi Nasional Kesehatan Lanjut Usia Tahun 2016-2019', in. Jakarta: kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Khera, A. *et al.* (2005) 'Race and gender differences in C-reactive protein levels', *Journal of the American College of Cardiology*, 46(3), pp. 464–469. doi: 10.1016/j.jacc.2005.04.051.

- Khera, A. *et al.* (2009) 'Sex differences in the relationship between c-reactive protein and body fat', *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 94(9), pp. 3251–3258. doi: 10.1210/jc.2008-2406.
- Kilic, H. *et al.* (2012) 'The relationship between hs-CRP and asthma control test in asthmatic patients', *Allergologia et Immunopathologia*, 40(6), pp. 362–367. doi: 10.1016/j.aller.2011.10.002.
- Kordzadeh-kermani, E. (2020) 'Pathogenesis, clinical manifestations and complications of COVID-19', *Future Microbiol*, 15, pp. 1287–1305.
- Lakoski, S. G. *et al.* (2006) 'Gender and C-reactive protein: Data from the Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA) cohort', *American Heart Journal*, 152(3), pp. 593–598. doi: 10.1016/j.ahj.2006.02.015.
- Lampart, M. *et al.* (2022) 'Clinical utility of inflammatory biomarkers in COVID-19 in direct comparison to other respiratory infections—A prospective cohort study', *PLoS ONE*, 17(5 May), pp. 1–20. doi: 10.1371/journal.pone.0269005.
- Landry, A. *et al.* (2017) 'Causes and outcomes of markedly elevated C-reactive protein levels', *Canadian Family Physician*, 63(6), pp. e316–e323.
- Lee, I. C., Huo, T. I. and Huang, Y. H. (2020) 'Gastrointestinal and liver manifestations in patients with COVID-19', *Journal of the Chinese Medical Association*, 83(6), pp. 521–523. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000319.
- Lee, Y. *et al.* (2009) 'Gender difference and determinants of C-reactive protein level in Korean adults', *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 47(7), pp. 863–869. doi: 10.1515/CCLM.2009.196.
- Leticia, S. *et al.* (2020) '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', (January).
- Luan, Y. Y., Yin, C. H. and Yao, Y. M. (2021) 'Update Advances on C-Reactive Protein in COVID-19 and Other Viral Infections', *Frontiers in Immunology*, 12(August), pp. 1–10. doi: 10.3389/fimmu.2021.720363.
- Mahashur, A. (2018) 'Management of lower respiratory tract infection in outpatient settings: Focus on clarithromycin', *Lung India*, 35(2), pp. 143–149. doi: 10.4103/lungindia.lungindia.
- Mannino, D. M. and Buist, A. S. (2007) 'Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends', *Lancet*. Elsevier Ltd, 370(9589), pp. 765–773. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61380-4.
- Mason, R. J. (2020) 'Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective', *European Respiratory Journal*, 55(4), pp. 9–11. doi: 10.1183/13993003.00607-2020.

- Mehta, O. P. *et al.* (2021) 'Coronavirus Disease (COVID-19): Comprehensive Review of Clinical Presentation', *Frontiers in Public Health*, 8(January), pp. 1–9. doi: 10.3389/fpubh.2020.582932.
- Millett, E. R. C. *et al.* (2013) 'Incidence of community-acquired lower respiratory tract infections and pneumonia among older adults in the United Kingdom: A population-based study', *PLoS ONE*, 8(9), pp. 1–11. doi: 10.1371/journal.pone.0075131.
- Di Mitri, C. *et al.* (2021) 'COVID-19 and non-COVID-19 pneumonia: a comparison', *Annals of Medicine*. Taylor & Francis, 53(1), pp. 2321–2331. doi: 10.1080/07853890.2021.2010797.
- Moayyedkazemi, A. dan Rahimirad, M. H. (2018) 'Evaluating serum C-reactive protein level in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its correlation with disease severity', *Biomedical Research and Therapy*, 5(11), pp. 2784–2788. doi: 10.15419/bmrat.v5i11.494.
- Mohamad, N. *et al.* (2019) 'The relationship between circulating testosterone and inflammatory cytokines in men', *The Aging Male*. Taylor & Francis, 22(2), pp. 129–140. doi: 10.1080/13685538.2018.1482487.
- Monadi, M. *et al.* (2016) 'Serum C-reactive protein in asthma and its ability in predicting asthma control, A case-control study', *Caspian Journal of Internal Medicine*, 7(1), pp. 37–42.
- Morris et al., 2012 (2015) '基因的改变NIH Public Access', *Gerontology*, 61(6), pp. 515–525. doi: 10.1016/j.jand.2013.07.004.Diet.
- Mosquera-Sulbaran, J. A. *et al.* (2021) 'C-reactive protein as an effector molecule in Covid-19 pathogenesis', *Reviews in Medical Virology*, 31(6). doi: 10.1002/rmv.2221.
- Mus, R. *et al.* (2021) 'Studi Literatur: Tinjauan Pemeriksaan Laboratorium pada Pasien COVID-19', *Jurnal Kesehatan Vokasional*, 5(4), p. 242. doi: 10.22146/jkesvo.58741.
- Narayan Swamy, S. N., Jakanur, R. K. dan Sangeetha, S. R. (2022) 'Significance of C-reactive Protein Levels in Categorizing Upper and Lower Urinary Tract Infection in Adult Patients', *Cureus*, 14(6). doi: 10.7759/cureus.26432.
- Ningthoujam, R. dan Khomdram, D. (2020) 'WHO statement – “Older people are at highest risk from COVID-19”: Should the hypothesis be corroborated or rejected?', *Medical Hypotheses*. Elsevier, 144, p. 109896. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109896.
- Ong, L. T. (2021) 'High-Sensitivity Assays for C-Reactive Protein as a Systemic Inflammatory Marker in Assessing Asthma', *EMJ Allergy & Immunology*, (August 2021), pp. 53–60. doi: 10.33590/emjallergyimmunol/20-00281.

- Orimadegun, A. E., Adepoju, A. A. dan Myer, L. (2020) 'A Systematic Review and Meta-analysis of Sex Differences in Morbidity and Mortality of Acute Lower respiratory Tract Infection Among African Children', *Journal Pediatric Rev.*, 8(2), pp. 65–78. doi: 10.32598/jpr.8.2.65.A.
- Osman, M. *et al.* (2021) 'Etiology, clinical course, and outcomes of pneumonia in the elderly: A retrospective and prospective cohort study in thailand', *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 104(6), pp. 2009–2016. doi: 10.4269/ajtmh.20-1393.
- Parasher, A. (2021) 'COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment', *Postgraduate Medical Journal*, 97(1147), pp. 312–320. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138577.
- Pepys, M. B. dan Hirschfield, G. M. (2003) 'C-reactive protein: a critical update', *Journal of Clinical Investigation*, 112(2), pp. 299–299. doi: 10.1172/jci18921c1.
- Playfair, J.H.L dan Chain, B. M. (2013) *Immunology at Glance*. 10th edn. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd., Publication.
- Pourbagheri-sigaroodi, A. (2020) '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', *Clinica Chimica Acta 510*, (January).
- Richardson, S. *et al.* (2020) 'Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area', *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(20), pp. 2052–2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
- Rinaldi, R. N. (2021) *Faktor Resiko yang Berhubungan dengan Kejadian Covid-19 di Kota Bogor, Skripsi*. Jakarta: Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta.
- da Rosa Mesquita, R. *et al.* (2021) 'Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review', *Wiener Klinische Wochenschrift*, 133(7–8), pp. 377–382. doi: 10.1007/s00508-020-01760-4.
- Rosita, L. *et al.* (2020) 'Prolonged severe acute respiratory syndrome of Corona Virus-2 positive with polymerase chain reaction: A case report', *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Indonesia*, 11(3), pp. 295–301. doi: 10.20885/jkki.vol11.iss3.art12.
- Sadeghi-Haddad-Zavareh, M. *et al.* (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.

- Salazar, J. *et al.* (2014) 'C-Reactive Protein: An In-Depth Look into Structure, Function, and Regulation', *International Scholarly Research Notices*, pp. 1–13. Available at: <http://www.hindawi.com/journals/isrn/2014/653045/abs/>.
- Sara M. Nehring, Amandeep Goyal, B. C. P. (2022) 'C-reactive protein', in: StatPearls Publishing LLC. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441843/#_NBK441843_pubdet_.
- Satgas COVID-19 (2021) *Peta Sebaran*. Available at: <https://covid19.go.id/peta-sebaran> (Accessed: 20 February 2001).
- Seyit, M. *et al.* (2020) 'Neutrophil to lymphocyte ratio, lymphocyte to monocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio to predict the severity of COVID-19', *American Journal of Emergency Medicine*. Elsevier Inc., 40, pp. 110–114. doi: 10.1016/j.ajem.2020.11.058.
- Sharifpour, M. *et al.* (2020) 'C-Reactive protein as a prognostic indicator in hospitalized patients with COVID-19', *PLoS ONE*, 15(11 November), pp. 1–10. doi: 10.1371/journal.pone.0242400.
- Shekhar, S. *et al.* (2020) 'Endocrine Conditions and COVID-19', *Hormone and Metabolic Research*, 52(7), pp. 471–484. doi: 10.1055/a-1172-1352.
- Shinoda, N. *et al.* (2013) 'Relationship between markers of inflammation and anaemia in children of Papua New Guinea', *Public Health Nutrition*, 16(2), pp. 289–295. doi: 10.1017/S1368980012001267.
- Smilowitz, N. R. *et al.* (2021) 'C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19', *European Heart Journal*, 42(23), pp. 2270–2279. doi: 10.1093/eurheartj/ehab169.
- Sproston, N. R. *et al.* (2018) 'The effect of C-reactive protein isoforms on nitric oxide production by U937 monocytes/macrophages', *Frontiers in Immunology*, 9(JUL). doi: 10.3389/fimmu.2018.01500.
- 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.
- Suárez-Del-villar-carrero, R. *et al.* (2022) 'Hematological-and Immunological-Related Biomarkers to Characterize Patients with COVID-19 from Other Viral Respiratory Diseases', *Journal of Clinical Medicine*, 11(13). doi: 10.3390/jcm11133578.
- Surendra, H. *et al.* (2021) 'Clinical characteristics and mortality associated with COVID-19 in Jakarta, Indonesia: A hospital-based retrospective cohort study', *The Lancet Regional Health - Western Pacific*. Elsevier Ltd, 9, p. 100108. doi: 10.1016/j.lanwpc.2021.100108.
- Susilo, A. *et al.* (2020) 'Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini',

Jurnal Penyakit Dalam Indonesia, 7(1), p. 45. doi: 10.7454/jpdi.v7i1.415.

- Taberner, E. *et al.* (2022) 'COVID-19 in young and middle-aged adults: predictors of poor outcome and clinical differences', *Infection*. Springer Berlin Heidelberg, 50(1), pp. 179–189. doi: 10.1007/s15010-021-01684-9.
- Tan, C. *et al.* (2020) 'C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early', *Journal of Medical Virology*, 92(7), pp. 856–862. doi: 10.1002/jmv.25871.
- Thiele, J. R. *et al.* (2015) 'Targeting C-reactive protein in inflammatory disease by preventing conformational changes', *Mediators of Inflammation*, 2015. doi: 10.1155/2015/372432.
- Thomsen, S. F. (2015) 'Genetics of asthma: an introduction for the clinician', *European Clinical Respiratory Journal*, 2(1), p. 24643. doi: 10.3402/ecrj.v2.24643.
- Tomisa, G. *et al.* (2021) 'Epidemiology of comorbidities and their association with asthma control', *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*. BioMed Central, 17(1), pp. 1–14. doi: 10.1186/s13223-021-00598-3.
- Troeger, C. *et al.* (2017) 'Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015', *The Lancet Infectious Diseases*, 17(11), pp. 1133–1161. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30396-1.
- Trougakos, I. P. *et al.* (2021) 'Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications', *Journal of Biomedical Science*. BioMed Central, 28(1), pp. 1–18. doi: 10.1186/s12929-020-00703-5.
- Tsai, P. H. *et al.* (2021) 'Clinical manifestation and disease progression in COVID-19 infection', *Journal of the Chinese Medical Association*, 84(1), pp. 3–8. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000463.
- Wang, G. *et al.* (2020) 'C-reactive protein level may predict the risk of COVID-19 aggravation', *Open Forum Infectious Diseases*, 7(5), pp. 1–5. doi: 10.1093/ofid/ofaa153.
- Wang, L. (2020) 'C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19', *Medecine et Maladies Infectieuses*. The Author, 50(4), pp. 332–334. doi: 10.1016/j.medmal.2020.03.007.
- Wang, M. Y. *et al.* (2020) 'SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development', *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10(November), pp. 1–17. doi: 10.3389/fcimb.2020.587269.
- WHO (2020) 'Diagnostic testing for SARS-CoV-2 Interim guidance', *World Health*

Organization.

- WHO (2020) 'Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)', *The WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019*, 2019(February), pp. 16–24. Available at: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>.
- WHO (2022a) *Global Situation*. Available at: <https://covid19.who.int/> (Accessed: 16 March 2022).
- WHO (2022b) *Pneumonia in Children*. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia> (Accessed: 17 July 2022).
- Wiersinga, W. J. *et al.* (2020) 'Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review', *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 324(8), pp. 782–793. doi: 10.1001/jama.2020.12839.
- Wyczalkowska-Tomasik, A. *et al.* (2016) 'Inflammatory Markers Change with Age, but do not Fall Beyond Reported Normal Ranges', *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. Springer Basel, 64(3), pp. 249–254. doi: 10.1007/s00005-015-0357-7.
- Yang, J. *et al.* (2020) 'Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis', *International Journal of Infectious Diseases*, 94(January), pp. 91–95. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
- Yanni (2013) 'Kadar Hs-CRP pada Pasien Dispepsia dengan Infeksi Helicobacter Pylori dibandingkan dengan tanpa Infeksi Helicobacter Pylori', *Repository Institusi Universitas Sumatera Utara*.
- Yitbarek, G. Y. *et al.* (2021) 'The role of C-reactive protein in predicting the severity of COVID-19 disease: A systematic review', *SAGE Open Medicine*, 9, p. 205031212110507. doi: 10.1177/20503121211050755.
- Yudhawati, R. and Prasetyo, Y. D. (2019) 'Imunopatogenesis Penyakit Paru Obstruktif Kronik', *Jurnal Respirasi*, 4(1), p. 19. doi: 10.20473/jr.v4-i.1.2018.19-25.
- Yuki, K., Fujiogi, M. and Koutsogiannaki, S. (2020) '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 ', (January).
- Zhong, L., Gong, P. and Biging, G. S. (2012) 'Covid-19 Imaging : WHat We Know Now and What Remains Unkown', *Radiological Society of North America*, 78, pp. 1–15.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Keterangan Lolos Kaji Etik



FAKULTAS
KEDOKTERAN

Gedung Dr. Soekarno Wijesandjojo
Kampus Terpadu Universitas Islam Indonesia
Jl. Kalirejo Km 14,5 Yogyakarta 55584
T. (0274) 898444 ext. 2096, 2097
F. (0274) 898459 ext. 2007
E. rsud@iui.ac.id
W. rsud.iui.ac.id

Nomor : 19/Ka.Kom.Et/70/KE/VII/2022

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK

ETHICAL APPROVAL

Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran dan kesehatan, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul :

The Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Islamic University of Indonesia, with regards of the protection of human rights and welfare in medical and health research, has carefully reviewed the research protocol entitled :

"Perbedaan Kadar C-Reactive Protein (CRP) antara Pasien Terkonfirmasi Covid-19 dengan Pasien Tidak Terkonfirmasi Covid-19 di RSUD Wonogiri"

Peneliti Utama : Risma Widiastuti
Principal Investigator

Nama Institusi : Program Studi Pendidikan Dokter FK UII
Name of the Institution

dan telah menyetujui protokol tersebut diatas.
and approved the above-mentioned protocol.

Yogyakarta, 27 Juli 2022
Ketua
Chairman

dr. Rahma Puantari, M.Sc, Sp.PK

*Ethical Approval berlaku satu tahun dari tanggal persetujuan

**Peneliti berkewajiban

1. Menjaga kerahasiaan identitas subyek penelitian
2. Memberitahukan status penelitian apabila :
 - a. Setelah masa berlakunya keterangan lolos kaji etik, penelitian masih belum selesai, dalam hal ini ethical clearance harus diperpanjang
 - b. Penelitian berhenti di tangan jalan
3. Melaporkan kejadian serius yang tidak diinginkan (serious adverse events)
4. Peneliti tidak boleh melakukan tindakan apapun pada subyek sebelum penelitian lolos kaji etik dan informed consent

Lampiran 2. Surat Izin Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia



FAKULTAS
KEDOKTERAN

Gedung Dr. Soekirman Wijayandjaja
Kampus Terpadu Universitas Islam Indonesia
Jl. Kalirejo km 14,5 Yogyakarta 55584
T. (0274) 898444 ext. 2096, 2097
F. (0274) 898459 ext. 2007
E. fakul@uii.ac.id
W. fakul.ac.id

Nomor : 787/Dek/70/Div.Ak&TI/VIII/2022
Lamp. : -
Hal : Pemohonan Ijin Penelitian

Kepada Yth.
Direktur RSUD dr. Soediran Mangun Sumarso
Kabupaten Wonogiri
Jawa Tengah

Assalamu 'alaikum wr.wb.

Dalam rangka penyusunan Karya Tulis Ilmiah (KTI) sebagai syarat kelulusan mahasiswa Prodi Kedokteran Program Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Islam Indonesia, maka dengan ini kami mohon bantuan Bapak/Ibu/Sdr untuk memberi ijin pada mahasiswa kami :

Nama : Risma Widiastuti
No. Mhs. : 19711113
No. Hp : 082133960423
Pembimbing KTI : dr. Linda Rosita, M.Kes, Sp.PK(K)
Judul KTI : Perbedaan Kadar C-Reactive Protein (CRP) antara Pasien Terkonfirmasi Covid-19 dengan Pasien Tidak Terkonfirmasi Covid-19 di RSUD Wonogiri

agar dapat melakukan penelitian/survey/try-out/studi kasus/pengambilan data di Instansi Bapak/Ibu/Sdr.

Demikian permohonan kami, atas perhatian dan kerjasama Bapak/Ibu/Sdr kami ucapkan terimakasih.

Wassalamu 'alaikum wr.wb.

Yogyakarta, 07 Muharram 1444 H
05 Agustus 2022 M

Dean,

Dr. dr. Isratun Mujadriyah, M.Kes

Lampiran 3. Analisis Hasil

1. Hasil Analisis Univariat

usia_kategori * status_PCR Crosstabulation

			status_PCR		Total
			positif	negatif	
usia_kategori	>60	Count	26	14	40
		% within usia_kategori	65.0%	35.0%	100.0%
		% within status_PCR	52.0%	28.0%	40.0%
		% of Total	26.0%	14.0%	40.0%
46-59	Count	Count	12	10	22
		% within usia_kategori	54.5%	45.5%	100.0%
		% within status_PCR	24.0%	20.0%	22.0%
		% of Total	12.0%	10.0%	22.0%
26-45	Count	Count	7	4	11
		% within usia_kategori	63.6%	36.4%	100.0%
		% within status_PCR	14.0%	8.0%	11.0%
		% of Total	7.0%	4.0%	11.0%
12-25	Count	Count	5	1	6
		% within usia_kategori	83.3%	16.7%	100.0%
		% within status_PCR	10.0%	2.0%	6.0%
		% of Total	5.0%	1.0%	6.0%
<11	Count	Count	0	21	21
		% within usia_kategori	0.0%	100.0%	100.0%
		% within status_PCR	0.0%	42.0%	21.0%
		% of Total	0.0%	21.0%	21.0%
Total	Count	Count	50	50	100
		% within usia_kategori	50.0%	50.0%	100.0%
		% within status_PCR	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	50.0%	50.0%	100.0%

jenis_kelamin * status_PCR Crosstabulation

			status_PCR		Total
			positif	negatif	
jenis_kelamin	laki-laki	Count	28	31	59

	% within jenis_kelamin	47.5%	52.5%	100.0%
	% within status_PCR	56.0%	62.0%	59.0%
	% of Total	28.0%	31.0%	59.0%
perempuan	Count	22	19	41
	% within jenis_kelamin	53.7%	46.3%	100.0%
	% within status_PCR	44.0%	38.0%	41.0%
	% of Total	22.0%	19.0%	41.0%
Total	Count	50	50	100
	% within jenis_kelamin	50.0%	50.0%	100.0%
	% within status_PCR	100.0%	100.0%	100.0%
	% of Total	50.0%	50.0%	100.0%

komorbid * status_PCR Crosstabulation

			status_PCR		Total
			positif	negatif	
komorbid	DM	Count	6	0	6
		% within komorbid	100.0%	0.0%	100.0%
		% within status_PCR	12.0%	0.0%	6.0%
		% of Total	6.0%	0.0%	6.0%
	Hipertensi	Count	5	1	6
		% within komorbid	83.3%	16.7%	100.0%
		% within status_PCR	10.0%	2.0%	6.0%
		% of Total	5.0%	1.0%	6.0%
	penyakit lain	Count	9	13	22
		% within komorbid	40.9%	59.1%	100.0%
		% within status_PCR	18.0%	26.0%	22.0%
		% of Total	9.0%	13.0%	22.0%
	tidak komorbid	Count	27	35	62
		% within komorbid	43.5%	56.5%	100.0%

	% within status_PCR	54.0%	70.0%	62.0%
	% of Total	27.0%	35.0%	62.0%
DM-Hipertensi	Count	1	0	1
	% within komorbid	100.0%	0.0%	100.0%
	% within status_PCR	2.0%	0.0%	1.0%
	% of Total	1.0%	0.0%	1.0%
Hipertensi- Penyakit lain	Count	0	1	1
	% within komorbid	0.0%	100.0%	100.0%
	% within status_PCR	0.0%	2.0%	1.0%
	% of Total	0.0%	1.0%	1.0%
DM-Penyakit lain	Count	2	0	2
	% within komorbid	100.0%	0.0%	100.0%
	% within status_PCR	4.0%	0.0%	2.0%
	% of Total	2.0%	0.0%	2.0%
Total	Count	50	50	100
	% within komorbid	50.0%	50.0%	100.0%
	% within status_PCR	100.0%	100.0%	100.0%
	% of Total	50.0%	50.0%	100.0%

Case Processing Summary

	status_PCR	Cases					
		Valid		Missing		Total	
		N	Percent	N	Percent	N	Percent
kadar_CRP	positif	50	100.0%	0	0.0%	50	100.0%
	negatif	50	100.0%	0	0.0%	50	100.0%

Descriptives

	status_PCR	Statistic	Std. Error
kadar_CRP	positif	Mean	74.4892
		95% Confidence Interval for Mean	9.40383
		Lower Bound	55.5915
		Upper Bound	93.3869
		5% Trimmed Mean	70.2411
		Median	56.4600
		Variance	4421.598

	Std. Deviation		66.49510	
	Minimum		.69	
	Maximum		258.57	
	Range		257.88	
	Interquartile Range		112.58	
	Skewness		.807	.337
	Kurtosis		-.228	.662
negatif	Mean		30.2140	6.08790
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	17.9799	
		Upper Bound	42.4481	
	5% Trimmed Mean		24.6827	
	Median		13.9850	
	Variance		1853.129	
	Std. Deviation		43.04799	
	Minimum		.56	
	Maximum		167.00	
	Range		166.44	
	Interquartile Range		27.80	
	Skewness		2.203	.337
	Kurtosis		3.922	.662

Percentiles

		status_P	Percentiles						
		CR	5	10	25	50	75	90	95
Weighted Average(Definition 1)	kadar_ CRP positif		3.36	5.11	14.18	56.46	126.76	179.31	200.00
	negatif		.768	2.25	6.760	13.98	34.555	116.35	152.44
			5	70	0	50	0	70	70
Tukey's Hinges	kadar_ CRP positif				14.62	56.46	126.31		
	negatif				6.980	13.98	34.460		
					0	50	0		

2. Hasil Analisis Bivariat

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Usia output 2 * new kategori PCR	100	100.0%	0	0.0%	100	100.0%

Usia output 2 * new kategori PCR Crosstabulation

Count

		new kategori PCR		Total
		negatif	positif	
Usia output 2	usia tidak produktif	32	21	53
	usia produktif	18	29	47
Total		50	50	100

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	4.857 ^a	1	.028		
Continuity Correction ^b	4.014	1	.045		
Likelihood Ratio	4.898	1	.027		
Fisher's Exact Test				.045	.022
Linear-by-Linear Association	4.809	1	.028		
N of Valid Cases	100				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 23.50.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Usia output 2 (usia tidak produktif / usia produktif)	2.455	1.097	5.494
For cohort new kategori PCR = negatif	1.577	1.032	2.408
For cohort new kategori PCR = positif	.642	.430	.959
N of Valid Cases	100		

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
jenis kelamin *	100	100.0%	0	0.0%	100	100.0%
new kategori PCR						

jenis kelamin * new kategori PCR Crosstabulation

Count

		new kategori PCR		Total
		negatif	positif	
jenis kelamin	perempuan	19	22	41
	laki laki	31	28	59
Total		50	50	100

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	.372 ^a	1	.542	.685	.342
Continuity Correction ^b	.165	1	.684		
Likelihood Ratio	.372	1	.542		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	.368	1	.544		
N of Valid Cases	100				

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 20.50.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for jenis kelamin (perempuan / laki laki)	.780	.351	1.734
For cohort new kategori PCR = negatif	.882	.586	1.328
For cohort new kategori PCR = positif	1.131	.765	1.672
N of Valid Cases	100		

komorbid ya tidak * status_PCR Crosstabulation

Count

		status_PCR		Total
		positif	negatif	
komorbid ya tidak	ya	23	15	38
	tidak	27	35	62
Total		50	50	100

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	2.716 ^a	1	.099		
Continuity Correction ^b	2.080	1	.149		
Likelihood Ratio	2.732	1	.098		
Fisher's Exact Test				.149	.074
Linear-by-Linear Association	2.689	1	.101		
N of Valid Cases	100				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 19.00.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for komorbid ya tidak (ya / tidak)	1.988	.874	4.521
For cohort status_PCR = positif	1.390	.948	2.037
For cohort status_PCR = negatif	.699	.446	1.097
N of Valid Cases	100		

Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Covid	.134	50	.026	.898	50	.000
Non_Covid	.312	50	.000	.641	50	.000

a. Lilliefors Significance Correction

Ranks

	status_PCR	N	Mean Rank	Sum of Ranks
kadar_CRP	positif	50	61.32	3066.00
	negatif	50	39.68	1984.00
	Total	100		

Test Statistics^a

	kadar_CRP
Mann-Whitney U	709.000
Wilcoxon W	1984.000
Z	-3.730
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000

a. Grouping Variable: status_PCR

3. Hasil analisis Multivariat

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Usia output 2 * crp kategorikal	100	100.0%	0	0.0%	100	100.0%

Usia output 2 * crp kategorikal Crosstabulation

Count

		crp kategorikal		Total
		<=10 mg/L	>10 mg/L	
Usia output 2	usia tidak produktif	17	36	53
	usia produktif	14	33	47
Total		31	69	100

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.061 ^a	1	.805	.832	.489
Continuity Correction ^b	.001	1	.976		
Likelihood Ratio	.061	1	.805		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	.060	1	.806		
N of Valid Cases	100				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 14.57.

b. Computed only for a 2x2 table

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
jenis kelamin * crp kategorikal	100	100.0%	0	0.0%	100	100.0%

jenis kelamin * crp kategorikal Crosstabulation

Count

		crp kategorikal		Total
		<=10 mg/L	>10 mg/L	
jenis kelamin	perempuan	18	23	41
	laki laki	13	46	59
Total		31	69	100

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	5.408 ^a	1	.020	.028	.018
Continuity Correction ^b	4.434	1	.035		
Likelihood Ratio	5.368	1	.021		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	5.354	1	.021		
N of Valid Cases	100				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 12.71.

b. Computed only for a 2x2 table

Komorbi_2kel * crp kategorikal Crosstabulation

Count

		crp kategorikal		Total
		<=10 mg/L	>10 mg/L	
Komorbi_2kel	tidak	17	45	62
	ya	14	24	38
Total		31	69	100

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	.978 ^a	1	.323		
Continuity Correction ^b	.587	1	.444		
Likelihood Ratio	.968	1	.325		
Fisher's Exact Test				.376	.221
Linear-by-Linear Association	.968	1	.325		
N of Valid Cases	100				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 11.78.

b. Computed only for a 2x2 table

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a status_PCR_1	1.217	.480	6.430	1	.011	3.378
JK1	1.177	.471	6.244	1	.012	3.244
Constant	-2.782	1.098	6.415	1	.011	.062

a. Variable(s) entered on step 1: status_PCR_1, JK1.

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a status_PCR_1	1.064	.455	5.461	1	.019	2.897
Constant	-.741	.673	1.210	1	.271	.477

a. Variable(s) entered on step 1: status_PCR_1.

Omnibus Tests of Model Coefficients

	Chi-square	df	Sig.
--	------------	----	------

Step 1	Step	12.287	2	.002
	Block	12.287	2	.002
	Model	12.287	2	.002

Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for	
								EXP(B)	
								Lower	Upper
Step	status_PCR_1	1.217	.480	6.430	1	.011	3.378	1.318	8.655
1 ^a	JK1	1.177	.471	6.244	1	.012	3.244	1.289	8.166
	Constant	-2.782	1.098	6.415	1	.011	.062		

a. Variable(s) entered on step 1: status_PCR_1, JK1.