

SKRIPSI

DESEMBER 2021

**ANALISIS HUBUNGAN *C-REACTIVE PROTEIN* (CRP) DENGAN
KEPARAHAN COVID-19: *LITERATURE REVIEW***



Oleh:

A. Rihal Mayuni M. Mappewali

C011181427

Pembimbing:

dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK(K)

DEPARTEMEN PATOLOGI KLINIK

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

2021

HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di Departemen Ilmu Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan Judul :

“ANALISIS HUBUNGAN *C-REACTIVE PROTEIN* (CRP) DENGAN KEPARAHAN COVID-19: *LITERATURE REVIEW*”

Hari/Tanggal : Kamis, 30 Desember 2021

Waktu : 10.00 WITA

Tempat : Zoom Meeting

Makassar, 30 Desember 2021

Mengetahui,



dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK(K)

NIP. 19630223 199003 2 003

HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI

“ANALISIS HUBUNGAN C-REACTIVE PROTEIN (CRP) DENGAN KEPARAHAN
COVID-19: LITERATURE REVIEW”




Disusun dan Diajukan Oleh :

A. Rihal Mayuni M. Mappewali

C011181427

Menyetujui

Panitia Penguji

No.	Nmaa Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1	dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK(K)	Pembimbing	
2	dr. Kartika Paramita, Sp.PK	Penguji 1	
3	Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK	Penguji 2	

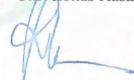
Mengetahui,

Wakil Dekan
Bidang Akademik, Riset & Inovasi
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP. 19671103 199802 1 0001

Ketua Program Studi
Sarjana Kedokteran
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Sitti Rafiah, M.Si
NIP. 19680530 199703 2 0001

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh

Nama : A. Rihal Mayuni M. Mappewali
NIM : C011181427
Fakultas/Program Studi : Kedokteran / Sarjana Kedokteran
Judul Skripsi : Analisis Hubungan *C-Reactive Protein* (CRP) dengan Keparahan Covid-19: *Literature Review*

Telah berhasil dipertahankan dihadapan dewan penguji dan diterima sebagai bahan persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

DEWAN PENGUJI

Pembimbing : dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK(K) (.....)

Penguji 1 : dr. Kartika Paramita, Sp.PK (.....)

Penguji 2 : Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK (.....)

Ditetapkan di : Makassar

Tanggal : 30 Desember 2021

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

Skripsi dengan Judul :

**“ANALISIS HUBUNGAN C-REACTIVE PROTEIN (CRP) DENGAN KEPARAHAN
COVID-19: LITERATURE REVIEW”**



Makassar, 30 Desember 2021

Pembimbing,

dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK(K)

NIP. 19630223 199003 2 003

BAGIAN PATOLOGI KLINIK

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
2021

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

Judul Skripsi :

"ANALISIS HUBUNGAN *C-REACTIVE PROTEIN* (CRP)
DENGAN KEPARAHAN COVID-19: *LITERATURE
REVIEW*"

Makassar, 30 Desember 2021


dr. Fitriani Mangarengi, Sp. PK(K)

NIP.19630223 199003 2 003

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : A. Rihal Mayuni M. Mappewali
NIM : C011181427
Program Studi : Pendidikan Dokter Umum

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini hasil orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 30 Desember 2021

Yang menyatakan,



A. Rihal Mayuni M. Mappewali

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Allah Subhanahu wa ta'ala karena atas rahmat dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “**Analisis Hubungan C-Reactive Protein (CRP) dengan Keparahan Covid-19: Literature Review**”. Skripsi ini dibuat sebagai salah satu syarat mencapai gelar Sarjana Kedokteran.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini tidak dapat terselesaikan dengan baik tanpa adanya doa, bantuan, dan motivasi dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada:

1. Puji syukur khadirat Allah Subhanahu wa ta'ala, atas rahmat dan ridho-Nya lah skripsi ini dapat terselesaikan dan Nabi Muhammad Shallallahu 'alaihi wasallam, sebaik-baik panutan yang selalu mendoakan kebaikan atas umatnya.
2. Rektor Universitas Hasanuddin yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk belajar, meningkatkan ilmu pengetahuan, dan keahlian.
3. Dekan dan Para Wakil Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang selalu memberikan fasilitas dan bimbingan terbaik untuk kelancaran studi penulis.
4. Kedua orang tua penulis, Ir. A. Mallombasi Mappewali, M.Si dan A. Asfianti Syamsu Alam, S.Sos., M.Si, saudara-saudara penulis A. Fadhil Pratama M. Mappewali, S.E. dan Muhammad Resky Tri Dharma Putra serta keluarga penulis yang telah memberikan dukungan dan doa agar penyusunan skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik.

5. dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK(K) sebagai dosen pembimbing yang telah meluangkan waktu, membagikan ilmu serta memberikan arahan dan bimbingan sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
6. dr. Kartika Paramita, Sp.PK selaku dosen penguji I atas kesediaannya meluangkan waktu dan memberi masukan serta arahan dalam penyusunan skripsi ini.
7. Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK selaku dosen penguji II atas kesediaannya meluangkan waktu dan memberi masukan serta arahan dalam penyusunan skripsi ini.
8. Seluruh dosen dan staf di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang selalu memberikan fasilitas dan bimbingan terbaik untuk kelancaran studi penulis.
9. Sahabat-sahabat penulis, Puput, Fina, Riri, Tity, Mahirah, Navira, Sasa, Dhiva, Syale, Caca, Sari, Berlian, Lisa, Ulfa, Dita, Icha, Nunu, Shafa, Pucal, Oliv, Sella, dan Adem yang selalu memberikan dukungan dan kebersamaan kepada penulis sampai saat ini.
10. Teman-teman F18ROSA atas kebersamaan dan dukungan yang diberikan kepada penulis dari awal kuliah hingga saat ini, terkhusus yang telah bersedia untuk berpartisipasi dalam penelitian ini.
11. Semua pihak yang membantu dalam penyelesaian skripsi ini namun tidak dapat saya sebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna, maka dari itu dengan segala kerendahan hati, penulis mengharapkan kritik dan saran dari

semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi kita semua.

Makassar, 30 Desember 2021

Penulis

A. Rihal Mayuni M. Mappewali

dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK(K)

Analysis of Correlation between C-Reactive Protein (CRP) with Severity of Covid-19: Literature Review

ABSTRACTS

Introduction: Coronavirus Disease 2019 (Covid-19), an infectious disease, caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). In March 11 2020, WHO declare Covid-19 is a global pandemic. SARS-CoV-2 infection manifest as asymptomatic, mild, moderate, severe and critical ill with Acute Respiratory Distress Syndrome. One of inflammatory biomarker is c-reactive protein (CRP). CRP contributing in opsonization in complement cascade which cause prolong destruction of tissue.

Objective: Correlation between CRP with severity of Covid-19 infection.

Method: This study is a literature review about correlation between c-reactive protein with severity of SARS-CoV-2 infection. This study is guide by PRISMA-ScR. The article design included is systematic review with or without meta-analysis, and randomized controlled trial. Published article searching consist of bibliographic searching from database (PubMed), grey literature, and hand searching in English article published from January 2020 to January 2021, in human. Then, selection and synthesis of data from the selected article was performed.

Result: We obtained 30 articles based on inclusion and exclusion criterias. Male and comorbidity is risk factor of severity Covid-19 infection. Fever and cough is the most common symptoms. CRP is the inflammatory biomarker with prognostic factor. Other laboratory biomarker has each mechanism in respon of Covid-19 infection.

Conclusion: CRP level raised in symptomatic vs asymptomatic, mild vs severe, ICU vs non ICU case.

Keywords: Covid-19, CRP, inflammation

A. Rihal Mayuni M. Mappewali

dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK(K)

**Analisis Hubungan *C-Reactive Protein* (CRP) dengan Keparahan Covid-19:
*Literature Review***

ABSTRAK

Pendahuluan: *Coronavirus Disease* 2019 (Covid-19) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Pada tanggal 11 Maret 2020, WHO mengumumkan bahwa Covid-19 menjadi pandemi di dunia. Infeksi SARS-CoV-2 dapat muncul dengan spektrum klinis pasien dapat sangat bervariasi dari tanpa gejala, sakit ringan, sakit sedang, sakit berat hingga kritis dengan manifestasi *Acute Respiratory Distress Syndrome*. Salah satu penanda terjadinya inflamasi adalah *c-reactive protein* (CRP). CRP berperan dalam opsonisasi pada kaskade komplemen yang bisa menyebabkan kerusakan lanjut pada jaringan.

Tujuan: Mengetahui hubungan tingkat keparahan Covid-19 dengan kadar CRP.

Metode: Penelitian ini merupakan *literature review* mengenai hubungan antara *c-reactive protein* dengan keparahan infeksi SARS-CoV-2. Panduan penulisan PRISMA-ScR. Desain penelitian yang diambil *systematic review* dengan atau tanpa meta-analisis, dan *randomized controlled trial*. Penelusuran artikel terpublikasi terdiri dari *bibliographic searching* melalui *database* (PubMed), *grey literature*, dan *hand searching* pada penelitian yang terbit dari Januari 2020 hingga Januari 2021, menggunakan bahasa Inggris dengan objek manusia. Kemudian dilakukan seleksi dan sintesis data dari penelitian terpilih.

Hasil: Kami mendapatkan 30 penelitian yang memenuhi kriteria. Laki-laki, keberadaan komorbid menjadi faktor risiko keparahan infeksi Covid-19. Gejala yang paling sering muncul adalah demam dan batuk. CRP merupakan penanda inflamasi dengan faktor prognostik. Marker laboratorium lain memiliki mekanisme masing-masing sebagai respon terhadap infeksi Covid-19.

Kesimpulan: Kadar CRP mengalami peningkatan pada kasus bergejala terhadap tidak bergejala, gejala berat terhadap gejala ringan, perawatan ICU dengan non perawatan ICU.

Keywords: Covid-19, CRP, inflamasi

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	iii
LEMBAR ORISINALITAS KARYA	vi
KATA PENGANTAR	vii
ABSTRAK	x
DAFTAR ISI	xii
BAB 1. PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	
A. <i>C-Reactive Protein (CRP)</i>	5
B. <i>Coronavirus Disease 19 (Covid-19)</i>	6
C. Peningkatan CRP pada Infeksi Virus	10
D. Peningkatan CRP pada Infeksi SARS-CoV-2	11
E. Keparahan Covid-19 dan CRP	13
BAB 3. KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP	
A. Kerangka Teori	14
B. Kerangka Konsep	15
BAB 4. METODE PENELITIAN	
A. Strategi Pencarian Literatur	16

B.	Kriteria Inklusi Penelitian.....	17
C.	Sintesis Data	17
D.	Variabel Data.....	18
E.	Penelusuran Jurnal.....	20
BAB 5. HASIL DAN ANALISIS HASIL PENELITIAN		
A.	Karakteristik Pasien dengan Infeksi Covid-19	21
B.	Karakteristik Gejala Pasien dengan Infeksi Covid-19.....	22
C.	Karakteristik Nilai CRP.....	24
D.	Karakteristik Outcome pada Infeksi Covid-19	26
BAB 6. PEMBAHASAN		
A.	Karakteristik Pasien yang Terinfeksi Covid-19.....	43
B.	Karakteristik Gejala Pasien yang Terinfeksi Covid-19	44
C.	CRP pada Infeksi Covid-19.....	48
BAB 7. KESIMPULAN DAN SARAN		
A.	Kesimpulan.....	56
B.	Saran	57
DAFTAR PUSTAKA.....		42
LAMPIRAN		77

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	18
Tabel 5.1	26

DAFTAR DIAGRAM

Diagram 2.1	13
Diagram 3.1	14
Diagram 3.2	15
Diagram 4.1	20

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	8
Gambar 2.2	10
Gambar 2.3	11
Gambar 2.4	12

BAB 1

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)*. SARS-CoV-2 merupakan coronavirus jenis baru yang belum pernah diidentifikasi sebelumnya pada manusia (Bchetnia et al, 2020). Setidaknya ada dua jenis coronavirus yang menyebabkan penyakit yang dapat menimbulkan gejala berat seperti *Middle East Respiratory Syndrome (MERS)* dan *Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)* (Dhama et al, 2020). Tanda dan gejala umum infeksi SARS-CoV-2 antara lain gejala gangguan pernapasan akut seperti demam, batuk dan sesak napas. Masa inkubasi rata-rata 5-6 hari dengan masa inkubasi terpanjang 14 hari. Pada kasus berat dapat menyebabkan pneumonia, sindrom pernapasan akut, gagal ginjal bahkan kematian (Pascarella et al, 2020).

Tiongkok melaporkan kasus pneumonia misterius yang tidak diketahui penyebabnya pada 31 Desember 2019. Dalam 3 hari, pasien dengan kasus tersebut berjumlah 44 pasien dan terus bertambah hingga saat ini berjumlah jutaan kasus. Pada mulanya transmisi zoonotik menjadi penyebab utama, namun diketahui ternyata transmisi antar manusia merupakan penyebab terjadinya *outbreak* penyakit pernapasan. Pada tanggal 11 Maret 2020, WHO mengumumkan bahwa Covid-19 menjadi pandemi di dunia. Kasus pertama di Indonesia diumumkan pada tanggal 2 Maret 2020 atau sekitar 4 bulan setelah kasus pertama. Terdapat 2 kasus

saat pertama dan pada 31 Desember 2020 terkonfirmasi 743.196 kasus, meninggal 22.138 dan sembuh 611.097 (Pedoman Tatalaksana Covid-19, 2021).

Infeksi SARS-CoV-2 dapat muncul dengan spektrum klinis pasien dapat sangat bervariasi dari tanpa gejala, sakit ringan, sakit sedang, sakit berat hingga kritis dengan manifestasi *Acute Respiratory Distress Syndrome*. Orang yang terinfeksi SARS-CoV-2 pada populasi khusus seperti pada penyakit jantung sianotik, penyakit paru kronis, disfungsi ventrikel kiri dan syok septik memiliki prognosis yang lebih buruk (Kemenkes,2020).

Salah satu penanda terjadinya inflamasi adalah *c-reactive protein* (CRP). CRP merupakan suatu struktur protein pentamer yang diproduksi di hepar (Nehring et al, 2020). Pada kasus inflamasi yang disebabkan peningkatan sitokin proinflamasi. Induksi sintesis CRP pada kasus infeksi terutama disebabkan meningkatnya sitokin interleukin 6 (IL-6) (Perez, 2019).

Kadar CRP pada infeksi virus berkorelasi dengan inflamasi yang ditimbulkan oleh respon tubuh mengeliminasi virus. Respon ini berkaitan dengan kemampuan CRP menginduksi terjadinya fagositosis (Perez, 2019). Pada keadaan infeksi SARS-CoV-2, inflamasi terjadi terutama pada jaringan paru dan efek sistemik inflamasi dapat beragam (Chen et al, 2020).

CRP berperan dalam opsonisasi pada kaskade komplemen yang bisa menyebabkan kerusakan lanjut pada jaringan (Sheriff et al, 2021).

CRP juga dapat digunakan sebagai prediktor dalam menilai keparahan infeksi SARS-CoV-2 (Chen et al, 2020). Berdasarkan permasalahan tersebut peneliti ingin menganalisis faktor dan mekanisme dari gejala atau manifestasi klinis yang berhubungan dengan kadar CRP melalui sebuah *literature review*.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang penelitian, maka rumusan masalah dari penelitian ini adalah bagaimana hubungan kadar CRP dengan tingkat keparahan Covid-19 ?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Berdasarkan rumusan masalah, maka tujuan penelitian ini adalah mengetahui hubungan kadar CRP dengan tingkat keparahan Covid-19.

2. Tujuan Khusus

- a) Mengetahui karakteristik pasien dengan infeksi Covid-19.
- b) Mengetahui karakteristik gejala pasien dengan infeksi Covid-19.
- c) Mengetahui karakteristik nilai CRP pasien dengan infeksi Covid-19.
- d) Mengetahui hubungan keparahan CRP dengan infeksi Covid-19.

D. Manfaat Penelitian

Dengan adanya penulisan ini, maka diharapkan dapat memberikan informasi terkait hal-hal yang berhubungan dengan tingkat keparahan Covid-19 dan CRP, prognosis dan perkembangan keilmuan selanjutnya.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

A. *C-Reactive Protein* (CRP)

C-reactive protein (CRP) merupakan sebuah protein pentamer yang disintesis di hepar yang meningkat jika terjadi inflamasi. CRP adalah protein fase akut yang diinduksi oleh interleukin 6 (IL-6) pada gen yang berperan pada transkripsi CRP saat terjadi inflamasi atau infeksi (Nehring et al, 2020).

CRP memiliki peranan proinflamasi dan antiinflamasi (Kushner & Agrawal, 2007). CRP memiliki peran dalam pengenalan dan pembersihan pathogen asing dan sel-sel yang rusak dengan melakukan pengikatan pada fosfokolin, fosfolipid, histon, kromatin dan fibronektin (Volanakis, 2001). CRP dapat mengaktivasi jalur komplemen klasik dan aktivitas sel fagosit, melalui reseptor Fc untuk menelusuri debris seluler, sel rusak atau sel apoptotik dan pathogen asing. Hal ini dapat menjadi patologis jika dipicu autoantibodi (Nehring et al, 2020).

Terdapat banyak penyebab peningkatan CRP termasuk kondisi akut dan kronik, dapat infeksius maupun non infeksius. Tetapi peningkatan CRP lebih sering terkait dengan penyakit infeksi karena berkaitan dengan pengenalan *pathogen-associated molecular pattern* (PAMP) (Nehring et al, 2020).

CRP diindikasikan pada inflamasi akut ataupun kronik atau infeksi (Darooghegi et al, 2019; Dick et al, 2019; Eschborn & Weitkamp, 2019). CRP memiliki nilai standar baku laboratorium bervariasi tetapi dapat distratifikasi sebagai berikut :

- a) Kurang dari 0.3 mg/dL : Normal (kadar pada kebanyakan orang dewasa sehat)
- b) 0.3-1.0 mg/dL : Normal atau peningkatan minor (obesitas, kehamilan, depresi, diabetes, flu, merokok)
- c) 1.0-10.0 mg/dL : Peningkatan moderat (inflamasi sistemik seperti RA, SLE, keganasan, infark miokardium, pankreatitis, bronkhitis)
- d) Lebih dari 10.0 mg/dL : Peningkatan berat (infeksi bakterial akut, infeksi virus, vaskulitis sistemik, trauma berat)
- e) Lebih dari 50.0 mg/dL : Peningkatan sangat berat (infeksi bakterial akut)

Kadar CRP juga dipengaruhi beberapa faktor seperti obat-obatan (NSAID, statin), suplementasi magnesium dan usia (Nehring et al, 2020).

B. *Coronavirus Disease 19 (Covid-19)*

Pandemi yang berlangsung saat ini diawali dengan epidemi infeksi saluran napas bawah yang dideteksi di Wuhan, Tiongkok pada 31 Desember 2019. Terdapat 29 kasus yang diklasifikasikan dengan pneumonia dengan etiologi yang tidak diketahui. Tiongkok kemudian mengumumkan bahwa etiologi pneumonia ini adalah suatu virus baru yang termasuk famili *coronavirus* (CoV) (Casella et al, 2021).

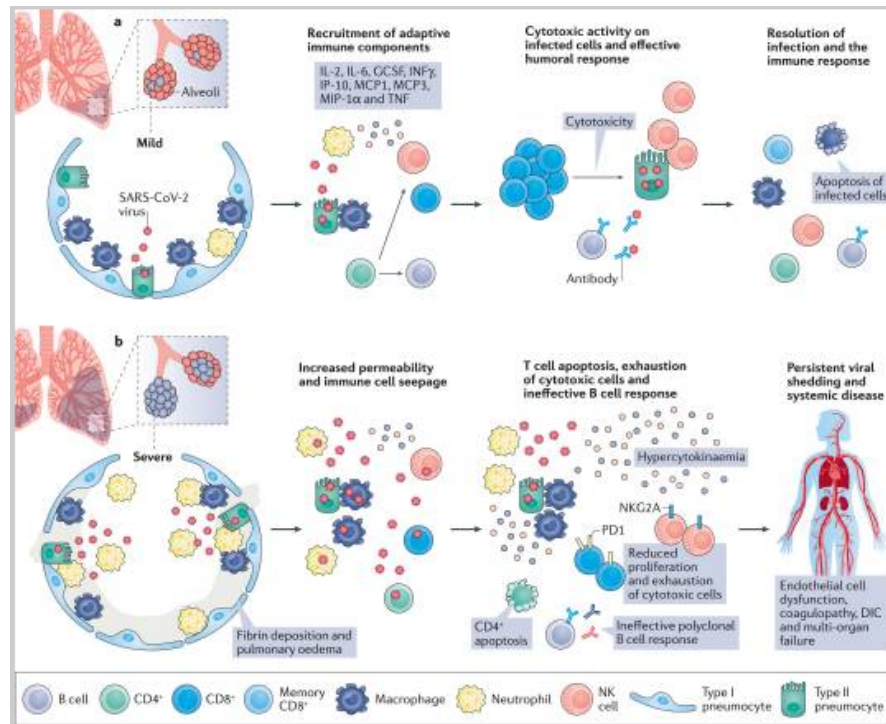
WHO mengumumkan bahwa kasus Covid-19 tersebar di 18 negara dengan 4 negara dilaporkan terjadi transmisi antar manusia pada 11 Februari 2020 dan menyebar ke 114 negara dengan 118000 kasus dan 4000 kematian diumumkan sebagai pandemi pada 11 Maret 2020 (Casella et al, 2021).

Virus yang menjadi etiologi Covid-19 adalah virus *single stranded* RNA positif dengan protein *spike* yang terlihat seperti mahkota pada mikroskop elektron (Chan et al, 2013). Virus ini merupakan golongan *betaCoronavirus* dengan ukuran 60-140 nm dan seperti *coronavirus* yang lain virus ini sensitif sinar ultraviolet dan pemanasan (Casella et al, 2021).

Pasar Ikan Huanan di Wuhan dicurigai sebagai sumber transmisi hewan ke manusia. Meskipun mekanisme penularan dari hewan ke manusia belum jelas, penyebaran antar manusia lebih sering terjadi sehingga menjadi pandemi (Casella et al, 2021).

a) Patofisiologi

Virus yang menyebabkan Covid-19 ini menginfeksi melalui saluran napas ataupun mukosa tubuh. Reseptor yang bertanggung jawab pada masuknya virus adalah *Angiotensin Converting Enzyme 2 receptor* (ACE2), patogenisitasnya diperankan oleh *envelopnya* (Li et al, 2020b).



Gambar 2.1 Patogenesis infeksi Covid-19 ringan dan berat

(Perico et al, 2020)

b) Mekanisme Pneumonia

Pneumonia terjadi akibat reaksi inflamasi akibat infeksi virus pada paru-paru. Reaksi inflamasi terutama mengekspresikan sitokin proinflamasi seperti IL-6, TNF α , IL-1 β , IL-8, dan IL-12. Inflamasi yang terjadi menyebabkan kebocoran vaskuler dan reaksi inflamasi di paru-paru (Cascella et al, 2021). Selain itu, dapat pula terjadi sindrom obstruksi pembuluh darah paru tromboinflamasi mikrovaskular Covid-19 (Ciceri et al, 2020).

c) Manifestasi Klinis dan Diagnosis

Manifestasi klinis dari Covid-19 sangat beragam namun gejala yang paling sering ditemui adalah demam, malaise, batuk kering dan sesak (Cascella et al, 2021).

Diagnosis pasien berdasarkan tes molekuler pasien dengan pengambilan sampel berupa usap naso dan orofaring kemudian diekstraksi dan diperbanyak menggunakan *Polymerase Chain Reaction* (PCR) sebagai diagnosis baku emas (Cascella et al, 2021).

Pemeriksaan laboratorium yang dapat dilakukan berupa hitung leukosit, enzim hati, CRP, rasio neutrofil per limfosit, rasio platelet per limfosit, dan D-dimer (Cascella et al, 2021; Yang et al, 2020).

Pemeriksaan radiologi yang dapat dilakukan dapat berupa foto thoraks, *CT scan* thoraks dan USG thoraks (Cascella et al, 2021).

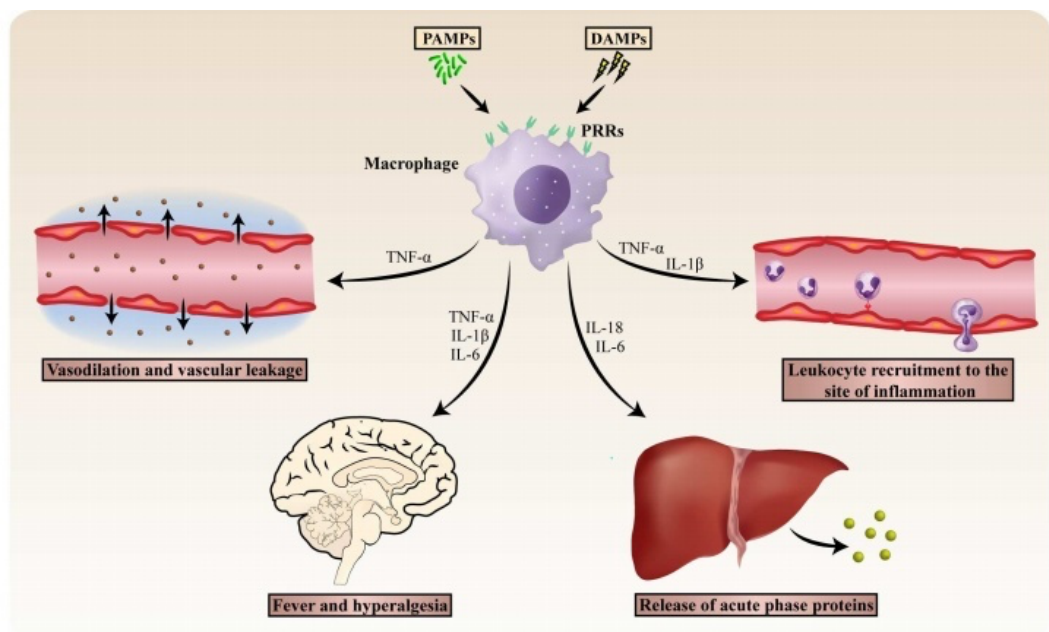
d) Terapi

Tidak ada terapi spesifik pada Covid-19, terapi utama hanya berupa terapi simptomatik berupa terapi oksigen jika terjadi gangguan respirasi yang dapat berupa ventilasi mekanik invasif ataupun invasif (Cascella et al, 2021).

Terapi farmakologik yang dapat diberikan adalah kortikosteroid, antiviral, imunomodulator, antikoagulan, inhibitor inflamasi dan seroterapi (Cascella et al, 2021).

C. Peningkatan CRP pada Infeksi Virus

Infeksi virus mengakibatkan terjadinya reaksi inflamasi akibat infeksi melalui dua mekanisme yaitu pengenalan *pathogen associated molecular pattern* (PAMP) dan *damage associated molecular pattern* (DAMP) melalui *pattern recognition receptor* (PRR). Pengenalan ini dilakukan oleh baik sel imun maupun sel non imun. Kemudian sel memberikan sinyal berupa IL-6 ataupun IL-18 yang menginduksi terjadinya peningkatan sintesis protein fase akut pada hepar (Slaats et al, 2016).

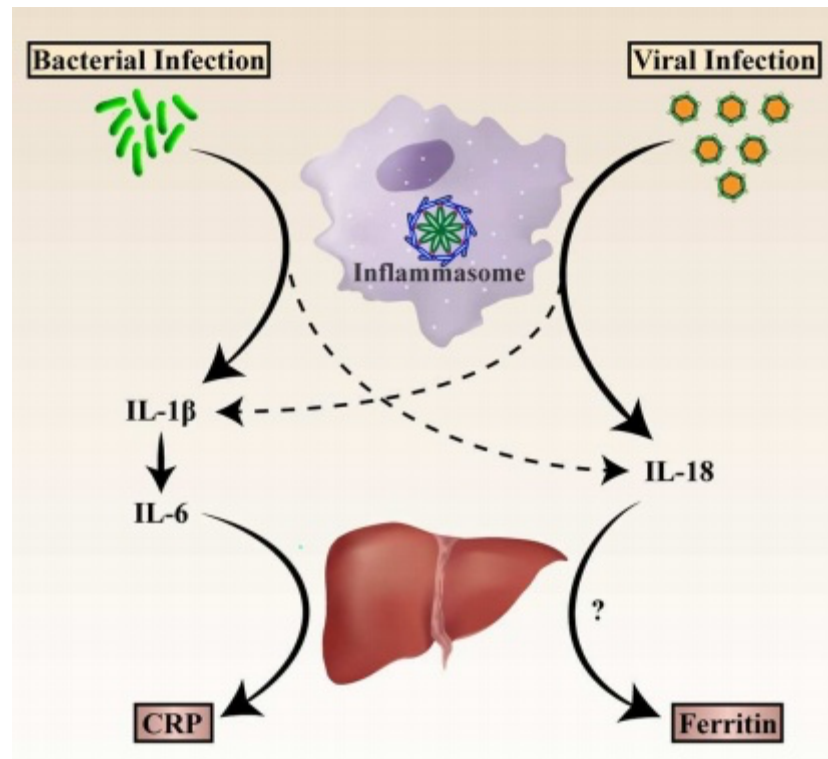


Gambar 2.2 Mekanisme meningkatnya protein fase akut

(Slaats et al, 2016)

Peningkatan CRP pada keadaan terjadinya infeksi virus sendiri mengakibatkan peningkatan CRP yang tidak terlalu tinggi. Jalur lain

peningkatan CRP pada infeksi virus adalah melalui induksi IL-1 β (Slaats et al, 2016).



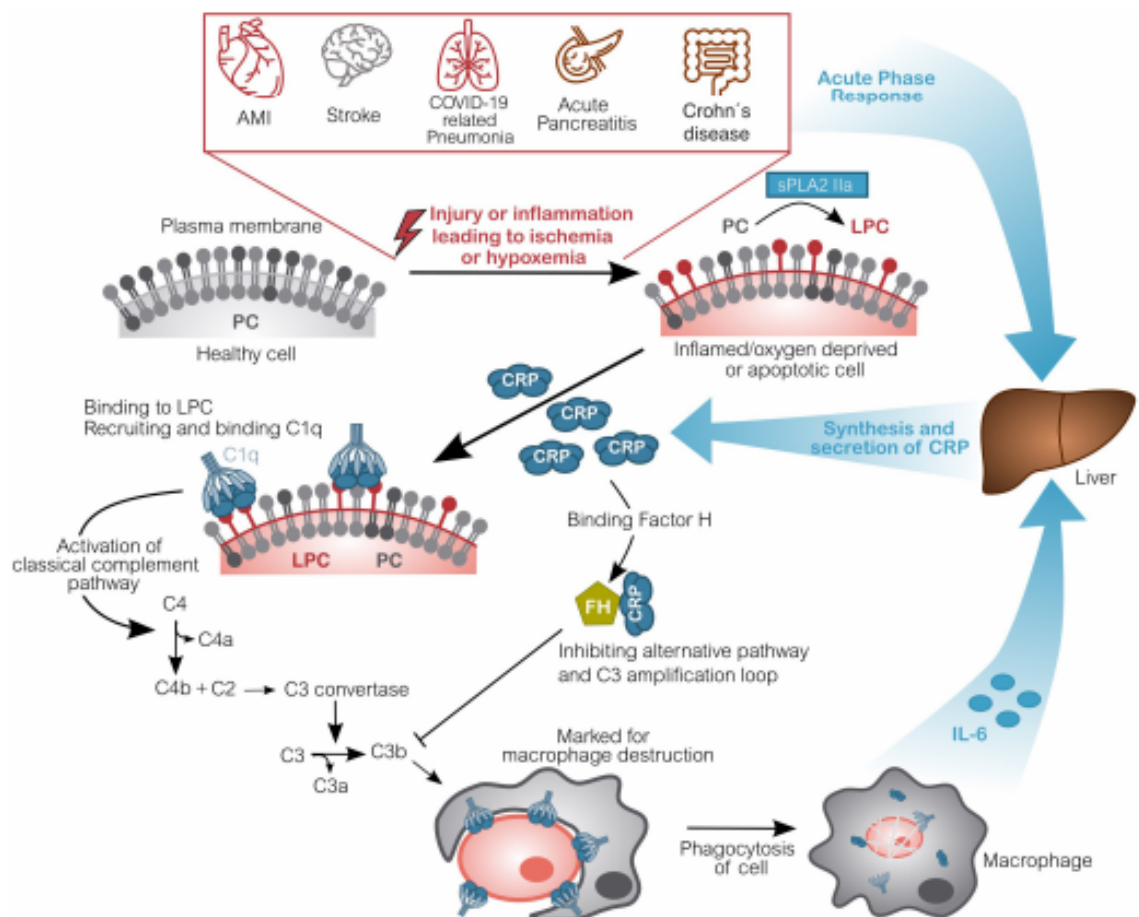
Gambar 2.3 Mekanisme peningkatan CRP pada infeksi virus
(Slaats et al, 2016)

D. Peningkatan CRP pada Infeksi SARS-CoV-2

Infeksi SARS-CoV-2 selain menyebabkan inflamasi akibat infeksi, terjadi pula akibat dari peningkatan aktivitas kerusakan sel langsung. Kerusakan sel langsung diakibatkan karena terjadinya iskemia jaringan terutama di alveolus. Hal ini diakibatkan fungsi tubuh untuk menjaga homeostasis agar jaringan yang rusak karena iskemik ataupun apoptotik dibersihkan (Farooqi et al, 2020).

Proses peningkatan CRP pada kerusakan jaringan diperantarai 2 mekanisme yaitu kerusakan jaringan langsung melalui pengenalan DAMP

oleh PRR dan respon fagositosis oleh makrofag. Sel radang utama dalam proses ini adalah makrofag. Makrofag jaringan terutama di alveolus mengenali kerusakan jaringan akibat iskemia daerah jaringan sekitar yang terinfeksi SARS-CoV-2, sehingga makrofag menghasilkan sitokin seperti IL-6 dan dibawa oleh plasma ke hepar dan menginduksi terbentuknya CRP. CRP kemudian berperan dalam kaskade komplemen yang mengakibatkan terjadinya respon opsonisasi. Sel yang teropsonisasi kemudian difagosit kembali oleh makrofag dan menghasilkan IL-6 yang kembali menginduksi peningkatan CRP (Sheriff et al, 2021).



Gambar 2.4 Mekanisme peningkatan CRP pada Covid-19

(Sheriff et al, 2021)

E. Keparahan Covid-19 dan CRP

CRP berperan dalam opsonisasi dalam aktivasi kaskade komplemen yang mengakibatkan pembersihan jaringan yang rusak. Peningkatan kadar CRP bermakna peningkatan destruksi jaringan akibat proses opsonisasi dan pembersihan oleh makrofag (Sheriff et al, 2021). Selain itu, CRP juga menginduksi eksaserbasi kerusakan jaringan (Pepys, 2021).

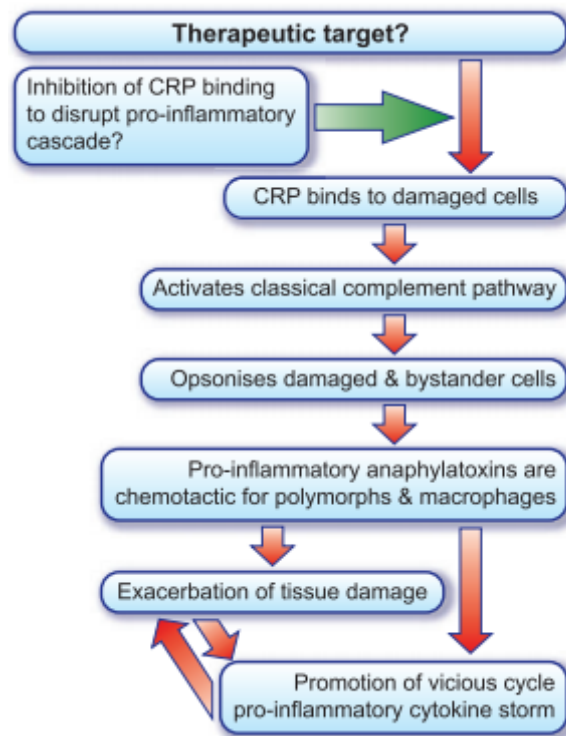


Diagram 2.1 CRP pada keparahan Covid-19 (Pepys, 2021)

BAB 3

KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP

A. Kerangka Teori

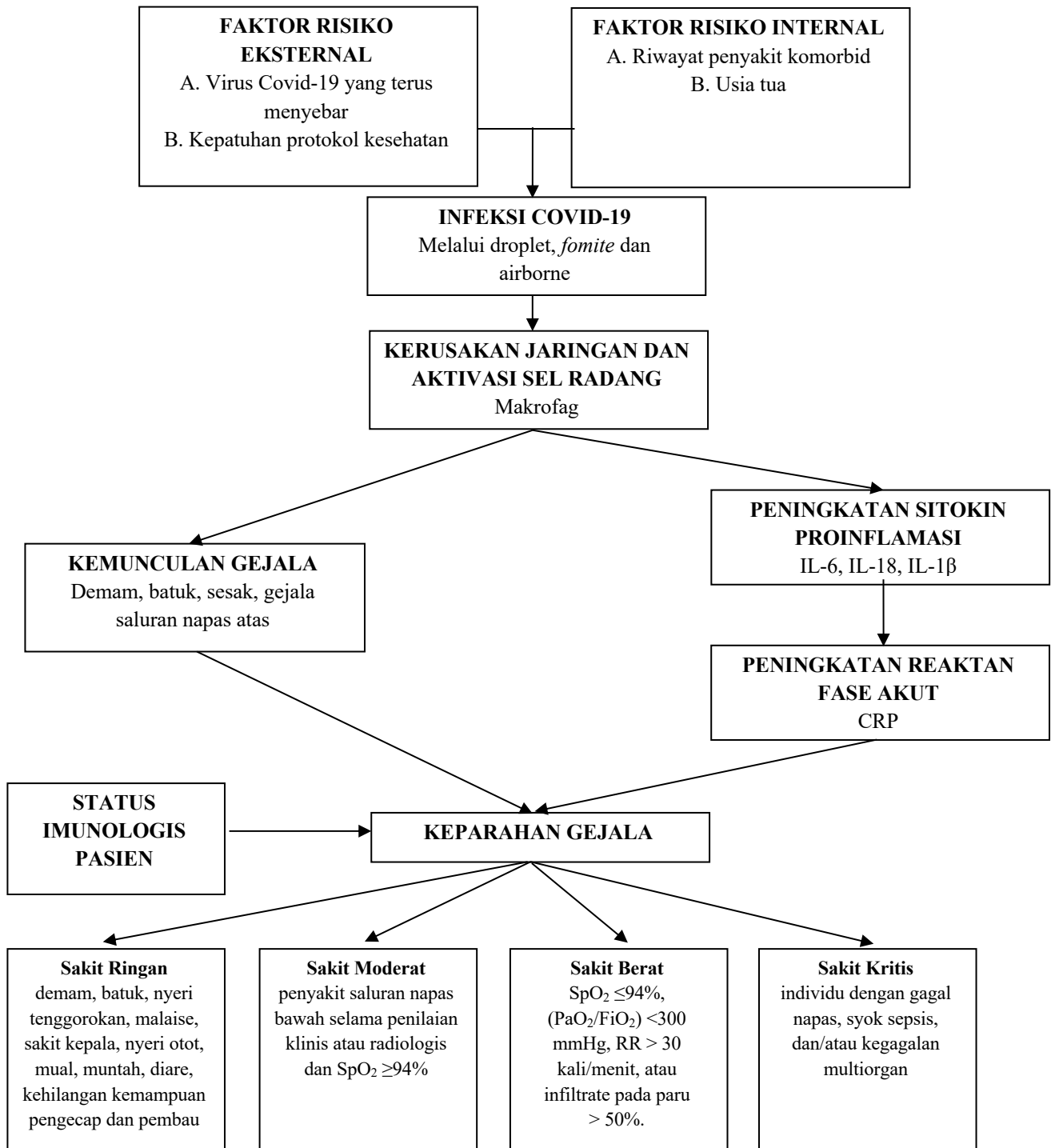


Diagram 3.1 Kerangka Teori

B. Kerangka Konsep



Diagram 3.2 Kerangka Konsep