

**TESIS**

**KORELASI KADAR CRP DAN FERRITIN PADA BERBAGAI  
TINGKAT KEPARAHAN COVID-19**

**CORRELATION OF CRP AND FERRITIN LEVEL IN THE  
DEGREE OF SEVERITY COVID-19**

**Disusun dan Diajukan oleh :**

**IVO ARIANDI**

**C015181005**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)**

**PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**MAKASSAR**

**2022**

**TESIS**

**KORELASI KADAR CRP DAN FERRITIN PADA BERBAGAI  
TINGKAT KEPARAHAN COVID-19**

**CORRELATION OF CRP AND FERRITIN LEVEL IN THE  
DEGREE OF SEVERITY COVID-19**

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1  
(Sp-1)

**Program Studi**

**Ilmu Penyakit Dalam**

Disusun dan Diajukan oleh :

**IVO ARIANDI**

**C015181005**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)**

**PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**MAKASSAR**

**2022**

## LEMBAR PENGESAHAN TESIS

### KORELASI KADAR CRP DAN FERRITIN PADA BERBAGAI TINGKAT KEPARAHAN COVID-19

CORRELATION OF CRP AND FERRITIN LEVEL IN THE DEGREE  
OF SEVERITY COVID-19

Disusun dan diajukan oleh :

**IVO ARIANDI**

Nomor Pokok : C015181005

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 12 Oktober 2022  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Dr. dr. Muh. Ilyas, Sp.PD, K-P, Sp.P(K)  
NIP. 196507231997031003

dr. Sudirman Katu, Sp.PD, K-PTI  
NIP. 197006132001121002

Ketua Program Studi Spesialis I Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana

Dr. dr. M. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD, KP  
NIP. 197506132008121001

Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK  
NIP. 196805301996032001





## KATA PENGANTAR

Puji syukur Saya panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya, sehingga Saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan tesis ini, yang merupakan karya akhir untuk melengkapi persyaratan penyelesaian pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini saya ingin menghaturkan penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc.** Rektor Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin Makassar.
2. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK, FINASIM.** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis dibidang Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih karena senantiasa membimbing, mengarahkan, mengayomi, dan selalu membantu saya dalam melaksanakan pendidikan selama ini, serta selalu memberikan jalan keluar di saat saya menemukan kesulitan selama menjalani proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
3. **Dr. Uleng Bahrin, SpPK(K), PhD.** Mantan Koordinator PPDS-I dan **Dr. dr. A. Muh. Takdir Musba, Sp.An, K-MN** Koordinator PPDS-I Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin saat ini bersama staf, yang senantiasa memantau

kelancaran program pendidikan Spesialis Bidang Ilmu Penyakit Dalam.

4. **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH.** Penasehat dan mantan ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasehat yang sangat berharga kepada saya dalam mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih juga saya ucapkan kepada Beliau karena selama ini telah menjadi Orang Tua kami yang sangat kami Hormati dan Banggakan, yang banyak membantu saya dalam proses pendidikan spesialis terutama dalam penyelesaian tugas akhir ini.
5. **Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, Sp.PD, K-EMD, FINASIM.** Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasehat yang sangat berharga. Terima Kasih juga saya ucapkan kepada Beliau karena ilmu yang sangat berharga, petuah, dan petunjuk bagaimana menjadi dokter spesialis penyakit dalam yang mempunyai empati, pikiran cerdas, dan berkompeten.
6. **Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD, K-P, Sp.P(K)** Ketua Program Studi bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan. Terima kasih juga saya ucapkan kepada Beliau karena banyak memberikan saran dan kemudahan selama pendidikan.
7. **Dr. dr. Muhammad Ilyas Sp.PD, K-P, Sp.P(K)** dan **dr. Sudirman Katu, Sp.PD, K-PTI.** Pembimbing 1 dan Pembimbing 2 penelitian yang senantiasa

memberikan motivasi, masukan dan selalu sabar dalam membimbing saya selama proses pembuatan tesis ini. Terima kasih karena telah menjadi sosok guru yang selalu bersedia mencurahkan waktu dan ilmunya kepada saya, serta senantiasa memberikan dukungan moril dan nasehat sehingga saya dapat menyelesaikan Pendidikan ini.

8. **Dr. dr. Hasyim Kasim, Sp.PD, K-GH, FINASIM.** Mantan Ketua Program Studi bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti program pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
9. **Dr. dr. A. Fachruddin Benyamin, Sp.PD, K-HOM** selaku Pembimbing Akademik yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
10. **Dr. dr. Nu'man AS Daud, SpPD, K-GEH** selaku mentor yang senantiasa memberikan masukan dan membimbing selama mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
11. **dr. Akhyar Albaar, SpPD, K-GH** yang selalu memberikan motivasi dan bimbingan baik di dalam maupun di luar lapangan sepakbola, terutama selama mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
12. Para penguji: **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, SpPD, K-GH, Dr. dr. Faridin HP, Sp.PD, K-R, dr. Rahmawati Minhajat, Sp.PD, K-HOM, Ph.D, dan Dr. dr. Arifin Seweng, MPH.**

13. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan Staf pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sebagai pengajar yang sangat berjasa dan sebagai orang tua bagi kami selama menjalani pendidikan yang sangat saya hormati dan banggakan. Tanpa bimbingan para Guru dan Orang tua kami, tidak mungkin bagi saya bisa menimba ilmu dan pengalaman yang berharga di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
14. Para Direktur dan Staf Rumah Sakit dimana saya telah bekerja, RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS UNHAS, RS Akademis Jauri, RS Islam Faisal., RS Stella Maris, RS Ibnu Sina, dan RS Maba Halmahera Timur, terima kasih atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
15. Para pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS : **Pak Udin, Ibu Vira, Tri, Maya, Ayu, dan Pak Aca.** Paramedis dan pekerja pada masing-masing rumah sakit, atas segala bantuan dan kerjasamanya selama ini.
16. Kepada teman-teman angkatan yang selalu setia berjuang bersama dan memberikan semangat **dr. Jimmi, dr. Eci, dr. Restu, dr. Rina, dr. Ummy, dr. Vandi, dr. Fatma, dr. Fatanah, dr. Yusuf, dr. Adeh, dr. Henny, dr. Erza, dr. Resti, dr. Faizal, dr. Khalif dan dr. Reza.** Terima kasih atas jalinan persaudaraan, bantuan dan dukungan kalian yang selalu memberikan semangat dalam menempuh pendidikan spesialis.
17. Kepada **dr. Fausan Umar, Sp.PD** dan **dr. Andika Kusuma Hamdani, Sp.PD** yang sudah memberikan kesempatan dan motivasi bagi saya selama menempuh pendidikan spesialis.

18. Kepada seluruh teman sejawat para peserta PPDS-1 Ilmu penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.

Pada saat yang berbahagia ini, saya tidak lupa menyampaikan rasa hormat dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada **Orang tua saya yang sangat saya kasihi dan sayangi : Stefanus Salikin dan Minarni, serta Yohanes Prabowo Hidayat dan Lam Bie Ha, kepada Istri saya yang sangat saya sayangi dan cintai dr. Reinecia, Sp.DV, dan kepada saudara yang saya sayangi Khristian beserta keluarga** terima kasih atas waktu, kesempatan, semangat, dukungan, dan doa agar saya dapat menjadi manusia yang kelak dapat menjadi berkat dan berguna bagi banyak orang, serta seluruh keluarga besar atas segala dukungan, bantuan dan doanya selama saya mengikuti pendidikan ini.

Akhir kata semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Tuhan Yang Maha Esa selalu melimpahkan rahmat dan petunjuk-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, Oktober 2022

Ivo Ariandi

## DAFTAR ISI

SAMPUL TESIS .....	i
LEMBAR PENGESAHAN TESIS .....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS .....	iii
KATA PENGANTAR .....	iv
DAFTAR ISI .....	ix
DAFTAR SINGKATAN .....	xii
DAFTAR TABEL .....	xiii
DAFTAR GAMBAR .....	xiv
ABSTRAK .....	xv
BAB I    PENDAHULUAN .....	1
I.1 Latar Belakang .....	1
I.2 Rumusan Masalah.....	4
I.3 Tujuan Penelitian.....	4
I.4 Manfaat Penelitian.....	5
BAB II    TINJAUAN PUSTAKA .....	6
II.1 CORONAVIRUS DISEASE 2019 .....	6
II.1.1 Definisi .....	6
II.1 .2 Epidemiologi .....	8
II.1.3 Transmisi .....	9

II.2 PATOGENESIS .....	10
II.2.1 Proses Transmisi .....	10
II.2.2 Badai Sitokin .....	12
II.2.3 Peran CRP pada COVID-19 .....	14
II.2.4 Peran Ferritin pada COVID-19 .....	18
II.3 TINGKAT KEPARAHAN .....	21
II.4 MANAJEMEN COVID-19 .....	22
<b>BAB III KERANGKA TEORI .....</b>	<b>25</b>
III.1 Kerangka Teori .....	25
III.2 Kerangka Konsep .....	26
III.3 Variabel Penelitian .....	26
III.4 Hipotesis Penelitian .....	26
<b>BAB IV METODOLOGI PENELITIAN.....</b>	<b>27</b>
IV.1 Desain Penelitian .....	27
IV.2 Waktu dan Tempat Penelitian.....	27
IV.3 Populasi penelitian.....	27
IV.4 Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi .....	27
IV.5 Jumlah Sampel Penelitian.....	28
IV.6 Metode Pengambilan Sampel .....	29
IV.7 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	29

IV.8 Izin Penelitian .....	30
IV.9 Analisis Data.....	30
IV.10 Alur Penelitian .....	31
BAB V HASIL PENELITIAN .....	32
V.1 Gambaran Umum Sampel Penelitian .....	32
V.2 Perbandingan Kadar CRP Menurut Tingkat Keparahan COVID-19 .....	34
V.3 Perbandingan Kadar Ferritin Menurut Tingkat Keparahan COVID-19 .....	35
V.4 Analisis Korelasi Kadar CRP dan Ferritin Menurut Tingkat Keparahan COVID-19 .....	36
BAB VI PEMBAHASAN .....	38
VI.1 Perbandingan Kadar CRP Menurut Tingkat Keparahan COVID-19 .....	39
VI.2 Perbandingan Kadar Ferritin Menurut Tingkat Keparahan COVID-19 .....	39
VI.3 Analisis Korelasi Kadar CRP dan Ferritin Menurut Tingkat Keparahan COVID-19 .....	40
BAB VII PENUTUP .....	42
VII.1 Ringkasan .....	42
VII.2 Kesimpulan .....	42
VII.3 Saran .....	43
DAFTAR PUSTAKA .....	44

## DAFTAR SINGKATAN

SARS-CoV-2	: Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2
WHO	: World Health Organization
COVID-19	: <i>Coronavirus Disease</i> 2019
ARDS	: Acute respiratory distress syndrome
CRP	: C-reactive protein
IL-1 $\beta$	: Interleukin-1 $\beta$
TNF- $\alpha$	: Tumor necrosis factor-alpha
IL-6	: Interleukin-6
ROS	: Reactive oxygen species
ACE2	: Angiotensin-converting enzyme 2
AlphaCov	: Alpha coronavirus
BetaCoV	: Beta coronavirus
DeltaCoV	: Delta coronavirus
GammaCoV	: Gamma coronavirus
TMPRSS2	: Transmembrane protein serine 2
AT2	: Alveolar tipe 2
scRNA-Seq	: Single-cell RNA sequencing

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Tingkat keparahan pada COVID-19 .....	18
Tabel 5.1. Statistik Diskriptif Variabel Penelitian .....	32
Tabel 5.2. Kategori Variabel Penelitian .....	33
Tabel 5.3 Perbandingan CRP menurut tingkat keparahan .....	34
Tabel 5.4 Perbandingan Ferritin menurut tingkat keparahan .....	35
Tabel 5.5 Korelasi Kadar CRP dengan Ferritin menurut Tingkat Keparahan COVID-19 .....	36

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Proses pengikatan virus SARS-CoV-2 pada reseptor ACE-2 di tubuh inang untuk dapat masuk ke dalam sel.....	9
Gambar 2.2 Ekspresi ACE-2 di seluruh tubuh .....	10
Gambar 2.3 Perkembangan penyakit dan temuan laboratorium utama .....	14
Gambar 5.1 Gambar Perbandingan CRP menurut tingkat keparahan.....	34
Gambar 5.2 Gambar Perbandingan Ferritin menurut tingkat keparahan .....	35
Gambar 5.3 Gambar Korelasi Kadar CRP dengan Ferritin menurut Tingkat Keparahan COVID-19 .....	37

## ABSTRAK

### **Ivo Ariandi : KORELASI KADAR CRP DAN FERRITIN PADA BERBAGAI TINGKAT KEPARAHAN COVID-19**

**Latar belakang:** Biomarker baru diperlukan untuk mengidentifikasi pasien *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) yang mengalami perburukan dan berpotensi mengalami kematian. Peningkatan kadar *C-reactive protein* (CRP) terjadi pada fase awal infeksi ketika virus SARS-CoV-2 berikatan dengan reseptor ACE2 dan menginfeksi sel epitel bronkial. Kemudian pada fase hiperinflamasi COVID-19 terjadi peningkatan serum ferritin, dimana kadarnya lebih tinggi pada kasus COVID-19 berat. Direkomendasikan melakukan pemeriksaan serum CRP dan ferritin karena dapat digunakan sebagai skrining untuk mengevaluasi tingkat keparahan dan memprediksi prognosis pada COVID-19 di rumah sakit.

**Tujuan:** Mengetahui korelasi kadar CRP dan Ferritin pada berbagai tingkat keparahan COVID-19.

**Metode:** Penelitian observasional dengan pendekatan *cross sectional* menggunakan data rekam medik di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo, besar sampel 639 orang, ada 2 subyek dieklusi karena kadar CRP dan Ferritin yang ekstrim tinggi, sehingga jumlah subyek adalah 637 orang. Pasien COVID-19 terkonfirmasi dengan pemeriksaan swab nasofaring PCR positif. Kadar CRP serum diukur dengan metode *imunoturbidimetri* dan kadar Ferritin serum diukur dengan metode ELFA (*Enzyme Linked Fluorescent Assay*). Tingkat keparahan diklasifikasikan menurut pedoman tatalaksana COVID-19.

**Hasil:** Ditemukan korelasi positif yang signifikan antara kadar CRP dengan Ferritin pada semua tingkat keparahan COVID-19 ( $p < 0,001$ ), dimana semakin tinggi kadar CRP semakin tinggi pula kadar Ferritin. Berdasarkan nilai koefisien korelasi (R), maka korelasi paling kuat antara CRP dengan Ferritin ditemukan pada derajat berat ( $R = 0,587$ ) dan paling lemah pada derajat sangat berat ( $R = 0,444$ ).

**Kesimpulan :** Terdapat korelasi positif signifikan kadar CRP dengan Ferritin independen terhadap keparahan COVID-19.

**Kata kunci :** *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19), *C-reactive protein*, Ferritin.

# BAB I

## PENDAHULUAN

### I.1 Latar Belakang

*Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2 (SARS-CoV-2)*, yang termasuk dalam keluarga *Coronaviridae*, menyebabkan penyakit pernapasan akut yang sangat mudah menular, didefinisikan oleh *World Health Organization (WHO)* sebagai *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. Kasus pertama COVID-19 ditemukan di Wuhan, Republik Rakyat China, pada akhir 2019. Sejak itu, penyakit ini menyebar dengan cepat ke seluruh negeri dan ke seluruh dunia.<sup>1</sup>

Mayoritas penderita COVID-19 memiliki keluhan menyerupai influenza ringan atau mungkin tanpa gejala, sebagian kecil gejala pasien berkembang menjadi pneumonia berat, *acute respiratory distress syndrome (ARDS)*, kegagalan berbagai organ, dan bahkan menyebabkan kematian.<sup>2</sup> Biomarker baru diperlukan untuk mengidentifikasi pasien yang diperkirakan dengan cepat mengalami perburukan menjadi komplikasi berat dan kematian. Identifikasi biomarker ini sangat terkait dengan pemahaman mekanisme patogenesis virus, dan juga kerusakan sel dan organ. Biomarker yang efektif akan membantu untuk melakukan skrining, manajemen klinis, dan pencegahan terhadap komplikasi yang serius.<sup>3</sup>

Infeksi COVID-19 dapat menyebabkan inflamasi, koagulopati, komplikasi pernapasan dan kardiovaskular. Sebagai respons terhadap cedera

atau infeksi, sistem imun *innate* akan langsung merespons sebagai pertahanan lini pertama terhadap infeksi dan membantu sistem imun adaptif yang bersifat tahan lama dan protektif terhadap virus dalam 7-10 hari pascainfeksi. Namun, ketika proses inflamasi tidak berhasil terselesaikan, maka akan berubah menjadi hiperinflamasi atau menjadi kronis dan menghambat respons imun adaptif, kerusakan jaringan, serta kegagalan organ.<sup>4</sup>

Tanda COVID-19 yang berat adalah respon inang berupa hiperinflamasi atau yang biasa disebut dengan badai sitokin, hal ini didefinisikan sebagai respon peradangan sistemik yang tidak terkontrol karena pelepasan sejumlah besar sitokin pro-inflamasi, yang dihasilkan dari aktivasi imunitas alami dan seluler akibat induksi SARS-CoV-2.<sup>1</sup> Hal ini menyebabkan terjadinya peningkatan kadar beberapa biomarker inflamasi, diantaranya adalah *C-reactive protein* (CRP). Kadar CRP meningkat secara signifikan pada tahap awal penyakit, dan berkorelasi positif antara peningkatan kadar CRP dengan tingkat keparahan penyakit. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa CRP memiliki akurasi diagnostik yang baik dalam prediksi awal kasus COVID-19 yang berat ( sensitifitas dan spesifisitas 83% dan 91%).<sup>1</sup> Secara keseluruhan, bukti dari literatur menunjukkan bahwa pada tahap awal infeksi COVID-19, kadar CRP dapat mencerminkan tingkat keparahan penyakit.

Studi lain mengaitkan hiperinflamasi terkait COVID-19 dengan peristiwa sistemik termasuk hiperkoagulabilitas, stres oksidatif dan perubahan metabolisme besi. Hiperferritinemia dijelaskan sebagai suatu gambaran khas yang dapat secara signifikan memprediksi terjadinya peningkatan risiko kematian.<sup>5</sup> Ferritin serum merupakan protein penyimpan zat besi yang secara

luas diukur sebagai indikator status zat besi, tetapi juga merupakan penanda inflamasi. Kadar ferritin serum bisa meningkat secara signifikan sebagai respons terhadap peradangan dan dari berbagai macam penyakit.<sup>6</sup> Hiperferritinemia juga dapat menyebabkan sejumlah gangguan organ langsung dan tidak langsung pada COVID-19. Ada kemungkinan bahwa terjadi lingkaran setan peradangan, terkait dengan disfungsi homeostasis besi dan peningkatan kadar ferritin serum, yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan.<sup>7</sup> Beberapa penelitian mengatakan ferritin tidak hanya mencerminkan respon fase akut tetapi juga memainkan peran penting dalam peradangan.<sup>8</sup>

Mekanisme yang pasti atas hubungan antara hiperferritinemia dan keparahan penyakit pada pasien dengan COVID-19 belum sepenuhnya diketahui, tetapi ada beberapa kemungkinan untuk menjelaskan fenomena ini. Yang pertama adalah sitokin proinflamasi seperti *interleukin-1 $\beta$*  (IL-1 $\beta$ ), *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), dan *interleukin-6* (IL-6) dapat meningkatkan sintesis ferritin, dengan pertimbangan bahwa produksi sitokin proinflamasi yang diinduksi SARS-CoV-2 (yaitu, IL-6, TNF- $\alpha$ ), yang diketahui meningkat dalam COVID-19.<sup>6</sup> Yang kedua, kerusakan sel akibat peradangan dapat meningkatkan kebocoran ferritin intraseluler, sehingga meningkatkan serum ferritin. Yang ketiga, pada kondisi asidosis, terjadi peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS) yang mungkin dapat melepaskan besi dari ferritin, sehingga terjadi peningkatan serum ferritin.<sup>6</sup>

Peningkatan kadar CRP dapat terjadi pada fase awal terjadinya infeksi dimana di mana virus SARS-CoV-2 menginfeksi sel epitel bronkial melalui interaksi dengan reseptornya *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2).

Kemudian dengan berkembangnya penyakit pada fase hiperinflamasi COVID-19 didapatkan peningkatan kadar serum ferritin, dimana kadarnya lebih tinggi pada kasus yang fatal dan pada kasus dengan kondisi COVID-19 berat.

Studi yang dilakukan di India mengungkapkan hubungan antara kadar ferritin serum, CRP dan parameter inflamasi pada COVID-19 terhadap keparahan penyakit, kematian, komorbiditas, dan penilaian setelah pengobatan. Sangat direkomendasikan melakukan pemeriksaan serum ferritin dan CRP karena dapat digunakan sebagai skrining pada pasien dengan COVID-19 untuk mengevaluasi tingkat keparahan dan untuk memprediksi prognosis serta kematian pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit.<sup>9</sup> Berdasarkan latar belakang diatas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai kesesuaian kadar CRP dan ferritin pada pasien COVID-19.

## **I.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah diatas, dapat dirumuskan pertanyaan sebagai berikut :

Bagaimana korelasi antara kadar CRP dan Ferritin pada berbagai tingkat keparahan COVID-19?

## **I.3 Tujuan Penelitian**

Tujuan Umum :

Untuk mengetahui korelasi antara kadar CRP dan Ferritin pada berbagai tingkat keparahan COVID-19.

Tujuan Khusus :

- Menilai korelasi antara kadar CRP dan Ferritin pada tingkat keparahan COVID-19 sedang.
- Menilai korelasi antara kadar CRP dan Ferritin pada tingkat keparahan COVID-19 berat.
- Menilai korelasi antara kadar CRP dan Ferritin pada tingkat keparahan COVID-19 sangat berat.

#### **I.4 Manfaat Penelitian**

Manfaat akademik : Memberikan informasi tentang korelasi antara kadar CRP dan ferritin pada berbagai tingkat keparahan COVID-19, sehingga menjadi referensi dalam menentukan pemeriksaan yang tepat dan sesuai bagi pasien.

Manfaat klinik : Diharapkan hasil penelitian menjadi referensi dalam penanganan pasien COVID-19 sehingga dapat memberikan hasil yang lebih baik.

Manfaat bagi pasien : Pasien COVID-19 bisa mendapatkan penanganan yang lebih baik, tepat dan cepat.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **II.1 CORONAVIRUS DISEASE 2019**

##### **II.1.1 Definisi**

Kasus COVID-19 pertama kali ditemukan di Wuhan, China pada pasien yang mengeluh gejala menyerupai flu. Virus tersebut kemudian diisolasi dan diidentifikasi sebagai jenis baru virus corona yang dinamakan SARS-CoV-2.<sup>10</sup> Virus corona merupakan virus RNA rantai tunggal yang diklasifikasikan menjadi 4 kelompok : *alpha coronavirus* (alphaCov), *beta coronavirus* (betaCoV), *delta coronavirus* (deltaCoV), dan *gamma coronavirus* (gammaCoV) melalui pengelompokan filogenetik, di mana *alpha* dan *beta* diketahui menyebabkan infeksi pada manusia. SARS-CoV termasuk dalam kelompok *beta coronavirus* dan berikatan dengan ACE2, molekul permukaan yang terlokalisasi pada sel endotel arteri dan vena, otot polos arteri, epitel saluran pernapasan, epitel dari usus kecil, dan sel imun, untuk masuk ke sel inang.<sup>11</sup>

Transmisi SARS-CoV-2 terjadi melalui kontak dengan orang yang terinfeksi, yaitu melalui droplet saluran napas yang keluar dari orang yang sudah terinfeksi.<sup>12</sup> Masa inkubasi COVID-19 dapat bervariasi dari 1 hingga 14 hari dan mengakibatkan infeksi saluran pernafasan yang ditandai dengan manifestasi klinis yang luas serta derajat keparahan berbeda, dari pasien tanpa gejala hingga pneumonia yang berkembang menjadi ARDS dan kegagalan

multi organ, hingga yang menyebabkan kematian.<sup>1</sup> Laporan awal menunjukkan gejala COVID-19 yang paling umum adalah demam (88%) dan batuk kering (67,7%), yang juga dialami oleh banyak sindrom virus lainnya. Serta gejala yang cukup jarang terjadi yaitu berupa hidung berair (4,8%) dan keluhan saluran cerna (diare 4% sampai 14%, mual atau muntah 5%).<sup>12</sup>

Berdasarkan Panduan Surveilans Global WHO untuk COVID-19 pada 20 Maret 2020, definisi infeksi COVID-19 ini diklasifikasikan sebagai berikut:

13

#### 1. Kasus Terduga (*suspect case*)

- a. Pasien dengan gangguan napas akut (demam dan setidaknya satu tanda/gejala penyakit pernapasan, seperti batuk, sesak napas), DAN riwayat perjalanan atau tinggal di daerah yang melaporkan penularan di komunitas dari penyakit COVID-19 selama 14 hari sebelum onset gejala; atau
- b. Pasien dengan gangguan napas akut DAN mempunyai kontak dengan kasus terkonfirmasi atau *probable* COVID-19 dalam 14 hari terakhir sebelum onset; atau
- c. Pasien dengan gejala pernapasan berat (demam dan setidaknya satu tanda/gejala penyakit pernapasan, seperti batuk, sesak napas DAN memerlukan rawat inap) DAN tidak adanya alternatif diagnosis lain yang secara lengkap dapat menjelaskan presentasi klinis tersebut.

#### 2. Kasus probable (*probable case*)

- a. Kasus terduga yang hasil tes dari COVID-19 inkonklusif; atau

- b. Kasus terduga yang hasil tesnya tidak dapat dikerjakan karena alasan apapun.
3. Kasus terkonfirmasi yaitu pasien dengan hasil pemeriksaan laboratorium infeksi COVID-19 positif, terlepas dari ada atau tidaknya gejala dan tanda klinis.

### **II.1.2 Epidemiologi**

Awalnya kasus terbanyak terdapat di Cina, namun saat ini kasus terbanyak terdapat di Amerika dengan 8.763.682 kasus, diikuti oleh India dengan 8.088.851 kasus dan Brazil 5.468.270 kasus. Virus ini telah menyebar hingga ke 199 negara.<sup>14</sup> a. Sebanyak 51,5% kasus terjadi pada laki-laki. Kasus paling banyak terjadi pada rentang usia 45-54 tahun dan paling sedikit terjadi pada usia 0-5 tahun. Angka kematian tertinggi ditemukan pada pasien dengan usia 55-64 tahun.<sup>15</sup>

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh CDC China, diketahui bahwa kasus paling banyak terjadi pada pria (51,4%) dan terjadi pada usia 30-79 tahun dan paling sedikit terjadi pada usia <10 tahun (1%). Sebanyak 81% kasus merupakan kasus yang ringan, 14% parah, dan 5% kritis. Orang dengan usia lanjut atau yang memiliki penyakit bawaan diketahui lebih berisiko untuk mengalami penyakit yang lebih parah. Usia lanjut juga diduga berhubungan dengan tingkat kematian. CDC China melaporkan bahwa CFR pada pasien dengan usia  $\geq 80$  tahun adalah 14,8%, sementara CFR keseluruhan hanya 2,3%. Tingkat kematian juga dipengaruhi oleh adanya penyakit bawaan pada pasien. Tingkat 10,5% ditemukan pada pasien dengan penyakit kardiovaskular, 7,3%

pada pasien dengan diabetes, 6,3% pada pasien dengan penyakit pernapasan kronis, 6% pada pasien dengan hipertensi, dan 5,6% pada pasien dengan kanker.<sup>15</sup>

### **II.1.3 Transmisi**

Virus corona merupakan *zoonosis*, sehingga terdapat kemungkinan virus berasal dari hewan dan ditularkan ke manusia. Pada COVID-19 belum diketahui dengan pasti proses penularan dari hewan ke manusia, tetapi data filogenetik memungkinkan COVID-19 juga merupakan *zoonosis*. Perkembangan data selanjutnya menunjukkan penularan antar manusia (*human to human*), yaitu diprediksi melalui droplet dan kontak dengan virus yang dikeluarkan dalam droplet. Hal ini sesuai dengan kejadian penularan kepada petugas kesehatan yang merawat pasien COVID-19, disertai bukti lain penularan di luar Cina dari seorang yang datang dari kota Shanghai, Cina ke Jerman dan diiringi penemuan hasil positif pada orang yang ditemui dalam kantor. Pada laporan kasus ini bahkan dikatakan penularan terjadi pada saat kasus indeks belum mengalami gejala (asimtomatik) atau masih dalam masa inkubasi. Laporan lain mendukung penularan antar manusia adalah laporan 9 kasus penularan langsung antar manusia di luar Cina dari kasus index ke orang kontak erat yang tidak memiliki riwayat perjalanan manapun.<sup>16</sup>

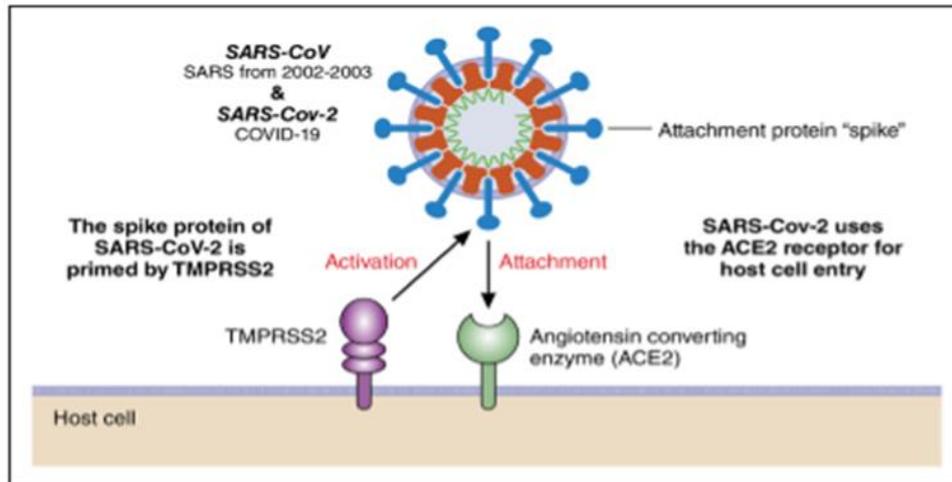
Penularan ini terjadi umumnya melalui droplet dan kontak dengan virus kemudian virus dapat masuk ke dalam mukosa yang terbuka. Suatu analisis mencoba mengukur laju penularan berdasarkan masa inkubasi, gejala dan durasi antara gejala dengan pasien yang diisolasi. Analisis tersebut mendapatkan hasil penularan dari 1 pasien ke sekitar 3 orang di sekitarnya,

tetapi kemungkinan penularan di masa inkubasi menyebabkan masa kontak pasien ke orang sekitar lebih lama sehingga risiko jumlah kontak tertular dari 1 pasien mungkin dapat lebih besar.<sup>16</sup>

## **II.2 PATOGENESIS**

### **II.2.1 Proses Inflamasi**

Ikatan protein SARS-CoV-2 kepada ACE-2 memfasilitasi proses masuknya virus kedalam sel epitel alveolus paru, dimana ekspresi ACE-2 sangat tinggi, melalui proses yang melibatkan *transmembrane protein serine 2* (TMPRSS2) pada permukaan sel.<sup>17</sup> Di dalam sitoplasma sel inang, RNA genom virus akan dilepaskan dan bereplikasi yang berujung kepada pembentukan genom RNA baru, yang akan diproses menjadi vesikel yang mengandung virion dan berfusi dengan sel membran untuk melepaskan virus.<sup>17</sup> SARS-CoV-2 utamanya disebarkan melalui droplet dari saluran napas, sekresi sistem respirasi dan kontak langsung. Keseimbangan ACE-2 tampaknya terganggu dengan adanya infeksi SARS-CoV-2, yang diduga kuat berperan dalam proses patogenesis pada cedera paru berat dan gagal nafas pada COVID-19.<sup>12</sup>



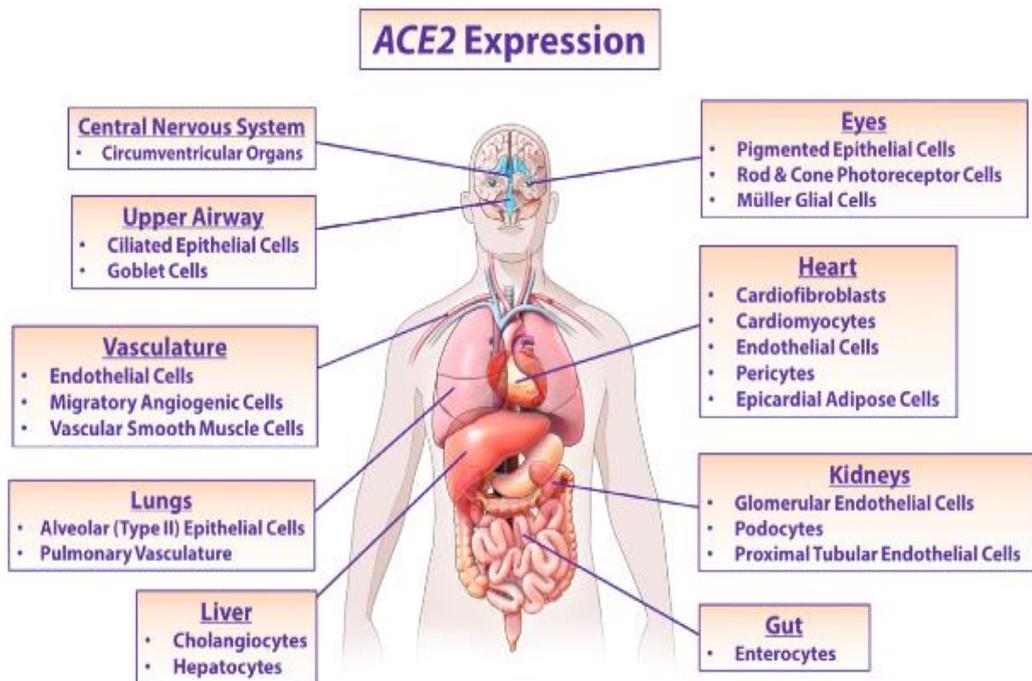
Gambar 2.1 Proses pengikatan virus SARS-CoV-2 pada reseptor ACE-2 di tubuh inang untuk dapat masuk ke dalam sel.

Ekspresi dan distribusi ACE-2 dalam tubuh manusia dapat mengindikasikan rute infeksi potensial SARS-CoV-2. Melalui teknik *Single-cell RNA sequencing* (scRNA-Seq) para peneliti menganalisis profil ekspresi RNA ACE-2 pada resolusi sel tunggal. Ekspresi ACE-2 yang tinggi diidentifikasi dalam sel *alveolar tipe II* (AT2) yang terletak di paru-paru, esofagus bagian atas dan sel epitel berlapis, enterosit dari ileum dan kolon, kolangiosit, sel miokard, sel tubulus proksimal ginjal, dan sel urothelial kandung kemih. Temuan-temuan ini menunjukkan bahwa organ-organ dengan sel yang mengekspresikan ACE-2 tinggi harus dianggap berpotensi berisiko tinggi untuk infeksi SARS-CoV-2.

Teori tentang perjalanan penyakit COVID-19 dibagi menjadi 3 tahapan. Tahap I merupakan infeksi virus awal dengan gejala dasar yang terjadi.<sup>18</sup> Pada tahap II, sitotoksitas virus langsung dari sistem pernapasan yang berkaitan

dengan aktivasi mekanisme inflamasi, sehingga menyebabkan terjadinya dispnea dan akhirnya ARDS dan hipoksia.<sup>18</sup> Jika tubuh tidak dapat membersihkan virus melalui respons imun yang produktif dan protektif,

COVID-19 berlanjut ke tahap III, dimana terjadi keadaan hiper-inflamasi yang berhubungan dengan peningkatan biomarker inflamasi. Pasien yang mencapai tahap III memiliki manifestasi COVID-19 yang lebih parah dengan disertai disfungsi multiorgan dan badai sitokin.<sup>18</sup>



Gambar 2.2 Ekspresi ACE2 (*angiotensin-converting enzyme2*) di seluruh tubuh<sup>19</sup>

## II.2.2 Badai Sitokin

Saat ini belum ada definisi tunggal untuk badai sitokin atau sindrom pelepasan sitokin yang dapat diterima secara luas. Penting bagi klinisi untuk

mengenali tanda dari badai sitokin karena memiliki faktor prognostik dan implikasi terhadap terapeutik. Badai sitokin adalah istilah umum yang mencakup beberapa gangguan disregulasi imun ditandai dengan gejala konstitusional, peradangan sistemik, dan disfungsi multiorgan yang dapat menyebabkan kegagalan multiorgan jika tidak diobati secara benar.<sup>20</sup>

Infeksi SARS-CoV 2 dapat merangsang hiperinflamasi respon imun dimana produksi spesies oksigen reaktif (ROS) yang dimediasi sel epitel dan dapat menyebabkan kematian sel. ROS juga dapat merangsang sintesis NLRP3 dan NF- $\kappa$ B yang berkontribusi pada peningkatan kadar sitokin, dan dengan demikian menyebabkan terjadinya badai sitokin.<sup>21</sup> Onset dan durasi dari badai sitokin bervariasi, tergantung pada penyebabnya dan terapi yang diberikan. Meskipun pemicu awal mungkin berbeda, manifestasi klinis tahap akhir dari badai sitokin dapat sama dan sering tumpang tindih. Studi klinis menemukan bahwa kondisi terkait dengan peningkatan signifikan produksi sitokin dalam tubuh, yang juga disebut sebagai *cytokine release syndrome* (CRS) atau badai sitokin.<sup>22</sup>

Badai sitokin yang diinduksi COVID-19 ditandai dengan peningkatan kadar sitokin serum, hiperinflamasi, sitopenia, kecenderungan ARDS, pembekuan darah, dan peningkatan konsentrasi serum ferritin.<sup>23</sup> Namun, penggunaan kadar sitokin dan leukosit untuk diagnosis dan pemantauan badai sitokin pada pasien COVID-19 secara klinis belum terstandarisasi dan saat ini terbatas untuk penelitian saja. Oleh karena itu, saat ini lebih banyak menggunakan biomarker umum yang tersedia sebagai biomarker awal, yang

dapat memprediksi penyakit COVID-19 seperti kadar ferritin, CRP, dan D-dimer.<sup>24</sup>

Pada pemeriksaan otopsi paru dari pasien yang meninggal karena COVID-19, menunjukkan terjadinya ARDS dan aktivasi sel T yang berlebihan. Fenomena ini disebabkan oleh peningkatan jumlah sel *T-helper* (Th) 17 dan sitotoksitas yang tinggi dari sel CD8<sup>+</sup>. Respon imun bawaan dan adaptif diaktifkan oleh infeksi SARS-CoV-2 menyebabkan respon inflamasi yang tidak terkontrol dan akhirnya menyebabkan badai sitokin. Badai sitokin menyebabkan apoptosis sel epitel dan sel endotel, serta kebocoran dari pembuluh darah yang pada akhirnya dapat menyebabkan kematian.<sup>25</sup>

### **II.2.3 Peran CRP pada COVID-19**

Sekitar 20% pasien terinfeksi SARS-CoV-2 berpotensi untuk berkembang menjadi kondisi yang mengancam nyawa dimana melibatkan proses peradangan akut, badai sitokin, syok sepsis, gangguan koagulasi, asidosis metabolik, hipoksia, dan kegagalan banyak organ. Pemeriksaan darah sebagai suatu penanda yang konsisten pada pasien yang terkena adalah jumlah sel darah putih normal hingga rendah dan peningkatan level IL-6 yang di antara banyak aktivitas, memberi sinyal pada hati untuk meningkatkan sintesis dan sekresi CRP.<sup>19</sup>

Langkah penting dalam infeksi SARS-CoV-2 adalah pengikatan protein S virus ke reseptornya ACE-2. Virus yang terikat dengan reseptor ACE-2 masuk ke dalam sel melalui proses endositosis. Awalnya, ACE-2

memainkan peran protektif terhadap efek berbahaya dari *angiotensin II* (Ang II) yaitu inflamasi, fibrosis, stres oksidatif dan vasokonstriksi dengan mengubah Ang II menjadi Ang 1-7.<sup>26</sup> Proses berikatannya SARS-CoV-2 dengan reseptor ACE-2 ini mengarah pada fungsi Ang II yang berlebihan karena penurunan konversi Ang II menjadi Ang 1-7, sehingga menyebabkan efek inflamasi dan peningkatan drastis terhadap produksi sitokin. Di bawah mekanisme ini SARS - CoV - 2 dapat mendorong produksi CRP yang dimediasi oleh peningkatan aktivitas Ang II.<sup>26</sup>

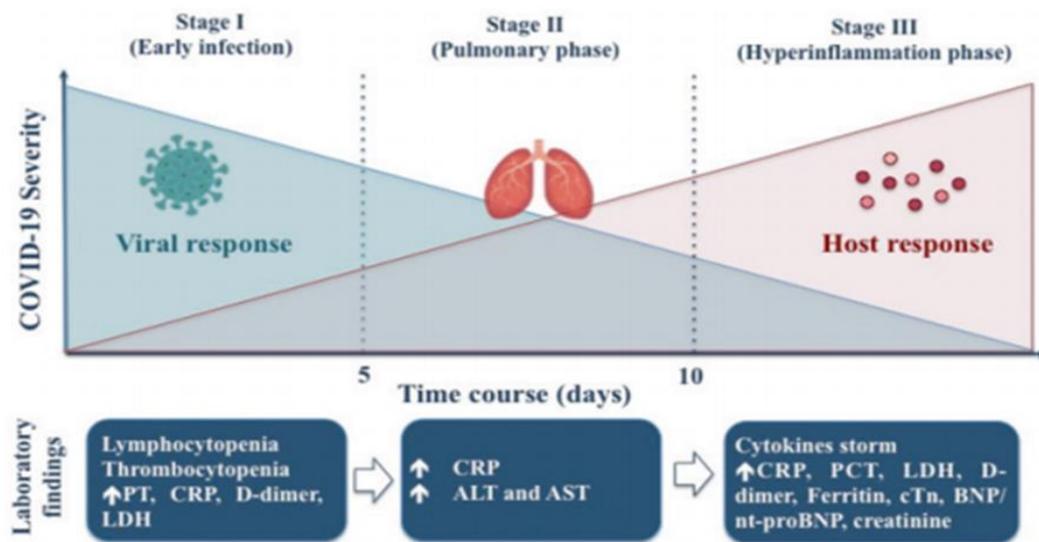
*C-reactive protein* adalah penanda diagnostik yang banyak digunakan terutama digunakan untuk menilai peradangan yang sedang berlangsung. CRP merupakan protein kunci dari respons fase akut yang muncul dalam darah dalam 6-10 jam setelah terjadinya kerusakan jaringan, memiliki waktu paruh plasma 19 jam, dan diproduksi tanpa respons memori. Meskipun kemunculannya dalam darah dikaitkan dengan respon inflamasi yang berkelanjutan, CRP tidak secara selektif terakumulasi ke dalam jaringan atau organ apa pun bahkan pada pasien yang diketahui mengalami peradangan yang berat dan berkelanjutan.<sup>27</sup>

Kadar CRP berkorelasi dengan derajat inflamasi, dan tingkat konsentrasinya tidak dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti usia, jenis kelamin, dan kondisi fisik. Meningkatnya CRP dapat mengaktifkan komplemen dan meningkatkan fagositosis, sehingga membersihkan mikroorganisme patogen yang menyerang tubuh. Kadar CRP dapat digunakan untuk diagnosis dini penyakit pneumonia, dan pasien dengan pneumonia berat memiliki kadar CRP

yang tinggi. Ini merupakan indeks yang penting dalam melakukan diagnosis dan penilaian penyakit paru yang menular dan dalam kondisi yang berat.<sup>27</sup>

Menurut tingkat keparahan penyakit, perjalanan klinis COVID-19 dapat diklasifikasikan menjadi tiga tahap, yaitu pertama infeksi dini, kemudian kedua fase paru, dan ketiga adalah fase hiperinflamasi, yang mana masing-masing ditandai dengan perubahan biokimia yang spesifik.<sup>1</sup> Tahap pertama terjadi pada saat infiltrasi virus di parenkim paru, di mana SARS-CoV-2 mempengaruhi sel epitel bronkial bersilia melalui interaksi dengan ACE-2. Pada tahap ini, sebagian besar pasien menunjukkan gejala yang tidak spesifik, seperti batuk kering dan demam, terkait dengan respons inflamasi awal terhadap imunitas bawaan, terutama monosit dan makrofag. Limfositopenia merupakan ciri khas dari tahap ini.<sup>1</sup>

Tahap kedua atau fase paru ditandai dengan penyakit paru (pneumonia virus), yang berhubungan dengan peradangan terlokalisasi di dalam paru-paru. Karakteristik biokimia termasuk limfopenia dan peningkatan enzim transaminase serta biomarker inflamasi sistemik, seperti CRP. Di tahap ini, kebanyakan pasien membutuhkan rawat inap.<sup>1</sup> Tahap ketiga dari perjalanan COVID-19 adalah yang paling parah, ditandai dengan peradangan sistemik, atau badai sitokin. Beberapa biomarker inflamasi meningkat secara signifikan. Selain itu, sebagian besar pasien mengalami gangguan jantung dan ginjal, yang dapat dideteksi dengan pemeriksaan beberapa biomarker yang berhubungan.<sup>1</sup>



Gambar 2.3 Perkembangan penyakit dan temuan laboratorium utama<sup>1</sup>

Studi dari Wang melaporkan peningkatan kadar CRP secara signifikan pada tahap awal penyakit COVID-19, dengan hasil peningkatan kadar CRP berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit dan derajat kerusakan jaringan paru yang diukur menggunakan pemeriksaan CT scan. Kadar CRP yang dengan cepat kembali ke nilai normal adalah gambaran dari kerusakan jaringan yang mungkin terjadi dimana memberikan respons yang baik terhadap pengobatan. Pada tahap awal COVID-19, kadar CRP berkorelasi positif dengan lesi di paru-paru. Kadar CRP dapat menggambarkan tingkat keparahan penyakit dan harus digunakan sebagai indikator kunci untuk monitor terhadap perjalanan penyakit.<sup>27</sup>

Penelitian dari Matsumoto juga menunjukkan terjadi peningkatan kadar CRP pada pneumonia berat. Penelitian ini menunjukkan bahwa kadar CRP dan

diameter lesi paru semakin bertambah seiring dengan perkembangan penyakit. Kadar CRP berkorelasi positif dengan lesi paru dan tingkat keparahan penyakit. Ini menunjukkan bahwa pada tahap awal COVID-19, kadar CRP bisa memberikan kita gambaran lesi paru dan menunjukkan tingkat keparahan penyakit tersebut.<sup>28</sup>

#### **II.2.4 Peran Ferritin pada COVID-19**

Konsentrasi ferritin serum telah terbukti menggambarkan status simpanan zat besi pada individu sehat, dimana konsentrasi ferritin yang rendah menunjukkan defisiensi zat besi, sementara konsentrasi meningkat menunjukkan kelebihan zat besi. Oleh karena itu, serum ferritin digunakan sebagai penanda klinis untuk menilai kondisi kekurangan atau kelebihan penyimpanan zat besi. Namun, ferritin juga merupakan suatu protein fase akut yang konsentrasinya meningkat baik pada proses inflamasi yang bersifat infeksius maupun non-infeksi. Dengan demikian, penilaian status besi seseorang berdasarkan konsentrasi ferritin sangat terpengaruh dan terganggu dimana terjadi suatu peradangan.<sup>26</sup> Ferritin tidak hanya sebagai penanda inflamasi tetapi juga aktif dalam menginduksi "badai sitokin" melalui mekanisme umpan balik yang kompleks antara ferritin dan sitokin dalam kontrol mediator pro-inflamasi dan anti-inflamasi.<sup>29</sup>

Kemampuan ferritin untuk mengikat dan menyimpan zat besi dikaitkan dengan sistem imun dan respon inflamasi. SARS-CoV-2 berinteraksi langsung dengan heme dari hemoglobin, sehingga menghasilkan peningkatan kadar heme bersama dengan ion Fe<sup>2+</sup>. Besi menyebabkan efek destruktif karena

peradangan dan ferroptosis, yang memicu produksi ferritin untuk berikatan dengan besi bebas sebagai mekanisme perlindungan untuk mengurangi kerusakan jaringan.<sup>30</sup> Oleh karena itu, untuk penilaian status besi digunakan biomarker tambahan berupa saturasi transferin yang juga terpengaruh oleh respon inflamasi, tetapi pada tingkatan yang lebih rendah dibandingkan dengan ferritin serum. Dalam beberapa penelitian, karakteristik biomarker inflamasi pasien dengan infeksi SARS-CoV-2 yang dikonfirmasi laboratorium telah dijelaskan dan dari biomarker yang dilaporkan, serum ferritin tampaknya relevan untuk menilai tingkat keparahan penyakit dan menilai prognosis pasien.<sup>26</sup> Beberapa studi klinis menunjukkan relevansi besi yang berkaitan dengan serum ferritin dalam perkembangan ARDS, dimana kelebihan besi dapat mendorong terjadinya ferroptosis yang akan memperburuk cedera paru yang telah terjadi akibat infeksi sebelumnya. Ferroptosis menyebabkan cedera kapiler alveolar difus dan ditandai dengan hipoksemia refrakter dan infiltrasi paru.<sup>31</sup>

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ferritin meningkat secara signifikan pada pasien COVID-19 yang berat. Ferritin adalah mediator kunci dalam disregulasi imun, terutama pada hiperferritinemia ekstrim, melalui efek immunosupresif dan pro-inflamasinya yang berkontribusi terhadap badai sitokin.<sup>30</sup> Mekanisme antara hiperferritinemia dan keparahan penyakit pada pasien dengan COVID-19 masih belum dapat dijelaskan sepenuhnya. Ada beberapa kemungkinan untuk menjelaskan fenomena ini, pertama adalah sitokin proinflamasi seperti IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , dan IL-6 dapat meningkatkan sintesis ferritin, dengan pertimbangan bahwa produksi sitokin proinflamasi

yang diinduksi SARS-CoV-2 (yaitu, IL-6, TNF- $\alpha$ ), yang diketahui meningkat dalam COVID-19. Kedua, kerusakan sel akibat peradangan dapat meningkatkan kebocoran ferritin intraseluler, sehingga meningkatkan serum ferritin. Kemudian yang ketiga, pada kondisi asidosis, terjadi peningkatan produksi ROS yang mungkin dapat melepaskan besi dari ferritin, sehingga terjadi peningkatan serum ferritin.<sup>6</sup>

Dalam suatu analisa, pertama-tama dilakukan evaluasi kadar ferritin serum pada COVID-19, yang secara signifikan meningkat selama infeksi pada fase kritis. Fungsi dari ferritin selain mengikat dan menyimpan besi adalah berhubungan dengan respon imun dan inflamasi. Peningkatan ferritin terjadi selain karena suatu infeksi bakteri dan atau virus, yaitu terjadi akibat *hemochromatosis* dan transfusi jangka panjang. Saat terjadi infeksi bakteri dan atau virus, peningkatan serum ferritin terjadi berhubungan dengan pelepasan zat besi di sistem retikuloendotelial, penurunan kemampuan pengangkutan ferritin di hati dan limpa, dan peningkatan sintesis serta terjadinya pelepasan ferritin intraseluler.<sup>32</sup>

Terdapat bukti yang menunjukkan bahwa ferritin yang bersirkulasi tinggi mungkin tidak hanya menunjukkan respons fase akut tetapi mungkin juga penting untuk menunjukkan adanya peradangan. Meskipun sumber serum ferritin yang bersirkulasi selama kondisi inflamasi masih belum pasti, suatu percobaan in vitro memberikan gambaran kemungkinan ferritin disekresikan melalui sel hepatosit dan oleh makrofag melalui jalur nonkonvensional.<sup>33</sup> Suatu studi kohort dari 39 pasien COVID-19 menunjukkan kadar serum ferritin yang secara signifikan berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit. Sifat utama

lain dari serum ferritin, selain sekresi aktif selama respon inflamasi, adalah kematian sel hati. Setelah terjadi pelepasan, serum ferritin kehilangan sebagian dari kandungan besi, sehingga menghasilkan kadar besi bebas yang sangat tinggi. Kelebihan zat besi bebas yang terdeteksi selama kondisi inflamasi yang berat juga dapat memperburuk reaksi inflamasi yang sedang berlangsung. Selain itu, yang masih menjadi perdebatan adalah bahwa virus COVID-19 dapat menunjukkan efek meniru hepsidin, yang dapat menyebabkan peningkatan kadar ferritin terlepas dari respons inflamasi dan meningkatkan risiko koagulopati.<sup>33</sup>

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pasien dengan infeksi bakteri memiliki kadar ferritin yang lebih tinggi dibandingkan dengan infeksi virus. Selain itu, peningkatan kadar ferritin serum memprediksi yang kondisi yang buruk pada pasien rawat inap dengan infeksi influenza. Dalam penelitian pada pasien COVID-19 dengan kondisi yang berat dan sangat berat keduanya menunjukkan peningkatan kadar ferritin serum, tetapi ferritin serum pada COVID-19 dengan kondisi yang sangat berat secara signifikan lebih tinggi dibandingkan pada COVID-19 dengan kondisi yang berat.<sup>32</sup>

### **II.3 TINGKAT KEPARAHAN**

Manifestasi klinis dari COVID-19 sangat bervariasi, mulai dari gejala ringan dengan gangguan pernafasan yang bersifat sembuh dengan sendirinya (81%), tetapi sebagian kecil pasien yang mengalami penurunan sistem imun seperti pada lanjut usia atau pasien yang memiliki komorbid, sehingga dapat mengalami pneumonia berat yang progresif, kegagalan multiorgan, hingga

kematian.<sup>34</sup> Pasien dikategorikan menjadi beberapa tingkat keparahan penyakit yaitu ringan, sedang, berat dan kritis berdasarkan kriteria yang ditunjukkan pada tabel dibawah ini :<sup>35</sup>

Tabel 2.1. Tingkat keparahan pada COVID-19 <sup>35</sup>

Kategori Klinis	Definisi
Ringan	Gejala ringan dan normal atau gambaran tanpa pneumonia pada pemeriksaan radiologi
Sedang	Gejala pernafasan dan demam, dengan bukti gambaran pneumonia pada pemeriksaan radiologi
Berat	Sesak napas, frekuensi pernapasan $\geq 30$ / menit, saturasi oksigen darah $\leq 93\%$ , rasio PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> <300, dan / atau infiltrat paru > 50% per lapang
Sangat Berat/ Kritis	paru dalam waktu 24–48 jam Gagal napas dan memerlukan ventilasi mekanis, syok septik, dan / atau disfungsi / kegagalan multi organ dan memerlukan pemantauan dan perawatan ICU

## II.4 MANAJEMEN COVID-19

Pasien COVID-19 ringan dapat melakukan isolasi mandiri selama maksimal 10 hari semenjak munculnya gejala ditambah tiga hari bebas tanda-

tanda demam dan gangguan pernapasan. Jika gejala lebih dari 10 hari, maka isolasi dilanjutkan hingga gejala hilang ditambah dengan 3 hari bebas gejala. Tatalaksana farmakologis yang diberikan berupa vitamin C, vitamin D, antivirus, dan obat simtomatik. Antivirus pilihan buat COVID-19 ringan adalah favipiravir *loading dose* 1600 mg/12jam/oral hari pertama serta selanjutnya 600 mg/12 jam hari ke 2 sampai hari kelima.<sup>15</sup>

Pada COVID-19 sedang memerlukan perawatan di rumah sakit yang memiliki ruang perawatan COVID-19. Dimana pasien memerlukan istirahat total, asupan kalori adekuat, kontrol elektrolit, status hidrasi/terapi cairan, dan oksigen. Antivirus pilihan buat COVID-19 sedang ialah favipiravir *loading dose* 1600 mg/12jam/oral hari pertama dan selanjutnya 600 mg/12 jam hari kedua sampai hari kelima atau remdesivir 200 mg/hari/ intravena hari pertama dilanjutkan 100 mg/hari/intravena hari kedua hingga 5-10 hari.<sup>15</sup>

Sedangkan pada pasien berat atau kritis membutuhkan monitoring tanda vital serta keadaan kritis seperti gagal napas yang memerlukan ventilasi mekanik, syok atau kegagalan multiorgan yg membutuhkan unit perawatan intensif. Antivirus yang diberikan adalah favipiravir atau remdesivir dengan dosis yang sama. Bila terdapat kondisi sepsis yang diduga kuat oleh karena ko-infeksi bakteri, pemilihan antibiotik disesuaikan dengan kondisi klinis, fokus infeksi dan faktor risiko yang ada pada pasien.<sup>15</sup>

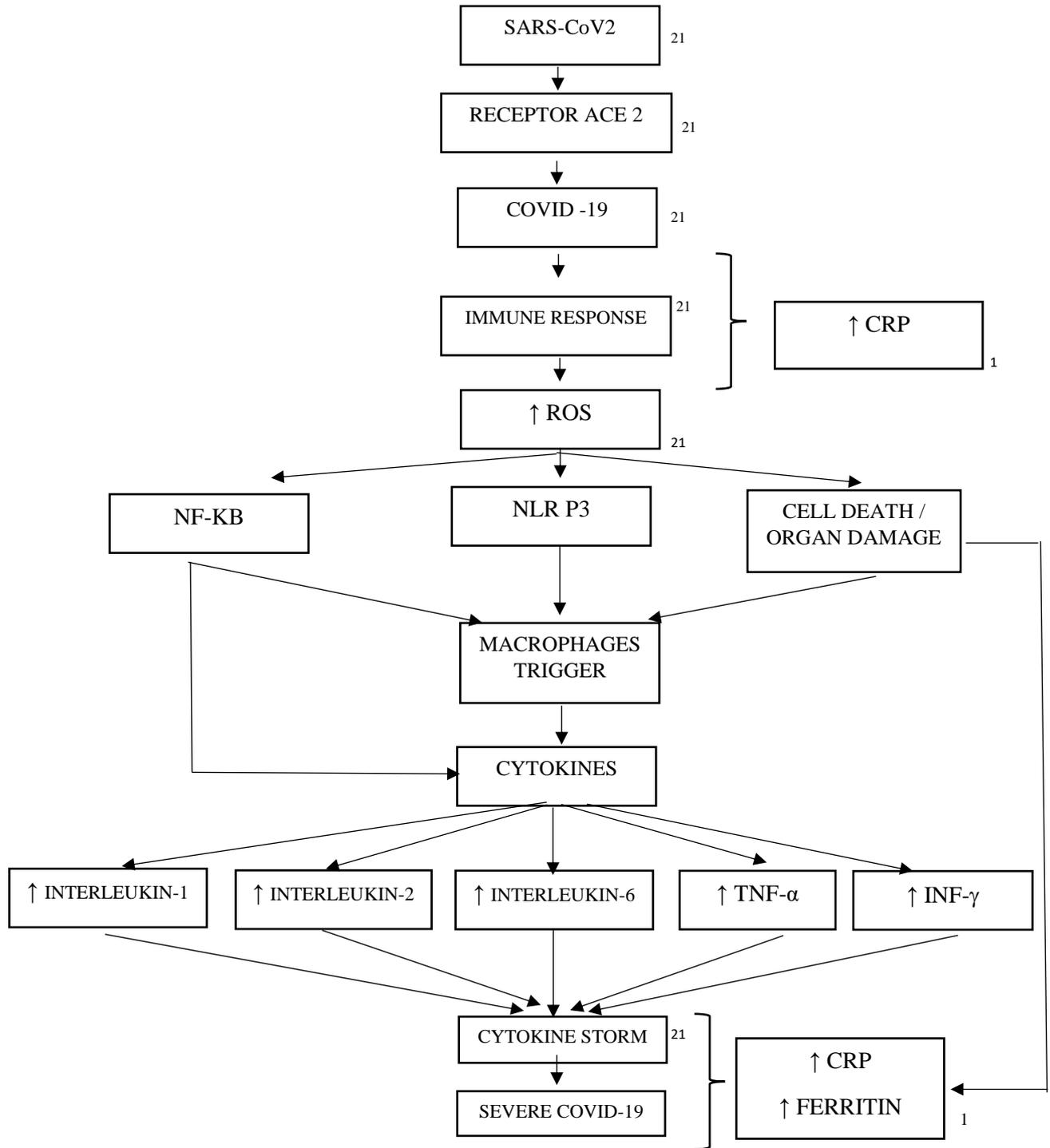
Terapi oksigen diberikan jika ditemukan  $SpO_2 < 93\%$  dengan udara bebas menggunakan nasal kanul, *non-rebreathing mask* (NRM), *high flow nasal cannula* (HFNC) atau *non-invasive mechanical ventilation* (NIV). Pemberian deksametason dengan dosis 6 mg/24 jam selama 10 hari atau

kortikosteroid lain yang setara seperti metilprednisolon 32 mg, atau hidrokortison 160 mg pada kasus berat yang mendapat terapi oksigen atau kasus berat dengan ventilator. Pertimbangan pemberian terapi tambahan seperti antikoagulan, anti IL-6 (tocilizumab), *plasma konvalesen*, *Intravenous Immunoglobulin* (IVIG) dan lain-lain disesuaikan dengan kondisi klinis pasien.<sup>15</sup>

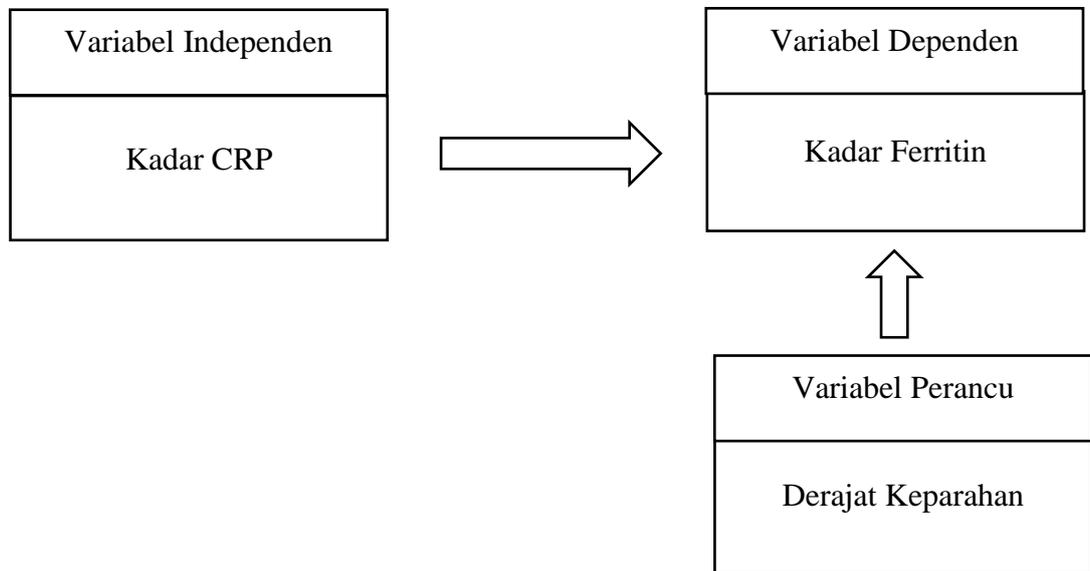
# BAB III

## KERANGKA TEORI

### III.1 KERANGKA TEORI



### III.2 KERANGKA KONSEP



### III.3 VARIABEL PENELITIAN

Variabel bebas	: Kadar CRP
Variabel tergantung	: Kadar Ferritin
Variabel perancu	: Derajat Keparahan

### III.4 HIPOTESIS PENELITIAN

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah:

1. Terdapat korelasi antara kadar CRP dan kadar Ferritin pada COVID-19 derajat sedang.
2. Terdapat korelasi antara kadar CRP dan kadar Ferritin pada COVID-19 derajat berat.
3. Terdapat korelasi antara kadar CRP dan kadar Ferritin pada COVID-19 derajat sangat berat.